

## 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 samaaegseks 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 kastrereerimata, 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 alla 20 kg: 0,5 Diphereline 3,75 mg - st manustada pool (mahuliselt) valmissegatud suspensioonist lihasesiseselt 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 üle 30 kg: 3,75 mg Diphereline'i 1 lihasesisene süste iga 28 päeva järel.

Ravi tuleb poistel ja tüdrukutel lõpetada ligikaudu füsioloogilise puberteedi saabumisel ning tüdrukutel ei soovitata ravi jätkata, kui nende luuline vanus on rohkem kui 12 aastat.

Seni on vähe andmeid ravi lõpetamise optimaalse aja kohta poistel, sõltuvalt luulisest vanusest. Siiski soovitatakse poistel ravi lõpetada, kui nende luuline vanus on 13-14 aastat.

*Endometrioos*

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 endometrioosi 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. On täheldatud, et patsientidel, kes saavad GnRH analooge endometrioosi raviks, võib hormoonasendusravi (östrogeen ja progestageen) lisamine vähendada luu mineraalse tiheduse kaotust ja vasomotoorseid sümptomeid. Seega tohib hormoonasendusravi manustada samaaegselt GnRH analoogidega võttes arvesse individuaalset riski ja kasu suhet.

*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.

### *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.

### Manustamisviis

NB! On väga oluline, et prolungeeritud toimega lihasesisene süste tehakse täpses 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.

Kuna Diphereline 3,75 mg on mikroosakeste suspensioon, tuleb rangelt vältida ravimi tahtmatut veresoonte 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).

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 ilmnema. Teadaoleva depressiooniga patsiente tuleb ravi kestel pidevalt jälgida.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, st on põhimõtteliselt „naatrumivaba“.

### **Meestel**

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 suurenda 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**

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

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.

Triptoreliini tuleb diagnoositud luuainevahetushaigusega naistel kasutada ettevaatusega. Antihüpertensiivset ravi saavatel patsientidel võib osutada vajalikuks annuste kohandamine.

#### *Emaka müoomid ja endometrioo*

GnRH agoniste ei soovitata kasutada alla 18-aastastel patsientidel. Erilist tähelepanu tuleb pöörata noorukitele ja noortele naistele (eriti alla 16-aastastele), kellel ei ole maksimaalset luutihedust veel saavutatud. On täheldatud, et patsientidel, kes saavad GnRH analooge endometrioo raviks, võib hormoonasendusravi (östrogeen ja progestageen) lisamine vähendada luu mineraalse tiheduse kaotust ja vasomotoorseid sümptomeid (vt lõik 4.2).

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*

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

Polütsüstiliste munasarjadega patsiendil võib olla oluline follikulaarse reproduktsiooni tõus, kui folliiklite küpsemiseks paremate tingimuste loomisel kasutatakse triptoreliini kombinatsioonis gonadotropiinidega. Nagu teiste GnRH analoogide puhul on triptoreliini kasutamisel viljatuse ravis kombinatsioonis gonadotropiinidega teatatud munasarjade hüperstimulatsiooni sündroomist.

Munasarjade reaktsioon seoses triptoreliini-gonadotropiinidega võib olla erinev ühesuguste annuste korral erinevatel patsientidel, samuti erineda mõnevõrra ka ühel ja samal patsiendil erinevate tsükli ajal.

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.

Ovulatsiooni induktsiooni tuleb teostada range arstliku järelvalve all regulaarse bioloogilise ja kliinilise monitooringuga, vajalik on plasma östrogeenide taseme kiire kontroll ja ultrasonograafia (vt lõik 4.8). Juhul, kui tegemist on munasarjade ülemäärase reaktsiooniga, on soovitatav katkestada tsükli stimuleerimine gonadotropiinide manustamise lõpetamisega.

#### *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).

Lihaskoe häirete (sealhulgas liigesevalu või lihaskoe 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 glükoosisisaldust 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.

### ***Lastel***

#### ***Varane puberteet***

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

#### ***Tüdrukutel***

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

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

Pärast ravi lõpetamist arenevad välja puberteedile iseloomulikud tunnused.

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 nihetust. Arvatakse, et östrogeeni madalad kontsentratsioonid ravi ajal GnRH analoogidega nõrgestavad epifüüsi plaati. Kasvukiiruse suurenemine pärast ravi lõpetamist vähendab epifüüsi nihetuse ulatust.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeuuringuid ei ole patsiendi erirühmadel läbi viidud.

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 tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

## Fertiilsus

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

Triptoreliini kasutamisel viljatuse raviks puuduvad kliinilised tõendid, mis viitaksid, et ravi triptoreliiniga võib olla seotud munaraku arengu häiretega või muude häiretega rasedusele.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

Siiski võib autojuhtimise või masinate käsitsemise võime olla halvenenud, kui patsiendil tekivad raviga seoses võimalikud kõrvaltoimed nagu pearinglus, unisus ja nägemishäired või kui need esinevad kaasuva haiguse tõttu.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

#### **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 (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 1 Kõrvaltoimed meestel**

Organsüsteemi klass	Raviga seotud kõrvaltoimed				Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed
	Väga sage $\geq 1/10$	Sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$	Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$	Harv $\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired			Trombotsütoos		
Südame häired			Südamepekslemine		QT intervalli pikenemine* (vt lõik 4.4 ja 4.5)
Kõrva ja labürindi kahjustused			Tinnitus Tasakaaluhäired		
Endokriinsüsteemi häired					Hüpopfüüsi apopleksia**
Silmade kahjustused			Nägemispuudulikkus	Ebanormaalne nägemine nägemishäired	



Organsüsteemi klass	Raviga seotud kõrvaltoimed				Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed
	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100	Harv ≥1/10000 kuni <1/1000	Teadmata
Seedetrakti häired		Suukuivus Iiveldus	Kõhuvalu Kõhukinnisus Kõhulahtisus Oksendamine	Pingetunne kõhus Kõhupuhitus Maitsehäire	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia	Süstekoha reaktsioonid (sh punetus, põletik ja valu 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 Vererõhu tõus Vere kusihape suurenenud Gamma-glutamültransferaasi tõus Kehakaalu langus	Suurenenud vere aluseline fosfataas	
Ainevahetus- ja toitumishäired			Isutus Suhkurtõbi Podagra Hüperlipideemia Suurenenud söögiisu		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavalu	Lihaskoevalu Valu jäsemetes	Artralgia Luuvalu Lihaskramp Lihasnõrkus Müalgia	Liigeste jäikus Liigeste turse Lihaskoevalu jäikus Osteoartriit	
Närvisüsteemi häired	Alajäsemete paraesteesia	Peapööritus Peavalu	Paresteesia	Mälu häired	
Psühhiaatrilised häired	Libiido vähenemine	Libiido kadu Depressioon* Meeleolu kõikumised*	Unetus Ärritus	Segasusseisund Langenud aktiivsus Eufooria	Ärevus
Neerude ja kuseteede häired			Noktuuria Uriinipeetus		Inkontinents
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Erektsiooni häired (kaasaarvatud ejakulatsiooni häire)	Vaagnavalu	Günekomastia Rindade valulikkus Testikulaarne atroofia Testikulaarne valu		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Düspnoe Ninaverejooks	Ortopnoe	

Organsüsteemi klass	Raviga seotud kõrvaltoimed				Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed
	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100	Harv ≥1/10000 kuni <1/1000	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Liighigistamine		Akne Alopeetsia Erüteem Sügelus Lööve Nögestöbi	Villid Purpur	Angioneurootiline turse
Vaskulaarsed häired	Kuumahood	Hüpertensioon		Hüpotensioon	

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

\*\* Teatatud pärast esmakordset manustamist hüpofüüsi adenoomiga patsientidele

Ravi esimese nädala jooksul pärast esimest süstet põhjustab triptoreliin mööduvat plasma testosterooni taseme tõusu. Esialgsest testosterooni tasemest tõusust tingituna võib väikesel hulgal patsientidel (≤ 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 hüpertroofia, 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 (≥ 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), teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata).

**Tabel 2 Kõrvaltoimed naistel**

Organsüsteemi klass	Raviga seotud kõrvaltoimed			
	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100	Teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused			Tasakaaluhäired	
Endokriinsüsteemi häired				Hüpofüüsi apopleksia***

Organsüsteemi klass	Raviga seotud kõrvaltoimed			
	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100	Teadmata
Silmade kahjustused			Kuiv silm Nägemiskahjustus	Nägemishäired
Seedetrakti häired		Kõhuvalu Ebamugavustunne kõhus Iiveldus	Pingetunne kõhus Suukuivus Kõhupuhitus Suuhaavand Oksendamine	Kõhulahtisus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia	Süstekohta reaktsioon (sh valu, turse, punetus ja põletik) Perifeerne turse		Haiglane enesetunne Palavik
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus		Anafülaktiline šokk
Uuringud		Kehakaalu tõus	Kehakaalu langus	Alkaalse fosfataasi tõus veres Kõrgenenud vererõhk
Ainevahetus- ja toitumishäired			Söögiisu kaotus Vedelikupeetus	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Artralgia Lihaskrambid Valu jäsemetes	Seljavalu Müalgia	Lihasnõrkus
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus	Maitsetundlikkuse muutused Tundlikkuse kadu Sünkoop Mälu halvenemine Tähelepanuhäired Paresteesia Tremor	
Psühhiaatrilised häired	Libiido langus Tujumuutused Unehäired (sealhulgas unetus)	Depressioon* Närvilisus	Emotsionaalne labiilsus Ärevus Depressioon** Suunataju kadu	Segasusseisund
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rindade häired Düspareuunia Genitaalne verejooks (kaasaarvatud vaginaalne veritsus) Munasarjade hüperstimulatsioon Munasarjade hüpertroofia Valu alakõhus Tupe kuivus	Rindade valulikkus	Suguühte ajal tekkinud verejooks Menstuaalne verejooks (kaasaarvatud düsmenorröa, menorraagia, metrorraagia) Munasarja tsüst Vaginaalne veritsus	Amenorröa
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Düspnoe Ninaverejooks	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Akne Liighigistamine Seborröa		Alopeetsia Kuiv nahk Hirsutism Onühholaas Sügelus Lööve	Angioneurootiline turse Nõgestõbi
Vaskulaarsed häired	Kuumahood			Hypertensioon

\* Pikaajalisel kasutamisel: põhineb sagedusel, mis on ühine kõigile GnRH analoogidele kui terapeutilisele klassile.

\*\* Pikaajalisel kasutamisel: põhineb sagedusel, mis on ühine kõigile GnRH analoogidele kui terapeutilisele klassile.

\*\*\* Teatatud pärast esmakordset manustamist hüpofüüsi adenoomiga patsientidele

Väga sageli (10%) esineb ravi algul endometriooosi sümptomite, kaasaarvatud kõhuvalu ja düsmenorröa ägenemist, mis on tingitud esmasest pöörduvast plasma östradiolide 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.

#### *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  $< 1/1000$ ).

**Tabel 3 Kõrvaltoimed kasutamisel koos tamoksifeeni või eksemestaaniga**

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		<i>Diabetes mellitus</i> (glükoosi intolerantsus) Hüperglükeemia		
Seedetrakti häired	Iiveldus			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Süstekoha reaktsioon		
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaste ja luustiku kahjustused Osteoporoos	Luumurrud		
Närvisüsteemi häired			Aju isheemia Kesknärvisüsteemi verejooks	
Psühhiaatrilised häired	Unetus Libiido langus Depressioon			
Neeru ja kuseteede häired	Inkontinents			
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Düspareuunia Vulvovaginaalne kuivus			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	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 kõrvalnähuena 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)

Nagu teiste GnRH agonistide puhul, on kliinilistes uuringutes kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed seotud triptoreliini farmakoloogiliste toimetega. Nende kõrvaltoimete hulka kuulus ka vaginaalne veritsus sealhulgas määrimine.

Alljärgnevad kõrvaltoimed on arvatavalt seotud triptoreliini kasutamisega.

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 (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Esimesel kuul pärast esimest süstet võib esineda tupeverejooksu.

**Tabel 4 Kõrvaltoimed lastel**

Organsüsteemi klass	Raviga seotud kõrvaltoimed			Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed
	Väga sage $\geq 1/10$	Sage $\geq 1/100 - < 1/10$	Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$	Teadmata
Silmade kahjustused			Nägemiskahjustused	Nägemishäired
Seedetrakti häired		Kõhuvalu	Oksendamine Kõhukinnisus Iiveldus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Süstekoha reaktsioon (sh valu, turse, punetus ja põletik)	Haiglane enesetunne	
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus		Anafülaktiline šokk
Uuringud		Kehakaalu tõus		Vererõhu tõus Prolaktiini taseme tõus
Ainevahetus- ja toitumishäired			Ülekaalulisus	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			Kaelavalu	Müalgia
Närvisüsteemi häired		Peavalu		
Psühhiaatrilised häired			Meeleolu kõikumised	Emotsionaalne labiilsus Depressioon Närvilisus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Tupeverejooks (kaasaarvatud tupeveritsused, määrimine, tupevoolus, emaka veritsused)		Rinnavalu	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Ninaverejooks	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Akne	Sügelus Lööve Nõgestõbi	Angioneurootiline turse
Vaskulaarsed häired		Kuumahood		Hüpertensioon

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Üleannustamise ilmnemisel tuleb rakendada sümptomaatilist ravi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: 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 hüpopfüüsi 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, püsites 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 radioterapiat. 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 inhibiitorite (nagu abirateroonatsetaat), ravile GnRH analoogide (nagu triptoreliin) lisamise kasulikkust.

#### *Endometrioos:*

Triptoreliini kestav 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.

Analüüsiti 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

komplikatsoonide 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.

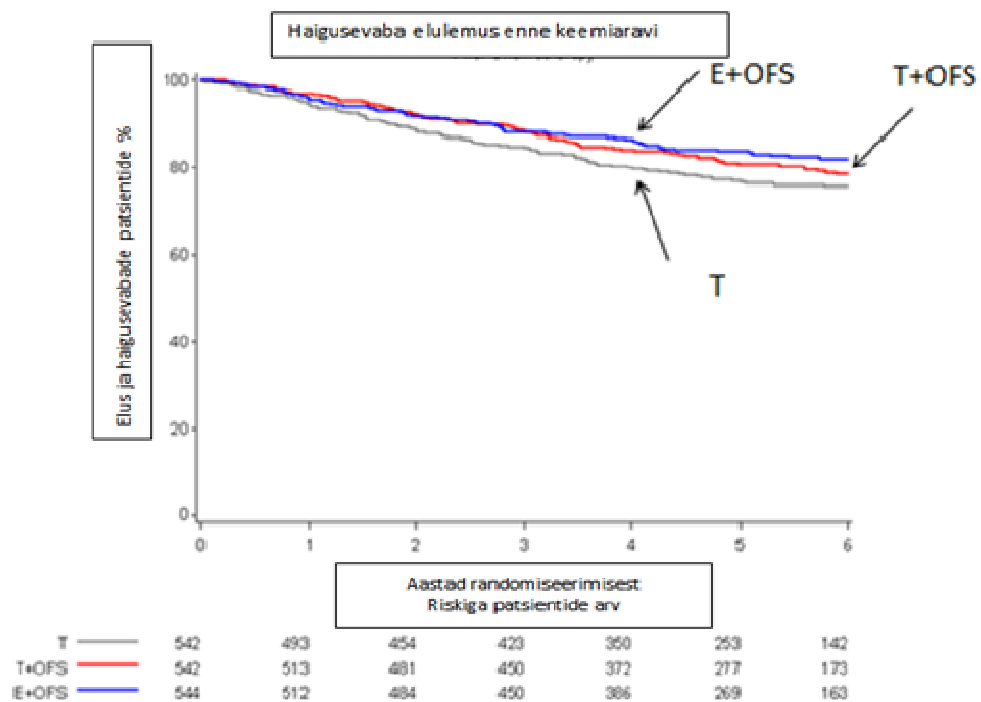
Patsientidel, kes said ravi E+OFS-iga, esines rinnavähi komplikatsioonide statistiliselt oluliselt vähenenud risk võrreldes patsientidega, kes said ainult T-d (HR = 0,64; 95% CI, 0,49 kuni 0,83). Hinnanguline 5 aasta BCFI oli 90,9% (95% CI, 88,9% kuni 92,6%) patsientidel, kes said E+OFS-i, võrreldes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

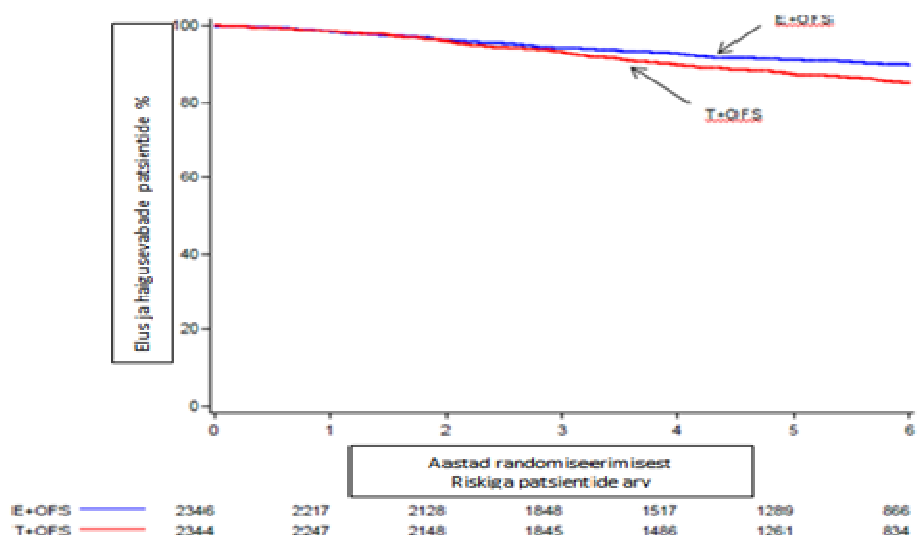
Uuringute SOFT ja TEXT kombineeritud tulemused.

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.

Triptoreliin ei ole *in vitro* ja *in vivo* mutageenne. Hiirtel ei ole pärast triptoreliini manustamist annuses 6000 mikrogrammi/kg kohta 18 kuu jooksul täheldatud onkogeenset toimet. Rottidega läbi viidud 23-kuuline kartsinogeensusuuring näitas healoomulise ajuripatsi kasvaja esinemist peaaegu 100%-l juhtudest kõikide annuste juures, mis viis enneaegse surmani. Ajuripatsi kasvaja esinemissageduse suurenemine rottidel on sage GnRH agonistide raviga seotud kõrvaltoime. Selle kliiniline tähtsus ei ole teada.

## **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**

Pulbri vial: 6 ml läbipaistev helepruun vial (I tüüpi klaas) bromobutüülkorgiga ja lillat värvi alumiiniumist äratõmmatava kattega.

Lahusti ampull: läbipaistev värvitu ampull (I tüüpi klaas), mis sisaldab 2 ml steriilset lahustit suspensiooni valmistamiseks.

Karp sisaldab:

1 viaal, 1 ampull, 1 süstal, 2 nõela.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

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 2021