

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diphereline 3,75 mg, toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks annus (viaal) toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulbrit sisaldab 3,75 mg triptoreliini.

INN. *Triptorelinum*

Abiainete täielik loetelu, vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lokaalselt levinud või metastaseerunud eesnäärmevähi ravi.

Lokaalse või lokaalselt levinud kõrge riskiga eesnäärmevähi ravi kombinatsioonis radioteraapiaga. Vt lõik 5.1.

Märkus. Ravitoime on efektiivsem, kui patsient pole eelnevalt hormoonravi saanud.

Genitaalne ja ekstragenitaalne endometrioos (I kuni IV staadium)

Märkus. Ravi ei tohi kesta kauem kui 6 kuud (vt. lõik 4.8). Teistkordset ravikuuri triptoreliini või mõne muu GnRH analoogiga ei soovitata.

Emaka müoomide ravi enne müomektoomiat või kui kirurgiline ravi ei ole võimalik:

Märkus. Ravi kestus tohib olla kuni 3 kuud.

Naiste viljatus - ovulatsiooni indutseerimine kombinatsioonis teiste gonadotropiinidega (hMG, FSH, hCG), millele järgneb kunstliku viljastamise protseduur ja embrüo ülekanne.

Varane puberteet (alla 8-aastased tüdrukud ja alla 10-aastased poisid).

Rinnavähk:

Adjuvantravina kombinatsioonis tamoksifeeni või aromataasi inhibiitoriga hormoonsõltuva varases staadiumis rinnavähiga naistel, kellel on suur retsidiivide risk ja tõendatud premenopaus pärast keemiaravi lõpetamist (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Lokaalselt levinud eesnäärmevähi raviks monoteraapiana või adjuvantravina radioteraapia korral.

Metastaseerunud eesnäärmevähi ravi. Kasutusel on 2 raviskeemi:

1. 0,1 mg Diphereline'i 1 nahaalune süste päevas 7 päeva jooksul, seejärel 3,75 mg Diphereline 'i 1 lihasesisene süste 8.-ndal päeval, mida korratakse iga 28 päeva järel (1 kord 4 nädala jooksul).
2. 3,75 mg Diphreline'i 1 lihasesisene süste iga 4 nädala järel.

Ravi kestus:

Kasutamisel kõrge riskiga lokaalse või lokaalselt levinud eesnäärmevähi radioteraapiaga samaaegselt või radioteraapia järgseks raviks, on kliinilised andmed näidanud, et radioteraapia, millele järgneb pikaajaline androgeene pärssiv ravi on eelistatud radioteraapiale, millele järgneb lühiajaline androgeene pärssiv ravi. Vt lõik 5.1.

Soovitatud androgeene pärssiva ravi kestus kliiniliste suuniste järgi kõrge riskiga lokaalse või lokaalselt levinud eesnäärmevähiga radioteraapiat saavatele patsientidele on 2 kuni 3 aastat.

Ravi triptoreliiniga tuleb jätkata metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähiga patsientidel, kes on kirurgiliselt kastrereimata, keda ravitakse triptoreliiniga ja kellele sobib ravi androgeeni biosünteesi inhibiitoritega.

Varane puberteet (tüdrukutel enne 8-ndat eluaastat ja poistel enne 10-ndat eluaastat).

Laste ravi triptoreliiniga peab kogu ravi jooksul olema laste endokrinoloogi, lastearsti või varase puberteedi ravimise kogemustega endokrinoloogi kontrolli all.

Lastele kehakaaluga üle 30 kg: 3,75 mg Diphereline'i 1 lihasesisene süste iga 28 päeva järel.

Lastele kehakaaluga 20 kuni 30 kg: 2/3 Diphereline 3,75 mg-st manustada lihasesiseselt iga 28 päeva järel, s.t. manustada kaks kolmandikku (mahuliselt) valmissegatud suspensioonist.

Lastele kehakaaluga alla 20 kg: 0,5 Diphereline 3,75 mg - st manustada pool (mahuliselt) valmissegatud suspensioonist lihasesiseselt iga 28 päeva järel.

Endometriosis. Ainult lihasesisene manustamisviis, vastavalt pakendis olevale kasutusjuhendile ei tohi viaali toimeaine lahustamiseks pöörata ega raputada, kuna mikrosfäärid võivad laguneda ja kummikorgi sisse jääda, põhjustades toimeaine kadusid.

Ravi tuleb alustada menstruaaltsükli esimese viie päeva jooksul.

Süstete sagedus: 3,75 mg Diphereline'i süste iga 4 nädala järel.

Ravi kestus: sõltub endometriosisi raskusastmest ja funktsionaalsest ja anatoomilisest kliinilisest väljendusest.

Tavaliselt on ravikuur 4 kuni maksimaalselt 6 kuud. Ravi jätkamine või kordamine triptoreliini või teiste GnRH analoogidega ei ole lubatud.

Emaka müoomide ravi enne müomektoomiat või kui kirurgiline ravi ei ole võimalik. Manustada ainult lihasesiseselt. Ravi tuleb alustada menstruaaltsükli esimese viie päeva jooksul. Süstete sagedus: 3,75 mg Diphereline'i süste iga 4 nädala jooksul.

Ravi kestuseks soovitatakse 3 kuud patsientidele, kellel on järgnevalt plaanis müomektoomia ja 6 kuud patsientidele, kellel kirurgiline operatsioon ei ole võimalik.

Ovulatsiooni indutseerimine kombinatsioonis teiste gonadotropiinidega, millele järgneb kunstliku viljastamise protseduur ja embrüo ülekanne: Tavaline annustamisskeem: Diphereline 3,75 mg 1 süste lihasesse menstruaaltsükli teisel päeval. Kombineerimine gonadotropiinidega peab toimuma pärast hüpofüüsi desensibiliseerimist (plasma östrogeenide sisaldus väiksem kui 50 pg/ml), tavaliselt 15 päeva pärast Diphereline'i manustamist.

Manustamisviis

NB! On väga oluline, et prolongeeritud toimega lihasesisene süste tehakse täpselt vastavuses instruksiooniga. Kõikidest juhtudest, kus ravimit manustab mitte arst ise ja ravimi mittetäieliku manustamise tõttu on jäänud osa ravimist viaali, tuleb kindlasti teatada raviarstile.

Homogeenne piimjas süstesuspensioon tuleb segada õrnalt loksutades.

Järgnevaid ja patsiendi infolehes kirjeldatud lahustamise juhiseid tuleb täpselt järgida.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Järelejäänud suspensioon tuleb hävitada.

Kasutatud nõelad tuleb ära visata koos karbiga.

Pulber lahustada 2 ml-s mannitooli lahuses. Kasutades üht nõeladest, tõmmata kogu lahusti süstlasse ja kanda lahusti pulbrit sisaldavasse viaali. Loksutada viaali õrnalt kuni pulber on täielikult lahustunud ja muutunud homogeenseks piimjaks suspensiooniks. Saadud suspensioon tõmmata tagasi süstlasse. Vahetada nõel ja süstida suspensioon viivitamatult.

Rinnavähk.

Üks lihasesisene süste iga 4 nädala järel, kombinatsioonis tamoksifeeni või aromataasi inhibiitoriga. Ravi triptoreliiniga tuleb alustada pärast keemiaravi lõppu, kui premenopaus on kinnitatud (vt lõik 4.4).

Ravi triptoreliiniga tuleb alustada vähemalt 6...8 nädalat enne aromataasi inhibiitoriga ravi alustamist. Enne aromataasi inhibiitoriga ravi alustamist on vaja manustada minimaalselt 2 triptoreliini süstet (süstete vahe 4 nädalat).

Vältimaks tagasilöögina tekkivat tsirkuleerivate östrogeenide taseme suurenemist premenopausis naistel, ei tohi aromataasi inhibiitori ravi ajal ravi triptoreliiniga katkestada.

Adjuvantravi soovitatav kestus kombinatsioonis muu hormoonraviga on kuni 5 aastat.

Kuna Diphereline PR 3,75 mg on mikroosakeste suspensioon, tuleb rangelt vältida ravimi tahtmatut veresoonde süstimist.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus GnRH (gonadotropiini vabastajahormoon), tema analoogide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes või mõne muu ravimi koostisaine suhtes (vt lõik 4.8). Rasedus ja imetamine.

Triptoreliini ei kasutata eesnäärmevähi puhul patsientidel, kellel on sedastatud spinaalkompressioon või spinaalsed metastaasid.

Rinnavähi korral premenopausis naistel: aromataasi inhibiitori ravi alustamine on vastunäidustatud enne, kui on tagatud piisav munasarjade supressioon triptoreliiniga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldised

Täiskasvanutel võib GnRH analoogide pikaajaline kasutamine põhjustada luukoe kadu ja suurendada osteoporoosi riski. Esialgsed andmed näitavad, et meestel, kellel kasutatakse GnRH agoniste kombinatsioonis bisfosfonaadiga, võib väheneda luuhõrenemine. Ettevaatlikkusega tuleb kasutada triptoreliini patsientidel, kellel lisanduvad osteoporoosi riski suurendavad faktorid (krooniline alkoholi tarbimine, suitsetamine, pikaajaline ravi ainetega, mis soodustavad luuhõrenemist, nagu krambivastased ained või kortikoidid, osteoporoos perekonna anamneesis, alatoitumus).

Enne ravi alustamist triptoreliiniga peab olema kindel, et patsient ei ole rase.

Harva võib ravi GnRH analoogidega paljastada seniavastamata gonadotroopse ajuripatsi adenoomi. Neil patsientidel võib tekkida ajurabandus, mida iseloomustab äkiline peavalu, oksendamine, nägemishäired ja oftalmopleegia.

Patsientidel, keda ravitakse GnRH analoogidega nagu triptoreliin, on suurenenud risk depressiooni tekkeks, mis võib olla tõsine. Patsiente tuleb sellest ohust teavitada ja neid vastavalt ravida, kui depressiooni sümptomid peaksid ilmema. Teadaoleva depressiooniga patsiente tuleb ravi kestel pidevalt jälgida.

Triptoreliini tuleb diagnoositud luuainevahetushaigusega naistel kasutada ettevaatusega.

Antihüpertensiivset ravi saavatel patsientidel võib osutada vajalikuks annuste kohandamine.

Eesnäärmevähk:

Triptoreliin, nagu ka teised GnRH analoogid, kutsuvad algul esile mööduva seerumi testosterooni taseme tõusu ja võimaliku eesnäärme vähiga seotud sümptomite halvenemise ravi esimeste nädalate jooksul.

Et esmast testosterooni taseme tõusu vähendada ja leevendada sümptomite halvenemist, võib ravi algul kaaluda anti-androgeeni kasutamist.

Vähesel arvul patsientidel võivad ajutiselt halveneda eesnäärme vähiga seotud sümptomid nagu kasvaja ägenemine ja vähiga seotud valu ajutine tugevnemine (metastaatiline valu), mida saab sümptomaatiliselt leevendada.

Nagu ka teiste GnRH agonistide puhul, on triptoreliini kasutamise puhul esinenud üksikuid seljaaju kompressiooni juhte või kuseteede obstruktsiooni. Seljaaju kompressiooni või neerukahjustuse tekkimisel, tuleb kasutada standardseid ravivõtteid ja äärmuslikel juhtudel kaaluda kohest orhidektoomiat (kirurgiline kastratsioon).

Esimeste nädalate jooksul jälgida pidevalt lülisamba metastaasidega patsiente, kuna neil on suurenenud seljaaju kompressiooni risk.

Kusetrakti obstruktsiooniga või selle riskiga patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Pärast kirurgilist kastratsiooni ei mõjuta triptoreliin edasist vere testosterooni taseme langust.

Pikaajaline androgeenide puudus bilateraalse orhidektoomia või GnRH analoogide manustamise tagajärjel seostub luutiheduse vähenemise riskiga. See võib viia osteoporoosi tekkeni ning suureneb luumurdude risk.

Pikaajaline androgeene pärssiv ravi võib pikendada QT intervalli. Enne ravi alustamist Diphereline 3,75 mg-ga, peaksid arstid kaaluma, kas ravi kasutegur kaalub üle võimalikke riske patsientide jaoks, kellel on pärilik pika QT sündroom (vt lõik 4.5) või keda ravitakse samaaegselt ravimitega, mis võivad pikendada QT intervalli, kaasaarvatud *torsade de pointes'i* võimendamine.

Lisaks on epidemioloogilisi andmeid, et androgeene pärssiva ravi jooksul võib patsientidel suurened a metaboolsete häirete (näiteks glükoositalumatus) ja kardiovaskulaarsete haiguste risk.

Andmed ei ole kinnitanud seost GnRH analoogidega ravi ja kardiovaskulaarsetesse haigustesse suremuse vahel. Metaboolsete häirete või kardiovaskulaarse riskiga patsientide puhul tuleb ravi alustamist GnRH analoogidega ettevaatlikult kaaluda ja neid patsiente ravi ajal pidevalt jälgida.

Triptoreliini manustamine raviannustes põhjustab gonadotropiini sekretsiooni pärssimist.

Normaalne funktsioon taastub tavaliselt pärast ravi lõppu. Seetõttu on diagnostilised testid GnRH analoogide ravi ajal ja pärast ravi lõppu eksitavad.

Naistel

GnRH agonistide kasutamine võib põhjustada luuhõrenemist keskmiselt 1% võrra kuus 6 kuud kestva ravi jooksul. Iga 10%-line luutiheduse langus on seotud kahe- kuni kolmekordse luumurdude riski tõusuga.

Olemasolevate andmete põhjal võib väita, et enamikul naistel toimub luutiheduse taastumine pärast ravi lõppemist.

Spetsiifilisi andmeid patsientide osteoporoosi või osteoporoosi riskifaktorite kohta pole (näiteks krooniline alkoholi tarvitamine, suitsetamine, pikaajaline ravi ainetega, mis soodustavad luuhõrenemist, nagu krambivastased ained või kortikoidid, osteoporoos perekonna anamneesis, alatoitumus, näiteks *anorexia nervosa*).

Kuna on tõenäoline, et luuhõrenemine on neile patsientidele kahjulik, peab ravi triptoreliiniga määrama individuaalselt ja ravi alustama ainult siis, kui eeldatav kasu kaalub üle võimalikud riskid. Peab arvestama ka lisameetmetega, et võidelda luuhõrenemise vastu.

Emaka müoomid ja endometriosis

Soovitatud annuses kasutamisel kutsub triptoreliin esile pideva hüpogonadotroopse amenorröa. Kui verejooks emakast tekib pärast esimest ravikuud, tuleb kontrollida plasma östradiolide taset ja kui see on alla 50 pg/ml-s, tuleb otsida kaasnevaid orgaanilisi koldeid.

Pärast ravi lõpetamist taastub munasarjade funktsioon ja ovulatsiooni on oodata tavaliselt 2 kuud pärast viimast süstet. Tavaliselt järgneb sellele menstruatsioon ligikaudu 2 nädala pärast. Mittehormonaalne kontratseptsioon on vajalik kogu ravi ajal kuni 1 kuu pärast viimast süstet.

Kuna menstruatsioon peab triptoreliinravi ajal lõppema, tuleb patsienti instrueerida, et menstruatsiooni jätkumise korral teavitaks ta sellest kohe oma arsti. Emaka müoomide ravi korral

triptoreliiniga soovitatakse regulaarselt määrata müoomide suurust. Submukoosete müoomidega patsientidel on ravi ajal GnRH analoogidega andmeid verejooksude kohta. Tavaliselt on verejooksud esinenud 6 kuni 10 nädalat pärast ravi alustamist.

Naiste viljatus

Vähestel polütsüstiliste munasarjade sündroomiga patsientidel võib GnRH analoogi ja gonadotropiini manustamisel märkimisväärselt suurene da folliikulite hulk.

Munasarjade reaktsioon triptoreliinile on individuaalne, samuti võib see erineda mõnevõrra ka ühel ja samal patsiendil erinevate tsüklite ajal.

Ovulatsiooni induktsiooni tuleb teostada range arstliku järelvalve all regulaarse bioloogilise ja kliinilise monitooringuga.

Juhul, kui munasarjade reaktsioon on ülemäärane, mis on tingitud triptoreliini ja gonadotropiinide kasutamisest, on soovitatav katkestada tsükli stimuleerimine gonadotropiini manustamise lõpetamisega.

Neeru - või maksakahjustusega patsientidel on triptoreliini keskmine poolväärtusaeg 7 kuni 8 tundi võrreldes 3 kuni 5 tunniga tervetel täiskasvanutel. Vaatamata pikenenud ajale ei ole tõenäoline, et triptoreliin on veres embrüo ülekande ajal.

Rinnavähk:

Piisava munasarjade supressiooni tagamiseks premenopausis naistel peab ravi triptoreliiniga kestma vähemalt 6...8 nädalat enne aromataasi inhibiitoriga ravi alustamist ning igakuiseid triptoreliini süsteid tuleb ilma katkestamata teha vastavalt raviplaanile kogu aromataasi inhibiitoriga ravi vältel.

Rinnavähi diagnoosimise ajal premenopausis olevatel ja keemiaravi järgselt amenorröaga naistel võib esineda jätkuv östrogenide produktsioon munasarjadest ilma menstruaaltsioonita. Sõltumata menstruaaltsükli staatusest, tuleb premenopaus kinnitada kemoterapia järgselt ning enne triptoreliiniga ravi alustamist östradioli ja folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) kontsentratsioonide vastavusega veres vastava referentsnäitajaga premenopausis naistel, et vältida mittevajalikku ravi triptoreliiniga kemoterapiast põhjustatud menopausi korral. Pärast triptoreliiniga ravi alustamist on oluline kindlustada piisav munasarjade supressioon (gonadotropiini analoogi poolt indutseeritud menopaus) perioodilise tsirkuleeriva FSH ja östradioli mõõtmisega, juhul kui antud patsientide alarühma peetakse sobilikuks aromataasi inhibiitoriga raviks vastavalt kehtiva kliinilise praktika soovitudele.

Seepärast tuleb munasarjade supressioon madalate FSH ja östradioli kontsentratsioonidega veres kinnitada enne aromataasi inhibiitoriga ravi alustamist. Mõõtmisi tuleb korrata iga kolme kuu järel kogu triptoreliini ja aromataasi inhibiitoriga kombineeritud ravi vältel. See on vajalik, et vältida aromataasi inhibiitori poolt tagasilöögina tekitatud tsirkuleerivate östrogenide taseme suurenemist koos sellest tulenevate tagajärgedega rinnavähile. Märkus – tsirkuleerivad FSH tasemed on langenud, vastuseks gonadotropiini analoogi poolt indutseeritud munasarjade supressioonile (indutseeritud menopaus), erinevalt loomulikust menopausist, mil FSH tase on tõusnud.

Adjuvantravina triptoreliini kasutamine kombinatsioonis tamoksifeeni või aromataasi inhibiitoriga on seotud suure osteoporoosi riskiga. Osteoporoosist on teatatud sagedamini pärast triptoreliini kasutamist kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga kui kombinatsioonis tamoksifeeniga (39% vs 25%).

Enne ravi alustamist triptoreliiniga tuleb hinnata luukoe tihedust, eriti naistel, kellel on mitmeid osteoporoosi riskitegureid. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja alustada osteoporoosi ravi või selle ennetamist, kui see on asjakohane.

Endokriinravile reageeriva varases staadiumis rinnavähiga premenopausis naiste ravile triptoreliiniga koos tamoksifeeni või aromataasi inhibiitoriga peab eelnema hoolikas individuaalne kasulikkuse ja riskide hindamine.

Patsiendid, kes on katkestanud ravi triptoreliiniga, peavad katkestama ravi ka aromataasi inhibiitoritega 1 kuu jooksul pärast viimast triptoreliini manustamist (1 kuu ravimvorm).

Lihask-skeleti häirete (sealhulgas liigesevalu või lihas-skeleti valu) risk triptoreliini kasutamisel kombinatsioonis kas aromataasi inhibiitori või tamoksifeeniga on umbes 89% AI-ga ja umbes 76% tamoksifeeniga.

Hüpertensioon esines kõrvalnähtuna väga sageli, kui triptoreliini kombineeriti eksemestaani või tamoksifeeniga (vt lõik 4.8). Rinnavähiga premenopausis naistel, kes saavad triptoreliini kombinatsioonis eksemestaani või tamoksifeeniga, tuleb regulaarselt jälgida kardiovaskulaarseid riskitegureid ja vererõhku.

Hüperglükeemiat ja diabeeti esines kõrvalnähtuna sageli, kui triptoreliini kombineeriti eksemestaani või tamoksifeeniga (vt lõik 4.8). Rinnavähiga premenopausis naistel, kes saavad triptoreliini kombinatsioonis eksemestaani või tamoksifeeniga, tuleb regulaarselt jälgida diabeedi riskitegureid, mõõta regulaarselt veres glükoosisaldust ja alustada vajadusel sobivat diabeedivastast ravi vastavalt kehtivatele kohalikele ravijuhenditele.

Depressioon esines uuringute TEXT ja SOFT kõigis ravirühmades ligikaudu 50% patsientidest, keda raviti triptoreliiniga, mida kombineeriti tamoksifeeni või eksemestaaniga, kuid vähem kui 5% patsientidest oli raske depressioon (3...4. aste). Patsiente tuleb asjakohaselt teavitada ja sümptomite esinemisel ravida. Ravi ajal tuleb hoolikalt jälgida patsiente, kellel on teadaolev depressioon või kellel on seda varem esinenud.

Triptoreliini manustades tuleb samuti erilist tähelepanu pöörata eksemestaani ja tamoksifeeni ravimiteabes sisalduvale asjakohasele ohutusteabele.

Keemiaravi võib põhjustada ajutist amenorröad või püsivat munasarjafunktsiooni kadu sugunäärmete tsütotoksilise kahjustuse tõttu. Premenopausi säilitamine, mis järgneb pärast keemiaravi lõppu, tuleb kinnitada vastavalt ravijuhenditele östradiooli ja FSH sisaldusega veres premenopausis naiste referentsväärtuste vahemikus.

Varane puberteet

Progresseeruvate ajukasvajatega laste ravimisse tuleb suhtuda ettevaatlikult ja individuaalselt kaaluda kasu - riski vahekorda.

Tüdrukutel

Algne munasarjade stimulatsioon ja järgnev ravist põhjustatud östrogeenide ärajätusündroom võib esimesel ravikuul põhjustada tüdrukutel vähest või keskmist veritsust tupest.

Pärast ravi lõpetamist areneb välja puberteet.

Andmed tulevase viljakuse kohta on piiratud. Enamikel tüdrukutest algab regulaarne menstruatsioon keskmiselt aasta pärast ravi lõppu.

Tuleb välistada pseudo-varane puberteet (gonadaalne või neerupealiste kasvaja või hüperplaasia) ja gonadotropiin-sõltuv varane puberteet (testikulaarne toksikoos, pärilik Leydig'i raku hüperplaasia).

Tsentraalse varase puberteedi korral võib luutihedus ravi ajal GnRH analoogidega väheneda.

Ravi lõpetamisel luumassi lisandumine jätkub ja luumassi lõplik kogus hilises puberteedis ei ole ravist mõjustatud.

Pärast GnRH analoogidega ravi lõpetamist võib esineda reieluupea epifüüsi nihestust. Arvatakse, et östrogeeni madalad kontsentratsioonid ravi ajal GnRH analoogidega nõrgestavad epifüüsi plaati. Kasvukiiruse suurenemine pärast ravi lõpetamist vähendab epifüüsi nihestuse ulatust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ettevaatlikkusega tuleb suhtuda triptoreliini manustamisse koos ravimitega, mis mõjutavad ajuripatsi gonadotropiinide sekretsiooni. Sel juhul soovitatakse patsiendi hormonaalset seisundit jälgida.

Kuna androgeene pärssiv ravi võib pikendada QT intervalli, siis triptoreliini samaaegsesse kasutamisse koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT intervalli või ravimid, mis on võimelised indutseerima *torsade de pointes'i*, nagu IA klassi (nagu kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nagu amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid) arütmiaavastased ravimid, metadoon, moksifloksatsiin, antipsühhootilised ravimid jne, tuleb suhtuda ettevaatlikkusega (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Triptoreliini ei tohi kasutada raseduse ajal, kuna GnRH agonistide kasutamine on teoreetiliselt seotud abordi riski või loote anomaaliatega. Kliinilised andmed triptoreliini ja looteanomaaliatega või lootetoksilisuse seose kohta puuduvad. Mittehormonaalne kontratseptsioon on vajalik kogu ravi ajal kuni menstruatsiooni taastumiseni.

Imetamine

Triptoreliini ei soovitata kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Enne ravi alustamist fertiilses eas naistel, tuleb rasedus kindlalt välistada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid väljaselgitamaks triptoreliini mõju autojuhtimisele või masinate käsitsemisele ei ole läbi viidud.

Juhul, kui patsiendil tekib peapööritus, unisus või nägemishäired (võimalikud ravimist või haigusest põhjustatud kõrvaltoimed), on autojuhtimine ja masinate käsitsemine ravi ajal keelatud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliiniliste uuringute tulemused:

Üldine taluvus meestel:

Nagu ka ravi korral teiste GnRH analoogidega või pärast kirurgilist kastratsiooni, on kõige sagedasem kõrvaltoime seotud triptoreliini farmakoloogiliste omadustega nagu esialgne testosterooni taseme tõus, millele järgneb peaaegu täielik testosterooni sekretsiooni pärssimine.

Need kõrvaltoimed on kuumahood ja libiido langus.

Välja arvatud immunoallergilised (harva) ja süstekoha (< 5 %) reaktsioonid, on kõik kõrvaltoimed seotud testosterooni taseme muutustega.

Alljärgnevalt on loetletud kõrvaltoimed, millel on arvatav seos triptoreliiniga.

Enamik neist on teada kui biokeemilise või kirurgilise kastratsiooni-järgsed kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimete klassifikatsioon esinemissageduse järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata sagedus.

<i>Väga sage</i>	<i>Sage</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Harv</i>	<i>Turuletulekujärgsed andmed</i>
$\geq 10\%$	$\geq 1\%$ kuni $< 10\%$	$\geq 0,1\%$ kuni $< 1\%$	$\geq 0,01\%$ kuni $< 0,1\%$	<i>Teadmata sagedus</i>

Vere-ja lümfisüsteemi häired

		Trombotsütoos		
--	--	---------------	--	--

Kõrva ja labürindi kahjustused

		Tinnitus Tasakaaluhäired		
--	--	-----------------------------	--	--

Südame häired

		Südamepekslemine		QT intervalli pikendamine* (vt lõik 4.4 ja 4.5)
--	--	------------------	--	---

Endokriinsüsteemi häired

			Suhkurtõbi	Günekomastia
--	--	--	------------	--------------

Silma kahjustused

		Nägemispuudulikkus	Ebanormaalne nägemine nägemishäired	
--	--	--------------------	---	--

Seedetrakti häired

	Suu kuivus Iiveldus	Kõhuvalu Kõhukinnisus Kõhulahtisus Oksendamine	Kõhupuhitus Maitsehäire	
--	------------------------	---	----------------------------	--

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Asteenia	Süstekoha punetus Süstekoha põletik Valu süstekohas Süstekoha reaktsioon Süstekoha turse	Letargia Perifeerne turse Valu Kangestus Unisus	Rinnavalu Seismisraskus Gripi-laadsed sümptomid Palavik	Haiglane enesetunne
----------	---	---	---	------------------------

Immuunsüsteemi häired

	Ülitundlikkus		Anafülaktiline reaktsioon	Anafülaktiline šokk
--	---------------	--	------------------------------	------------------------

Infektsioonid ja infestatsioonid

			Nasofarüngiit	
--	--	--	---------------	--

Uuringud

	Kehakaalu tõus	Suurenenudalaniini aminotransferaas Suurenenud aspartaat aminotransferaas Suurenenud vere kreatiniin Vere kusiha suurenenud Kehakaalu langus	Suurenenud vere aluseline fosfataas	Vererõhu tõus
--	----------------	--	-------------------------------------	---------------

Ainevahetus-ja toitumishäired

		Isutus Suhkurtõbi Podagra Hüperlipideemia Suurenenud söögiisu		
--	--	---	--	--

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Seljavalu	Lihaskoe ja sidekoe kahjustused valu Valu jäsemetes	Artralgia Luuvalu Lihaskramp Lihasnõrkus Müalgia	Liigese jäikus Liigese turse Lihaskoe ja sidekoe kahjustused jäikus Osteoartriit	Luuvalu
-----------	---	--	--	---------

Närvisüsteemi häired

Alajäsemete paraesteesia	Peapööritus Peavalu	Paresteesia	Mälu häired	
--------------------------	------------------------	-------------	-------------	--

Psühhiaatrilised häired

Libiido vähenemine	Libiido kadu Depressioon* Meeleolu kõikumised*	Unetus Ärrituvus	Segadus Langenud aktiivsus Eufooria	Ärevus
--------------------	--	---------------------	---	--------

Neeru- ja kuseteede häired

		Noktuuria Uriinipeetus		Inkontinents
--	--	---------------------------	--	--------------

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Erektsiooni häired (kaasaarvatud ejakulatsiooni häire)	Vaagnavalu	Günekomastia Rindade valulikkus Testikulaarne atroofia Testikulaarne valu	Ejakulatsiooni häired	
--	------------	--	-----------------------	--

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

		Düspnoe Ninaverejooks	Ortopnoe	
--	--	--------------------------	----------	--

Naha ja nahaaluskoeh kahjustused

Liighigistamine		Akne Alopeetsia Erüteem Sügelus Lööve Nõgestõbi	Villid Purpur	Angioneurootiline turse
-----------------	--	--	------------------	----------------------------

Vaskulaarsed häired

Kuumahood	Hüpertensioon		Hüpotensioon	
-----------	---------------	--	--------------	--

Ravi esimese nädala jooksul pärast esimest süstet põhjustab triptoreliin mööduvat plasma testosterooni taseme tõusu.

Esiolgselt testosterooni taseme tõusust tingituna võib väikesel hulgal patsientidel ($\leq 5\%$) esineda ajutist eesnäärme vähiga seotud sümptomite halvenemist nagu kuseteede sümptomite ägenemine (2%) ja metastaatiline valu (5%), mida saab ravida sümptomaatiliselt. Need sümptomid on mööduvad ja kaovad tavaliselt 1 kuni 2 nädala jooksul.

Üksikutel juhtudel on esinenud metastaasidest tingitud kusejuha obstruktsiooni või seljaaju kompressiooni sümptomeid. Seetõttu tuleb lülisamba metastaasidega ja/või kusetrakti obstruktsiooniga patsiente esimeste ravinädalate jooksul tähelepanelikult jälgida (vt. lõik 4.4).

GnRH agonistide kasutamine eesnäärmevähi ravis võib põhjustada luuhõrenemist ning viia osteoporoosi tekkimiseni ja luumurdude riski suurenemiseni.

Aeg-ajalt on süstekohal esinenud survetundlikke infiltratsioone pärast nahaalust manustamist teiste triptoreliini-ravimitega.

Patsientidel, kes saavad pikaajalist ravi GnRH-analoogiga kombinatsioonis radioteraapiaga, võib esineda rohkem radioteraapiaga seotud seedetrakti kõrvaltoimeid.

Üldine taluvus naistel (vt lõik 4.4)

Östrogeenide taseme languse tulemusel on väga sageli esinenud kõrvaltoimeid (esinevad 10% või rohkematel naistel) nagu peavalu, libiido langus, unehäired, meeleolu muutus, düspareunia, düsmenorröa, genitaalne verejooks, munasarjade hüperstimulatsiooni sündroom, munasarjade hüpertroopia, valu alakõhus, kõhuvalu, tupe kuivus, liighigistamine, kuumahood ja asteenia.

Alljärgnevad kõrvaltoimed on arvatavalt seotud triptoreliini kasutamisega.

Enamik neist on teada kui biokeemilise või kirurgilise kastratsiooni järgsed kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimete klassifikatsioon esinemissageduse järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

<i>Väga sage</i>	<i>Sage</i>	<i>Harv</i>	<i>Turuletulekujärgsed andmed</i>
$\geq 10\%$	$\geq 1/100$ $< 1/10$	$\geq 1/1000$ $- < 1/100$	<i>Teadmata sagedus</i>

Seedetrakti häired

	Iiveldus Kõhuvalu Ebamugavustunne alakatõhus		Kõhulahtisus Oksendamine
--	---	--	-----------------------------

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

	Süstekoha punetus Süstekoha põletik Valu süstekohal		Palavik Haiglane enesetunne
--	---	--	--------------------------------

Uuringud

	Kehakaalu tõus		Kõrgenenud vererõhk
--	----------------	--	------------------------

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

	Artralgia Lihaskrambid		Müalgia Lihasnõrkus
--	---------------------------	--	------------------------

Närvisüsteemi häired

Peavalu			Peapööritus
---------	--	--	-------------

Psühhiaatrilised häired

Unehäired Meeleolu muutused Libiido langus	Depressioon*	Depressioon**	Ärevus ja segadus
--	--------------	---------------	-------------------

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Düspareunia Düsmenorröa Genitaalne verejooks (kaasaarvatud menorraagia, metrorraagia) Libiido langus Munasarjade hüperstimulatsioon Munasarjade hüpertroofia Valu alakõhus Tupe kuivus	Rindade valulikkus		Amenorröa
--	--------------------	--	-----------

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Liighigistamine			Angioneurootiline turse Sügelus Lööve Nõgestõbi
-----------------	--	--	---

Vaskulaarsed häired

Kuumahood			
-----------	--	--	--

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

			Düspnoe
--	--	--	---------

Silma kahjustused

			Hägune nägemine Nägemishäired
--	--	--	----------------------------------

Kõrva ja labürindi kahjustused

			Tasakaaluhäired
--	--	--	-----------------

Immuunsüsteemi häired

			Ülitundlikkusreaktsioon
--	--	--	-------------------------

*Pikaajalisel kasutamisel. Põhineb sagedusel, mis on ühine kõigile GnRH analoogidele kui terapeutilisele klassile.

** Lühiajalisel kasutamisel. Põhineb sagedusel, mis on ühine kõigile GnRH analoogidele kui terapeutilisele klassile.

Väga sageli (10%) esineb ravi algul endometrioosi sümptomite, kaasaarvatud kõhuvalu ja düsmenorröa ägenemist, mis on tingitud esmasest pöörduvast plasma östradioolide taseme tõusust. Need sümptomid on pöörduvad ja tavaliselt kaovad 1 kuni 2 nädala jooksul.

Esimesel kuul pärast esimest süstet võib tekkida genitaalverejooks, kaasaarvatud menorraagia ja metrorraagia.

Kui ravimit kasutatakse viljatuse ravis kombineeritult gonadotropiinidega, võib tekkida munasarjade hüperstimulatsiooni sündroom. Võivad tekkida munasarjade hüpertroofia, alakõhuvalu ja/või kõhuvalu.

Rinnavähk.

Uuringutes TEXT ja SOFT olid seoses kuni 5-aastase triptoreliinraviga kombinatsioonis tamoksifeeni või aromataasi inhibiitoriga kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed kuumahood, lihas-skeleti häired, kurnatus, unetus, hüperhidroos, vulvovaginaalne kuivus ja depressioon.

Kõrvaltoimete sagedused triptoreliini kasutamisel koos tamoksifeeni (N=2325) või eksemestaaniga (N=2318) on loetletud allolevas tabelis. Kõrvaltoimete klassifikatsioon: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$).

Organsüsteem	Väga sage $\geq 1/10$	Sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$	Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$	Harv $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$
Südame häired			Müokardi isheemia	QT intervalli pikenemine
Endokriinsüsteemi häired		Diabetes mellitus (glükoosi intolerantsus) Hüperglükeemia		
Seedetrakti häired	Iiveldus			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Süstekoha reaktsioon		
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus		
Lihaskoe kahjustused	Lihaskoe kahjustused Osteoporoos	Luumurrud		
Närvisüsteemi häired			Aju isheemia Kesknärvisüsteemi verejooks	
Psühhiaatrilised häired	Unetus Libiido langus Depressioon			
Neeru ja kuseteede häired	Inkontinents			

Organsüsteem	Väga sage ≥1/10	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100	Harv ≥1/10 000 kuni <1/1000
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Düspareuunia Vulvovaginaalne kuivus			
Naha ja nahaaluskoekahjustused	Hüperhidroos			
Vaskulaarsed häired	Kuumahood Hüpertensioon	Emboolia		

Ülal tabelis tuvastatud kõrvaltoimeid tuleb lisaks arvestada triptoreliini kõrvaltoimetele neis tabelites, mis kajastavad meestel ja naistel esinenud nähte, et täiel määral kirjeldada koos eksemestaani või tamoksifeeniga manustatud munasarjade talitluse supressorite (OFS-ide) kõrvaltoimete profiili.

Osteoporoosist on teatatud sagedamini triptoreliini kasutamisel kombinatsioonis eksemestaaniga kui koos tamoksifeeniga (39% vs 25%) (vt lõik 4.4).

Lihaskoe häiretest ja luumurdudest teatati samuti sagedamini kombinatsioonis eksemestaaniga kui koos tamoksifeeniga (vastavalt 89% versus 76% ja 6,8% versus 5,2%).

Hüpertensiooni esines kõrvalnähtuna väga sageli, kui triptoreliini kombineeriti eksemestaani või tamoksifeeniga (vastavalt 23% ja 22%).

Hüperglükeemiat ja diabeeti esines kõrvalnähtuna sageli, kui triptoreliini kombineeriti eksemestaani või tamoksifeeniga (hüperglükeemia: vastavalt 2,6% ja 3,4%; diabeet: vastavalt 2,3% ja 2,3%).

Üldine taluvus lastel (vt. lõik 4.4)

Kõrvaltoimete klassifikatsioon esinemissageduse järgi: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000).

<i>Väga sage</i>	<i>Sage</i>	<i>Harv</i>	<i>Turuletulekujärgsed andmed</i>
≥ 10%	1/100 <1/10	≥1/1000 -<1/100	<i>Teadmata sagedus</i>

Seedetrakti häired

			Oksendamine Kõhuvalu Ebamugavustunne alakõhus
--	--	--	---

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

	Valu Punetus Süstekoha punetus Süstekoha põletik Valu süstekohal		Haiglane enesetunne
--	--	--	---------------------

Uuringud

			Kõrgeenenud vererõhk Kehakaalu tõus
--	--	--	--

Lihaskoe ja sidekoekahjustused

			Müalgia
--	--	--	---------

Närvisüsteemi häired

	Peavalu		
--	---------	--	--

Psühhiaatrilised häired

		Meeleole kõikumised	Emotsionaalne labiilsus Depressioon Närvilisus
--	--	------------------------	--

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Tupeverejooks (kaasaarvatud tupeveritsused, määrimine, tupevoolus, emaka veritsused)		Rinnavalu	
--	--	-----------	--

Vaskulaarsed häired

	Kuumahood		Kõrgenenud vererõhk
--	-----------	--	---------------------

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

		Ninaverejooks	
--	--	---------------	--

Silma kahjustused

		Nägemiskahjustused	Nägemishäired
--	--	--------------------	---------------

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

	Akne	Sügelus Lööve Nõgestõbi	Lööve Nõgestõbi
--	------	-------------------------------	--------------------

Immuunsüsteemi häired

	Ülitundlikkusreaktsioon		Anafülaktiline šokk (on esinenud täiskasvanud meestel ja naistel)
--	-------------------------	--	---

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest tingitud kõrvaltoimetest pole teatatud. Kui tegemist on üleannustamisega, rakendada sümptomaatilisi ravivõtteid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: gonadotropiini vabastavate hormoonide analoogid

ATC-kood: L02AE04

Triptoreliin on sünteetiline dekapeptiid, loodusliku GnRH (gonadotropiini vabastajahormoon) analoog.

Toimemehhanism

Kliinilised uuringud ja loomkatsed näitavad, et korduva manustamise tulemusena takistab triptoreliin pärast lühiajalist stimulatsiooni hüpofüüsi LH (luteiniseeriv hormoon) sekretsiooni, mis põhjustab meestel seerumi testosterooni ja naistel östradiooli sisalduse vähenemise.

Loomkatsed viitavad ka teisele toimemehhanismile: otsene toime gonaadidele, vähendades perifeerset GnRH retseptorite tundlikkust.

Farmakodünaamilised toimed

Eesnäärmevähk:

Triptoreliini manustamine võib algselt põhjustada vereseerumis LH ja FSH (folliikulit stimuleeriv hormoon) taseme tõusu, millega kaasneb algse testosterooni taseme tõus.

Kestval manustamisel langeb LH ja FSH produktsioon ning testosterooni sisaldus väheneb kastreeritu tasemele 2...3 nädala jooksul, püsides sellel tasemel kogu triptoreliini kasutamise vältel.

Ravi algul võib esineda pöörduv happelise fosfataasi aktiivsuse suurenemine.

Ravi võib parandada funktsionaalseid ja objektiivseid sümptomeid.

Lokaalselt levinud eesnäärmevähiga patsientidel on tehtud mitmeid randomiseeritud pikaajalisi kliinilisi uuringuid, mis tõestavad androgeene pärssiva ravi kasulikkust kombinatsioonis radioteraapiaga võrreldes ainult radioteraapia kasutamisega (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico *et al.*, JAMA, 2008).

Lokaalselt levinud eesnäärmevähiga 970 patsiendil (peamiselt T2c-T4 patsiendil koos mõne T1c kuni T2b regionaalsete lümfisõlmede patoloogiaga patsiendil) uuriti III faasi randomiseeritud uuringus (EORTC 22961), kas radioteraapia koos lühiajalise androgeeni deprivatsiooni teraapiaga (6 kuud, n = 483) on samaväärne radioteraapiaga, mis kaasnes pikaajalise androgeeni deprivatsiooniraviga (3 aastat, n = 487). Triptoreliini manustati 62,2% ja teisi GnRH agoniste 37,8%. Uuringut ei eristatud agonisti järgi.

Üldse oli kogu suremus 5 aasta pärast "lühiajalise hormoonravi" ja "pikaajalise hormoonravi" gruppides vastavalt 19,0% ja 15,2%, riski suhe 1,42 (CI: 95,71% = 1,79; 95,71% CI = [1,09; 1,85], p = 0,65 samaväärsuse seisukohalt ja p = 0,0082 uuringujärgsete testide põhjal erinevate ravirühmade vahel). 5-aastane suremus, mis oli spetsiifiliselt seotud eesnäärmevähiga " lühiajalise" ja "pikaajalise hormoonravi" rühmades oli vastavalt 4,78% ja 3,2%, riski suhe 1,71 (95% [1,14 kuni 2,57], p = 0,002). Kasutades QLQ-C30, ei erinenud kahe rühma üldine elukvaliteet märkimisväärselt (P= 0,37).

Uuringujärgse analüüsi tulemused triptoreliini alarühmas on samad, mis teistes uuringu alarühmades, kus üldine suremus vähenes: riski suhe 1,28; 95,71% CI = [0,89; 1,84]. Uuringujärgsete testide tulemused vastavalt p = 0,38 ja ravirühmade vaheline erinevus p = 0,08.

Tõendid kõrge riskiga eesnäärmevähi näidustuseks põhinevad avaldatud uuringutulemustel, kus GnRH analoogidega kombineeriti radioteraapiat. Analüüsiti viie avaldatud kliinilise uuringu tulemusi (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, ja D'Amico *et al.*, JAMA, 2008), mis kõik näitavad GnRH analoogide ja kiiritusravi kombineerimise kasulikkust. Selget patsientide populatsiooni eristamist nimetatud avaldatud uuringute põhjal lokaalse või lokaalselt levinud eesnäärmevähi kõrge riskiga patsientide kohta ei olnud võimalik teha.

Metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähiga patsientidel on kliinilised uuringud näidanud androgeeni biosünteesi inhibitorite (nagu abirateroonatsetaat), ravile GnRH analoogide (nagu triptoreliin) lisamise kasulikkust.

Endometrioos:

Triptoreliini kestev manustamine pärsib östrogeeni sekretsiooni ja võimaldab sel moel ektoopilise endometrioosi koe puhkeoleku.

Naiste viljatus:

Pikajaline triptoreliini manustamine inhibeerib gonadotropiini sekretsiooni (FSH ja LH). Ravi hoiab ära vahepealse endogeense LH taseme tõusu, võimaldades parandada follikulogeneesi ja ootsüütide kvaliteeti (saada paremaid ootsüüte).

Emaka müoom:

Uuringud on näidanud, et triptoreliini kasutamisel vähenevad regulaarselt ja oluliselt emaka müoomi mõõtmed. Müoom väheneb kõige enam kolmandal ravikuul.

Esimese ravikuu järgselt võib enamikul patsientidel tekkida amenorröa. See võib lahendada ka aneemia probleemid, mis olid tingitud menorraagiast ja/või metrorraagiast.

Rinnavähk:

Endokriinravile reageeriva varases staadiumis rinnavähiga premenopausis naiste osalusel on triptoreliiniga läbiviidud kliinilisi uuringuid, et maha suruda östradioli eritumist munasarjadest. Tervete naistega ja endometrioosiga naistega korraldatud uuringute alusel saavutatakse triptoreliini toime 3...4 nädala jooksul pärast manustamist.

Kahes III faasi uuringus (SOFT ja TEXT) uuriti 5-aastase munasarjade talitluse supressiooni (OFS) kasulikkust kombinatsioonis tamoksifeeni (T) või aromataasi inhibiitori eksemestaaniga (E) endokriinravile reageeriva varases staadiumis rinnavähiga premenopausis naistel.

Triptoreliin oli peamine ravim, mida kasutati OFS-i saavutamiseks (91,0% randomiseeritud patsientidest SOFT uuringus ja 100% TEXT uuringus). Ülejäänud 9% naistele uuringus SOFT tehti bilateraalset munasarjade kiiritust või bilateraalne ooforektoomia.

Uuringu SOFT tulemused.

SOFT uuringu eesmärk oli selgitada välja OFS-i lisandväärtus adjuvantravina koos tamoksifeeniga endokriinravile reageeriva varases staadiumis rinnavähiga premenopausis naistel.

Analüüsi kokku 3047 naist (1015 naist T+OFS-i, 1018 naist ainult T ja 1014 naist E+OFS-i rühmas). 67 kuud (5,6 aastat) kestnud jälgimise aja mediaani jooksul vähendas ravi T+OFS-iga mitteoluliselt haigusevaba elulemuse (DFS) komplikatsioonide riski võrreldes ainult T-ga (HR = 0,83; 95% CI, 0,66 kuni 1,04; p = 0,10). Hinnanguline 5 aasta DFS oli 86,6% (95% CI, 84,2% kuni 88,7%) naistel, kes said T+OFS-i võrreldes 84,7 %-ga (95% CI, 82,2% kuni 86,9%) naistel, kes said ainult T-d.

Siiski, pärast kohandamist eelnevalt kindlaks määratud ühismuutujate suhtes mitmemõõtmelises Coxi analüüsis, esines naistel, kes said ravi T+OFS-iga, 22 %-line oluliselt väiksem DFS-i komplikatsioonide risk võrreldes naistega, kes said ainult T-d (HR = 0,78; 95% CI, 0,62 kuni 0,98; p = 0,03).

Naistel, kes said ravi T+OFS-iga, esines rinnavähi komplikatsioonide mitteoluliselt vähenenud risk võrreldes naistega, kes said ainult T-d (HR = 0,81; 95% CI, 0,63 kuni 1,03; p = 0,09). Hinnanguline 5 aasta rinnavähivaba intervall (BCFI) oli 88,4% (95% CI, 86,1% kuni 90,3%) naistel, kes said T+OFS-i võrreldes 86,4%-ga (95% CI, 84,0% kuni 88,5%) naistel, kes said ainult T-d.

Siiski, pärast kohandamist eelnevalt kindlaks määratud ühismuutujate suhtes mitmemõõtmelises Coxi analüüsis, esines naistel, kes said ravi T+OFS-iga, 25%-line oluliselt väiksem BCFI komplikatsioonide risk võrreldes naistega, kes said ainult T-d (HR = 0,75; 95% CI, 0,59 kuni 0,96; p = 0,02).

Absoluutne kasulikkus on suurem patsientidel, kes said adjuvantset keemiaravi. DFS-i määr 5. aastal oli adjuvantset keemiaravi saanud patsientidel 80,7% T + OFS-i rühmas ja 77,1% ainult T rühmas (HR=0,82; 95% CI, 0,64 kuni 1,07) ning absoluutne kasulikkus oli 3,6% T+OFS-i kasuks.

Eriti avaldus OFS-i lisamise ilmne kasulikkus 5-aastasele DFS-ile alla 40-aastaste naiste alarühma *post-hoc* analüüsis (HR=0,74; 95% CI, 0,53; 1,03): absoluutne kasulikkus T+OFS-i jaoks oli võrreldes ainult T-ga 4,4%.

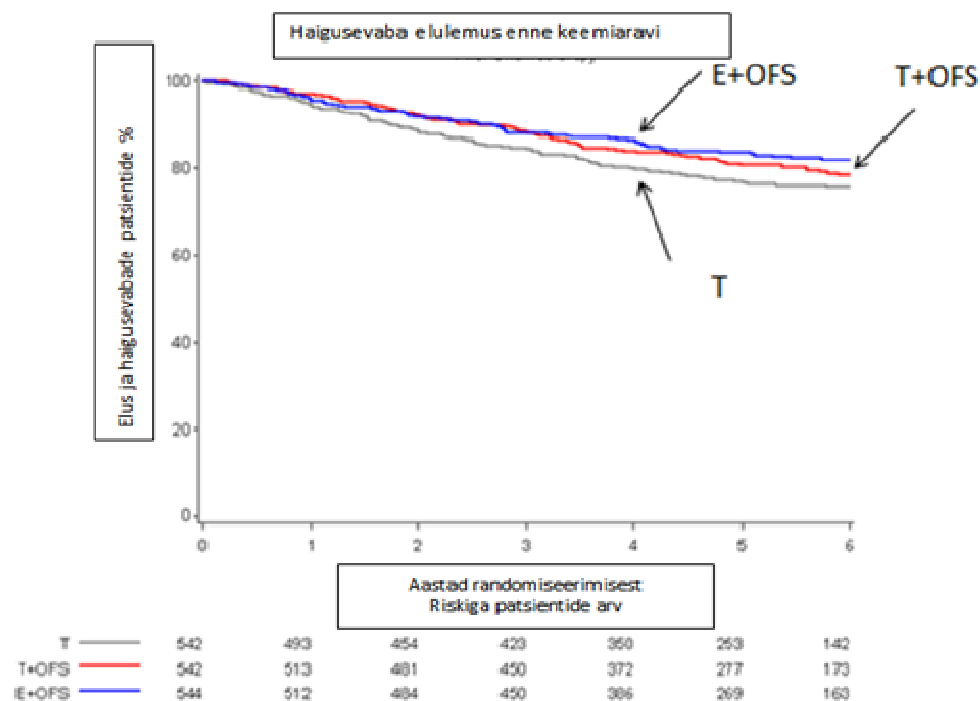
Uuringus SOFT oli patsientidel, kes said ravi E+OFS-iga DFS-i komplikatsioonide statistiliselt oluliselt vähenenud risk võrreldes patsientidega, kes said ainult T-d (HR = 0,68; 95% CI, 0,53 kuni 0,86). Hinnanguline 5 aasta DFS-i määr oli 89,0% (95% CI, 86,8% kuni 90,9%) patsientidel, kes said E+OFS-i, võrreldes 84,7 %-ga (95% CI, 82,2% kuni 86,9%) patsientidel, kes said ainult T-d.

Patsientidel, kes said ravi E+OFS-iga, esines rinnavähi komplikatsioonide statistiliselt oluliselt vähenenud risk võrreldes patsientidega, kes said ainult T-d (HR = 0,64; 95% CI, 0,49 kuni 0,83). Hinnanguline 5 aasta BCFI oli 90,9% (95% CI, 88,9% kuni 92,6%) patsientidel, kes said E+OFS-i, võrreldes 86,4%-ga (95% CI, 84,0% kuni 88,5%) patsientidel, kes said ainult T-d.

Patsientidel, kes said ravi E+OFS-iga, esines hilisema retsidiivi statistiliselt oluliselt vähenenud risk võrreldes patsientidega, kes said ainult T-d (HR = 0,71; 95% CI, 0,52 kuni 0,96). Hinnanguline 5 aasta hilisema retsidiivi vaba intervall (DRFI) oli 93,0% (95% CI, 91,2% kuni 94,5%) patsientidel, kes said E+OFS-i, võrreldes 90,7%-ga (95% CI, 88,6% kuni 92,4%).

Absoluutne kasulikkus on suurem naistel, kes said adjuvantset keemiaravi. DFS-i määr 5. aastal oli adjuvantset keemiaravi saanud naistel 83,8% E + OFS-i rühmas ja 77,1% ainult T rühmas (HR=0,70; 95% CI, 0,53 kuni 0,92) ning absoluutne kasulikkus oli 6,7% E+OFS-i kasuks.

Kaplan-Meier DFS-i määr naistel, kes said eelnevalt keemiaravi



Uuringu SOFT 3 rühmas oli keemiaravi saanud naistel suure suure retsidiivi riskiga kliiniliste kriteeriumite osakaal: 49,3% vanuses < 40 aastat, 56,9% positiivsete lümfisõlmedega, 47,0% rinnakasvaja suurusega > 2 cm ja 33,7% 3. staadiumi kasvajaga).

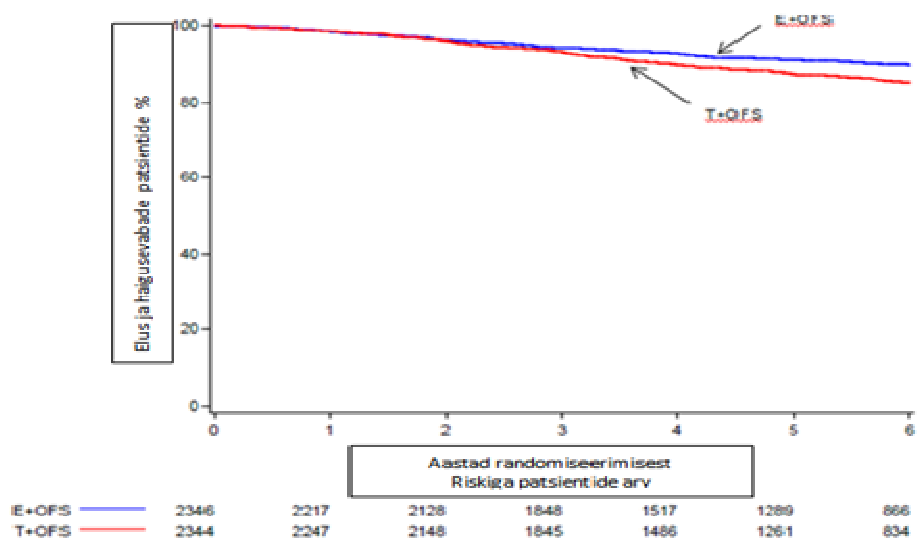
Uuringute SOFT ja TEXT kombineeritud tulemused.

Uuringu TEXT esmane eesmärk oli hinnata aromataasi inhibiitorite (eksemestaan) rolli OFS-iga ravitud naistel võrreldes T+OFS-iga ja uuringusse kaasati kõik naised uuringutest SOFT ja TEXT. Kokku analüüsiti 4 690 naist: 2 346 naist E+OFS-i rühmas ja 2 344 naist T+OFS-i rühmas.

68-kuud (5,7 aastat) kestnud jälgimise aja mediaani jooksul vähendas ravi E+OFS-iga statistiliselt oluliselt DFS-i komplikatsioonide riski võrreldes T+OFS-iga (HR = 0,72; 95% CI, 0,60 kuni 0,86; p = 0,0002).

Hinnanguline 5 aasta DFS oli 91,1% (95% CI, 89,7% kuni 92,3%) naistel, kes said E+OFS-i, võrreldes 87,3 %-ga (95% CI, 85,7% kuni 88,7%) naistel, kes said T+OFS-i.

Kaplan-Meier DFS-i määrad OFS+E vs OFS +T



Naistel, kes said ravi E+OFS-iga, esines rinnavähi komplikatsioonide statistiliselt oluliselt vähenenud risk võrreldes naistega, kes said T+OFS-i (HR = 0,664; 95% CI, 0,548 kuni 0,804; P<0,0001). Hinnanguline 5 aasta BCFI oli parem ehk 92,8% (95% CI, 91,6% kuni 93,9%) naistel, kes said E+OFS-i, võrreldes 88,8 %-ga (95% CI, 87,3% kuni 90,1%) naistel, kes said T+OFS-i.

Varane puberteet:

Hüpfüsaarse gonadotroopse hüperaktiivsuse pidurdamine vähendab pärast LHRH stimulatsioonitesti LH sisaldust, mis tingib östradiooli või testosterooni (olenevalt soost) sekretsiooni pärssimise ja parandab kasvu/luulise vanuse suhet ja lõplikku kasvu.

Esialgne sugunäärmete stimuleerimine võib põhjustada vähest genitaalset verejooksu, nõudes medroksüprogesterooni või tsüproteroonatsetaadi kasutamist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast prolongeeritud toimega ravimvormi lihasesisest süstet, täheldatakse toimeaine vabanemise algfaasi, millele järgneb regulaarne faas 28 päeva jooksul.

Pärast Diphereline 3,75 mg lihasesisest süstet endometrioosi ja emaka müoomidega naistele saavutatakse maksimaalne triptoreliini sisaldus veres 2 kuni 6 tunni jooksul pärast süstet,

maksimaalne saavutatav väärtus on 11 ng/ml. Pärast kuue kuu jooksul tehtud igakuiseid süste ei leitud tõendeid ravimi akumulatsioonikohta.

Plasmakontsentratsioon hoitakse vahemikus 0,1 ja 0,2 ng/ml. Toimeainet prolongeeritult vabastava ravimi biosaadavus on ligikaudu 50%.

Neid andmeid, mida on täheldatud endometrioosi ja emaka müoomiga patsientidel, saab ekstrapoleerida rinnavähiga patsientidele, kuna ei eeldata, et haigusel oleks mõju ravimi toimeainet prolongeeritult vabastavatele omadustele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised ohutusandmed, mis baseeruvad traditsioonilistel korduva manustamise toksilisuse, genotoksilisuse, potentsiaalse kartsinogeense toime ja lootetoksilisuse farmakoloogilistel ohutusuringutel, ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

D,L – laktiid-koglükoliidpolümeer

Mannitool (E421)

Naatriumkarmelloos

Polüsorbaat–80

Lahusti

Mannitool (E421)

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

3,75 mg süstesuspensiooni pulber viaalis + ampull lahustiga 2 ml + süstal + 2 nõela karbis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Süstesuspensioon tuleb valmistada aseptiliselt, kasutada lahustamiseks ainult kaasasolevat lahustit. Järgnevaid ja patsiendi infolehes kirjeldatud lahustamise juhiseid tuleb täpselt järgida.

Lahusti tuleb tõmmata süstlasse kaasasoleva lahustamise nõelaga (20G, ohutuskatteta) ja kanda pulbrit sisaldavasse viaali. Pulber lahustada õrnalt loksutades ja viaali keerates niikaua, kuni on tekkinud homogeenne, piimjas suspensioon. Viaali mitte ümber pöörata. On tähtis kontrollida mittelahustunud osakeste puudumist viaalis. Kui suspensioon on homogeenne, tõmmata viaali pööramata kogu suspensioon süstlasse tagasi. Lahustamiseks kasutatud nõel vahetada ja kasutada süstimiseks teist, ohutuskattega nõela. Kuna tegemist on suspensiooniga, tuleb sadestumise vältimiseks süstida viivitamatult pärast lahustamist.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutatud nõelad, kasutamata suspensioon või muud järelejäänud materjalid tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Cedex
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

279299

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.10.1999
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.01.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2018