

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arvekar 3,75 mg, κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα

2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Τριπτορελίνη 3,75 mg ανά φιαλίδιο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενεσίμου εναιωρήματος.

4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Καρκίνος του προστάτη

- Θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του προστάτη.
- Θεραπεία του υψηλού κινδύνου εντοπισμένου ή τοπικά προχωρημένου καρκίνου του προστάτη σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία.

- Ενδομητρίωση

Γεννητική και εξωγεννητική ενδομητρίωση.

- Ινομυώματα μήτρας

Θεραπεία των ινομυωμάτων μήτρας.

- Γυναικεία στειρότητα

Συμπληρωματική θεραπεία σε συνδυασμό με γοναδοτροπίνες (HMG, FSH, HCG) στη διαδικασία πρόκλησης ωορρηξίας εν όψει εξωσωματικής γονιμοποίησης και εμβρυομεταφοράς (IVFET).

- Καρκίνος του μαστού

Ως επικουρική θεραπεία σε συνδυασμό με ταμοξιφαίνη ή έναν αναστολέα αρωματάσης σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ενδοκρινικά ανταποκρινόμενο καρκίνο του μαστού αρχικού σταδίου με υψηλό κίνδυνο υποτροπής μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.8 και 5.1).

- Κεντρική Πρώιμη Ήβη

Προ της ηλικίας των 8 ετών στα κορίτσια και των 10 ετών στα αγόρια.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

- Καρκίνος του προστάτη

Μία ενδομυϊκή ένεση Arvekar 3,75 mg βραδείας αποδέσμευσης πρέπει να χορηγείται κάθε 28 ημέρες.

Διάρκεια της θεραπείας: βλ. παράγραφο 5.1.

Ως συγχωρηγούμενο και ακόλουθο της ακτινοθεραπείας στον υψηλού κινδύνου εντοπισμένο ή τοπικά προχωρημένο ορμονο-εξαρτώμενο καρκίνο του προστάτη, κλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η ακτινοθεραπεία, ακολουθούμενη από μακροχρόνια θεραπεία στέρησης ανδρογόνων είναι προτιμότερη από ακτινοθεραπεία ακολουθούμενη από βραχυχρόνια θεραπεία στέρησης των ανδρογόνων. Βλ. παράγραφο 5.1.

Η διάρκεια της θεραπείας στέρησης ανδρογόνων, η οποία συνιστάται από ιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες για ασθενείς με υψηλού κινδύνου εντοπισμένο ή τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία, είναι 2-3 χρόνια.

Σε ασθενείς με ανθεκτικό στον ενουχισμό μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι δεν είναι χειρουργικά ενουχισμένοι και λαμβάνουν αγωνιστή GnRH, όπως η τριπτορελίνη, και είναι επιλέξιμοι για θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη, έναν αναστολέα της βιοσύνθεσης των ανδρογόνων, ή με ενζαλουταμίδη, έναν αναστολέα της λειτουργίας του ανδρογονικού υποδοχέα, η θεραπεία με τον αγωνιστή GnRH θα πρέπει να συνεχιστεί.

- Ενδομητρίωση – Ινομώματα μήτρας

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει τις πρώτες πέντε ημέρες του κύκλου.

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι μία ενδομυϊκή ένεση Arvekar 3,75 mg βραδείας αποδέσμευσης κάθε 28 ημέρες.

Διάρκεια θεραπείας: Αυτή εξαρτάται από την αρχική βαρύτητα της ενδομητρίωσης και τις αλλαγές που παρατηρούνται στα κλινικά χαρακτηριστικά (λειτουργικά και ανατομικά) κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η μέγιστη διάρκεια της θεραπείας για καλοήθεις γυναικολογικές παθήσεις δεν πρέπει να υπερβαίνει τους 6 μήνες, καθώς επί του παρόντος δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα για μεγαλύτερη περίοδο.

Δεν πρέπει να χορηγείται δεύτερη σειρά θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ή άλλο ανάλογο GnRH.

Σε ασθενείς που έλαβαν ανάλογα GnRH για ενδομητρίωση, η προσθήκη μιας συμπληρωματικής θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (add-back therapy, ABT- ένα οιστρογόνο και προγεστογόνο) έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την απώλεια οστικής πυκνότητας και τα αγγειοκινητικά συμπτώματα. Επομένως, εάν είναι απαραίτητο, η ABT πρέπει να συγχωρηγείται με το ανάλογο GnRH λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους και τα οφέλη κάθε θεραπείας.

- Γυναικεία στειρότητα

Μία ενδομυϊκή ένεση Arvekar 3,75 mg χορηγείται τη δεύτερη ημέρα του κύκλου.

- Καρκίνος του μαστού

Μία ενδομυϊκή ένεση κάθε 4 εβδομάδες σε συνδυασμό με ταμοξιφαίνη ή έναν αναστολέα αρωματάσης.

Η θεραπεία με τριπτορελίνη πρέπει να αρχίζει μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, εφόσον έχει επιβεβαιωθεί η προ-εμμηνοπαυσιακή κατάσταση (βλ. παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία με τριπτορελίνη πρέπει να αρχίζει τουλάχιστον 6-8 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας με αναστολέα αρωματάσης.

Τουλάχιστον δύο ενέσεις τριπτορελίνης (με ένα μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων μεταξύ των ενέσεων) πρέπει να χορηγηθούν πριν την έναρξη της θεραπείας με αναστολέα αρωματάσης.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με έναν αναστολέα αρωματάσης, η τριπτορελίνη δεν πρέπει να διακόπτεται, ώστε να αποφεύγονται αυξήσεις των κυκλοφορούντων επιπέδων οιστρογόνων σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας για επικουρική θεραπεία σε συνδυασμό με άλλη ορμονοθεραπεία είναι έως 5 έτη.

- Κεντρική Πρώιμη Ήβη (πριν τα 8 έτη στα κορίτσια και τα 10 έτη στα αγόρια)

Η θεραπεία παιδιών με τριπτορελίνη πρέπει να βρίσκεται υπό την ολική επιτήρηση παιδοενδοκρινολόγου ή παιδιάτρου ή ενδοκρινολόγου με εμπειρία στη θεραπεία κεντρικής πρώιμης ήβης.

- Παιδιά με σωματικό βάρος άνω των 30 kg: μία ενδομυϊκή ένεση κάθε 4 εβδομάδες (28 ημέρες).
- Παιδιά με σωματικό βάρος μεταξύ 20 και 30 kg: Τα δύο τρίτα της δόσης ενδομυϊκά, κάθε 4 εβδομάδες (28 ημέρες), δηλαδή χορηγείστε τα δύο τρίτα του όγκου του ανασυσταθέντος εναιωρήματος.
- Παιδιά με σωματικό βάρος κάτω των 20 kg: Ημίσεια δόση ενδομυϊκά, κάθε 4 εβδομάδες (28 ημέρες), δηλαδή χορηγείστε το μισό όγκο του ανασυσταθέντος εναιωρήματος.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται γύρω στη φυσιολογική ηλικία της εφηβείας σε αγόρια και κορίτσια και συνιστάται να μην συνεχίζεται η θεραπεία σε κορίτσια με οστική ωρίμανση άνω των 12 έως 13 ετών. Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σε αγόρια σχετικά με το βέλτιστο χρόνο διακοπής της θεραπείας με βάση την οστική ηλικία, ωστόσο συνιστάται η διακοπή της θεραπείας σε αγόρια με ηλικία οστικής ωρίμανσης 13 έως 14 ετών.

Είναι βασικό η ένεση να γίνεται αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες. Μετά την ανασύσταση του εναιωρήματος, η έγχυση πρέπει να γίνεται αμέσως με βαθιά ενδομυϊκή ένεση.

Κάθε ελλιπής ένεση που οδηγεί στην απώλεια όγκου εναιωρήματος μεγαλύτερου από τον όγκο που κατά κανόνα μένει στη σύριγγα, πρέπει να αναφέρεται στον θεράποντα ιατρό.

Δεδομένου ότι το Arvekap 3,75 mg είναι ένα εναιώρημα μικροσωματιδίων, απερίσκεπτη ενδοαγγειακή ένεση πρέπει να αποφεύγεται αυστηρά.

Τρόπος χορήγησης

Για ενδομυϊκή ένεση.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

-Υπερευαισθησία στη GnRH, τα ανάλογά της ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1-Περίοδος κύησης και θηλασμού. Πριν την έναρξη της αγωγής πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ασθενής δεν είναι έγκυος.

- Σε περίπτωση προ-εμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού: Η έναρξη θεραπείας με αναστολέα αρωματάσης αντενδείκνυται πριν την επίτευξη επαρκούς καταστολής των ωοθηκών με τριπτορελίνη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η χρήση αγωνιστών GnRH μπορεί να προκαλέσει μείωση της οστικής πυκνότητας. Στους άνδρες, υπάρχουν δεδομένα ότι η χρήση ενός διφωσφονικού σε συνδυασμό με έναν αγωνιστή GnRH μπορεί να ελαττώσει την απώλεια οστικής πυκνότητας.

Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου οστεοπόρωσης (π.χ. χρόνια κατάχρηση αλκοόλ, κάπνισμα, μακρόχρονη θεραπεία με φάρμακα που ελαττώνουν την οστική πυκνότητα, π.χ. αντιεπιληπτικά ή κορτικοειδή, οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης, υποσιτισμός).

Πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ασθενής δεν είναι έγκυος πριν τη συνταγογράφηση του Arvekar 3,75 mg.

Σπάνια, η θεραπεία με αγωνιστές GnRH μπορεί να αποκαλύψει την παρουσία προηγούμενης αδιάγνωστου γοναδοτρόφου αδενώματος της υπόφυσης. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν υποφυσιακή αποπληξία η οποία χαρακτηρίζεται από ξαφνική κεφαλαλγία, έμετο, προβλήματα όρασης και οφθαλμοπληγία.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης κατάθλιψης (η οποία μπορεί να είναι σοβαρή) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με GnRH ανάλογα, όπως η τριπτορελίνη. Εάν εμφανιστούν συμπτώματα οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται δεόντως και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Ασθενείς με διαγνωσμένη κατάθλιψη πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ρύθμιση της αντιυπερτασικής θεραπείας μπορεί να απαιτείται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τέτοια αγωγή.

Απαιτείται προσοχή με την ενδομυϊκή ένεση σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιπηκτικά, λόγω του πιθανού κινδύνου αιματωμάτων στο σημείο της ένεσης.

Έχουν αναφερθεί σπασμοί με ανάλογα GnRH, ιδιαίτερα σε γυναίκες και παιδιά. Ορισμένοι από αυτούς τους ασθενείς είχαν παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις (όπως ιστορικό επιληψίας, ενδοκρανιακών όγκων ή συγχορήγηση φαρμάκων που είναι γνωστό ότι ενέχουν κίνδυνο επιληπτικών αντιδράσεων). Έχουν επίσης αναφερθεί σπασμοί σε ασθενείς που δεν είχαν τέτοιους παράγοντες κινδύνου.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Καρκίνος του προστάτη

Αρχικά, η τριπτορελίνη, όπως και άλλοι αγωνιστές GnRH, προκαλεί μία παροδική αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης στον ορό. Ως συνέπεια, κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, μπορεί να εμφανιστούν περιστασιακά μεμονωμένες περιπτώσεις παροδικής επιδείνωσης των συμπτωμάτων του καρκίνου του προστάτη.

Κατά την αρχική φάση της θεραπείας, πρέπει να εξεταστεί η πρόσθετη χορήγηση ενός κατάλληλου αντι-ανδρογόνου, ώστε να αντιρροπιστεί η αρχική αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης στον ορό και η επιδείνωση των κλινικών συμπτωμάτων.

Μικρός αριθμός ασθενών μπορεί να παρουσιάσει παροδική επιδείνωση των συμπτωμάτων του καρκίνου του προστάτη και προσωρινή αύξηση του πόνου που σχετίζεται με τον καρκίνο του προστάτη (μεταστατικός πόνος), ο οποίος μπορεί να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά.

Όπως και με άλλους αγωνιστές GnRH, έχουν παρατηρηθεί μεμονωμένες περιπτώσεις συμπίεσης του νωτιαίου μυελού ή απόφραξης της ουρήθρας. Αν εμφανιστεί συμπίεση νωτιαίου μυελού ή έκπτωση

της νεφρικής λειτουργίας, πρέπει να χορηγηθεί η συνήθης θεραπεία για αυτές τις επιπλοκές και σε ακραίες περιπτώσεις να εξεταστεί η περίπτωση άμεσης ορχεκτομής (χειρουργικός ευνουχισμός). Κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων θεραπείας ενδείκνυται προσεκτική παρακολούθηση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σπονδυλικές μεταστάσεις και σε ασθενείς με απόφραξη των ουροφόρων οδών.

Μετά από χειρουργικό ευνουχισμό η τριπτορελίνη δεν επάγει περαιτέρω μείωση των επιπέδων της τεστοστερόνης στον ορό.

Η μακρόχρονη στέρηση ανδρογόνων είτε λόγω αμφίπλευρης ορχεκτομής ή λόγω χορήγησης αναλόγων GnRH σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο απώλειας οστικής μάζας και μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση και αυξημένο κίνδυνο οστικού κατάγματος.

Επιπλέον, από επιδημιολογικά δεδομένα έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αλλαγές στο μεταβολισμό (π.χ. δυσανεξία στη γλυκόζη, λιπώδης ήπαρ) ή αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων κατά τη διάρκεια θεραπείας με στέρηση ανδρογόνων. Ωστόσο, πρόσφατα στοιχεία δεν επιβεβαίωσαν τη σύνδεση ανάμεσα στη θεραπεία με ανάλογα GnRH και στην αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο μεταβολικών ή καρδιαγγειακών παθήσεων πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν την έναρξη της θεραπείας και να παρακολουθούνται επαρκώς κατά τη διάρκεια θεραπείας στέρησης ανδρογόνων.

Η χορήγηση τριπτορελίνης σε θεραπευτικές δόσεις έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή του υποφυσιακού γοναδιακού άξονα. Η φυσιολογική λειτουργία συνήθως αποκαθίσταται με τη διακοπή της θεραπείας. Επομένως, διαγνωστικοί έλεγχοι της υποφυσιακής γοναδιακής λειτουργίας οι οποίοι διεξάγονται κατά τη διάρκεια ή και μετά τη διακοπή της θεραπείας με ανάλογα GnRH μπορεί να είναι παραπλανητικοί.

Η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT. Σε ασθενείς με ιστορικό ή με παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT και σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5) οι γιατροί πρέπει να εξετάζουν το προφίλ οφέλους/κινδύνου, λαμβάνοντας υπόψη επίσης και το ενδεχόμενο εμφάνισης κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes) πριν την έναρξη της θεραπείας με Arvekar 3,75 mg.

Λόγω της στέρησης ανδρογόνων, η θεραπεία με ανάλογα GnRH μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αναιμίας. Ο κίνδυνος αυτός θα πρέπει να αξιολογείται στους υπό θεραπεία ασθενείς και να παρακολουθείται κατάλληλα.

Γυναίκες

Πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ασθενής δεν είναι έγκυος πριν από τη συνταγογράφηση Arvekar 3,75 mg.

Η χρήση αγωνιστών GnRH είναι πιθανό να προκαλέσει μείωση της οστικής πυκνότητας κατά 1% ανά μήνα κατά τη διάρκεια μίας περιόδου θεραπείας έξι μηνών. Κάθε μείωση της οστικής πυκνότητας κατά 10% συνδέεται με δύο έως τρεις φορές αυξημένο κίνδυνο κατάγματος.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα συγκεκριμένα στοιχεία για ασθενείς με ήδη υπάρχουσα οστεοπόρωση ή με παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση (π.χ. χρόνια κατάχρηση αλκοόλ, κάπνισμα, μακρόχρονη θεραπεία με φάρμακα που ελαττώνουν την οστική πυκνότητα, π.χ. αντιεπιληπτικά ή κορτικοειδή, οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης, υποσιτισμός π.χ. νευρογενής ανορεξία).

Δεδομένου ότι σε αυτούς τους ασθενείς η μείωση της οστικής πυκνότητας είναι πιθανό να είναι περισσότερο επιβλαβής, η θεραπεία με τριπτορελίνη θα πρέπει να εξετάζεται σε ατομική βάση και να ξεκινά μόνο εάν τα οφέλη της θεραπείας υπερτερούν των κινδύνων, μετά από πολύ προσεκτική αξιολόγηση.

Θα πρέπει να εξετάζεται η λήψη πρόσθετων μέτρων ώστε να αντιρροπείται η απώλεια οστικής πυκνότητας.

Ινομυώματα μήτρας και ενδομητρίωση

Δεν συνιστάται αγωνιστής GnRH για ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών. Θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή σε έφηβες και νεαρές γυναίκες (ειδικά ηλικίας κάτω των 16 ετών), οι οποίες μπορεί να μην έχουν φτάσει στη μέγιστη οστική πυκνότητα.

Σε ασθενείς που έλαβαν ανάλογα GnRH για ενδομητρίωση, η προσθήκη μιας συμπληρωματικής θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (add-back therapy, ABT- ένα οιστρογόνο και προγεστογόνο) έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την απώλεια οστικής πυκνότητας και τα αγγειοκινητικά συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.2 «Δοσολογία και Τρόπος χορήγησης» για περισσότερες πληροφορίες).

Η τριπτορελίνη όταν χρησιμοποιείται στη συνιστώμενη δόση προκαλεί συνεχή υπογοναδοτροπική αμηνόρροια. Εάν μετά τον πρώτο μήνα παρατηρηθεί αιμορραγία γεννητικών οργάνων, θα πρέπει να μετρηθούν τα επίπεδα της οιστραδιόλης στο πλάσμα και αν τα επίπεδα είναι κάτω από 50 pg/mL, πρέπει να εξεταστούν πιθανές οργανικές βλάβες.

Μετά την απόσυρση της θεραπείας, η λειτουργία των ωοθηκών επανέρχεται και ωορρηξία γίνεται περίπου 2 μήνες μετά την τελευταία ένεση. Πρέπει να χρησιμοποιείται κάποια μη ορμονική μέθοδος αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας έως και 1 μήνα μετά την τελευταία ένεση. Καθώς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Arvekar 3,75 mg η έμμηνος ρύση αναμένεται να σταματά, πρέπει να δίδονται οδηγίες στην ασθενή ώστε να ενημερώνει τον γιατρό της εάν συνεχίζεται η τακτική εμμηνόρροια.

Κατά τη διάρκεια θεραπείας των ινομυωμάτων της μήτρας συνιστάται ο τακτικός προσδιορισμός του μεγέθους του ινομυώματος. Έχουν υπάρξει αναφορές αιμορραγίας σε ασθενείς με υποβλεννογόνια ινομυώματα μετά από θεραπεία με ανάλογα GnRH. Συνήθως, η αιμορραγία έχει εμφανιστεί 6 - 10 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Γυναικεία στειρότητα

Ο αριθμός ωοθυλακίων τα οποία ωριμάζουν μετά από τη χρήση των αναλόγων GnRH και γοναδοτροπινών, μπορεί να είναι ιδιαίτερα αυξημένος σε μία μειοψηφία ασθενών με προδιάθεση, ειδικά στην περίπτωση του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών.

Όπως και με άλλα ανάλογα GnRH έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS) που σχετίζονται με τη χρήση της τριπτορελίνης σε συνδυασμό με γοναδοτροπίνες.

Η απόκριση των ωοθηκών στη συσχέτιση τριπτορελίνης-γοναδοτροπίνης μπορεί να διαφέρει με τις ίδιες δόσεις από τη μία ασθενή στην άλλη και σε ορισμένες περιπτώσεις, από τον έναν κύκλο στον άλλο στην ίδια ασθενή.

Εάν η απόκριση των ωοθηκών είναι υπερβολική, συνιστάται η διακοπή του κύκλου διέγερσης με τη διακοπή των ενέσεων γοναδοτροπίνης.

Σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, η τριπτορελίνη έχει μέσο τελικό χρόνο ημιζωής 7-8 ώρες σε σύγκριση με 3-5 ώρες σε υγιή άτομα. Παρά την παρατεταμένη αυτή έκθεση, η τριπτορελίνη δεν αναμένεται να υπάρχει στην κυκλοφορία κατά την εμβρυομεταφορά.

Καρκίνος του μαστού

Προκειμένου να εξασφαλιστεί επαρκής καταστολή των ωοθηκών σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η θεραπεία με τριπτορελίνη πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 6-8 εβδομάδες πριν από την έναρξη ενός αναστολέα αρωματάσης, και μηνιαίες ενέσεις τριπτορελίνης πρέπει να χορηγούνται όπως έχει προγραμματιστεί και χωρίς διακοπή καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με αναστολέα αρωματάσης.

Σε γυναίκες οι οποίες είναι προεμμηνοπαυσιακές κατά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού και καθίστανται αμηνorroϊκές μετά από χημειοθεραπεία μπορεί να συνεχίζεται ή όχι η παραγωγή οιστρογόνων από τις ωοθήκες. Ανεξάρτητα από την εμμηνορροϊκή κατάσταση, η προεμμηνοπαυσιακή κατάσταση θα πρέπει να επιβεβαιώνεται μετά από την χημειοθεραπεία και πριν από την έναρξη της τριπτορελίνης, μέσω των συγκεντρώσεων της οιστραδιόλης και της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) στο αίμα εντός των ορίων αναφοράς για τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, προκειμένου να αποφεύγεται η περιττή θεραπεία με τριπτορελίνη σε περίπτωση επαγόμενης από την χημειοθεραπεία εμμηνόπαυσης. Μετά την έναρξη της τριπτορελίνης, είναι σημαντικό να επιβεβαιωθεί η επαρκής καταστολή των ωοθηκών (εμμηνόπαυση που προκαλείται από ανάλογο γοναδοτροπίνης) με διαδοχικές μετρήσεις των κυκλοφορούντων επιπέδων FSH και οιστραδιόλης για την επιβεβαίωση μιας αληθινής μετεμμηνοπαυσιακής κατάστασης, εάν αυτή η υποομάδα γυναικών είναι υποψήφια για θεραπεία με αναστολέα αρωματάσης σύμφωνα με τις ισχύουσες συστάσεις κλινικής πρακτικής. Συνεπώς, η καταστολή των ωοθηκών πρέπει να επιβεβαιωθεί από τα χαμηλά επίπεδα FSH και οιστραδιόλης πριν την έναρξη θεραπείας με αναστολέα αρωματάσης και οι μετρήσεις θα πρέπει να επαναλαμβάνονται κάθε τρεις μήνες κατά τη διάρκεια αυτής της συνδυασμένης θεραπείας με τριπτορελίνη και αναστολέα αρωματάσης. Αυτό γίνεται για να αποφευχθεί η προκαλούμενη από τον αναστολέα αρωματάσης αντιδραστική αύξηση των κυκλοφορούντων οιστρογόνων, με επακόλουθες επιπτώσεις για τον καρκίνο του μαστού. Σημειωτέον ότι τα κυκλοφορούντα επίπεδα FSH μειώνονται σε απόκριση στην επαγόμενη καταστολή των ωοθηκών με ανάλογο γοναδοτροπινών (επαγόμενη εμμηνόπαυση), σε αντίθεση με τη φυσική εμμηνόπαυση όπου τα επίπεδα της FSH είναι αυξημένα.

Η τριπτορελίνη όταν χρησιμοποιείται ως επικουρική θεραπεία σε συνδυασμό με ταμοξιφαίνη ή έναν αναστολέα αρωματάσης, συνδέεται με υψηλό κίνδυνο οστεοπόρωσης. Η οστεοπόρωση έχει αναφερθεί με μεγαλύτερη συχνότητα μετά από χρήση τριπτορελίνης σε συνδυασμό με έναν αναστολέα της αρωματάσης από ότι σε συνδυασμό με ταμοξιφαίνη (39% έναντι 25%).

Η οστική πυκνότητα πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας με τριπτορελίνη, ειδικά σε γυναίκες οι οποίες έχουν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση. Αυτές οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η θεραπεία ή η προφύλαξη για την οστεοπόρωση πρέπει να αρχίζει όπως αρμόζει.

Θεραπεία προεμμηνοπαυσιακών γυναικών με ενδοκρινικά ανταποκρινόμενο καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου με τριπτορελίνη σε συνδυασμό με ταμοξιφαίνη ή έναν αναστολέα αρωματάσης πρέπει να ακολουθεί μια εξατομικευμένη προσεκτική εκτίμηση της αναλογίας κινδύνου/οφέλους.

Οι ασθενείς που έχουν διακόψει τη θεραπεία με τριπτορελίνη, δεν θα πρέπει να συνεχίζουν τη λήψη αναστολέων αρωματάσης πέραν της αναμενόμενης διάρκειας καταστολής της ωοθηκικής λειτουργίας μετά την τελευταία χορήγηση τριπτορελίνης.

Ο κίνδυνος μυοσκελετικών διαταραχών (συμπεριλαμβανομένου του αρθρικού ή μυοσκελετικού πόνου) όταν η τριπτορελίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό είτε με έναν αναστολέα αρωματάσης είτε με ταμοξιφαίνη είναι περίπου 89% με αναστολέα αρωματάσης και περίπου 76% με ταμοξιφαίνη.

Η υπέρταση ως στοχευμένη ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρθηκε πολύ συχνά με την τριπτορελίνη σε συνδυασμό με εξεμεστάνη ή ταμοξιφαίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο του μαστού οι οποίες λαμβάνουν τριπτορελίνη σε συνδυασμό με εξεμεστάνη ή ταμοξιφαίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά ως προς τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και την αρτηριακή πίεση.

Υπεργλυκαιμία και διαβήτης αναφέρθηκαν συχνά ως στοχευμένες ανεπιθύμητες ενέργειες με την τριπτορελίνη σε συνδυασμό με εξεμεστάνη ή ταμοξιφαίνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο του μαστού οι οποίες λαμβάνουν τριπτορελίνη σε συνδυασμό με εξεμεστάνη ή ταμοξιφαίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά ως προς τους παράγοντες κινδύνου για διαβήτη με τακτική μέτρηση των επιπέδων σακχάρου αίματος, και να ξεκινούν κατάλληλη αντι-διαβητική θεραπεία, εάν αρμόζει, σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Κατάθλιψη συνέβη περίπου στο 50% των ασθενών οι οποίες έλαβαν θεραπεία με τριπτορελίνη σε συνδυασμό είτε με ταμοξιφαίνη ή με εξεμεστάνη σε όλες τις ομάδες θεραπείας στις μελέτες TEXT και SOFT, αλλά λιγότερο από το 5% των ασθενών είχε σοβαρή κατάθλιψη (βαθμού 3-4). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά και αντιμετωπίζονται κατάλληλα εάν εμφανίζονται συμπτώματα. Οι ασθενείς με γνωστή κατάθλιψη ή γνωστό ιστορικό κατάθλιψης πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στις συνταγογραφικές πληροφορίες των εξεμεστάνη και ταμοξιφαίνη για σχετικές πληροφορίες ασφάλειας όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με τριπτορελίνη.

Η χημειοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει παροδική αμηνόρροια ή μόνιμη απώλεια ωοθηκικής λειτουργίας λόγω κυτταροτοξικής βλάβης του ιστού των γονάδων. Η διατήρηση μίας προεμμηνορρυσιακής κατάστασης μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πρέπει να επιβεβαιώνεται σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες με συγκεντρώσεις των επιπέδων FSH και οιστραδιόλης εντός των φυσιολογικών ορίων για προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Κεντρική Πρώιμη Ήβη

Στα κορίτσια πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ασθενής δεν είναι έγκυος πριν από τη συνταγογράφηση τριπτορελίνης.

Η θεραπεία παιδιών με εξελισσόμενους εγκεφαλικούς όγκους θα πρέπει να ακολουθεί μία προσεκτική ατομική εκτίμηση της αναλογίας κινδύνου/οφέλους.

Ψευδο-πρώιμη ήβη (όγκος γονάδων ή επινεφριδίων ή υπερπλασία επινεφριδίων) και πρώιμη ήβη που δεν εξαρτάται από γοναδοτροπίνες (τοξίκωση των όρχεων, οικογενής υπερπλασία των κυττάρων Leydig) θα πρέπει να αποκλείεται.

Στα κορίτσια, η αρχική διέγερση των ωοθηκών κατά την έναρξη της θεραπείας, ακολουθούμενη από την απόσυρση των οιστρογόνων την οποία επάγει η θεραπεία, μπορεί κατά τον πρώτο μήνα να οδηγήσει σε κολπική αιμορραγία ήπιας ή μέτριας έντασης.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας θα εμφανιστεί ανάπτυξη των χαρακτηριστικών της εφηβείας.

Οι πληροφορίες όσον αφορά την μελλοντική γονιμότητα εξακολουθούν να είναι περιορισμένες. Στα περισσότερα κορίτσια, η τακτική έμμηνος ρύση θα ξεκινήσει κατά μέσο όρο ένα χρόνο μετά τον τερματισμό της θεραπείας.

Η οστική πυκνότητα (BMD) μπορεί να μειωθεί κατά τη θεραπεία της κεντρικής πρώιμης ήβης με GnRH. Ωστόσο, μετά τη διακοπή της θεραπείας, η επακόλουθη αύξηση της οστικής μάζας διατηρείται και η μέγιστη οστική μάζα στα τέλη της εφηβείας δεν φαίνεται να επηρεάζεται από τη θεραπεία.

Μπορεί να παρατηρηθεί επιφυσιολίσθηση μετά την απόσυρση της θεραπείας με GnRH. Η προτεινόμενη θεωρία είναι ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αγωνιστές GnRH εξασθενούν την επιφυσιική πλάκα. Η αύξηση της ταχύτητας ανάπτυξης μετά τη διακοπή της θεραπείας οδηγεί στη συνέχεια σε μείωση της δύναμης διάτμησης που απαιτείται για τη μετατόπιση της επίφυσης.

Ιδιοπαθής ενδοκρανιακή υπέρταση

Έχει αναφερθεί ιδιοπαθής ενδοκρανιακή υπέρταση (εγκεφαλικός ψευδοόγκος) σε παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν τριπτορελίνη. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για σημεία και συμπτώματα ιδιοπαθούς ενδοκρανιακής υπέρτασης, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής ή επαναλαμβανόμενης κεφαλαλγίας, των διαταραχών της όρασης και των εμβόων. Εάν εμφανιστεί ιδιοπαθής ενδοκρανιακή υπέρταση, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της τριπτορελίνης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχει αναφερθεί κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Όταν η τριπτορελίνη συγχωρηγείται με φάρμακα που επηρεάζουν την υποφυσιακή έκκριση γοναδοτροπινών πρέπει να δίνεται προσοχή και συνιστάται η επίβλεψη της ορμονικής κατάστασης του ασθενή.

Επειδή η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT, θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά η ταυτόχρονη χρήση του Arvekar 3,75 mg με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes), όπως αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή τάξης III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιμπουτιλίδη), μεθαδόνη, μοξιφλοξασίνη, αντιψυχωτικά, κ.λπ. (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η τριπτορελίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς η ταυτόχρονη χρήση GnRH αγωνιστών συνδέεται με θεωρητικό κίνδυνο αποβολής ή εμβρυϊκής ανωμαλίας. Πριν από τη θεραπεία, οι γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα πρέπει να εξετάζονται ώστε να αποκλείεται η περίπτωση κύησης. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μη ορμονικές μέθοδοι αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως την επανεμφάνιση της εμμήνου ρύσης.

Θηλασμός

Η τριπτορελίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Η περίπτωση κύησης θα πρέπει να αποκλείεται πριν τη χρήση της τριπτορελίνης για τη θεραπεία της στειρότητας. Για τη χρήση της τριπτορελίνης κατά την κύηση δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία που να υποδηλώνουν την ύπαρξη αιτιώδους συσχέτισης μεταξύ της τριπτορελίνης και οποιονδήποτε μετέπειτα ανωμαλιών στην ανάπτυξη του ωαρίου ή στην κύηση ή στο αποτέλεσμα αυτής.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες ως προς τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων μπορεί να μειωθεί εάν ο ασθενής εμφανίσει ζάλη, υπνηλία και διαταραχές όρασης, οι οποίες αποτελούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας ή απορρέουν από την υποκείμενη νόσο.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Εμπειρία από τις κλινικές μελέτες

Γενική ανοχή σε άνδρες (βλ. παράγραφο 4.4)

Εφόσον οι ασθενείς που πάσχουν από τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό, ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο του προστάτη είναι γενικά ηλικιωμένοι και έχουν και άλλες νόσους οι οποίες απαντούν συχνά σε αυτό τον γηρασμένο πληθυσμό, περισσότεροι από το 90% των ασθενών οι οποίοι συμπεριλήφθηκαν σε κλινικές μελέτες ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες και συχνά η συσχέτιση είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Όπως έχει παρατηρηθεί και με άλλες θεραπείες με αγωνιστές GnRH ή μετά από χειρουργικό ευνουχισμό, οι συχνότερα παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικές με τη θεραπεία με τριπτορελίνη οφείλονταν στις αναμενόμενες φαρμακολογικές της επιδράσεις. Αυτές οι ενέργειες περιελάμβαναν εξάψεις και μειωμένη σεξουαλική επιθυμία.

Με την εξαίρεση των ανοσο-αλλεργικών αντιδράσεων (σπάνιες) και των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης (< 5%), όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τις αλλαγές στην τεστοστερόνη.

Αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες θεωρούνται τουλάχιστον πιθανά σχετιζόμενες με τη θεραπεία με τριπτορελίνη. Οι περισσότερες από αυτές τις αντιδράσεις είναι γνωστό ότι σχετίζονται με το βιοχημικό ή χειρουργικό ευνουχισμό.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1. Πίνακας Ανεπιθύμητων Ενεργειών σε Άνδρες

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία				Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος
	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστής συχνότητας

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Θρομβοκυττάρωση		Αναμία
Καρδιακές διαταραχές			Αίσθημα παλμών		Παράταση διαστήματος QT* (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Εμβοή Ίλιγγος		
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος					Αποπληξία της υπόφυσης **
Οφθαλμικές διαταραχές			Επηρεασμένη όραση	Μη φυσιολογική αίσθηση οφθαλμών Διαταραχές όρασης	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ξηροστομία Ναυτία	Κοιλιακό άλγος Δυσκοιλιότητα Διάρροια Έμετος	Διάταση κοιλίας Αλλοίωση γεύσης Μετεωρισμός	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση	Αντίδραση στο σημείο της ένεσης (περιλαμβάνονται ερύθημα, φλεγμονή και πόνος) Οίδημα	Λήθαργος Περιφερικό οίδημα Πόνος Ρίγη Υπνηλία	Πόνος στο στήθος Διαταραχές στάσεως Γριπώδης συνδρομή Πυρεξία	Κακουχία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία		Αναφυλακτική αντίδραση	Αναφυλακτικό σοκ
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις				ΡΙνοφαρυγγίτιδα	

Παρακλινικές εξετάσεις		Βάρος αυξημένο	Αμινοτραν-σφεράση της αλανίνης αυξημένη Ασπαρτική αμινοτραν-σφεράση αυξημένη Κρεατινίνη αίματος αυξημένη Αρτηριακή πίεση αυξημένη Ουρία αίματος αυξημένη Γάμμα-γλουταμυλ-τρανσφεράση αυξημένη Βάρος μειωμένο	Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Ανορεξία Σακχαρώδης διαβήτης Ουρική αρθρίτιδα Υπερλιπιδαιμία Αυξημένη όρεξη		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία	Μυοσκελετικός πόνος Πόνος στα άκρα	Αρθραλγία Οστικός πόνος Μυϊκή κράμπα Μυϊκή αδυναμία Μυαλγία	Δυσκαμψία αρθρώσεων Διόγκωση αρθρώσεων Μυοσκελετική δυσκαμψία Οστεοαρθρίτιδα	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Παραίσθησία κάτω άκρων	Ζάλη Κεφαλαλγία	Παραίσθησία	Επηρεασμένη μνήμη	Σπασμοί***
Ψυχιατρικές διαταραχές	Σεξουαλική επιθυμία μειωμένη	Κατάθλιψη* Απώλεια σεξουαλικής επιθυμίας Αλλαγές της διάθεσης*	Αϋπνία Ευερεθιστότητα	Συγγλυτική Κατάσταση Μειωμένη δραστηριότητα Ευφορική διάθεση	Άγχος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Νυκτουρία Κατακράτηση ούρων		Ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Στυτική δυσλειτουργία (περιλαμβάνονται αποτυχία εκσπερμάτισης, διαταραχή εκσπερμάτισης)	Πυελικός πόνος	Γυναικομαστία Πόνος στο στήθος Ατροφία όρχεων Πόνος στους όρχεις		

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Δύσπνοια Επίσταξη	Ορθόπνοια	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Υπεριδρωσία		Ακμή Αλωπεκία Ερύθημα Εξάνθημα Κνίδωση	Φυσαλίδα Πορφύρα	Αγγειονευρωτικό οίδημα
Αγγειακές διαταραχές	Εξάψεις	Υπέρταση		Υπόταση	

**Αυτή η συχνότητα βασίζεται σε συχνότητες της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων (class-effect), κοινές για όλους τους GnRH αγωνιστές*

***Αναφέρθηκε μετά την αρχική χορήγηση σε ασθενείς με αδένωμα της υπόφυσης*

****Κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί σπασμοί σε ασθενείς που έλαβαν ανάλογο GnRH, συμπεριλαμβανομένης της τριπτορελίνης*

Η τριπτορελίνη, μέσα στην πρώτη εβδομάδα μετά την αρχική ένεση της μορφής παρατεταμένης αποδέσμευσης, προκαλεί παροδική αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης στην κυκλοφορία. Με αυτή την αρχική αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης στην κυκλοφορία, ένα μικρό ποσοστό ασθενών ($\leq 5\%$) μπορεί να εμφανίσει προσωρινή επιδείνωση των συμπτωμάτων του καρκίνου του προστάτη (έξαρση του όγκου), η οποία συνήθως εκδηλώνεται με αύξηση των συμπτωμάτων στο ουροποιητικό ($< 2\%$) και του μεταστατικού πόνου (5%), τα οποία μπορούν να αντιμετωπιστούν συμπτωματικά. Αυτά τα συμπτώματα είναι παροδικά και συνήθως εξαφανίζονται σε μία έως δύο εβδομάδες.

Έχουν προκύψει μεμονωμένες περιπτώσεις όξυνσης συμπτωμάτων της ασθένειας, είτε απόφραξη ουρήθρας ή συμπίεση νωτιαίου μυελού λόγω μετάστασης.

Επομένως, ασθενείς με μεταστατικές σπονδυλικές βλάβες και/ ή απόφραξη των άνω ή κάτω ουροφόρων οδών θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με ανάλογο GnRH σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία μπορεί να έχουν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως γαστρεντερικές και σχετιζόμενες με την ακτινοθεραπεία.

Η χρήση αγωνιστών GnRH στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη απώλεια οστικής μάζας και μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση και να αυξήσει τον κίνδυνο οστικού κατάγματος.

Γενική ανοχή σε γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.4)

Ως συνέπεια των μειωμένων επιπέδων οιστρογόνων οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (αναμενόμενες στο 10% των γυναικών ή παραπάνω) ήταν κεφαλαλγία, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία, διαταραχή ύπνου, μεταβολή διάθεσης, δυσπαρευνία, δυσμηνόρροια, αιμορραγία γεννητικών οργάνων, σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών, υπερτροφία ωοθηκών, πυελικό άλγος, κοιλιακό άλγος, αιδοιοκολπική ξηρότητα, υπεριδρωσία, εξάψεις και εξασθένιση.

Αναφέρθηκαν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες θεωρούνται πιθανώς σχετιζόμενες με τη θεραπεία με τριπτορελίνη. Οι περισσότερες από αυτές τις ενέργειες είναι γνωστό ότι σχετίζονται με βιοχημικό ή χειρουργικό ευνουχισμό.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα ως εξής:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $<1/100$), Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2. Πίνακας Ανεπιθύμητων Ενεργειών σε Γυναίκες

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	<i>Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία</i>			<i>Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος</i>
	<i>Πολύ Συχνές</i>	<i>Συχνές</i>	<i>Όχι συχνές</i>	<i>Μη γνωστής συχνότητας</i>
Καρδιακές διαταραχές			Αίσθημα παλμών	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Τίγγος	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος				Αποπληξία της υπόφυσης ***

Οφθαλμικές διαταραχές			Ξηροφθαλμία Επηρεασμένη όραση	Διαταραχές όρασης
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία Κοιλιακό άλγος Κοιλιακή δυσφορία	Διάταση κοιλίας Ξηροστομία Μετεωρισμός Στοματική εξέλκωση Έμετος	Διάρροια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Αντίδραση στο σημείο της ένεσης (περιλαμβάνονται πόνος, οίδημα, ερύθημα και φλεγμονή) Περιφερικό οίδημα		Πυρεξία Κακουχία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία		Αναφυλακτικό σοκ
Παρακλινικές εξετάσεις		Αύξηση βάρους	Μείωση βάρους	Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη Αρτηριακή πίεση αυξημένη
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Μείωση όρεξης Κατακράτηση υγρών	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αρθραλγία Μυϊκοί σπασμοί Πόνος στα άκρα	Οσφυαλγία Μυαλγία	Μυϊκή αδυναμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη	Δυσγευσία Υποαισθησία Συνκοπή Επηρεασμένη μνήμη Διαταραχή προσοχής Παραισθησία Τρέμουλο	Σπασμοί****
Ψυχιατρικές διαταραχές	Διαταραχές ύπνου (περιλαμβάνεται αϋπνία) Μεταβολή διάθεσης Μειωμένη σεξουαλική επιθυμία	Κατάθλιψη* Νευρικότητα	Ευμεταβλητότητα συναισθήματος Άγχος Κατάθλιψη** Αποπροσανατολισμός	Συγγχυτική κατάσταση

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Διαταραχή στους μαστούς Δυσπαρευνία Σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών Υπερτροφία ωοθηκών Πυελικό άλγος Αιδοιοκολπική ξηρότητα Αιμορραγία γεννητικών οργάνων (περιλαμβάνονται κολπική αιμορραγία, αιμορραγία από αποσυρση)	Πόνος μαστών	Αιμορραγία κατά τη σεξουαλική επαφή, Κυστεοκοίλη Διαταραχή εμμήνου ρύσης (περιλαμβάνονται δυσμηνόρροια, μητρορραγία, και μηνορραγία) Ωοθηκική κύστη Κολπική έκκριση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Δύσπνοια Επίσταξη	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ακμή Υπεριδρωσία Σμηγματόρροια	Αλωπεκία Ξηροδερμία Δασυτριχισμός Ευθραυστότητα ονύχων Κνησμός Εξάνθημα		Αγγειονευρωτικό οίδημα Κνίδωση
Αγγειακές διαταραχές	Εξάψεις			Υπέρταση

**Μακρόχρονη χρήση. Αυτή η συχνότητα βασίζεται σε συχνότητες της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων (class-effect), κοινές για όλους τους GnRH αγωνιστές*

***Βραχύχρονη χρήση. Αυτή η συχνότητα βασίζεται σε συχνότητες της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων (class-effect), κοινές για όλους τους GnRH αγωνιστές*

****Αναφέρθηκε μετά την αρχική χορήγηση σε ασθενείς με αδένωμα της υπόφυσης*

*****Κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί σπασμοί σε ασθενείς που έλαβαν ανάλογα GnRH, συμπεριλαμβανομένης της τριπτορελίνης*

Κατά την έναρξη της θεραπείας, τα συμπτώματα της ενδομητρίωσης συμπεριλαμβανομένων κοιλιακού άλγους, δυσμηνόρροιας μπορεί πολύ συχνά ($\geq 10\%$) να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της αρχικής παροδικής αύξησης των επιπέδων της οιστραδιόλης στο πλάσμα. Αυτά τα συμπτώματα είναι παροδικά και συνήθως εξαφανίζονται σε μία με δύο εβδομάδες.

Κατά το μήνα που ακολουθεί την πρώτη ένεση μπορεί να προκύψει αιμορραγία γεννητικών οργάνων συμπεριλαμβανομένων της μηνορραγίας, της μητρορραγίας.

Ο συνδυασμός με γοναδοτροπίνες για τη θεραπεία της υπογονιμότητας, μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Μπορεί να παρατηρηθούν υπερτροφία ωοθηκών, πυελικό και/ ή κοιλιακό άλγος.

Καρκίνος του μαστού

Οι πλέον συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις σχετιζόμενες με τη θεραπεία έως 5 έτη με τριπτορελίνη σε συνδυασμό με ταμοξιφαίνη ή έναν αναστολέα αρωματάσης στις μελέτες TEXT και SOFT ήταν έξαψη, μυοσκελετική διαταραχή, κόπωση, αϋπνία, υπεριδρωσία, αιδοιοκολπική ξηρότητα και κατάθλιψη.

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν με την τριπτορελίνη σε συνδυασμό με ταμοξιφαίνη (N = 2.325) ή εξεμεστάνη (N = 2.318) αναφέρονται στον ακόλουθο πίνακα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$).

Πίνακας 3. Πίνακας Ανεπιθύμητων Ενεργειών σε Ασθενείς με Καρκίνο του μαστού Αρχικού σταδίου

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία			
	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές			Ισχαιμία του μυοκαρδίου	Παράταση του διαστήματος QT
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Αντίδραση στο σημείο της ένεσης		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία		
Διαταραχές θρέψης και μεταβολισμού		Σακχαρώδης διαβήτης (δυσανεξία στη γλυκόζη) Υπεργλυκαιμία		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυοσκελετική διαταραχή Οστεοπόρωση	Κάταγμα		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			Εγκεφαλική ισχαιμία Αιμορραγία κεντρικού νευρικού συστήματος	

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία			
	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία Μειωμένη σεξουαλική επιθυμία Κατάθλιψη			
Διαταραχές των νεφρών και των συροφόρων οδών	Ακράτεια ούρων			
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Δυσπαρεύνια Αιδοιοκολπική ξηρότητα			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού	Υπεριδρωσία			
Αγγειακές διαταραχές	Εξαψη Υπέρταση	Εμβολή		

Για την πλήρη περιγραφή του προφίλ των ανεπιθύμητων αντιδράσεων της τριπτορελίνης κατά τη χρήση στην καταστολή της ωθητικής λειτουργίας (OFS) σε συνδυασμό με εξεμεστάνη ή με ταμοξιφαίνη, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρονται ανωτέρω πρέπει να συνδυάζονται με τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις της τριπτορελίνης οι οποίες προσδιορίζονται για τους άνδρες και τις γυναίκες σε πίνακες ανωτέρω.

Οστεοπόρωση έχει αναφερθεί με υψηλότερη συχνότητα με τη χρήση τριπτορελίνης σε συνδυασμό με εξεμεστάνη από ότι με το συνδυασμό με ταμοξιφαίνη (39% έναντι 25%) (βλ. παράγραφο 4.4).

Μυοσκελετική διαταραχή και κατάγματα ανφέρθηκαν επίσης συχνότερα με το συνδυασμό με εξεμεστάνη από ότι με το συνδυασμό με ταμοξιφαίνη (89% έναντι 76% και 6,8% έναντι 5,2%, αντίστοιχα).

Υπέρταση ως στοχευμένη ανεπιθύμητη ενέργεια έχει αναφερθεί πολύ συχνά με την τριπτορελίνη σε συνδυασμό με εξεμεστάνη ή με ταμοξιφαίνη (23% και 22% αντίστοιχα).

Υπεργλυκαιμία και διαβήτης ως στοχευμένες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί συχνά με την τριπτορελίνη σε συνδυασμό με εξεμεστάνη ή με ταμοξιφαίνη (υπεργλυκαιμία: 2,6% και 3,4% αντίστοιχα, διαβήτης: 2,3% και 2,3% αντίστοιχα).

Γενική ανοχή σε παιδιά (βλ. παράγραφο 4.4)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $<1/100$), Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 4. Πίνακας Ανεπιθύμητων Ενεργειών σε Παιδιά

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία			Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος
	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστής συχνότητας
Οφθαλμικές διαταραχές			Επηρεασμένη όραση	Διαταραχές όρασης
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Κοιλιακό άλγος	Έμετος Δυσκοιλιότητα Ναυτία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Αντίδραση στο σημείο της ένεσης (περιλαμβάνονται πόνος, οίδημα, ερύθημα και φλεγμονή)	Κακουχία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία		Αναφυλακτικό σοκ
Παρακλινικές εξετάσεις		Αύξηση βάρους		Προλακτίνη αίματος αυξημένη Αρτηριακή πίεση αυξημένη
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Παχυσαρκία	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Πόνος στον αυχένα	Μυαλγία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία		Ιδιοπαθής ενδοκρανιακή υπέρταση (εγκεφαλικός ψευδοόγκος) (βλ. παράγραφο 4.4) Σπασμοί*
Ψυχιατρικές διαταραχές			Μεταβολή διάθεσης	Ευμεταβλητότητα συναισθήματος Κατάθλιψη Νευρικότητα

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Αιμορραγία από τον κόλπο (περιλαμβάνονται κολπική αιμορραγία, αιμορραγία από απόσυρση, αιμορραγία μήτρας, κολπική έκκριση, κολπική αιμορραγία περιλαμβανομένης της σταγονοειδούς αιμορραγίας)		Πόνος μαστών	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Επίσταξη	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Ακμή	Κνησμός Εξάνθημα Κνίδωση	Αγγειονευρωτικό οίδημα
Αγγειακές διαταραχές		Εξάνψεις		Υπέρταση

**Κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί σπασμοί σε ασθενείς που έλαβαν ανάλογα GnRH, συμπεριλαμβανομένης της τριπτορελίνης*

Έχουν αναφερθεί αυξημένες τιμές λεμφοκυττάρων σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ανάλογα GnRH. Αυτή η δευτερογενής λεμφοκύττωση σχετίζεται προφανώς με τον ευνουχισμό που επάγεται από την GnRH και φαίνεται να υποδηλώνει ότι οι γοναδικές ορμόνες εμπλέκονται σε υποστροφή του θύμου αδένος.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος
Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας συστήνεται συμπτωματική αντιμετώπιση.

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμόνες και σχετικοί παράγοντες, ανάλογα ορμονών που απελευθερώνουν γοναδοτροπίνη
Κωδικός ATC: L02AE04

Μηχανισμός δράσης

Η τριπτορελίνη είναι συνθετικό δεκαπεπτίδιο, ανάλογο της φυσικής GnRH (εκλυτική ορμόνη των γοναδοτρόπων ορμονών).

Μελέτες που διεξήχθησαν σε ζώα και στον άνθρωπο έχουν δείξει ότι η συνεχής χορήγηση τριπτορελίνης, μετά από μία βραχεία αρχική διέγερση, αναστέλλει την έκκριση γοναδοτροπινών με επακόλουθη καταστολή της λειτουργίας των όρχεων και της ωοθήκης.

Περαιτέρω μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν έναν άλλο μηχανισμό δράσης: απ' ευθείας επίδραση στις γονάδες μειώνοντας την ευαισθησία των περιφερικών υποδοχέων στην GnRH.

Η χορήγηση τριπτορελίνης μπορεί αρχικά να διεγείρει τα επίπεδα LH και FSH (flare-up) και συνεπώς να αυξήσει αρχικά τα επίπεδα των γοναδικών στεροειδών ορμονών. Η παρατεταμένη χορήγηση μειώνει τα επίπεδα των LH και FSH σε συγκεντρώσεις οι οποίες οδηγούν σε πτώση των στεροειδών πλάσματος σε επίπεδα ευνουχισμού μετά από 2-3 εβδομάδες και για όση περίοδο συνεχίζεται η χορήγηση του φαρμάκου. Μία συνοδός παροδική αύξηση της όξινης φωσφατάσης μπορεί να παρατηρηθεί κατά την έναρξη της θεραπείας.

Καρκίνος του προστάτη

Σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη, ορισμένες τυχαιοποιημένες μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές παρέχουν στοιχεία για το όφελος της θεραπείας στέρησης των ανδρογόνων (ADT) σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία (RT) σε σύγκριση με την RT μόνο (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico *et al*, JAMA, 2008).

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτης φάσης III (EORTC 22961) στην οποία συμμετείχαν 970 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη (κυρίως T2c-T4 με ορισμένους T1C έως T2B ασθενείς με τοπική νόσο λεμφαδένων στην ιστολογική), διερευνήθηκε εάν η ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με βραχυπρόθεσμη θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού (6 μήνες, n = 483) είναι εξίσου αποτελεσματική με την ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με μακροπρόθεσμη θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού (3 έτη, n = 487). Στο 62,2% των ασθενών χορηγήθηκε τριπτορελίνη και στο 37,8%

άλλοι GnRH-αγωνιστές. Δεν έγινε διαστρωμάτωση της μελέτης κατά τύπο αγωνιστή.

Η συνολική θνησιμότητα στα 5 έτη για την ομάδα «βραχυπρόθεσμης ορμονοθεραπείας» και την ομάδα «μακροπρόθεσμης ορμονοθεραπείας» ήταν 19,0% και 15,2% αντίστοιχα, με σχετικό κίνδυνο 1,42 (Δ.Ε. 95, 71% = 1,79, 95,71% Δ.Ε. = [1,09, 1,85], $p = 0,65$ για ίση αποτελεσματικότητα και $p = 0,0082$ για εκ των υστέρων έλεγχο της διαφοράς μεταξύ των ομάδων θεραπείας). Η ειδικά σχετιζόμενη με τον προστάτη θνητότητα εντός 5 ετών στην ομάδα «βραχυπρόθεσμης ορμονοθεραπείας» και στην ομάδα «μακροπρόθεσμης ορμονοθεραπείας» ήταν 4,78% και 3,2% αντίστοιχα, με σχετικό κίνδυνο 1,71 (95% [1,14 έως 2,57], $p = 0,002$).

Η εκ των υστέρων ανάλυση ως προς τη συνολική θνησιμότητα στην υποομάδα της τριπτορελίνης κινείται στην ίδια κατεύθυνση με εκείνη της ολικής ομάδας όσον αφορά στη σύγκριση μακροπρόθεσμης με τη βραχυπρόθεσμη θεραπεία [σχετικός κίνδυνος 1,28, 95,71% Δ.Ε. = [0,89, 1,84], $p = 0,38$ και $p = 0,08$ αντίστοιχα για εκ των υστέρων έλεγχο της αποτελεσματικότητας και της διαφοράς μεταξύ των ομάδων θεραπείας).

Η συνολική ποιότητα ζωής με τη χρήση QLQ-C30 δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ($P = 0,37$).

Αποδεικτικά δεδομένα για την ένδειξη του υψηλού κινδύνου εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη βασίζονται σε δημοσιευμένες μελέτες με ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με ανάλογα GnRH. Αναλύθηκαν κλινικά δεδομένα από πέντε δημοσιευμένες μελέτες (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10 και D'Amico *et al*, JAMA, 2008), τα οποία όλα καταδεικνύουν όφελος για το συνδυασμό των αναλόγων GnRH με την ακτινοθεραπεία. Η σαφής διαφοροποίηση των αντίστοιχων πληθυσμών των μελετών για τις ενδείξεις του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του προστάτη και του υψηλού κινδύνου εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη δεν ήταν δυνατή στις δημοσιευμένες μελέτες.

Σε ασθενείς με ανθεκτικό στον ευνουχισμό μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει το όφελος από την προσθήκη οξικής αμπιρατερόνης, ενός αναστολέα βιοσύνθεσης ανδρογόνων ή ενζαλουταμίδης, ενός αναστολέα του αδρογονικού υποδοχέα, στα ανάλογα GnRH, όπως η τριπτορελίνη.

Καρκίνος του μαστού

Κλινικές μελέτες διεξήχθησαν σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ενδοκρινικά ανταποκρινόμενο καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου με χρήση τριπτορελίνης για την καταστολή της ωθητικής έκκρισης οιστραδιόλης, της κύριας προέλευσης οιστρογόνων. Σύμφωνα με μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε υγιείς γυναίκες και σε γυναίκες με ενδομητρίωση, η επίδραση της τριπτορελίνης επιτυγχάνεται 3-4 εβδομάδες μετά τη χορήγηση.

Δύο μελέτες φάσης 3 (SOFT και TEXT) διερεύνησαν το όφελος στην πενταετία της καταστολής της ωθητικής λειτουργίας (OFS) σε συνδυασμό με ταμοξιφαίνη (T) ή έναν αναστολέα αρωματάσης (εξεμεστάνη - E) σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ενδοκρινικά ανταποκρινόμενο καρκίνο του μαστού αρχικού σταδίου.

Η τριπτορελίνη ήταν η κύρια θεραπεία που χρησιμοποιήθηκε για την επίτευξη OFS (91,0% των τυχαιοποιημένων ασθενών στη μελέτη SOFT και 100% στη μελέτη TEXT). Το υπόλοιπο 9% των γυναικών στη μελέτη SOFT είχαν υποβληθεί σε αμφοτερόπλευρη ωθηκεκτομή ή αμφοτερόπλευρη ωθητική ακτινοβολία.

Αποτελέσματα SOFT μελέτης

Η μελέτη SOFT σχεδιάστηκε για να απαντήσει το ερώτημα του προστιθέμενου οφέλους της OFS στην ταμοξιφαίνη ως συμπληρωματική θεραπεία σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ενδοκρινικά ανταποκρινόμενο καρκίνο του μαστού αρχικού σταδίου.

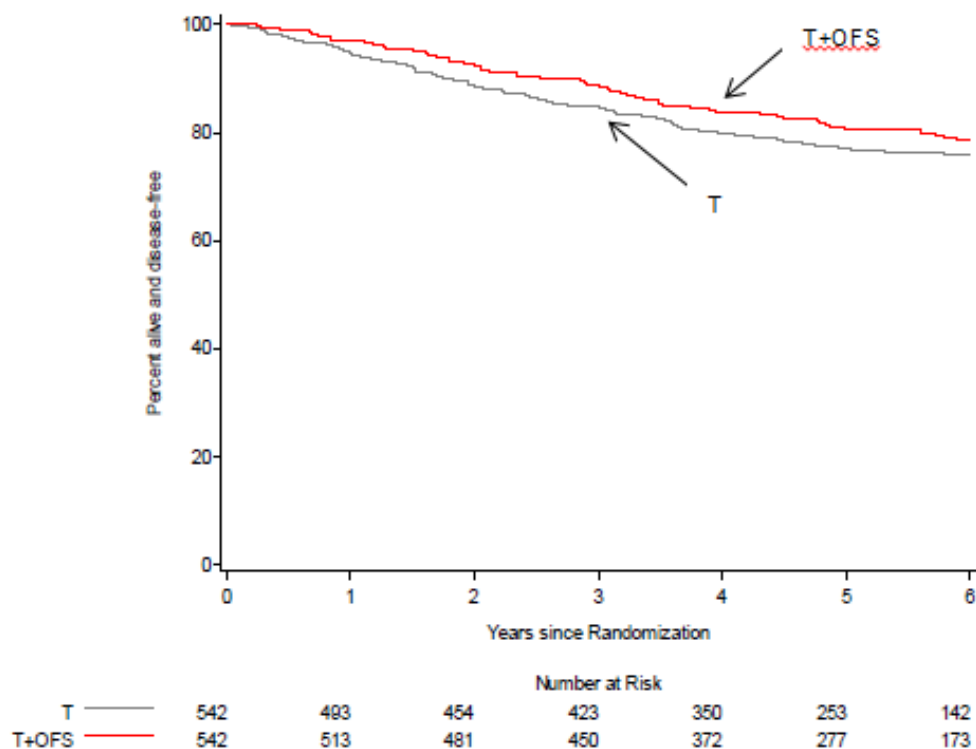
Ένα σύνολο 3.047 γυναικών αναλύθηκαν (1.015 γυναίκες στο σκέλος T+OFS, 1.018 γυναίκες στο σκέλος T μόνον) και 1.014 γυναίκες στο σκέλος E+OFS.

Στη παρακολούθηση για ένα διάμεσο διάστημα 67 μηνών (5.6 έτη), η θεραπεία με T+OFS μείωσε μη σημαντικά τον κίνδυνο συμβάματος Επιβίωσης Ελεύθερης Νόσου (Disease Free Survival - DFS) έναντι της T μόνον (HR=0,83, 95% CI, 0,66 έως 1,04, p=0,10). Η εκτιμώμενη DFS στα 5 έτη ήταν 86,6% (95% CI, 84,2% έως 88,7%) μεταξύ γυναικών που κατατάχθηκαν στο σκέλος T+OFS σε σύγκριση με 84,7% (95% CI, 82,2% έως 86,9%) σε γυναίκες που κατατάχθηκαν στο σκέλος T μόνον. Ωστόσο, μετά από διόρθωση για προκαθορισμένες συμμεταβλητές στο μοντέλο πολλαπλών μεταβλητών Cox, οι γυναίκες που κατατάχθηκαν στη θεραπεία με T+OFS είχαν σημαντικά μειωμένο κίνδυνο συμβάματος DFS σε σύγκριση με γυναίκες που κατατάχθηκαν στο σκέλος T μόνον, με μείωση 22% (HR=0,78, 95% CI, 0,62 έως 0,98; p=0,03).

Οι γυναίκες που κατατάχθηκαν στη θεραπεία με T+OFS είχαν μη-σημαντικά μειωμένο κίνδυνο συμβάματος καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με τις γυναίκες που κατατάχθηκαν στο σκέλος T μόνον (HR=0,81, 95% CI, 0,63 έως 1,03; p=0,09). Το εκτιμώμενο διάστημα ελεύθερο καρκίνο του μαστού (Breast Cancer Free Interval - BCFI) ήταν 88,4% (95% CI, 86,1% έως 90,3%) σε γυναίκες που κατατάχθηκαν στη θεραπεία με T+OFS σε σύγκριση με 86,4% (95% CI, 84,0% έως 88,5%) σε γυναίκες που κατατάχθηκαν στο σκέλος T μόνον.

Ωστόσο, μετά από διόρθωση για προκαθορισμένες συμμεταβλητές στο μοντέλο πολλαπλών μεταβλητών Cox, οι γυναίκες που κατατάχθηκαν στο σκέλος T+OFS είχαν σημαντικά μειωμένο κίνδυνο συμβάματος BCFI σε σύγκριση με γυναίκες που κατατάχθηκαν στο σκέλος T με μία μείωση 25% (HR=0,75, 95% CI, 0,59 έως 0,96; p=0,02).

Το απόλυτο όφελος είναι υψηλότερο σε γυναίκες που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία. Το ποσοστό DFS στα 5 έτη σε γυναίκες που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία ήταν 80,7% στο σκέλος T + OFS και 77,1% στο σκέλος T μόνον (HR=0,82, 95% CI, 0,64 έως 1,07) με ένα απόλυτο όφελος 3,6% για το σκέλος T+OFS.



Ιδιαίτερα, το όφελος προσθήκης OFS ήταν εμφανές ως προς την DFS στα 5 έτη σε μία ανάλυση post-hoc για την υποομάδα γυναικών ηλικίας μικρότερης των 40 ετών (HR=0,74, 95% CI, 0,53, 1,03) με ένα απόλυτο όφελος 4,4% για το σκέλος T+OFS σε σύγκριση με το σκέλος T μόνον.

Στη μελέτη SOFT, τα άτομα που κατατάχθηκαν στο σκέλος E + OFS είχαν στατιστικά σημαντικά μειωμένο κίνδυνο συμβάματος DFS, σε σύγκριση με άτομα που κατατάχθηκαν στο σκέλος T μόνον (HR = 0,68, 95% CI, 0,53 έως 0,86). Το εκτιμώμενο ποσοστό DFS στην 5-ετία ήταν 89,0% (95% CI, 86,8% σε 90,9%) μεταξύ ατόμων που κατατάχθηκαν στο σκέλος E + OFS, σε σύγκριση με 84,7% (95% CI, 82,2% σε 86,9%) μεταξύ ατόμων που κατατάχθηκαν στο σκέλος T μόνον.

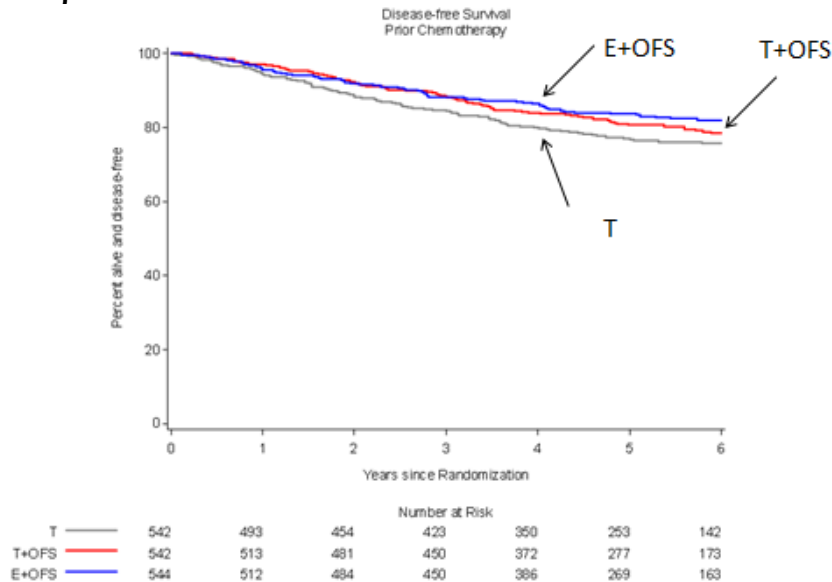
Τα άτομα που κατατάχθηκαν στο σκέλος E + OFS είχαν στατιστικά σημαντικά μειωμένη πιθανότητα εκδήλωσης συμβάματος καρκίνου του μαστού, σε σύγκριση με άτομα που κατατάχθηκαν στο σκέλος T μόνον (HR = 0,64, 95% CI, 0,49 έως 0,83). Το εκτιμώμενο BCFI στην 5-ετία ήταν 90,9% (95% CI, 88,9% σε 92,6%) μεταξύ των ατόμων που κατατάχθηκαν στο σκέλος E + OFS σύγκριση με 86,4% (95% CI, 84,0% σε 88,5%) μεταξύ των ατόμων που κατατάχθηκαν στο σκέλος T μόνον.

Τα άτομα που κατατάχθηκαν στο σκέλος E + OFS είχαν στατιστικά σημαντικά μειωμένη πιθανότητα μιας απομακρυσμένης υποτροπής σε σύγκριση με τα άτομα που κατατάχθηκαν στο σκέλος T μόνον (HR = 0,71, 95% CI, 0,52 έως 0,96). Το εκτιμώμενο διάστημα ελεύθερο απομακρυσμένης υποτροπής (DRFI) στην 5-ετία ήταν 93,0% (95% CI, 91,2% σε 94,5%) μεταξύ των ατόμων που κατατάχθηκαν στο σκέλος E + OFS σε σύγκριση με 90,7% (95% CI, 88,6% σε 92,4%).

Το απόλυτο όφελος ήταν υψηλότερο σε γυναίκες που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία. Το ποσοστό DFS στην 5-ετία για γυναίκες που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία ήταν 83,8% στο

σκέλος E + OFS και 77,1% στο σκέλος T μόνον (HR = 0,70, 95% CI, 0,53 - 0,92) με ένα απόλυτο όφελος 6,7% για το σκέλος E + OFS.

Εκτιμήσεις Kaplan-Meier της DFS σε γυναίκες που είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία



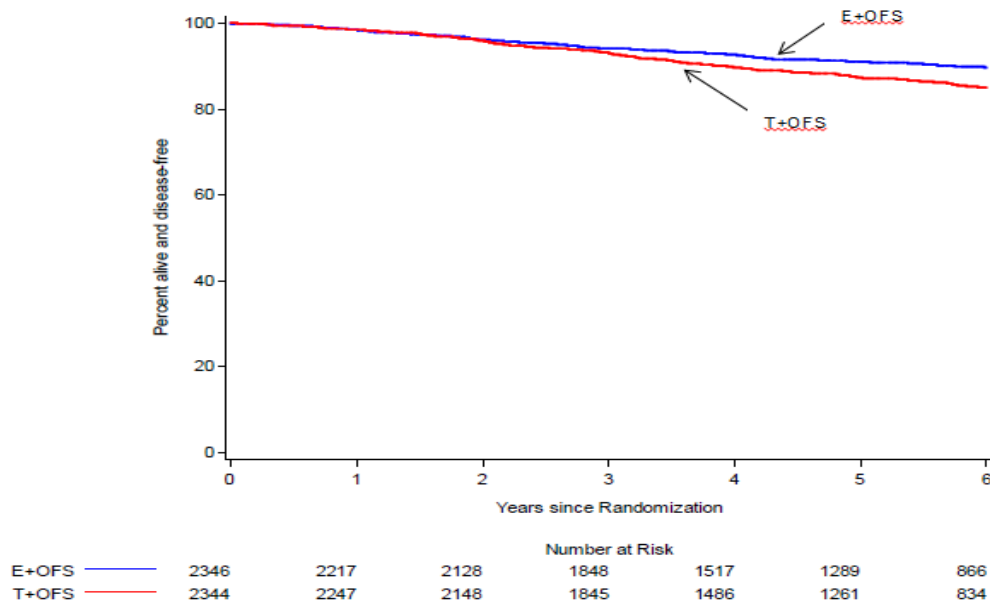
Στα 3 σκέλη της μελέτης SOFT, οι γυναίκες που έλαβαν χημειοθεραπεία είχαν υψηλότερο ποσοστό κλινικών κριτηρίων υψηλού κινδύνου υποτροπής: 49,3% κάτω από την ηλικία < 40, 56,9% με θετικούς λεμφαδένες, 47,0% με όγκο μαστού μεγέθους > 2 cm και 33,7% με όγκο βαθμού 3.

Συνδυασμένα αποτελέσματα μελετών SOFT και TEXT

Ο πρωτεύων στόχος της μελέτης TEXT ήταν η εκτίμηση του ρόλου των αναστολέων αρωματάσης (εξεμεστάνη) σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με OFS σε σύγκριση με θεραπεία T+OFS περιλαμβάνοντας όλες τις γυναίκες από τις μελέτες SOFT και TEXT. Αναλύθηκε ένα σύνολο 4690 γυναικών: 2.346 γυναίκες στο σκέλος E+OFS και 2.344 γυναίκες στο σκέλος T+OFS.

Σε ένα διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 68 μηνών (5,7 έτη), η θεραπεία με E+OFS μείωσε στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο ενός συμβάματος DFS έναντι της θεραπείας T+OFS (HR=0,72, 95% CI, 0,60 έως 0,86, p=0,0002). Η εκτιμώμενη DFS στα 5 έτη ήταν 91,1% (95% CI, 89,7% έως 92,3%) για γυναίκες που κατατάχθηκαν στο σκέλος E+OFS σε σύγκριση με 87,3% (95% CI, 85,7% έως 88,7%) για γυναίκες που κατατάχθηκαν στο σκέλος T+OFS.

Εκτιμήσεις Kaplan-Meier της DFS στο σκέλος OFS+E σε σύγκριση με το σκέλος OFS +T



Οι γυναίκες που κατατάχθηκαν στο σκέλος E+OFS είχαν στατιστικά σημαντικά μειωμένο κίνδυνο ενός συμβάματος καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με γυναίκες που κατατάχθηκαν στο σκέλος T+OFS (HR=0,66. 95% CI, 0,55 έως 0,80, P<0,0001). Το εκτιμώμενο BCFI στα 5 έτη ήταν βελτιωμένο στο 92,8% (95% CI, 91,6% έως 93,9%) για γυναίκες που κατατάχθηκαν στο σκέλος E+OFS σε σύγκριση με το 88,8% (95% CI, 87,3% έως 90,1%) για γυναίκες που κατατάχθηκαν στο σκέλος T+OFS.

Κεντρική Πρώιμη Ήβη

Στην πρώιμη ήβη η αναστολή της υποφυσιακής γοναδοτροπικής υπερδραστηριότητας και στα δύο φύλα, οδηγεί στην καταστολή της αιχμής της LH μετά από διεγερτική δοκιμασία LHRH και συνεπώς καταστολή της έκκρισης οιστραδιόλης ή τεστοστερόνης και σε βελτίωση του λόγου ηλικία ως προς το ύψος / οστική ηλικία και του τελικού ύψους.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε άνδρες:

Μετά την ενδομυϊκή ένεση, παρατηρείται μία αρχική φάση απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας η οποία βρίσκεται στην επιφάνεια των μικροσφαιριδίων, ακολουθούμενη από κανονική απελευθέρωση της τριπτορελίνης ($C_{max} = 0,32 \pm 0,12$ ng/mL) με μέση ταχύτητα απελευθέρωσης $46,6 \pm 7,1$ μg/ημέρα. Η βιοδιαθεσιμότητα του εναιωρήματος των μικροσφαιριδίων είναι περίπου 53% σε ένα μήνα.

Σε γυναίκες:

Μετά την ενδομυϊκή ένεση Arvekar 3,75 mg σε γυναίκες με ενδομητρίωση και ινομυώματα το μέγιστο επίπεδο τριπτορελίνης στο αίμα επιτυγχάνεται μεταξύ 2 και 6 ωρών μετά την ένεση, φθάνοντας την τιμή αιχμής 11 ng/mL. Μετά από 6 μηνιαίες ενέσεις δεν υπήρξε ένδειξη συσσώρευσης του προϊόντος.

Τα ελάχιστα επίπεδα στο αίμα κυμαίνονται μεταξύ 0,1 και 0,2 ng/mL. Η βιοδιαθεσιμότητα του εναιωρήματος του προϊόντος παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι περίπου 50%.

Τα δεδομένα αυτά σε ασθενείς με ενδομητρίωση και ινομυώματα μπορούν να επεκταθούν σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, καθώς δεν αναμένεται η νόσος να έχει επίπτωση στις ιδιότητες παρατεταμένης αποδέσμευσης του προϊόντος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, καρκινογόνου δυναμικού, αναπαραγωγικής τοξικότητας.

Η τριπτορελίνη δεν είναι μεταλλαξογόνος *in vitro* ή *in vivo*. Σε ποντίκια δεν έχει αποδειχθεί ογκογόνος δράση με τριπτορελίνη σε δόσεις έως 6000 μg/kg μετά από 18 μήνες θεραπείας. Μια μελέτη καρκινογένεσης 23 μηνών σε αρουραίους έδειξε σχεδόν 100% επίπτωση καλοήθων όγκων υπόφυσης σε κάθε επίπεδο δόσης, οδηγώντας σε πρόωρο θάνατο. Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης όγκων της υπόφυσης σε αρουραίους είναι μια κοινή επίδραση που σχετίζεται με τη θεραπεία με αγωνιστές GnRH. Η κλινική σημασία αυτού δεν είναι γνωστή.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

- Σύνθεση της σκόνης: Πολυμερές dl-λακτιδίου γλυκολιδίου, μαννιτόλη, νατριούχος καρμελλόζη, πολυσορβικό 80.
- Σύνθεση του διαλύτη: Μαννιτόλη, ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

- Χρόνος ζωής έτοιμου προϊόντος: 36 μήνες.
- Χρόνος ζωής μετά την αραίωση ή ανασύσταση σύμφωνα με τις οδηγίες: Άμεση χορήγηση μετά την ανασύσταση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25° C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Οι συσκευασίες περιλαμβάνουν:

- Γυάλινο τύπου I φιαλίδιο χωρητικότητας 5 mL που περιέχει το στείρο στερεό λυόφιλο (μικροσφαίρες).
- Γυάλινη τύπου I φύσιγγα χωρητικότητας 2 mL που περιέχει τον στείρο υγρό διαλύτη.
- 1 αποστειρωμένη σύριγγα (3 mL).
- 2 αποστειρωμένες βελόνες (38 mm) 0,9 mm.

- Γυάλινο τύπου I φιαλίδιο χωρητικότητας 5 mL που περιέχει το στείρο στερεό λυόφιλο (μικροσφαίρες).
- Γυάλινη τύπου I φύσιγγα χωρητικότητας 2 mL που περιέχει τον στείρο υγρό διαλύτη.
- 1 αποστειρωμένη σύριγγα (3 mL).
- 1 αποστειρωμένη βελόνα (38 mm) 0,9 mm.
- 1 αποστειρωμένη βελόνα (38 mm) 0,9 mm με συσκευή ασφαλείας.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το ενέσιμο εναιώρημα πρέπει να ανασυσταθεί με χρήση άσηπτης τεχνικής και μόνο χρησιμοποιώντας τη φύσιγγα διαλύτη για την ένεση.

Οι οδηγίες ανασύστασης που αναφέρονται κατωτέρω όπως και στο φύλλο οδηγιών πρέπει να ακολουθούνται αυστηρά.

Ο διαλύτης θα πρέπει να αναρροφηθεί με τη σύριγγα η οποία παρέχεται με χρήση της βελόνας για την ανασύσταση (20G, χωρίς σύστημα ασφαλείας) και να μεταφερθεί στο φιαλίδιο που περιέχει τη σκόνη. Το εναιώρημα πρέπει να ανασυσταθεί με ήπια οριζόντια ανακίνηση του φιαλιδίου ώστε να προκύψει ένα ομογενές, γαλακτώδες εναιώρημα. Μην αναστρέψετε το φιαλίδιο.

Είναι σημαντικό να βεβαιωθείτε ότι δεν υπάρχει μη ανασυσταμένη σκόνη στο φιαλίδιο. Το προκύπτον εναιώρημα πρέπει στη συνέχεια να αναρροφηθεί μέσα στη σύριγγα χωρίς να αναστραφεί το φιαλίδιο. Κατόπιν, η βελόνα για την ανασύσταση πρέπει να αλλάχθει και να χρησιμοποιηθεί η βελόνα για την ένεση (20G, με συσκευή ασφαλείας) για να χορηγηθεί το προϊόν.

Καθώς το προϊόν είναι εναιώρημα, η ένεση πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την ανασύσταση για να αποφευχθεί καθίζηση.

Για εφάπαξ χρήση.

Χρησιμοποιημένες βελόνες, αχρησιμοποίητα υλικά, εναιώρημα ή άλλα άχρηστα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

IPSEN ΜΕΠΕ, Αγ. Δημητρίου 63 Άλιμος 174 56 – Αθήνα, Τηλ.: 210 9843324

Εκπρόσωπος του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας στην Κύπρο:
Χ.Α.ΠΑΠΑΕΛΛΗΝΑΣ ΛΤΔ, Τ.Κ.24018, 1700 Λευκωσία.
Τηλ: 00357 22741741

8 ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα: 63652/ 28-07-2017
Κύπρος: 17055

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ελλάδα

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01/06/1998

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 04/09/2008

Κύπρος

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21/6/1997

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 09/05/2007

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ελλάδα:

Κύπρος:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arvekar 11,25 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα

2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Τριπτορελίνη 11,25 mg ανά φιαλίδιο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενεσίμου εναιωρήματος

4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Καρκίνος του προστάτη

- Θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του προστάτη. Θεραπεία του υψηλού κινδύνου, εντοπισμένου ή τοπικά προχωρημένου καρκίνου του προστάτη σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία. Βλ. παράγραφο 5.1.

- Ενδομητρίωση

Γεννητική και εξωγεννητική ενδομητρίωση (στάδιο I-IV).

- Ινομυώματα μήτρας

Θεραπεία των ινομυωμάτων μήτρας.

- Κεντρική Πρώιμη Ήβη

Προ της ηλικίας των 8 ετών στα κορίτσια και των 10 ετών στα αγόρια.

- Καρκίνος του μαστού

Ως επικουρική θεραπεία σε συνδυασμό με ταμοξιφαίνη ή έναν αναστολέα αρωματάσης σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ενδοκρινικά ανταποκρινόμενο καρκίνο του μαστού αρχικού σταδίου με υψηλό κίνδυνο υποτροπής μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.8 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

- Καρκίνος του προστάτη

Μία ενδομυϊκή ένεση του Arvekar 11,25 mg κάθε τρεις μήνες.

Διάρκεια της θεραπείας: βλ. παράγραφο 5.1.

Ως συγχρησιμοποιούμενο και ακόλουθο της ακτινοθεραπείας στον υψηλού κινδύνου εντοπισμένο ή τοπικά προχωρημένο ορμονο-εξαρτώμενο καρκίνο του προστάτη, κλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η ακτινοθεραπεία, ακολουθούμενη από μακροχρόνια θεραπεία στέρησης ανδρογόνων είναι προτιμότερη

από ακτινοθεραπεία ακολουθούμενη από βραχυχρόνια θεραπεία στέρησης των ανδρογόνων. Βλ. παράγραφο 5.1.

Η διάρκεια της θεραπείας στέρησης ανδρογόνων, η οποία συνιστάται από ιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες για ασθενείς με υψηλού κινδύνου εντοπισμένο ή τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία, είναι 2-3 χρόνια.

Σε ασθενείς με ανθεκτικό στον ευνουχισμό μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι δεν είναι χειρουργικά ευνουχισμένοι και λαμβάνουν αγωνιστή GnRH, όπως η τριπτορελίνη, και είναι επιλέξιμοι για θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη, έναν αναστολέα της βιοσύνθεσης των ανδρογόνων, ή με ενζαλουταμίδα, έναν αναστολέα της λειτουργίας του ανδρογονικού υποδοχέα, η θεραπεία με τον αγωνιστή GnRH θα πρέπει να συνεχιστεί.

- Ενδομητρίωση

Μία ενδομυϊκή ένεση του Arvekar 11,25 mg κάθε τρεις μήνες. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει τις πρώτες πέντε ημέρες του καταμήνιου κύκλου.

Διάρκεια της θεραπείας ενδομητρίωσης: αυτή εξαρτάται από την αρχική βαρύτητα της ενδομητρίωσης και τις αλλαγές που παρατηρούνται στην κλινική εικόνα (λειτουργικές και ανατομικές) κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Γενικά, συνιστάται η ενδομητρίωση να θεραπεύεται για διάστημα 3 μηνών και μόνον αν αποδειχθεί στους 3 μήνες ότι η θεραπεία απέδωσε μπορεί να συνεχισθεί το ανώτερο μέχρι 6 μήνες (βλ. παράγραφο 4.8).

Δεν συνιστάται να χορηγείται δεύτερη σειρά θεραπείας με τριπτορελίνη ή άλλο ανάλογο GnRH.

Σε ασθενείς που έλαβαν ανάλογα GnRH για ενδομητρίωση, η προσθήκη μιας συμπληρωματικής θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (add-back therapy, ABT- ένα οιστρογόνο και προγεστογόνο) έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την απώλεια οστικής πυκνότητας και τα αγγειοκινητικά συμπτώματα. Επομένως, εάν είναι απαραίτητο, η ABT πρέπει να συγχρησιμοποιείται με το ανάλογο GnRH, λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους και τα οφέλη κάθε θεραπείας.

- Ινομώματα

Μία ενδομυϊκή ένεση του Arvekar 11,25 mg κάθε τρεις μήνες. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει τις πρώτες πέντε ημέρες του καταμήνιου κύκλου.

Γενικά, συνιστάται τα ινομώματα να θεραπεύονται για διάστημα 3 μηνών και μόνον αν αποδειχθεί στους 3 μήνες ότι η θεραπεία απέδωσε μπορεί να συνεχιστεί το ανώτερο μέχρι 6 μήνες.

- Καρκίνος του μαστού

Μία ενδομυϊκή ένεση κάθε 12 εβδομάδες σε συνδυασμό με ταμοξιφαίνη ή έναν αναστολέα αρωματάσης.

Η θεραπεία με τριπτορελίνη πρέπει να αρχίζει μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, εφόσον έχει επιβεβαιωθεί η προ-εμμηνοπαυσιακή κατάσταση (βλ. παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία με τριπτορελίνη πρέπει να αρχίζει τουλάχιστον 6-8 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας με αναστολέα αρωματάσης.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με έναν αναστολέα αρωματάσης, η τριπτορελίνη δεν πρέπει να διακόπτεται, ώστε να αποφεύγονται αυξήσεις των κυκλοφορούντων επιπέδων οιστρογόνων σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας για επικουρική θεραπεία σε συνδυασμό με άλλη ορμονοθεραπεία είναι έως 5 έτη.

- Κεντρική Πρώιμη Ήβη

Η θεραπεία παιδιών με τριπτορελίνη πρέπει να βρίσκεται υπό την ολική επιτήρηση παιδοενδοκρινολόγου ή παιδίατρου ή ενδοκρινολόγου με εμπειρία στη θεραπεία κεντρικής πρώιμης ήβης.

Δοσολογία: Μία ενδομυϊκή ένεση τριπτορελίνης κάθε 3 μήνες.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται γύρω στη φυσιολογική ηλικία της εφηβείας σε αγόρια και κορίτσια και συνιστάται να μην συνεχίζεται η θεραπεία σε κορίτσια με οστική ωρίμανση άνω των 12 έως 13 ετών. Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σε αγόρια σχετικά με το βέλτιστο χρόνο διακοπής της θεραπείας με βάση την οστική ηλικία, ωστόσο συνιστάται η διακοπή της θεραπείας σε αγόρια με ηλικία οστικής ωρίμανσης 13 έως 14 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Μόνο τους ΑΝΔΡΕΣ: Για ενδομυϊκή ή υποδόρια ένεση.

Στις ΓΥΝΑΙΚΕΣ και τα ΠΑΙΔΙΑ: Για ενδομυϊκή ένεση.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Το Arvekar 11,25 mg δεν πρέπει να ενίεται ενδοαγγειακά.

Η υποδόρια χορήγηση δεν έχει μελετηθεί σε γυναίκες και παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

-Υπερευαισθησία στη GnRH, τα ανάλογά της ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (βλ. παράγραφο 4.8).

-Περίοδος κύησης και θηλασμού. Πριν την έναρξη της αγωγής πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ασθενής δεν είναι έγκυος (βλ. παράγραφο 4.6).

Σε περίπτωση καρκίνου του μαστού σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες: Η έναρξη θεραπείας με αναστολέα αρωματάσης αντενδείκνυται πριν την επίτευξη επαρκούς καταστολής των ωοθηκών με τριπτορελίνη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η χρήση αγωνιστών GnRH μπορεί να προκαλέσει μείωση της οστικής πυκνότητας. Στους άνδρες, υπάρχουν δεδομένα ότι η χρήση ενός διφωσφονικού σε συνδυασμό με έναν αγωνιστή GnRH μπορεί να ελαττώσει την απώλεια οστικής πυκνότητας.

Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου οστεοπόρωσης (π.χ. χρόνια κατάχρηση αλκοόλ, κάπνισμα, μακρόχρονη θεραπεία με φάρμακα που ελαττώνουν την οστική πυκνότητα, π.χ. αντιεπιληπτικά ή κορτικοειδή, οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης, υποσιτισμός).

Πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ασθενής δεν είναι έγκυος πριν τη συνταγογράφηση της τριπτορελίνης.

Σπάνια, η θεραπεία με αγωνιστές GnRH μπορεί να αποκαλύψει την παρουσία προηγουμένως αδιάγνωστου γοναδοτρόφου αδενώματος της υπόφυσης. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν υποφυσιακή αποπληξία, η οποία χαρακτηρίζεται από ξαφνική κεφαλαλγία, έμετο, προβλήματα όρασης και οφθαλμοπληγία.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης κατάθλιψης (η οποία μπορεί να είναι σοβαρή) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ανάλογα GnRH, όπως η τριπτορελίνη. Εάν εμφανιστούν συμπτώματα οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται δεόντως και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Ασθενείς με διαγνωσμένη κατάθλιψη πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ρύθμιση της αντιυπερτασικής θεραπείας μπορεί να απαιτείται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τέτοια αγωγή.

Απαιτείται προσοχή με την ενδομυϊκή ένεση σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιπηκτικά, λόγω του πιθανού κινδύνου αιματωμάτων στο σημείο της ένεσης.

Έχουν αναφερθεί σπασμοί με ανάλογα GnRH, ιδιαίτερα σε γυναίκες και παιδιά. Ορισμένοι από αυτούς τους ασθενείς είχαν παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις (όπως ιστορικό επιληψίας, ενδοκρανιακών όγκων ή συγχορήγηση φαρμάκων που είναι γνωστό ότι ενέχουν κίνδυνο επιληπτικών αντιδράσεων). Έχουν επίσης αναφερθεί σπασμοί σε ασθενείς που δεν είχαν τέτοιους παράγοντες κινδύνου.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Καρκίνος του προστάτη

Αρχικά, η τριπτορελίνη, όπως και άλλοι αγωνιστές GnRH, προκαλεί μία παροδική αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης στον ορό. Ως συνέπεια, κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, μπορεί να εμφανιστούν περιστασιακά μεμονωμένες περιπτώσεις παροδικής επιδείνωσης των συμπτωμάτων του καρκίνου του προστάτη.

Κατά την αρχική φάση της θεραπείας, πρέπει να εξεταστεί η πρόσθετη χορήγηση ενός κατάλληλου αντι-ανδρογόνου, ώστε να αντιρροπιστεί η αρχική αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης στον ορό και η επιδείνωση των κλινικών συμπτωμάτων.

Μικρός αριθμός ασθενών μπορεί να παρουσιάσει παροδική επιδείνωση των συμπτωμάτων του καρκίνου του προστάτη και προσωρινή αύξηση του πόνου που σχετίζεται με τον καρκίνο του προστάτη (μεταστατικός πόνος), ο οποίος μπορεί να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά.

Όπως και με άλλους αγωνιστές GnRH, έχουν παρατηρηθεί μεμονωμένες περιπτώσεις συμπίεσης του νωτιαίου μυελού ή απόφραξης της ουρήθρας. Αν εμφανιστεί συμπίεση νωτιαίου μυελού ή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, πρέπει να χορηγηθεί η συνήθης θεραπεία για αυτές τις επιπλοκές και σε ακραίες περιπτώσεις να εξεταστεί η περίπτωση άμεσης ορχεκτομής (χειρουργικός ευνουχισμός). Κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων θεραπείας ενδείκνυται προσεκτική παρακολούθηση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σπονδυλικές μεταστάσεις και σε ασθενείς με απόφραξη των ουροφόρων οδών.

Μετά από χειρουργικό ευνουχισμό η τριπτορελίνη δεν επάγει περαιτέρω μείωση των επιπέδων της τεστοστερόνης στον ορό.

Η μακρόχρονη στέρηση ανδρογόνων είτε λόγω αμφίπλευρης ορχεκτομής ή λόγω χορήγησης αναλόγων GnRH σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο απώλειας οστικής μάζας και μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση και αυξημένο κίνδυνο οστικού κατάγματος.

Επιπλέον, από επιδημιολογικά δεδομένα έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αλλαγές στο μεταβολισμό (π.χ. δυσανεξία στη γλυκόζη, λιπώδες ήπαρ) ή αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων κατά τη διάρκεια θεραπείας με στέρηση ανδρογόνων. Ωστόσο, πρόσφατα στοιχεία δεν επιβεβαίωσαν τη σύνδεση ανάμεσα στη θεραπεία με ανάλογα GnRH και στην αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο μεταβολικών ή καρδιαγγειακών παθήσεων πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν την έναρξη της θεραπείας και να παρακολουθούνται επαρκώς κατά τη διάρκεια θεραπείας στέρησης ανδρογόνων.

Η χορήγηση τριπτορελίνης σε θεραπευτικές δόσεις έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή του υποφυσιακού γοναδιακού άξονα. Η φυσιολογική λειτουργία συνήθως αποκαθίσταται με τη διακοπή της θεραπείας. Επομένως, διαγνωστικοί έλεγχοι της υποφυσιακής γοναδιακής λειτουργίας οι οποίοι

διεξάγονται κατά τη διάρκεια ή και μετά τη διακοπή της θεραπείας με ανάλογα GnRH μπορεί να είναι παραπλανητικοί.

Η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT. Σε ασθενείς με ιστορικό ή με παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT και σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5), οι γιατροί πρέπει να εξετάζουν το προφίλ οφέλους/κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου επίσης και του ενδεχομένου εμφάνισης κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes) πριν την έναρξη της θεραπείας με Arvekar 11,25 mg.

Λόγω της στέρησης ανδρογόνων, η θεραπεία με ανάλογα GnRH μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αναιμίας. Ο κίνδυνος αυτός θα πρέπει να αξιολογείται στους υπό θεραπεία ασθενείς και να παρακολουθείται κατάλληλα.

Γυναίκες

Πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ασθενής δεν είναι έγκυος πριν τη συνταγογράφηση Arvekar 11,25 mg.

Η χρήση αγωνιστών GnRH είναι πιθανό να προκαλέσει μείωση της οστικής πυκνότητας κατά 1% ανά μήνα κατά τη διάρκεια μίας περιόδου θεραπείας έξι μηνών. Κάθε μείωση της οστικής πυκνότητας κατά 10% συνδέεται με δύο έως τρεις φορές αυξημένο κίνδυνο κατάγματος.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα συγκεκριμένα στοιχεία για ασθενείς με ήδη υπάρχουσα οστεοπόρωση ή με παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση (π.χ. χρόνια κατάχρηση αλκοόλ, κάπνισμα, μακρόχρονη θεραπεία με φάρμακα που ελαττώνουν την οστική πυκνότητα, π.χ. αντιεπιληπτικά ή κορτικοειδή, οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης, υποσιτισμός π.χ. νευρογενής ανορεξία).

Δεδομένου ότι σε αυτούς τους ασθενείς η μείωση της οστικής πυκνότητας είναι πιθανό να είναι περισσότερο επιβλαβής, η θεραπεία με τριπτορελίνη θα πρέπει να εξετάζεται σε ατομική βάση και να ξεκινά μόνο εάν τα οφέλη της θεραπείας υπερτερούν των κινδύνων, μετά από πολύ προσεκτική αξιολόγηση.

Θα πρέπει να εξετάζεται η λήψη πρόσθετων μέτρων ώστε να αντιροπείται η απώλεια οστικής πυκνότητας.

Ινομύματα μήτρας και ενδομητρίωση

Δεν συνιστάται αγωνιστής GnRH για ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών. Θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή σε έφηβες και νεαρές γυναίκες (ειδικά ηλικίας κάτω των 16 ετών), οι οποίες μπορεί να μην έχουν φτάσει στη μέγιστη οστική πυκνότητα.

Σε ασθενείς που έλαβαν ανάλογα GnRH για ενδομητρίωση, η προσθήκη μιας συμπληρωματικής θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (ABT- ένα οιστρογόνο και προγεστογόνο) έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την απώλεια οστικής πυκνότητας και τα αγγειοκινητικά συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.2 «Δοσολογία και Τρόπος χορήγησης» για περισσότερες πληροφορίες).

Η τριπτορελίνη όταν χρησιμοποιείται στη συνιστώμενη δόση, προκαλεί συνεχή υπογοναδοτροπική αμηνόρροια. Εάν μετά τον πρώτο μήνα παρατηρηθεί αιμορραγία γεννητικών οργάνων, θα πρέπει να μετρηθούν τα επίπεδα της οιστραδιόλης στο πλάσμα και αν τα επίπεδα είναι κάτω από 50 pg/mL, πρέπει να εξεταστούν πιθανές οργανικές βλάβες.

Μετά την απόσυρση της θεραπείας, η λειτουργία των ωοθηκών επανέρχεται και ωορρηξία γίνεται περίπου 5 μήνες μετά την τελευταία ένεση. Πρέπει να χρησιμοποιείται κάποια μη ορμονική μέθοδος αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας έως και 3 μήνες μετά την τελευταία ένεση. Καθώς κατά

τη διάρκεια της θεραπείας με τριπτορελίνη η έμμηνος ρύση αναμένεται να σταματά, πρέπει να δίδονται οδηγίες στην ασθενή, ώστε να ενημερώνει τον γιατρό της εάν συνεχίζεται η τακτική εμμηνορροία.

Κατά τη διάρκεια θεραπείας των ινομυωμάτων της μήτρας συνιστάται ο τακτικός προσδιορισμός του μεγέθους του ινομυώματος. Έχουν υπάρξει αναφορές αιμορραγίας σε ασθενείς με υποβλεννογόνια ινομυώματα μετά από θεραπεία με ανάλογα GnRH. Συνήθως, η αιμορραγία έχει εμφανιστεί 6 - 10 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Καρκίνος του μαστού

Προκειμένου να εξασφαλιστεί επαρκής καταστολή των ωοθηκών σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η θεραπεία με τριπτορελίνη πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 6-8 εβδομάδες πριν από την έναρξη ενός αναστολέα αρωματάσης, και τριμηνιαίες ενέσεις τριπτορελίνης πρέπει να χορηγούνται όπως έχει προγραμματιστεί και χωρίς διακοπή καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με αναστολέα αρωματάσης.

Σε γυναίκες οι οποίες είναι προεμμηνοπαυσιακές κατά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού και καθίστανται αμηνorroϊκές μετά από χημειοθεραπεία μπορεί να συνεχίζεται ή όχι η παραγωγή οιστρογόνων από τις ωοθήκες. Ανεξάρτητα από την εμμηνορροϊκή κατάσταση, η προεμμηνοπαυσιακή κατάσταση θα πρέπει να επιβεβαιώνεται μετά από την χημειοθεραπεία και πριν από την έναρξη της τριπτορελίνης, μέσω των συγκεντρώσεων της οιστραδιόλης και της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) στο αίμα εντός των ορίων αναφοράς για τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, προκειμένου να αποφεύγεται η περιττή θεραπεία με τριπτορελίνη σε περίπτωση επαγόμενης από την χημειοθεραπεία εμμηνόπαυσης. Μετά την έναρξη της τριπτορελίνης, είναι σημαντικό να επιβεβαιωθεί η επαρκής καταστολή των ωοθηκών (εμμηνόπαυση που προκαλείται από ανάλογο γοναδοτροπίνης) με διαδοχικές μετρήσεις των κυκλοφορούντων επιπέδων FSH και οιστραδιόλης για την επιβεβαίωση μιας αληθινής μετεμμηνοπαυσιακής κατάστασης, εάν αυτή η υποομάδα γυναικών είναι υποψήφια για θεραπεία με αναστολέα αρωματάσης σύμφωνα με τις ισχύουσες συστάσεις κλινικής πρακτικής. Συνεπώς, η καταστολή των ωοθηκών πρέπει να επιβεβαιωθεί από τα χαμηλά επίπεδα FSH και οιστραδιόλης πριν την έναρξη θεραπείας με αναστολέα αρωματάσης και οι μετρήσεις θα πρέπει να επαναλαμβάνονται κάθε τρεις μήνες κατά τη διάρκεια αυτής της συνδυασμένης θεραπείας με τριπτορελίνη και αναστολέα αρωματάσης. Αυτό γίνεται για να αποφευχθεί η προκαλούμενη από τον αναστολέα αρωματάσης αναδραστική αύξηση των κυκλοφορούντων οιστρογόνων, με επακόλουθες επιπτώσεις για τον καρκίνο του μαστού. Σημειωτέον ότι τα κυκλοφορούντα επίπεδα FSH μειώνονται σε απόκριση στην επαγόμενη καταστολή των ωοθηκών με ανάλογο γοναδοτροπινών (επαγόμενη εμμηνόπαυση), σε αντίθεση με τη φυσική εμμηνόπαυση όπου τα επίπεδα της FSH είναι αυξημένα.

Η τριπτορελίνη όταν χρησιμοποιείται ως επικουρική θεραπεία σε συνδυασμό με ταμοξιφαίνη ή έναν αναστολέα αρωματάσης, συνδέεται με υψηλό κίνδυνο οστεοπόρωσης. Η οστεοπόρωση έχει αναφερθεί με μεγαλύτερη συχνότητα μετά από χρήση τριπτορελίνης σε συνδυασμό με έναν αναστολέα της αρωματάσης από ότι σε συνδυασμό με ταμοξιφαίνη (39% έναντι 25%).

Η οστική πυκνότητα πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας με τριπτορελίνη, ειδικά σε γυναίκες οι οποίες έχουν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση. Αυτές οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η θεραπεία ή η προφύλαξη για την οστεοπόρωση πρέπει να αρχίζει όπως αρμόζει.

Θεραπεία προεμμηνοπαυσιακών γυναικών με ενδοκρινικά ανταποκρινόμενο καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου με τριπτορελίνη σε συνδυασμό με ταμοξιφαίνη ή έναν αναστολέα αρωματάσης πρέπει να ακολουθεί μια εξατομικευμένη προσεκτική εκτίμηση της αναλογίας κινδύνου/οφέλους.

Οι ασθενείς που έχουν διακόψει τη θεραπεία με τριπτορελίνη, δεν θα πρέπει να συνεχίζουν τη λήψη αναστολέων αρωματάσης πέραν της αναμενόμενης διάρκειας καταστολής της ωοθηκικής λειτουργίας μετά την τελευταία χορήγηση τριπτορελίνης.

Ο κίνδυνος μυοσκελετικών διαταραχών (συμπεριλαμβανομένου του αρθρικού ή μυοσκελετικού πόνου) όταν η τριπτορελίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό είτε με έναν αναστολέα αρωματάσης είτε με ταμοξιφαίνη είναι περίπου 89% με αναστολέα αρωματάσης και περίπου 76% με ταμοξιφαίνη.

Η υπέρταση ως στοχευμένη ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρθηκε πολύ συχνά με την τριπτορελίνη σε συνδυασμό με εξεμεστάνη ή ταμοξιφαίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο του μαστού οι οποίες λαμβάνουν τριπτορελίνη σε συνδυασμό με εξεμεστάνη ή ταμοξιφαίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά ως προς τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και την αρτηριακή πίεση.

Υπεργλυκαιμία και διαβήτης αναφέρθηκαν συχνά ως στοχευμένες ανεπιθύμητες ενέργειες με την τριπτορελίνη σε συνδυασμό με εξεμεστάνη ή ταμοξιφαίνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο του μαστού οι οποίες λαμβάνουν τριπτορελίνη σε συνδυασμό με εξεμεστάνη ή ταμοξιφαίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά ως προς τους παράγοντες κινδύνου για διαβήτη με τακτική μέτρηση των επιπέδων σακχάρου αίματος, και να ξεκινούν κατάλληλη αντι-διαβητική θεραπεία, εάν αρμόζει, σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Κατάθλιψη συνέβη περίπου στο 50% των ασθενών οι οποίες έλαβαν θεραπεία με τριπτορελίνη σε συνδυασμό είτε με ταμοξιφαίνη ή με εξεμεστάνη σε όλες τις ομάδες θεραπείας στις μελέτες TEXT και SOFT, αλλά λιγότερο από το 5% των ασθενών είχε σοβαρή κατάθλιψη (βαθμού 3-4). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά και αντιμετωπίζονται κατάλληλα εάν εμφανίζονται συμπτώματα. Οι ασθενείς με γνωστή κατάθλιψη ή γνωστό ιστορικό κατάθλιψης πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στις συνταγογραφικές πληροφορίες των εξεμεστάνη και ταμοξιφαίνη για σχετικές πληροφορίες ασφάλειας όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με τριπτορελίνη.

Η χημειοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει παροδική αμηνόρροια ή μόνιμη απώλεια ωοθηκικής λειτουργίας λόγω κυτταροτοξικής βλάβης του ιστού των γονάδων. Η διατήρηση μίας προεμμηνορρυσιακής κατάστασης μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πρέπει να επιβεβαιώνεται σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες με συγκεντρώσεις των επιπέδων FSH και οιστραδιόλης εντός των φυσιολογικών ορίων για προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Κεντρική Πρώιμη Ήβη

Στα κορίτσια πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ασθενής δεν είναι έγκυος πριν τη συνταγογράφηση της τριπτορελίνης.

Η θεραπεία παιδιών με εξελισσόμενους εγκεφαλικούς όγκους θα πρέπει να ακολουθεί μία προσεκτική ατομική εκτίμηση της αναλογίας κινδύνου/οφέλους.

Ψευδο-πρώιμη ήβη (όγκος γονάδων ή επινεφριδίων ή υπερπλασία επινεφριδίων) και πρώιμη ήβη που δεν εξαρτάται από γοναδοτροπίνες (τοξίκωση των όρχεων, οικογενής υπερπλασία των κυττάρων Leydig) θα πρέπει να αποκλείεται

Στα κορίτσια, η αρχική διέγερση των ωοθηκών κατά την έναρξη της θεραπείας, ακολουθούμενη από την απόσυρση των οιστρογόνων την οποία επάγει η θεραπεία, μπορεί κατά τον πρώτο μήνα να οδηγήσει σε κολλική αιμορραγία ήπιας ή μέτριας έντασης.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας θα εμφανιστεί ανάπτυξη των χαρακτηριστικών της εφηβείας.

Οι πληροφορίες όσον αφορά την μελλοντική γονιμότητα εξακολουθούν να είναι περιορισμένες. Στα περισσότερα κορίτσια, η τακτική έμμηνος ρύση θα ξεκινήσει κατά μέσο όρο ένα χρόνο μετά τον τερματισμό της θεραπείας.

Η οστική πυκνότητα (BMD) μπορεί να μειωθεί κατά τη θεραπεία της κεντρικής πρώιμης ήβης με GnRH. Ωστόσο, μετά τη διακοπή της θεραπείας, η επακόλουθη αύξηση της οστικής μάζας διατηρείται και η μέγιστη οστική μάζα στα τέλη της εφηβείας δεν φαίνεται να επηρεάζεται από τη θεραπεία.

Μπορεί να παρατηρηθεί επιφυσιολίσθηση μετά την απόσυρση της θεραπείας με GnRH. Η προτεινόμενη θεωρία είναι ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αγωνιστές GnRH εξασθενούν την επιφυσιική πλάκα. Η αύξηση της ταχύτητας ανάπτυξης μετά τη διακοπή της θεραπείας οδηγεί στη συνέχεια σε μείωση της δύναμης διάτμησης που απαιτείται για τη μετατόπιση της επίφυσης.

Ιδιοπαθής ενδοκρανιακή υπέρταση

Έχει αναφερθεί ιδιοπαθής ενδοκρανιακή υπέρταση (εγκεφαλικός ψευδοόγκος) σε παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν τριπτορελίνη. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για σημεία και συμπτώματα ιδιοπαθούς ενδοκρανιακής υπέρτασης, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής ή επαναλαμβανόμενης κεφαλαλγίας, των διαταραχών της όρασης και των εμβόων. Εάν εμφανιστεί ιδιοπαθής ενδοκρανιακή υπέρταση, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της τριπτορελίνης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Όταν η τριπτορελίνη συγχωρηγείται με φάρμακα που επηρεάζουν την υποφυσιακή έκκριση γοναδοτροπινών πρέπει να δίνεται προσοχή και συνιστάται η επίβλεψη της ορμονικής κατάστασης του ασθενή.

Επειδή η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT, θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά η ταυτόχρονη χρήση του Arvekar 11,25 mg με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes), όπως αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή τάξης III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιμπουτιλίδη), μεθαδόνη, μοξιφλοξασίνη, αντιψυχωτικά, κ.λπ. (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η τριπτορελίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς η ταυτόχρονη χρήση GnRH αγωνιστών συνδέεται με θεωρητικό κίνδυνο αποβολής ή εμβρυϊκής ανωμαλίας. Πριν από τη θεραπεία, οι γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα πρέπει να εξετάζονται ώστε να αποκλείεται η περίπτωση κύησης. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μη ορμονικές μέθοδοι αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως την επανεμφάνιση της εμμήνου ρύσης.

Θηλασμός

Η τριπτορελίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία που να υποδηλώνουν την ύπαρξη αιτιώδους συσχέτισης μεταξύ της τριπτορελίνης και οποιονδήποτε μετέπειτα ανωμαλιών στην ανάπτυξη του ωαρίου ή στην κύηση ή στο αποτέλεσμα αυτής.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες ως προς τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων μπορεί να μειωθεί, εάν ο ασθενής εμφανίσει ζάλη, υπνηλία και διαταραχές όρασης, οι οποίες αποτελούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας ή απορρέουν από την υποκείμενη νόσο.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Εμπειρία από τις κλινικές μελέτες

Γενική ανοχή σε άνδρες (βλ. παράγραφο 4.4)

Εφόσον οι ασθενείς που πάσχουν από τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό, ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο του προστάτη είναι γενικά ηλικιωμένοι και έχουν και άλλες νόσους οι οποίες απαντούν συχνά σε αυτό τον γηρασμένο πληθυσμό, περισσότεροι από το 90% των ασθενών οι οποίοι συμπεριλήφθηκαν σε κλινικές μελέτες ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες και συχνά η συσχέτιση είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Όπως έχει παρατηρηθεί και με άλλες θεραπείες με αγωνιστές GnRH ή μετά από χειρουργικό ευνουχισμό, οι συχνότερα παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικές με τη θεραπεία με τριπτορελίνη οφείλονταν στις αναμενόμενες φαρμακολογικές της επιδράσεις. Αυτές οι ενέργειες περιελάμβαναν εξάψεις και μειωμένη σεξουαλική επιθυμία.

Με την εξαίρεση των ανοσο-αλλεργικών αντιδράσεων (σπάνιες) και των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης (< 5%), όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τις αλλαγές στην τεστοστερόνη.

Αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες θεωρούνται τουλάχιστον πιθανά σχετιζόμενες με τη θεραπεία με τριπτορελίνη. Οι περισσότερες από αυτές τις αντιδράσεις είναι γνωστό ότι σχετίζονται με το βιοχημικό ή χειρουργικό ευνουχισμό.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1. Πίνακας Ανεπιθύμητων Ενεργειών σε Άνδρες

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία				Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος
	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστής συχνότητας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Θρομβοκυττάρωση		Αναιμία
Καρδιακές διαταραχές			Αίσθημα παλμών		Παράταση διαστήματος QT* (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Εμβοή Τίγγος		

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος					Αποπληξία της υπόφυσης**
Οφθαλμικές διαταραχές			Επηρεασμένη όραση	Μη φυσιολογική αίσθηση οφθαλμών Διαταραχές όρασης	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ξηροστομία Ναυτία	Κοιλιακό άλγος Δυσκοιλιότητα Διάρροια Έμετος	Διάταση κοιλίας Αλλοίωση γεύσης Μετεωρισμός	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση	Αντίδραση στο σημείο της ένεσης (περιλαμβάνονται ερύθημα, φλεγμονή και πόνος) Οίδημα	Λήθαργος Περιφερικό οίδημα Πόνος Ρίγη Υπνηλία	Πόνος στο στήθος Διαταραχές στάσεως Γριπώδης συνδρομή Πυρεξία	Κακουχία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία		Αναφυλακτική αντίδραση	Αναφυλακτικό σοκ
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις				Ρινοφαρυγγίτιδα	
Παρακλινικές εξετάσεις		Βάρος αυξημένο	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη Κρεατινίνη αίματος αυξημένη Αρτηριακή πίεση αυξημένη Ουρία αίματος αυξημένη Γάμμα-γλουταμυλ-τρανσφεράση αυξημένη Βάρος μειωμένο	Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Ανορεξία Σακχαρώδης διαβήτης Ουρική αρθρίτιδα Υπερλιπιδαιμία Αυξημένη όρεξη		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία	Μυοσκελετικός πόνος Πόνος στα άκρα	Αρθραλγία Οστικός πόνος Μυϊκή κράμπα Μυϊκή αδυναμία Μυαλγία	Δυσκαμψία αρθρώσεων Διόγκωση αρθρώσεων Μυοσκελετική δυσκαμψία Οστεοαρθρίτιδα	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Παραίσθησία κάτω άκρων	Ζάλη Κεφαλαλγία	Παραίσθησία	Επηρεασμένη μνήμη	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Σεξουαλική επιθυμία	Κατάθλιψη* Απώλεια	Αϋπνία Ευερεθιστότητα	Συγχυτική Κατάσταση	Άγχος

	μειωμένη	σεξουαλικής επιθυμίας Αλλαγές της διάθεσης*		Μειωμένη δραστηριότητα Ευφορική διάθεση	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Νυκτουρία Κατακράτηση ούρων		Ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Στυτική δυσλειτουργία (περιλαμβάνονται αποτυχία εκσπερμάτισης, διαταραχή εκσπερμάτισης)	Πυελικός πόνος	Γυναικομαστία Πόνος στο στήθος Ατροφία όρχεων Πόνος στους όρχεις		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Δύσπνοια Επίσταξη	Ορθόπνοια	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Υπεριδρωσία		Ακμή Αλωπεκία Ερύθημα Κνησμός Εξάνθημα Κνίδωση	Φυσαλίδα Πορφύρα	Αγγειοευρωτικό οίδημα
Αγγειακές διαταραχές	Εξάνψεις	Υπέρταση		Υπόταση	

*Αυτή η συχνότητα βασίζεται σε συχνότητες της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων (class-effect), κοινές για όλους τους GnRH αγωνιστές.

**Αναφέρθηκε μετά την αρχική χορήγηση σε ασθενείς με αδένωμα της υπόφυσης

Η τριπτορελίνη, μέσα στην πρώτη εβδομάδα μετά την αρχική ένεση της μορφής παρατεταμένης αποδέσμευσης, προκαλεί παροδική αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης στην κυκλοφορία. Με αυτή την αρχική αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης στην κυκλοφορία, ένα μικρό ποσοστό ασθενών ($\leq 5\%$) μπορεί να εμφανίσει προσωρινή επιδείνωση των συμπτωμάτων του καρκίνου του προστάτη (έξαρση του όγκου), η οποία συνήθως εκδηλώνεται με αύξηση των συμπτωμάτων στο ουροποιητικό ($< 2\%$) και του μεταστατικού πόνου (5%), τα οποία μπορούν να αντιμετωπιστούν συμπτωματικά. Αυτά τα συμπτώματα είναι παροδικά και συνήθως εξαφανίζονται σε μία έως δύο εβδομάδες.

Έχουν προκύψει μεμονωμένες περιπτώσεις όξυνσης συμπτωμάτων της ασθένειας, είτε απόφραξη ουρήθρας ή συμπίεση νωτιαίου μυελού λόγω μετάστασης.

Επομένως, ασθενείς με μεταστατικές σπονδυλικές βλάβες και/ ή απόφραξη των άνω ή κάτω ουροφόρων οδών θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χρήση αγωνιστών GnRH στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη απώλεια οστικής μάζας και μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση και να αυξήσει τον κίνδυνο οστικού κατάγματος.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με ανάλογο GnRH σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία, μπορεί να έχουν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως γαστρεντερικές και σχετιζόμενες με την ακτινοθεραπεία.

Γενική ανοχή σε γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.4)

Ως συνέπεια των μειωμένων επιπέδων οιστρογόνων οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (αναμενόμενες στο 10% των γυναικών ή παραπάνω) ήταν κεφαλαλγία, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία, διαταραχή ύπνου, μεταβολή διάθεσης, δυσπαρευνία, δυσμηνόρροια, αιμορραγία γεννητικών οργάνων, σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών, υπερτροφία ωοθηκών, πυελικό άλγος, κοιλιακό άλγος, αιδοιοκολπική ξηρότητα, υπεριδρωσία, εξάψεις και εξασθένιση. Αναφέρθηκαν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες θεωρούνται πιθανώς σχετιζόμενες με τη θεραπεία με τριπτορελίνη. Οι περισσότερες από αυτές τις ενέργειες είναι γνωστό ότι σχετίζονται με βιοχημικό ή χειρουργικό ευνουχισμό.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα ως εξής:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), Μη συχνές ($\geq 1/1000$ έως $<1/100$), Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2. Πίνακας Ανεπιθύμητων Ενεργειών σε Γυναίκες

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία			Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος
	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστής συχνότητας
Καρδιακές διαταραχές			Αίσθημα παλμών	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Ίλιγγος	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος				Αποπληξία της υπόφυσης***

Οφθαλμικές διαταραχές			Ξηροφθαλμία Επηρεασμένη όραση	Διαταραχές όρασης
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία Κοιλιακό άλγος Κοιλιακή δυσφορία	Διάταση κοιλίας Ξηροστομία Μετεωρισμός Στοματική εξέλκωση Έμετος	Διάρροια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Αντίδραση στο σημείο της ένεσης (περιλαμβάνονται πόνος, οίδημα, ερύθημα και φλεγμονή) Περιφερικό οίδημα		Πυρεξία Κακουχία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία		Αναφυλακτικό σοκ
Παρακλινικές εξετάσεις		Αύξηση βάρους	Μείωση βάρους	Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη Αρτηριακή πίεση αυξημένη
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Μείωση όρεξης Κατακράτηση υγρών	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αρθραλγία Μυϊκοί σπασμοί Πόνος στα άκρα	Οσφυαλγία Μυαλγία	Μυϊκή αδυναμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη	Δυσγευσία Υποαισθησία Συνκοπή Επηρεασμένη μνήμη Διαταραχή προσοχής Παραισθησία Τρέμουλο	Σπασμοί****
Ψυχιατρικές διαταραχές	Διαταραχές ύπνου (περιλαμβάνεται αϋπνία) Μεταβολή διάθεσης Μειωμένη σεξουαλική επιθυμία	Κατάθλιψη* Νευρικότητα	Ευμεταβλητότητα συναισθήματος Άγχος Κατάθλιψη** Αποπροσανατολισμός	Συγχυτική κατάσταση

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Διαταραχή στους μαστούς Δυσπαρευνία Σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών Υπερτροφία ωοθηκών Πυελικό άλγος Αιδοιοκολπική ξηρότητα Αιμορραγία γεννητικών οργάνων (περιλαμβάνονται κολπική αιμορραγία, αιμορραγία από απόσυρση)	Πόνος μαστών	Αιμορραγία κατά τη σεξουαλική επαφή, Κυστεοκοίλη Διαταραχή εμμήνου ρύσης (περιλαμβάνονται δυσμηνόρροια, μητρορραγία, και μηνορραγία) Ωοθηκική κύστη Κολπική έκκριση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Δύσπνοια Επίσταξη	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ακμή Υπεριδρωσία Σμηγματόρροια	Αλωπεκία Ξηροδερμία Δασυτριχισμός Ευθραυστότητα ονύχων Κνησμός Εξάνθημα		Αγγειονευρωτικό οίδημα Κνίδωση
Αγγειακές διαταραχές	Εξάνψεις			Υπέρταση

**Μακρόχρονη χρήση. Αυτή η συχνότητα βασίζεται σε συχνότητες της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων (class-effect), κοινές για όλους τους GnRH αγωνιστές*

***Βραχύχρονη χρήση. Αυτή η συχνότητα βασίζεται σε συχνότητες της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων (class-effect), κοινές για όλους τους GnRH αγωνιστές*

****Αναφέρθηκε μετά την αρχική χορήγηση σε ασθενείς με αδένωμα της υπόφυσης*

*****Κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί σπασμοί σε ασθενείς που έλαβαν ανάλογα GnRH, συμπεριλαμβανομένης της τριπτορελίνης*

Κατά την έναρξη της θεραπείας, τα συμπτώματα της ενδομητρίωσης, συμπεριλαμβανομένων κοιλιακού άλγους, δυσμηνόρροιας, μπορεί πολύ συχνά ($\geq 10\%$) να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της αρχικής παροδικής αύξησης των επιπέδων της οιστραδιόλης στο πλάσμα. Αυτά τα συμπτώματα είναι παροδικά και συνήθως εξαφανίζονται σε μία με δύο εβδομάδες.

Κατά το μήνα που ακολουθεί την πρώτη ένεση μπορεί να προκύψει αιμορραγία γεννητικών οργάνων, συμπεριλαμβανομένων της μηνορραγίας, της μητρορραγίας.

Γενική ανοχή σε παιδιά (βλ. παράγραφο 4.4)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $<1/100$), Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 4. Πίνακας Ανεπιθύμητων Ενεργειών σε Παιδιά

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία			Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος
	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστής συχνότητας
Οφθαλμικές διαταραχές			Επηρεασμένη όραση	Διαταραχές όρασης
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Κοιλιακό άλγος	Έμετος Δυσκοιλιότητα Ναυτία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Αντίδραση στο σημείο της ένεσης (περιλαμβάνονται πόνος, οίδημα, ερύθημα και φλεγμονή)	Κακουχία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία		Αναφυλακτικό σοκ
Παρακλινικές εξετάσεις		Αύξηση βάρους		Προλακτίνη αίματος αυξημένη Αρτηριακή πίεση αυξημένη
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Παχυσαρκία	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Πόνος στον αυχένα	Μυαλγία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία		Ιδιοπαθής ενδοκρανιακή υπέρταση (εγκεφαλικός ψευδοόγκος) (βλ. παράγραφο 4.4) Σπασμοί*
Ψυχιατρικές διαταραχές			Μεταβολή διάθεσης	Ευμεταβλητότητα συναισθήματος Κατάθλιψη Νευρικήτητα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Αιμορραγία από τον κόλπο (περιλαμβάνονται κολπική αιμορραγία, αιμορραγία από απόσυρση, αιμορραγία μήτρας,		Πόνος μαστών	

	κολπική έκκριση, κολπική αιμορραγία περιλαμβανομένης της σταγονοειδούς αιμορραγίας)			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Επίσταξη	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Ακμή	Κνησμός Εξάνθημα Κνίδωση	Αγγειονευρωτικό οίδημα
Αγγειακές διαταραχές		Εξάψεις		Υπέρταση

**Κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί σπασμοί σε ασθενείς που έλαβαν ανάλογα GnRH, συμπεριλαμβανομένης της τριπτορελίνης*

Μακροχρόνια ανοχή στον παιδικό πληθυσμό:

- Η μακροχρόνια κλινική μελέτη 2-54-52014-159 (NCT00909844) περιελάμβανε 35 ασθενείς, ηλικίας από 4 έως 10,4 ετών, οι οποίοι είχαν λάβει θεραπεία (έως 4 έτη) με τριπτορελίνη 11,25 mg. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς (20 ασθενείς: 57,1%) ανέφεραν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της μελέτης, εκ των οποίων οι συχνότερες ήταν κοιλιακό άλγος (17,1%), πόνος στο σημείο της ένεσης (11,4%), πονοκέφαλος και έξαψη (8,6% έκαστο). Συνολικά, το προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στις άλλες μελέτες για την κεντρική πρόωμη ήβη.

Κολπική αιμορραγία μπορεί να προκύψει κατά το μήνα μετά την πρώτη ένεση.

Έχουν αναφερθεί αυξημένες τιμές λεμφοκυττάρων σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ανάλογα GnRH. Αυτή η δευτερογενής λεμφοκύττωση σχετίζεται προφανώς με τον ευνουχισμό που επάγεται από την GnRH και φαίνεται να υποδηλώνει ότι οι γοναδικές ορμόνες εμπλέκονται σε υποστροφή του θύμου αδένος.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας συστήνεται συμπτωματική αντιμετώπιση.

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμόνες και σχετικοί παράγοντες, ανάλογα ορμονών που απελευθερώνουν γοναδοτροπίνη

Κωδικός ATC: L02AE04

Μηχανισμός δράσης

Η τριπτορελίνη είναι συνθετικό δεκαπεπτίδιο που είναι ανάλογο της φυσικής εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτρόπων ορμονών (GnRH).

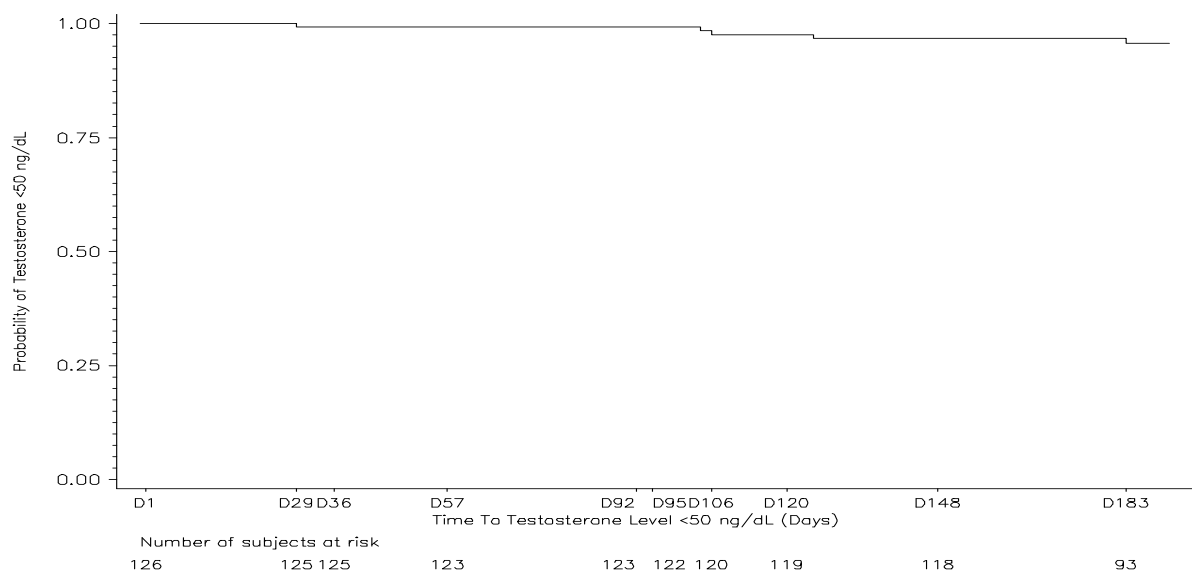
Μελέτες σε ζώα και στον άνθρωπο έχουν δείξει ότι η συνεχής χορήγηση τριπτορελίνης, μετά από μία αρχική διέγερση, αναστέλλει την έκκριση των γοναδοτροπινών με επακόλουθη καταστολή της λειτουργίας των όρχεων και της ωοθήκης.

Η πρώτη ένεση του Arvekar 11,25 mg διεγείρει την απελευθέρωση των υποφυσιακών γοναδοτρόπων LH και FSH προκαλώντας μία παροδική αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης στους άνδρες και οιστραδιόλης στις γυναίκες (flare-up). Η παρατεταμένη χορήγηση οδηγεί, περίπου 20 ημέρες μετά και καθ' όλη τη διάρκεια απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας, σε μείωση των επιπέδων LH και FSH και κατά συνέπεια σε πτώση της τεστοστερόνης ή οιστραδιόλης πλάσματος σε επίπεδα ευνουχισμού. Μια παροδική αύξηση των όξινων φωσφατασών μπορεί να παρατηρηθεί σε άνδρες κατά την έναρξη της θεραπείας.

Καρκίνος του προστάτη

Στους άνδρες, η χορήγηση μέσω υποδόριας οδού ή ενδομυϊκά επιτυγχάνει παρόμοια αποτελέσματα (περίπου 20 ημέρες για να επιτευχθεί το επίπεδο ευνουχισμού και ο ευνουχισμός διατηρείται ακόμα 3 μήνες μετά τη χορήγηση). Η χορήγηση του Arvekar 11,25 mg σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη ως υποδόρια ένεση για ένα σύνολο 2 δόσεων (6 μήνες) είχε ως αποτέλεσμα τόσο την επίτευξη επιπέδων ευνουχισμού για την τεστοστερόνη κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα όσο και την συντήρηση του ευνουχισμού στο Μήνα 6. Μετά από τέσσερις εβδομάδες ο ευνουχισμός επιτεύχθηκε στο 97,6 % των ατόμων (επίπεδα τεστοστερόνης < 50 ng / dL) (95% CI: [93,2, 99,5]) και ο ευνουχισμός διατηρήθηκε στο μήνα 6 στο 96,6% των ασθενών (95% CI: [91,6, 99,1]). Η πιθανότητα για ένα άτομο να ευνουχισθεί εντός του πρώτου μήνα θεραπείας και να παραμένει ευνουχισμένο σε κάθε μέτρηση μέχρι και 6 μήνες ήταν 96% (95% CI [0,92, 0,99]) (βλ. Σχήμα 1).

Σχήμα 1: Γράφημα κατά Kaplan-Meier της πιθανότητας για την τεστοστερόνη να είναι < 50 ng / dL από την Ημέρα 29 έως την Ημέρα 183 μετά την υποδόρια χορήγηση



Το Arvekar 11,25 mg είναι αποτελεσματικό στην επίτευξη καταστολής της τεστοστερόνης (βλ. Πίνακα 1).

Πίνακας 1: Επίπεδα τεστοστερόνης ορού μετά από υποδόρια χορήγηση

	Μέσος $\pm$ SD (ng/dl)
Αρχική τιμή	341,68 $\pm$ 150,19
Μήνας 1	18,43 $\pm$ 16,75
Μήνας 3	10,69 $\pm$ 7,42
Μήνας 6	8,40 $\pm$ 5,98

Επιπλέον, διερευνήθηκε η αναλογία των ατόμων με επίπεδα τεστοστερόνης <20 ng/dL. Από το Μήνα 2 έως το Μήνα 6, το ποσοστό των ατόμων με επίπεδα τεστοστερόνης ορού <20 ng/dL ήταν πάνω από 90%. Η πιθανότητα της τεστοστερόνης να είναι <20 ng/dL το Μήνα 6 ήταν 90% (95% CI: [0,85, 0,95]) στον πληθυσμό ITT. Τα διάμεσα επίπεδα του PSA μειώθηκαν σημαντικά μετά την πρώτη χορήγηση της τριπτορελίνης. Τα επίπεδα του PSA μειώθηκαν κατά 64,2% το Μήνα 1 και κατά 96,0% κατά το Μήνα 6. Οι διάμεσες τιμές PSA παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων (0-4 ng/mL) από το Μήνα 2 μέχρι το τέλος της μελέτης.

τροπΣε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη, ορισμένες τυχαιοποιημένες μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές παρέχουν στοιχεία για το όφελος της θεραπείας στέρησης των ανδρογόνων (ADT) σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία (RT) σε σύγκριση με την RT μόνο (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico *et al*, JAMA, 2008).

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτης φάσης III (EORTC 22961) στην οποία συμμετείχαν 970 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη (κυρίως T2c-T4 με ορισμένους T1c έως T2b ασθενείς με τοπική νόσο λεμφαδένων στην ιστολογική), διερευνήθηκε εάν η ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με βραχυπρόθεσμη θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού (6 μήνες, n = 483) είναι εξίσου αποτελεσματική με την ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με μακροπρόθεσμη θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού (3 έτη, n = 487). Στο 62,2% των ασθενών χορηγήθηκε τριπτορελίνη και στο 37,8% άλλοι GnRH-αγωνιστές. Δεν έγινε διαστρωμάτωση της μελέτης κατά τύπο αγωνιστή.

Η συνολική θνησιμότητα στα 5 έτη για την ομάδα «βραχυπρόθεσμης ορμονοθεραπείας» και την ομάδα

«μακροπρόθεσμης ορμονοθεραπείας» ήταν 19,0% και 15,2% αντίστοιχα, με σχετικό κίνδυνο 1,42 (Δ.Ε. 95, 71% = 1,79, 95,71% Δ.Ε. = [1,09, 1,85], $p = 0,65$ για ίση αποτελεσματικότητα και $p = 0,0082$ για εκ των υστέρων έλεγχο της διαφοράς μεταξύ των ομάδων θεραπείας). Η ειδικά σχετιζόμενη με τον προστάτη θνητότητα εντός 5 ετών στην ομάδα «βραχυπρόθεσμης ορμονοθεραπείας» και στην ομάδα «μακροπρόθεσμης ορμονοθεραπείας» ήταν 4,78% και 3,2% αντίστοιχα, με σχετικό κίνδυνο 1,71 (95% [1,14 έως 2,57], $p = 0,002$).

Η εκ των υστέρων ανάλυση ως προς τη συνολική θνησιμότητα στην υποομάδα της τριπτορελίνης κινείται στην ίδια κατεύθυνση με εκείνη της ολικής ομάδας όσον αφορά στη σύγκριση μακροπρόθεσμης με τη βραχυπρόθεσμη θεραπεία [σχετικός κίνδυνος 1,28, 95,71% Δ.Ε. = [0,89, 1,84], $p = 0,38$ και $p = 0,08$ αντίστοιχα για εκ των υστέρων έλεγχο της αποτελεσματικότητας και της διαφοράς μεταξύ των ομάδων θεραπείας).

Η συνολική ποιότητα ζωής με τη χρήση QLQ-C30 δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ($P = 0,37$).

Αποδεικτικά δεδομένα για την ένδειξη του υψηλού κινδύνου εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη βασίζονται σε δημοσιευμένες μελέτες με ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με ανάλογα GnRH. Αναλύθηκαν κλινικά δεδομένα από πέντε δημοσιευμένες μελέτες (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10 και D'Amico *et al*, JAMA, 2008), τα οποία όλα καταδεικνύουν όφελος για το συνδυασμό των αναλόγων GnRH με την ακτινοθεραπεία. Η σαφής διαφοροποίηση των αντίστοιχων πληθυσμών των μελετών για τις ενδείξεις του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του προστάτη και του υψηλού κινδύνου εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη δεν ήταν δυνατή στις δημοσιευμένες μελέτες.

Σε ασθενείς με ανθεκτικό στον ευνουχισμό μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει το όφελος από την προσθήκη οξικής αμπιρατερόνης, έναν αναστολέα βιοσύνθεσης ανδρογόνων ή ενζαλουταμίδης, έναν αναστολέα του αδρογονικού υποδοχέα, στα ανάλογα GnRH, όπως η τριπτορελίνη.

Στην κεντρική πρόωπη ήβη η αναστολή της υποφυσιακής γοναδοτροπικής υπερδραστηριότητας και στα δύο φύλα, οδηγεί στην καταστολή της αιχμής της LH μετά από διεγερτική δοκιμασία LHRH και συνεπώς καταστολή της έκκρισης οιστραδιόλης ή τεστοστερόνης και σε βελτίωση του λόγου ηλικία ως προς το ύψος / οστική ηλικία και του τελικού ύψους.

Στη μακροχρόνια κλινική μελέτη 2-54-52014-159 (NCT00909844), 34 κορίτσια και 1 αγόρι με κεντρική πρόωπη ήβη έλαβαν θεραπεία με παμοϊκή τριπτορελίνη 11,25 mg κάθε 3 μήνες για χρονική περίοδο έως και 4 ετών. Η θεραπεία τελείωσε όταν ο ερευνητής αποφάσισε ότι ο ασθενής είχε ολοκληρώσει τη θεραπεία του, δηλαδή περίπου στα 11 έτη στα κορίτσια και στα 13 στα αγόρια, συνήθως μετά από 1-3 έτη θεραπείας. Σε αυτό το χρονικό σημείο, 31/34 (91%) των κοριτσιών είχαν διατηρήσει σταθεροποίηση ή υποχώρηση του εφηβικού σταδίου ανάπτυξης του μαστού κατά Tanner.

Καρκίνος του μαστού

Κλινικές μελέτες διεξήχθησαν σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ενδοκρινικά ανταποκρινόμενο καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου με χρήση τριπτορελίνης για την καταστολή της ωθητικής έκκρισης οιστραδιόλης, της κύριας προέλευσης οιστρογόνων. Σύμφωνα με μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε υγιείς γυναίκες και σε γυναίκες με ενδομητρίωση, η επίδραση της τριπτορελίνης επιτυγχάνεται 3-4 εβδομάδες μετά τη χορήγηση.

Δύο μελέτες φάσης 3 (SOFT και TEXT) διερεύνησαν το όφελος στην πενταετία της καταστολής της ωθητικής λειτουργίας (OFS) σε συνδυασμό με ταμοξιφαίνη (T) ή έναν αναστολέα αρωματάσης (εξεμεστάνη - E) σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ενδοκρινικά ανταποκρινόμενο καρκίνο του μαστού αρχικού σταδίου.

Η τριπτορελίνη ήταν η κύρια θεραπεία που χρησιμοποιήθηκε για την επίτευξη OFS (91,0% των τυχαιοποιημένων ασθενών στη μελέτη SOFT και 100% στη μελέτη TEXT). Το υπόλοιπο 9% των γυναικών στη μελέτη SOFT είχαν υποβληθεί σε αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή ή αμφοτερόπλευρη ωοθηκική ακτινοβολία.

Αποτελέσματα SOFT μελέτης

Η μελέτη SOFT σχεδιάστηκε για να απαντήσει το ερώτημα του προστιθέμενου οφέλους της OFS στην ταμοξιφαίνη ως συμπληρωματική θεραπεία σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ενδοκρινικά ανταποκρινόμενο καρκίνο του μαστού αρχικού σταδίου.

Ένα σύνολο 3.047 γυναικών αναλύθηκαν (1.015 γυναίκες στο σκέλος T+OFS, 1.018 γυναίκες στο σκέλος T μόνον) και 1.014 γυναίκες στο σκέλος E+OFS.

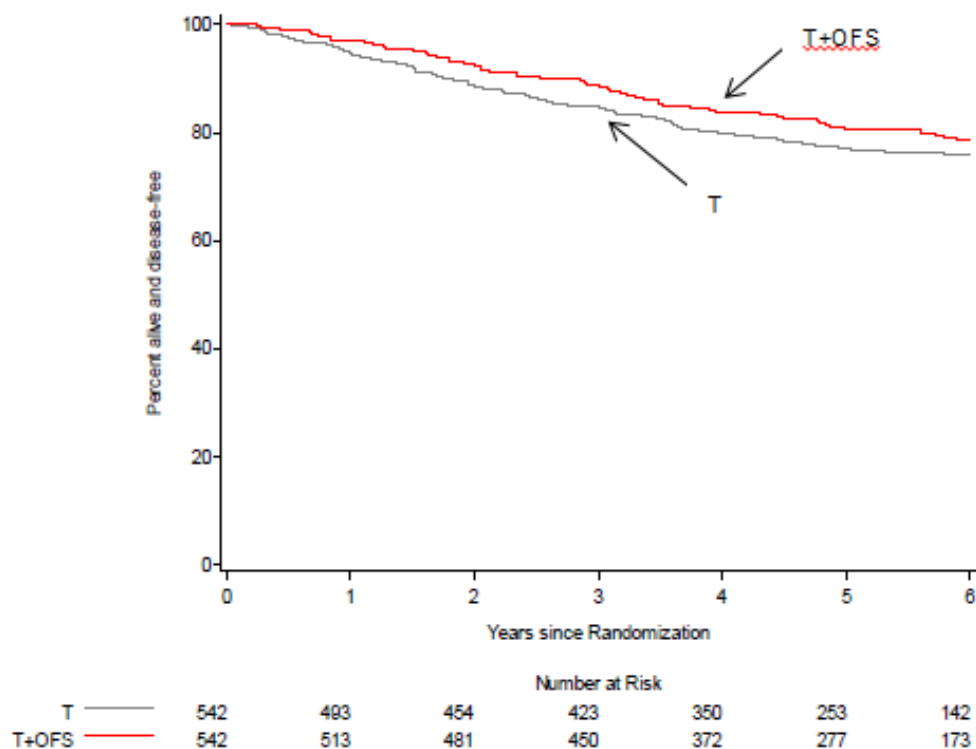
Στη παρακολούθηση για ένα διάμεσο διάστημα 67 μηνών (5.6 έτη), η θεραπεία με T+OFS μείωσε μη σημαντικά τον κίνδυνο συμβάματος Επιβίωσης Ελεύθερης Νόσου (Disease Free Survival - DFS) έναντι της T μόνον (HR=0,83, 95% CI, 0,66 έως 1,04, p=0,10). Η εκτιμώμενη DFS στα 5 έτη ήταν 86,6% (95% CI, 84,2% έως 88,7%) μεταξύ γυναικών που κατατάχθηκαν στο σκέλος T+OFS σε σύγκριση με 84,7% (95% CI, 82,2% έως 86,9%) σε γυναίκες που κατατάχθηκαν στο σκέλος T μόνον.

Ωστόσο, μετά από διόρθωση για προκαθορισμένες συμμεταβλητές στο μοντέλο πολλαπλών μεταβλητών Cox, οι γυναίκες που κατατάχθηκαν στη θεραπεία με T+OFS είχαν σημαντικά μειωμένο κίνδυνο συμβάματος DFS σε σύγκριση με γυναίκες που κατατάχθηκαν στο σκέλος T μόνον, με μείωση 22% (HR=0,78, 95% CI, 0,62 έως 0,98; p=0,03).

Οι γυναίκες που κατατάχθηκαν στη θεραπεία με T+OFS είχαν μη-σημαντικά μειωμένο κίνδυνο συμβάματος καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με τις γυναίκες που κατατάχθηκαν στο σκέλος T μόνον (HR=0,81, 95% CI, 0,63 έως 1,03; p=0,09). Το εκτιμώμενο διάστημα ελεύθερο καρκίνο του μαστού (Breast Cancer Free Interval - BCFI) ήταν 88,4% (95% CI, 86,1% έως 90,3%) σε γυναίκες που κατατάχθηκαν στη θεραπεία με T+OFS σε σύγκριση με 86,4% (95% CI, 84,0% έως 88,5%) σε γυναίκες που κατατάχθηκαν στο σκέλος T μόνον.

Ωστόσο, μετά από διόρθωση για προκαθορισμένες συμμεταβλητές στο μοντέλο πολλαπλών μεταβλητών Cox, οι γυναίκες που κατατάχθηκαν στο σκέλος T+OFS είχαν σημαντικά μειωμένο κίνδυνο συμβάματος BCFI σε σύγκριση με γυναίκες που κατατάχθηκαν στο σκέλος T με μία μείωση 25% (HR=0,75, 95% CI, 0,59 έως 0,96; p=0,02)

Το απόλυτο όφελος είναι υψηλότερο σε γυναίκες που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία. Το ποσοστό DFS στα 5 έτη σε γυναίκες που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία ήταν 80,7% στο σκέλος T + OFS και 77.1% στο σκέλος T μόνον (HR=0,82, 95% CI, 0,64 έως 1,07) με ένα απόλυτο όφελος 3,6% για το σκέλος T+OFS.



Ιδιαίτερα, το όφελος προσθήκης OFS ήταν εμφανές ως προς την DFS στα 5 έτη σε μία ανάλυση post-hoc για την υποομάδα γυναικών ηλικίας μικρότερης των 40 ετών (HR=0,74, 95% CI, 0,53, 1,03) με ένα απόλυτο όφελος 4,4% για το σκέλος T+OFS σε σύγκριση με το σκέλος T μόνον.

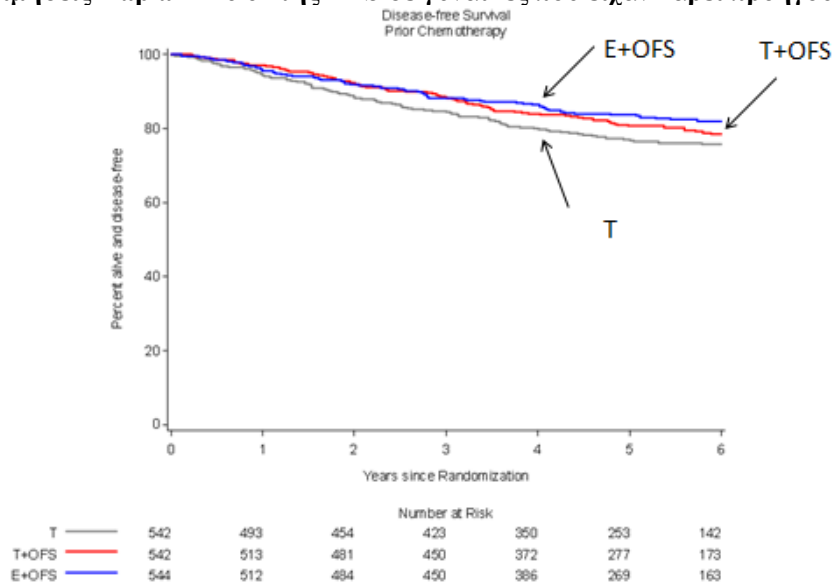
Στη μελέτη SOFT, τα άτομα που κατατάχθηκαν στο σκέλος E + OFS είχαν στατιστικά σημαντικά μειωμένο κίνδυνο συμβάματος DFS, σε σύγκριση με άτομα που κατατάχθηκαν στο σκέλος T μόνον (HR = 0,68, 95% CI, 0,53 έως 0,86). Το εκτιμώμενο ποσοστό DFS στην 5-ετία ήταν 89,0% (95% CI, 86,8% σε 90,9%) μεταξύ ατόμων που κατατάχθηκαν στο σκέλος E + OFS, σε σύγκριση με 84,7% (95% CI, 82,2% σε 86,9%) μεταξύ ατόμων που κατατάχθηκαν στο σκέλος T μόνον.

Τα άτομα που κατατάχθηκαν στο σκέλος E + OFS είχαν στατιστικά σημαντικά μειωμένη πιθανότητα εκδήλωσης συμβάματος καρκίνου του μαστού, σε σύγκριση με άτομα που κατατάχθηκαν στο σκέλος T μόνον (HR = 0,64, 95% CI, 0,49 έως 0,83). Το εκτιμώμενο BCFI στην 5-ετία ήταν 90,9% (95% CI, 88,9% σε 92,6%) μεταξύ των ατόμων που κατατάχθηκαν στο σκέλος E + OFS σύγκριση με 86,4% (95% CI, 84,0% σε 88,5%) μεταξύ των ατόμων που κατατάχθηκαν στο σκέλος T μόνον.

Τα άτομα που κατατάχθηκαν στο σκέλος E + OFS είχαν στατιστικά σημαντικά μειωμένη πιθανότητα μιας απομακρυσμένης υποτροπής σε σύγκριση με τα άτομα που κατατάχθηκαν στο σκέλος T μόνον (HR = 0,71, 95% CI, 0,52 έως 0,96). Το εκτιμώμενο διάστημα ελεύθερο απομακρυσμένης υποτροπής (DRFI) στην 5-ετία ήταν 93,0% (95% CI, 91,2% σε 94,5%) μεταξύ των ατόμων που κατατάχθηκαν στο σκέλος E + OFS σε σύγκριση με 90,7% (95% CI, 88,6% σε 92,4%).

Το απόλυτο όφελος ήταν υψηλότερο σε γυναίκες που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία. Το ποσοστό DFS στην 5-ετία για γυναίκες που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία ήταν 83,8% στο σκέλος E + OFS και 77,1% στο σκέλος T μόνον (HR = 0,70, 95% CI, 0,53 - 0,92) με ένα απόλυτο όφελος 6,7% για το σκέλος E + OFS.

Εκτιμήσεις Kaplan-Meier της DFS σε γυναίκες που είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία



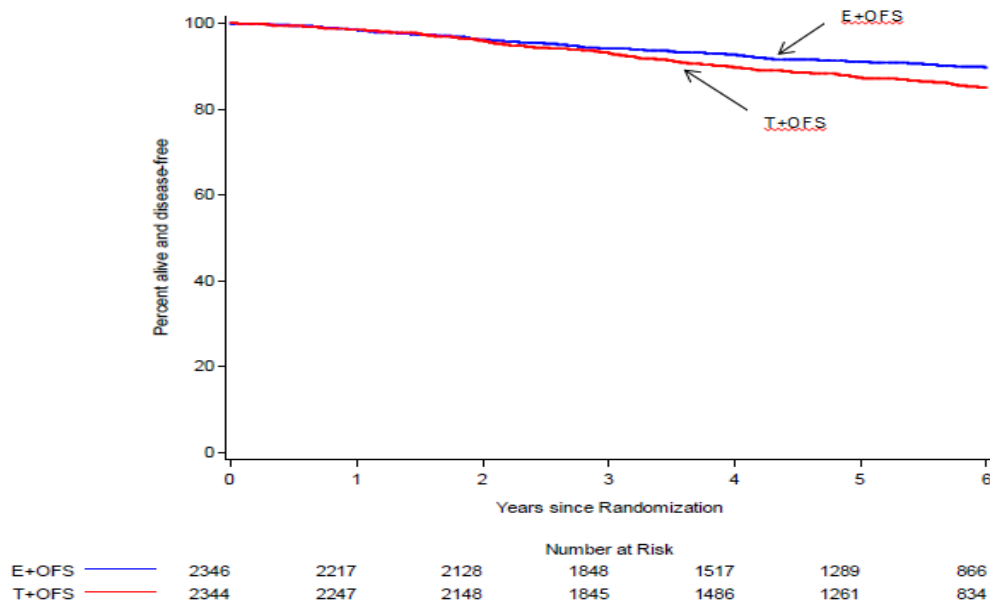
Στα 3 σκέλη της μελέτης SOFT, οι γυναίκες που έλαβαν χημειοθεραπεία είχαν υψηλότερο ποσοστό κλινικών κριτηρίων υψηλού κινδύνου υποτροπής: 49,3% κάτω από την ηλικία < 40, 56,9% με θετικούς λεμφαδένες, 47,0% με όγκο μαστού μεγέθους > 2 cm και 33,7% με όγκο βαθμού 3.

Συνδυασμένα αποτελέσματα μελετών SOFT και TEXT

Ο πρωτεύων στόχος της μελέτης TEXT ήταν η εκτίμηση του ρόλου των αναστολέων αρωματάσης (εξεμεστάνη) σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με OFS σε σύγκριση με θεραπεία T+OFS περιλαμβάνοντας όλες τις γυναίκες από τις μελέτες SOFT και TEXT. Αναλύθηκε ένα σύνολο 4690 γυναικών: 2.346 γυναίκες στο σκέλος E+OFS και 2.344 γυναίκες στο σκέλος T+OFS.

Σε ένα διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 68 μηνών (5,7 έτη), η θεραπεία με E+OFS μείωσε στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο ενός συμβάματος DFS έναντι της θεραπείας T+OFS (HR=0,72, 95% CI, 0,60 έως 0,86, p=0,0002). Η εκτιμώμενη DFS στα 5 έτη ήταν 91,1% (95% CI, 89,7% έως 92,3%) για γυναίκες που κατατάχθηκαν στο σκέλος E+OFS σε σύγκριση με 87,3% (95% CI, 85,7% έως 88,7%) για γυναίκες που κατατάχθηκαν στο σκέλος T+OFS.

Εκτιμήσεις Kaplan-Meier της DFS στο σκέλος OFS+E σε σύγκριση με το σκέλος OFS +T



Οι γυναίκες που κατατάχθηκαν στο σκέλος E+OFS είχαν στατιστικά σημαντικά μειωμένο κίνδυνο ενός συμβάματος καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με γυναίκες που κατατάχθηκαν στο σκέλος T+OFS (HR=0,66. 95% CI, 0,55 έως 0,80, P<0,0001). Το εκτιμώμενο BCFI στα 5 έτη ήταν βελτιωμένο στο 92,8% (95% CI, 91,6% έως 93,9%) για γυναίκες που κατατάχθηκαν στο σκέλος E+OFS σε σύγκριση με το 88,8% (95% CI, 87,3% έως 90,1%) για γυναίκες που κατατάχθηκαν στο σκέλος T+OFS.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την ενδομυϊκή ένεση του Arvekap 11,25 mg στους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, παρατηρείται μία μέγιστη τιμή της τριπτορελίνης πλάσματος περίπου 3 ώρες μετά την ένεση. Μετά από μία φάση ελάττωσης που συνεχίζεται κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα, τα επίπεδα τριπτορελίνης στην κυκλοφορία παραμένουν σταθερά μέχρι την ημέρα 90. Το επίπεδο τεστοστερόνης στο αίμα φθάνει στο όριο ευνουχισμού περίπου 20 ημέρες μετά την ένεση και παραμένει σημαντικά κάτω από αυτό το όριο καθ' όλη τη διάρκεια απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας αντιστοιχώντας με τη φάση σταθεροποιημένης συγκέντρωσης στο πλάσμα.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες μετά από υποδόρια ένεση Arvekap 11,25 mg σε άνδρες είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν μετά από ενδομυϊκή ένεση: η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της τριπτορελίνης επιτυγχάνεται ταχέως μετά τη χορήγηση (Η διάμεση T_{max} κυμαινόταν από 2,0 έως 4,5 ώρες, ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης, υποδόρια ή ενδομυϊκά) και η τριπτορελίνη απελευθερώνεται συνεχώς κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 91 ημερών. Τρεις μήνες μετά από την υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση, τα υπολειμματικά επίπεδα τριπτορελίνης (C_{min}) ήταν παρόμοια (0,062 ng/ml για την υποδόρια οδό, και από 0,032 έως 0,063 ng/ml για την ενδομυϊκή οδό).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μόνα προκλινικά ευρήματα ήταν αυτά που σχετίζονταν με την αναμενόμενη φαρμακολογική δράση της τριπτορελίνης, δηλαδή την καταστολή του υποθαλαμο-υποφυσιακού-γοναδικού άξονα, με το επακόλουθο αποτέλεσμα στα επίπεδα των ορμονών του φύλου και στον αναπαραγωγικό άξονα.

Αυτά τα ευρήματα ήταν σε μεγάλο βαθμό αναστρέψιμα κατά την περίοδο ανάκαμψης. Η τριπτορελίνη δεν έχει δείχθει να είναι τοξική στο γενετικό υλικό στην κλασική σειρά δοκιμασιών μεταλλαξογένεσης. Η εμφάνιση αδενωματοδών όγκων στην υπόφυση αρουραίων που παρατηρήθηκε με το Arvekar στα πλαίσια μακροχρόνιων μελετών καρκινογένεσης, είναι μία ειδική δράση των αναλόγων της γοναδορελίνης σε αυτό το είδος ζώων, που προκαλείται μέσω ενός ορμονικού μηχανισμού και δεν έχει παρατηρηθεί στον ποντικό ούτε έχει περιγραφεί στον άνθρωπο.

Η απορρόφηση του Arvekar 11,25 mg ολοκληρώνεται σε 120 ημέρες.

Η τριπτορελίνη δεν είναι μεταλλαξογόνος *in vitro* ή *in vivo*. Σε ποντίκια δεν έχει αποδειχθεί ογκογόνος δράση με τριπτορελίνη σε δόσεις έως 6000 µg/kg μετά από 18 μήνες θεραπείας. Μια μελέτη καρκινογένεσης 23 μηνών σε αρουραίους έδειξε σχεδόν 100% επίπτωση καλοήθων όγκων υπόφυσης σε κάθε επίπεδο δόσης, οδηγώντας σε πρόωρο θάνατο. Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης όγκων της υπόφυσης σε αρουραίους είναι μια κοινή επίδραση που σχετίζεται με τη θεραπεία με αγωνιστές GnRH. Η κλινική σημασία αυτού δεν είναι γνωστή.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

- Σύνθεση της σκόνης: Πολυμερές dl-λακτιδίου γλυκολιδίου, μαννιτόλη, νατριούχος καρμελλόζη, πολυσορβικό 80, Άζωτο

- Σύνθεση του διαλύτη: Μαννιτόλη, ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25° C.
Μετά την ανασύσταση να χρησιμοποιείται αμέσως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Οι συσκευασίες περιλαμβάνουν:

- Γυάλινο φιαλίδιο των 5 mL με ελαστομερές πώμα και κάλυμμα αλουμινίου, που περιέχει το στείο στερεό λυόφιλο.
- Γυάλινη σύριγγα των 2 mL που περιέχει τον υγρό διαλύτη για ανασύσταση.
- 1 αποστειρωμένη σύριγγα από πολυπροπυλένιο (3 mL).
- 1 αποστειρωμένη βελόνα (38 mm) 0,9 mm.
- 1 αποστειρωμένη βελόνα (25 mm) 0,9 mm.
- Γυάλινο φιαλίδιο των 5 mL με ελαστομερές πώμα και κάλυμμα αλουμινίου, που περιέχει το στείο στερεό λυόφιλο.
- Γυάλινη σύριγγα των 2 mL που περιέχει τον υγρό διαλύτη για ανασύσταση.

- 1 αποστειρωμένη σύριγγα από πολυπροπυλένιο (3 mL).
- 1 αποστειρωμένη βελόνα (38 mm) 1,2 mm.
- 1 αποστειρωμένη βελόνα (38 mm)) 0,9 mm με συσκευή ασφαλείας.
- 1 αποστειρωμένη βελόνα (25 mm) για υποδόρια ένεση.
- Γυάλινο φιαλίδιο των 5 mL με ελαστομερές πώμα και κάλυμμα αλουμινίου, που περιέχει το στείο στερεό λυόφιλο.
- Γυάλινη φύσιγγα των 2 mL που περιέχει τον υγρό διαλύτη για ανασύσταση.
- 1 αποστειρωμένη σύριγγα από πολυπροπυλένιο (3 mL).
- 1 αποστειρωμένη βελόνα (38 mm) 0,9 mm.
- 1 αποστειρωμένη βελόνα (38 mm) 0,9 mm με συσκευή ασφαλείας για ενδομυϊκή ένεση.
- 1 αποστειρωμένη βελόνα (25 mm) 0,9 mm με συσκευή ασφαλείας για υποδόρια ένεση.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Για εφάπαξ χρήση. Τυχόν μη χρησιμοποιημένο εναιώρημα θα πρέπει να απορριφθεί.

Οι μεταχειρισμένες βελόνες της ένεσης θα πρέπει να απορρίπτονται σε καθορισμένο περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων. Ό,τι προϊόν εναπομένει, θα πρέπει να απορρίπτεται.

Η σκόνη θα πρέπει να διαλύεται σε 2 mL διαλύματος μαννιτόλης:

Χρησιμοποιώντας τη βελόνα ανασύστασης (χωρίς τη συσκευή ασφαλείας), αναρροφάται στην παρεχόμενη σύριγγα της ένεσης όλος ο διαλύτης και στη συνέχεια μεταφέρεται στο φιαλίδιο που περιέχει τη σκόνη. Το φιαλίδιο θα πρέπει να ανακινείται ελαφρά για να διαλυθεί εντελώς η σκόνη και να ληφθεί ένα ομογενές, γαλακτώδες εναιώρημα. Το λαμβανόμενο εναιώρημα αναρροφάται στη συνέχεια πίσω στη σύριγγα της ένεσης. Η βελόνα της ένεσης θα πρέπει να αλλάξει και το εναιώρημα θα πρέπει να ενίεται αμέσως χρησιμοποιώντας την ειδική βελόνα:

- την βελόνα μήκους 38 mm (20 G) με συσκευή ασφαλείας για ενδομυϊκή ένεση στο γλουτιαίο μυ (ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για καρκίνο του προστάτη, ενδομητρίωση ή κεντρική πρόωμη ήβη)

- την βελόνα μήκους 25 mm (20 G) με συσκευή ασφαλείας για υποδόρια ένεση στην κοιλιακή χώρα ή στο μηρό (μόνο ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για καρκίνο του προστάτη).

Το εναιώρημα θα πρέπει να απορρίπτεται, αν δεν χορηγείται αμέσως μετά την ανασύσταση.

Βλ. επίσης παράγραφο 6.3.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

IPSEN ΜΕΠΕ, Αγ. Δημητρίου 63 Άλιμος 174 56, Αθήνα, Τηλ.: 210 9843324

Εκπρόσωπος του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας στην Κύπρο:

Χ.Α.ΠΑΠΑΕΛΛΗΝΑΣ ΛΤΔ, Τ.Κ.24018, 1700 Λευκωσία. Τηλ: 00357 22741741

8 ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα: 63652/ 28-07-2017

Κύπρος: 19629

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ελλάδα

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13/6/2000
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 04/09/2008

Κύπρος
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30/4/2004
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26/10/2009

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ελλάδα:
Κύπρος:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arvekar 22,5 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει triptorelin embonate που αντιστοιχεί σε 22,5 mg τριπτορελίνης.

Μετά την ανασύσταση με 2 mL διαλύτη, 1 mL ανασυσταθέντος εναιωρήματος περιέχει 11,25 mg τριπτορελίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Κόνις: Λευκή έως ελαφρώς κίτρινη σκόνη. Διαλύτης: Διαυγές διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Arvekar 22,5 mg ενδείκνυται για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου του προστάτη.

Το Arvekar 22,5 mg ενδείκνυται για τη θεραπεία του υψηλού κινδύνου εντοπισμένου ή τοπικά προχωρημένου, ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου του προστάτη σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία. Βλ. παράγραφο 5.1

Το Arvekar 22,5 mg ενδείκνυται για τη θεραπεία της κεντρικής πρώιμης ήβης (CPP) σε παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω, με εμφάνιση της κεντρικής πρώιμης ήβης πριν από την ηλικία των 8 ετών στα κορίτσια και των 10 ετών στα αγόρια.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Arvekar 22,5 mg είναι 22,5 mg τριπτορελίνη (1 φιαλίδιο) χορηγούμενο κάθε έξι μήνες (εικοσιτέσσερις εβδομάδες) ως μία εφάπαξ ενδομυϊκή ένεση.

Ως συγχρησιμοποιούμενο και ακόλουθο της ακτινοθεραπείας στον υψηλού κινδύνου εντοπισμένο ή τοπικά προχωρημένο ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο του προστάτη, κλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η ακτινοθεραπεία, ακολουθούμενη από μακροχρόνια θεραπεία στέρησης ανδρογόνων είναι προτιμότερη από ακτινοθεραπεία ακολουθούμενη από βραχυχρόνια θεραπεία στέρησης των ανδρογόνων. Βλέπε παράγραφο 5.1.

Η διάρκεια της θεραπείας στέρησης ανδρογόνων, η οποία συνιστάται από ιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες για ασθενείς με υψηλού κινδύνου εντοπισμένο ή τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία είναι 2-3 χρόνια.

Σε ασθενείς με ανθεκτικό στον ευνουχισμό, μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, μη χειρουργικά ευνουχισμένους, οι οποίοι λαμβάνουν οι οποίοι λαμβάνουν κάποιον αγωνιστή GnRH, όπως η τριπτορελίνη και είναι επιλέξιμοι για θεραπεία με abiraterone acetate, έναν αναστολέα βιοσύνθεσης των

ανδρογόνων ή με enzalutamide, έναν αναστολέα της λειτουργίας του ανδρογονικού υποδοχέα, η θεραπεία με τον αγωνιστή GnRH πρέπει να συνεχιστεί.

Ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Πρώιμη ήβη (πριν από την ηλικία των 8 ετών στα κορίτσια και των 10 ετών στα αγόρια).

Η θεραπεία παιδιών με το Arvekar 22,5 mg πρέπει να βρίσκεται κάτω από την συνολική επίβλεψη ενός παιδοενδοκρινολόγου ή παιδίατρου ή ενδοκρινολόγου με εξειδίκευση στη θεραπεία της κεντρικής πρώιμης ήβης.

Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί όταν πλησιάζει η φυσιολογική ηλικία της ήβης στα αγόρια και τα κορίτσια και δεν θα πρέπει να συνεχίζεται σε κορίτσια με οστική ηλικία μεγαλύτερη των 12-13 ετών. Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σε αγόρια σχετικά με τον άριστο χρόνο διακοπής της αγωγής βάσει της οστικής ηλικίας, ωστόσο προτείνεται η διακοπή της αγωγής σε αγόρια με οστική ηλικία 13-14 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Το σημείο της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσεται περιοδικά, όπως συμβαίνει και με άλλα ενέσιμα φαρμακευτικά προϊόντα.

Μετά την ανασύσταση, το εναιώρημα του Arvekar 22,5 mg πρέπει να ενίεται σχετικά γρήγορα και με χωρίς διακοπή τρόπο, προκειμένου να αποφευχθεί οποιαδήποτε πιθανή απόφραξη της βελόνας.

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από το χειρισμό ή την χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Το Arvekar 22,5 mg προορίζεται αποκλειστικά για ενδομυϊκή χορήγηση. Καθώς το Arvekar 22,5 mg είναι εναιώρημα μικροσφαιριδίων, ακούσια ενδοαγγειακή ένεση πρέπει αυστηρά να αποφεύγεται.

Το Arvekar 22,5 mg πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ιατρού.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3. Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην GnRH (εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών), τα ανάλογά της ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του φαρμακευτικού προϊόντος που αναγράφονται στην παράγραφο 6.1 (ανατρέξτε επίσης στην παράγραφο 4.8).

Η τριπτορελίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η χρήση των GnRH αγωνιστών μπορεί να προκαλέσει μείωση της οστικής πυκνότητας. Στους άνδρες, προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η χρήση ενός διφωσφονικού σε συνδυασμό με έναν αγωνιστή GnRH μπορεί να μειώσει την απώλεια οστικής μάζας. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση (π.χ. χρόνια κατάχρηση αλκοόλ, καπνιστές, μακροχρόνια θεραπεία με φάρμακα που μειώνουν την οστική πυκνότητα, π.χ. αντιεπιληπτικά ή κορτικοειδή, οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης, υποσιτισμός).

Σε σπάνιες περιπτώσεις, η θεραπεία με αγωνιστές GnRH μπορεί να αποκαλύπτει την παρουσία προηγουμένως αδιάγνωστου αδενώματος γοναδοτρόπων κυττάρων της υπόφυσης. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν αποπληξία της υπόφυσης η οποία χαρακτηρίζεται από αιφνίδια κεφαλαλγία, έμετο, διαταραχές της όρασης και οφθαλμοπληγία.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης κατάθλιψης (η οποία μπορεί να είναι σοβαρή) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με GnRH ανάλογα, όπως η τριπτορελίνη. Εάν εμφανιστούν συμπτώματα οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται δεόντως και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Οι ασθενείς με γνωστή κατάθλιψη πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Απαιτείται προσοχή με την ενδομυϊκή ένεση σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αγωγή με αντιπηκτικά, λόγω πιθανού κινδύνου αιματωμάτων στο σημείο της ένεσης. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Arvekar 22.5 mg έχει τεκμηριωθεί μόνο μέσω της ενδομυϊκής οδού χορήγησης. Η υποδόρια χορήγηση δεν συνιστάται.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23mg) νατρίου ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Καρκίνος του προστάτη

Αρχικά, η τριπτορελίνη, όπως και άλλοι αγωνιστές GnRH, προκαλεί μια παροδική αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης στον ορό. Ως συνέπεια, κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, μπορεί να εμφανιστούν περιστασιακά μεμονωμένες περιπτώσεις παροδικής επιδείνωσης των συμπτωμάτων του καρκίνου του προστάτη. Κατά την αρχική φάση της θεραπείας, πρέπει να εξεταστεί η πρόσθετη χορήγηση ενός κατάλληλου αντι-ανδρογόνου, ώστε να αντιρροπιστεί η αρχική αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης στον ορό και η επιδείνωση των κλινικών συμπτωμάτων.

Μικρός αριθμός ασθενών μπορεί να εμφανίσει παροδική επιδείνωση των σημείων και συμπτωμάτων του καρκίνου του προστάτη (έξαρση του όγκου) και παροδική αύξηση του πόνου που σχετίζεται με τον καρκίνο (μεταστατικός πόνος), ο οποίος μπορεί να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά.

Όπως και με άλλους αγωνιστές GnRH, έχουν παρατηρηθεί μεμονωμένες περιπτώσεις συμπίεσης του νωτιαίου μυελού ή απόφραξης της ουρήθρας. Αν εμφανιστεί συμπίεση νωτιαίου μυελού ή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, πρέπει να χορηγηθεί η συνήθης θεραπεία για αυτές τις επιπλοκές και σε ακραίες περιπτώσεις να εξεταστεί η περίπτωση άμεσης ορχεκτομής (χειρουργικού ευνουχισμού). Κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων θεραπείας ενδείκνυται προσεκτική παρακολούθηση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σπονδυλικές μεταστάσεις με κίνδυνο συμπίεσης του νωτιαίου μυελού και σε ασθενείς με απόφραξη των ουροφόρων οδών.

Μετά από χειρουργικό ευνουχισμό, η τριπτορελίνη δεν επάγει περαιτέρω μείωση των επιπέδων της τεστοστερόνης στον ορό. Όταν επιτευχθούν επίπεδα ευνουχισμού για την τεστοστερόνη έως το τέλος του πρώτου μήνα, τα επίπεδα τεστοστερόνης στον ορό διατηρούνται για όσο διάστημα οι ασθενείς λαμβάνουν την ένεσή τους κάθε 6 μήνες (είκοσι τέσσερις εβδομάδες).

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας μπορεί να παρακολουθείται με τη μέτρηση των επιπέδων της τεστοστερόνης στον ορό και του ειδικού προστατικού αντιγόνου.

Η μακρόχρονη στέρηση ανδρογόνων είτε λόγω αμφίπλευρης ορχεκτομής ή λόγω χορήγησης αναλόγων GnRH σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο απώλειας οστικής μάζας και μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση και αυξημένο κίνδυνο οστικού κατάγματος.

Η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT.

Σε ασθενείς με ιστορικό ή με παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT και σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5) οι γιατροί πρέπει να εξετάσουν το προφίλ οφέλους/κινδύνου περιλαμβανομένης της δυνατότητας για κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes) πριν την έναρξη της θεραπείας με Arvekar 22,5mg.

Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί από επιδημιολογικά δεδομένα ότι ασθενείς κατά τη διάρκεια θεραπείας με στέρηση ανδρογόνων μπορεί να εμφανίσουν αλλαγές στο μεταβολισμό (π.χ. δυσανεξία στη γλυκόζη) ή αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων. Παρόλα αυτά, προοπτικά στοιχεία δεν επιβεβαιώνουν τη σχέση ανάμεσα στη θεραπεία με ανάλογα GnRH και την αύξηση της θνησιμότητας λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο μεταβολικών ή καρδιαγγειακών παθήσεων πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν την έναρξη της θεραπείας και να παρακολουθούνται επαρκώς κατά τη διάρκεια θεραπείας στέρησης ανδρογόνων.

Η χορήγηση τριπτορελίνης σε θεραπευτικές δόσεις έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή του υποφυσιακού γοναδιακού άξονα. Η φυσιολογική λειτουργία συνήθως αποκαθίσταται με τη διακοπή της

θεραπείας. Επομένως, διαγνωστικοί έλεγχοι της υποφυσιακής γοναδιακής λειτουργίας οι οποίοι διεξάγονται κατά τη διάρκεια ή και μετά τη διακοπή της θεραπείας με ανάλογα GnRH μπορεί να είναι παραπλανητικοί.

Πρώιμη ήβη

Η θεραπεία παιδιών με εξελισσόμενους εγκεφαλικούς όγκους θα πρέπει να ακολουθεί μία προσεκτική ατομική εκτίμηση των κινδύνων και των οφελών.

Ψευδο-πρώιμη ήβη (όγκος γονάδων ή επινεφριδίων ή υπερπλασία επινεφριδίων) και πρώιμη ήβη που δεν εξαρτάται από γοναδοτροφίνες (τεστοτοξίκωση, οικογενειακή υπερπλασία των κυττάρων Leydig) θα πρέπει να αποκλείεται.

Στα κορίτσια, η αρχική διέγερση των ωοθηκών κατά την έναρξη της θεραπείας, ακολουθούμενη από την απόσυρση των οιστρογόνων την οποία επάγει η θεραπεία, μπορεί κατά τον πρώτο μήνα να οδηγήσει σε κολπική αιμορραγία ήπιας ή μέτριας έντασης.

Η θεραπεία είναι μια μακροχρόνια αγωγή, η οποία ρυθμίζεται ατομικά. Το Arvekar 22.5mg πρέπει να χορηγείται όσο το δυνατόν ακριβέστερα σε τακτικές 6 μηνιαίες περιόδους. Μια κατ' εξαίρεση καθυστέρηση της ημερομηνίας ένεσης για λίγες ημέρες (169 ± 3 ημέρες) δεν επηρεάζει τα αποτελέσματα της θεραπείας.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας θα εμφανιστεί ανάπτυξη των χαρακτηριστικών της εφηβείας.

Οι πληροφορίες όσον αφορά την μελλοντική γονιμότητα εξακολουθούν να είναι περιορισμένες αλλά η μελλοντική αναπαραγωγική λειτουργία και η γονιμότητα φαίνεται να μην επηρεάζονται από τη θεραπεία με GnRH.. Στα περισσότερα κορίτσια, η τακτική έμμηνος ρήση θα ξεκινήσει κατά μέσο όρο ένα χρόνο μετά τον τερματισμό της θεραπείας.

Η οστική πυκνότητα (BMD) μπορεί να μειωθεί κατά τη θεραπεία της κεντρικής πρώιμης ήβης με GnRH. Ωστόσο, μετά τη διακοπή της θεραπείας, η επακόλουθη αύξηση της οστικής μάζας διατηρείται και η μέγιστη οστική μάζα στα τέλη της εφηβείας δεν φαίνεται να επηρεάζεται από τη θεραπεία.

Μπορεί να παρατηρηθεί επιφυσιολίσθηση μετά την απόσυρση της θεραπείας με GnRH. Η προτεινόμενη θεωρία είναι ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αγωνιστές GnRH εξασθενούν την επιφυσιακή πλάκα. Η αύξηση της ταχύτητας ανάπτυξης μετά τη διακοπή της θεραπείας οδηγεί στη συνέχεια σε μείωση της δύναμης διάτμησης που απαιτείται για τη μετατόπιση της επίφυσης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν η τριπτορελίνη συγχρηγείται με φάρμακα τα οποία επηρεάζουν την υποφυσιακή έκκριση των γοναδοτροφινών και συνιστάται να επιβλέπεται η ορμονική κατάσταση του ασθενούς.

Επειδή η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT, θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά η ταυτόχρονη χρήση του Arvekar 22,5mg με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes) όπως αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή τάξης III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιμπουτιλίδη), μεθαδόνη, μοξιφλοξασίνη, αντιψυχωτικά, κλπ (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, Κύηση και Γαλουχία

Κύηση

Η χρήση του Arvekar 22,5 mg ενδείκνυται σε ενήλικους άνδρες και σε παιδιά. Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση της τριπτορελίνης σε εγκύους γυναίκες. Η χρήση του Arvekar 22,5 mg δεν ενδείκνυται σε γυναίκες. Πριν από τη συνταγογράφηση Arvekar 22,5 mg, θα πρέπει να επιβεβαιωθεί ότι η ασθενής δεν είναι έγκυος.

Η τριπτορελίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση καθώς η ταυτόχρονη χρήση των GnRH αγωνιστών συνδέεται με ένα θεωρητικό κίνδυνο αποβολής ή εμβρυϊκής ανωμαλίας. Πριν από τη θεραπεία, δυνητικά γόνιμες γυναίκες θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά για να αποκλείεται η εγκυμοσύνη. Μέθοδοι μη ορμονικής αντισύλληψης πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας μέχρι να επιστρέψει η εμμηνορρυσία.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει επιδράσεις σε αναπαραγωγικές παραμέτρους (βλ.παράγραφο 5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφαλείας).

Γαλουχία

Το Arvekar 22,5 mg δεν ενδείκνυται σε θηλάζουσες γυναίκες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες ως προς τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. ο, Η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων μπορεί να επηρεαστεί εάν ο ασθενής αισθανθεί ζάλη, υπνηλία και οπτικές διαταραχές, οι οποίες αποτελούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας ή απορρέουν από την υποκείμενη νόσο.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Γενικά ανοχή σε άνδρες

Καθώς οι ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό, ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο του προστάτη είναι γενικά ηλικιωμένοι και εμφανίζουν και άλλες παθήσεις, οι οποίες είναι συχνές στον πληθυσμό αυτής της ηλικίας, περισσότεροι από το 90% των ασθενών οι οποίοι συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες και επομένως συχνά είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η αιτιότητα. Όπως έχει παρατηρηθεί με άλλες θεραπείες με αγωνιστές GnRH ή μετά από χειρουργικό ευνουχισμό, οι συχνότερα παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικές με τη θεραπεία με τριπτορελίνη οφείλονταν στις αναμενόμενες φαρμακολογικές της επιδράσεις. Αυτές οι επιδράσεις περιλάμβαναν εξάψεις, στυτική δυσλειτουργία και μειωμένη γενετήσια επιθυμία.

Με την εξαίρεση ανοσο-αλλεργικών αντιδράσεων (σπάνιες) και αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης (< 5%), όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τις αλλαγές στα επίπεδα τεστοστερόνης.

Αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες θεωρούνται τουλάχιστον πιθανώς σχετιζόμενες με τη θεραπεία με τριπτορελίνη. Οι περισσότερες από αυτές τις αντιδράσεις είναι γνωστό ότι σχετίζονται με βιοχημικό ή χειρουργικό ευνουχισμό.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ταξινομείται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$, $<1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1000$, $<1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες	Επιπλέον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος Μη γνωστής συχνότητας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Θρομβοκυττάρωση		
Καρδιακές διαταραχές			Αίσθημα παλμών		Παράταση διαστήματος QT* (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Εμβοή Τλιγγος		
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος					Αποπληξία της υπόφυσης**
Οφθαλμικές διαταραχές			Επηρεασμένη όραση	Μη φυσιολογική αίσθηση οφθαλμών Διαταραχές όρασης	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ξηροστομία Ναυτία	Κοιλιακό άλγος Δυσκοιλιότητα Διάρροια Έμετος	Διάταση κοιλίας Αλλοίωση γεύσης Μετεωρισμός	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση	Αντίδραση στο σημείο της ένεσης (περιλαμβάνονται ερύθημα, φλεγμονή και Πόνος) Οίδημα	Λήθαργος Περιφερικό οίδημα Πόνος Ρίγη Υπνηλία	Πόνος στο στήθος Διαταραχές στάσεως Γριπώδης συνδρομή Πυρεξία	Κακουχία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού		Υπερευαισθησία		Αναφυλακτική αντίδραση	Αναφυλακτικό σοκ
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις				ΡΙνοφαρυγγίτιδα	
Παρακλινικές εξετάσεις		Αύξηση βάρους	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη Κρεατινίνη αίματος αυξημένη Αρτηριακή πίεση αυξημένη Ουρία αίματος αυξημένη Γάμμα-γλουταμυλ-τρανσφεράση αυξημένη Βάρος μειωμένο	Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Ανορεξία Σακχαρώδης διαβήτης Ουρική αρθρίτιδα Υπερλιπιδαιμία Αυξημένη όρεξη		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία	Μυοσκελετικός πόνος Πόνος στα άκρα	Αρθραλγία Οστικός πόνος Μυϊκή κράμπα Μυϊκή αδυναμία Μυαλγία	Δυσκαμψία αρθρώσεων Διόγκωση αρθρώσεων Μυοσκελετική δυσκαμψία Οστεοαρθρίτιδα	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Παραίσθησία κάτω άκρων	Ζάλη Κεφαλαλγία	Παραίσθησία	Επηρεασμένη μνήμη	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Γενετήσια επιθυμία μειωμένη	Απώλεια γενετήσιας επιθυμίας Κατάθλιψη* Αλλαγές της διάθεσης*	Αϋπνία Ευερεθιστότητα	Συγχυτική Κατάσταση Μειωμένη δραστηριότητα Ευφορική διάθεση	Άγχος

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Νυκτουρία Κατακράτηση ούρων		Ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Στυτική δυσλειτουργία (περιλαμβάνονται αποτυχία εκσπερμάτισης, διαταραχή εκσπερμάτισης)	Πυελικός πόνος	Γυναικομαστία Πόνος στον μαστό Ατροφία όρχεων Πόνος στους όρχεις		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Δύσπνοια Επίσταξη	Ορθόπνοια	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού	Υπεριδρωσία		Ακμή Αλωπεκία Ερύθημα Κνησμός Εξάνθημα Κνίδωση	Φυσαλίδα Πορφύρα	Αγγειονευρωτικό οίδημα
Αγγειακές διαταραχές	Εξάψεις	Υπέρταση		Υπόταση	

*Αυτή η συχνότητα βασίζεται σε συχνότητες της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων (class-effect), κοινές για όλους τους GnRH αγωνιστές

**Αναφέρθηκε μετά την αρχική χορήγηση σε ασθενείς με αδένωμα της υπόφυσης.

Η τριπτορελίνη, μέσα στην πρώτη εβδομάδα μετά την αρχική ένεση της μορφής παρατεταμένης αποδέσμευσης, προκαλεί παροδική αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης στην κυκλοφορία. Με αυτή την αρχική αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης στην κυκλοφορία, ένα μικρό ποσοστό ασθενών ($\leq 5\%$) μπορεί να εμφανίσει προσωρινή επιδείνωση των συμπτωμάτων του καρκίνου του προστάτη (έξαρση του όγκου), η οποία συνήθως εκδηλώνεται με αύξηση των συμπτωμάτων στο ουροποιητικό ($< 2\%$) και του μεταστατικού πόνου (5%), τα οποία μπορούν να αντιμετωπιστούν συμπτωματικά. Αυτά τα συμπτώματα είναι παροδικά και συνήθως εξαφανίζονται σε μία έως δύο εβδομάδες.

Έχουν προκύψει μεμονωμένες περιπτώσεις όξυνσης συμπτωμάτων της ασθένειας, είτε απόφραξη ουρήθρας ή συμπίεση νωτιαίου μυελού λόγω μετάστασης.

Επομένως, ασθενείς με μεταστατικές σπονδυλικές βλάβες και/ ή απόφραξη των άνω ή κάτω ουροφόρων οδών θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Η χρήση GnRH αγωνιστών στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη απώλεια οστικής μάζας και μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση και να αυξήσει τον κίνδυνο οστικού κατάγματος. Αυτό επίσης μπορεί οδηγήσει σε λανθασμένη διάγνωση οστικών μεταστάσεων.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με ανάλογο GnRH σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία μπορεί να έχουν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως γαστρεντερικές και σχετιζόμενες με την ακτινοθεραπεία.

Γενική ανοχή σε παιδιά (βλ. παράγραφο 4.4)

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ταξινομείται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Επιπλέον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος Μη γνωστής συχνότητας
Οφθαλμικές διαταραχές			Επηρεασμένη όραση	Διαταραχές όρασης
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Κοιλιακό άλγος	Έμετος Δυσκοιλιότητα Ναυτία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Αντίδραση στο σημείο της ένεσης (περιλαμβάνονται πόνος, οίδημα, ερύθημα και φλεγμονή)	Κακουχία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Αντίδραση υπερευαισθησίας		Αναφυλακτικό σοκ
Παρακλινικές εξετάσεις		Βάρος αυξημένο		Αρτηριακή πίεση αυξημένη Προλακτίνη αίματος αυξημένη
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Παχυσαρκία	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Πόνος στον αυχένα	Μυαλγία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία		
Ψυχιατρικές διαταραχές			Μεταβολή διάθεσης	Ευμεταλητικότητα συναισθήματος Κατάθλιψη Νευρικότητα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Αιμορραγία από τον κόλπο (περιλαμβάνονται Κολπική αιμορραγία, Αιμορραγία από απόσυρση, Αιμορραγία μήτρας, Κολπική έκκριση, Κολπική αιμορραγία περιλαμβανομένης της σταγονοειδούς αιμορραγίας)		Πόνος μαστών	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Επίσταξη	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού		Ακμή	Κνησμός Εξάνθημα Κνίδωση	Αγγειονευρωτικό οίδημα
Αγγειακές διαταραχές		Εξάψεις		Υπέρταση

Γενικά

Έχουν αναφερθεί αυξημένες τιμές λεμφοκυττάρων σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ανάλογα GnRH. Αυτή η δευτερογενής λεμφοκύττωση σχετίζεται προφανώς με τον ευνουχισμό που επάγεται από την GnRH και φαίνεται να υποδηλώνει ότι οι γοναδικές ορμόνες εμπλέκονται σε υποστροφή του θύμου αδένος.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Οι φαρμακευτικές ιδιότητες του Arvekar 22,5 mg και του τρόπου χορήγησής του καθιστούν απίθανη την ακούσια ή εκούσια υπερδοσολογία. Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας από κλινικές μελέτες. Δοκιμές σε ζώα υποδηλώνουν ότι με υψηλότερες δόσεις του Arvekar 22,5 mg, δεν είναι εμφανής καμία επίδραση στη συγκέντρωση των φυλετικών ορμονών και στην αναπαραγωγική οδό, πέραν των αναμενόμενων θεραπευτικών. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ενδείκνυται συμπτωματική αντιμετώπιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμόνες και σχετικοί παράγοντες, ανάλογα της εκλυτικής ορμόνης
κωδικός ATC: L02AE04

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η τριπτορελίνη, ένας αγωνιστής GnRH, όταν χορηγείται συνεχώς και σε θεραπευτικές δόσεις, δρα ως ισχυρός αναστολέας έκκρισης των γοναδοτροπινών. Μελέτες σε ζώα και ανθρώπους δείχνουν ότι μετά τη χορήγηση τριπτορελίνης επέρχεται μία αρχική και παροδική αύξηση των κυκλοφορούντων επιπέδων της ωχρινότροπου ορμόνης (LH), της ωοθυλακιότροπου ορμόνης (FSH), της τεστοστερόνης σε άρρενες και της οιστραδιόλης σε θήλειες.

Ωστόσο, χρόνια και συνεχής χορήγηση τριπτορελίνης έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη έκκριση LH και FSH και την καταστολή της στεροειδογένεσης στους όρχεις και τις ωοθήκες.

Σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη:

Μείωση των επιπέδων τεστοστερόνης στον ορό, σε επίπεδα που συνήθως απαντώνται σε χειρουργικά ευνουχισμένους άνδρες, συμβαίνει σε περίπου δύο έως τέσσερις εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Το Arvekar 22,5 mg έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε να αποδεσμεύει 22,5 mg τριπτορελίνης κατά τη διάρκεια μίας περιόδου έξι μηνών. Μόλις επιτευχθούν για την τεστοστερόνη στον ορό επίπεδα ευνουχισμού έως το τέλος του πρώτου μήνα, αυτά διατηρούνται για όσο διάστημα οι ασθενείς λαμβάνουν την ένεσή τους κάθε εικοσιτέσσερις εβδομάδες.

Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την ατροφία των βοηθητικών γεννητικών οργάνων. Αυτές οι επιδράσεις είναι γενικά αντιστρεπτές με τη διακοπή της χρήσης του φαρμάκου. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας μπορεί να παρακολουθηθεί με τη μέτρηση των επιπέδων της τεστοστερόνης στον ορό και του ειδικού προστατικού αντιγόνου. Όπως έδειξε το πρόγραμμα κλινικών μελετών, με το Arvekar 22,5 mg υπήρξε μία μέση σχετική μείωση κατά 97% στο PSA κατά το Μήνα 6.

Σε πειραματικά μοντέλα με ζώα, η χορήγηση τριπτορελίνης είχε ως αποτέλεσμα την αναστολή της ανάπτυξης ορισμένων ορμονοευαίσθητων όγκων του προστάτη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε καρκίνο του προστάτη

Χορήγηση Arvekar 22,5 mg με ενδομυϊκή ένεση σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη για ένα σύνολο δύο δόσεων (δώδεκα μήνες), είχε ως αποτέλεσμα την επίτευξη επιπέδων ευνουχισμού για την τεστοστερόνη στο 97,5% των ασθενών μετά από τέσσερις εβδομάδες και τη διατήρηση των επιπέδων ευνουχισμού στο 93,0% των ασθενών από το Μήνα 2 έως το Μήνα 12 της θεραπείας.

Σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη, ορισμένες τυχαιοποιημένες μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές παρέχουν στοιχεία για το όφελος της θεραπείας στέρησης των ανδρογόνων (ADT) σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία (RT) σε σύγκριση με την RT μόνο (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico et al, JAMA, 2008).

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III (EORTC 22961) στην οποία συμμετείχαν 970 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη (κυρίως T2c-T4 με ορισμένους T1C έως T2B ασθενείς με τοπική νόσο λεμφαδένων στην ιστολογική), εκ των οποίων 483 είχαν τεθεί σε βραχυχρόνιο ανδρογονικό αποκλεισμό (6 μήνες) και 487 σε μακροχρόνια θεραπεία (3 έτη) σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία, μια ανάλυση μη-κατωτερότητας συνέκρινε την βραχυχρόνια και τη μακροχρόνια συγχωρηγούμενη και επακόλουθη στην ακτινοθεραπεία ορμονική θεραπεία με GnRH αγωνιστές, κυρίως τριπτορελίνη (62,2%) ή goserelin (30,1%).

Η συνολική θνησιμότητα στα 5 έτη για την ομάδα «βραχυπρόθεσμης ορμονοθεραπείας» και την ομάδα «μακροπρόθεσμης ορμονοθεραπείας» ήταν 19,0% και 15,2% αντίστοιχα, με σχετικό κίνδυνο 1,42 (Δ.Ε. 95, 71% = 1,79; 95,71% Δ.Ε. = [1,09; 1,85], $p = 0,65$ για ίση αποτελεσματικότητα και $p = 0,0082$ για εκ των υστέρων έλεγχο της διαφοράς μεταξύ των ομάδων θεραπείας). Η ειδικά σχετιζόμενη με τον προστάτη θνητότητα εντός 5 ετών στην ομάδα «βραχυπρόθεσμης ορμονοθεραπείας» και στην ομάδα «μακροπρόθεσμης ορμονοθεραπείας» ήταν 4,78% και 3,2% αντίστοιχα, με σχετικό κίνδυνο 1,71 (95% [1,14 έως 2,57], $p = 0,002$).

Η συνολική ποιότητα ζωής με τη χρήση QLQ-C30 δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ($P = 0,37$).

Αποδεικτικά δεδομένα για την ένδειξη του υψηλού κινδύνου εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη βασίζονται σε δημοσιευμένες μελέτες με ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με GnRH ανάλογα. Αναλύθηκαν κλινικά δεδομένα από πέντε δημοσιευμένες μελέτες (EORTC 22863, RTOG 85-31, 92-02 RTOG, RTOG 8610, και D'Amico et al., JAMA, 2008), τα οποία όλα καταδεικνύουν όφελος για το συνδυασμό των αναλόγων GnRH με την ακτινοθεραπεία. Σαφής διαφοροποίηση των αντίστοιχων πληθυσμών των μελετών για τις ενδείξεις του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του προστάτη και του υψηλού κινδύνου εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη δεν ήταν δυνατή στις δημοσιευμένες μελέτες. Σε ασθενείς με ανθεκτικό στον ευνουχισμό μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει το όφελος από την προσθήκη abiraterone acetate, έναν αναστολέα βιοσύνθεσης ανδρογόνων, ή enzalutamide, έναν αναστολέα του ανδρογονικού υποδοχέα, στα GnRH ανάλογα όπως η τριπτορελίνη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε παιδιά με πρόωμη ήβη

Σε μία μη συγκριτική κλινική μελέτη, σε 44 παιδιά με κεντρική πρόωμη ήβη (39 κορίτσια και 5 αγόρια) χορηγήθηκαν συνολικά δύο ενδομυϊκές εγχύσεις του Arvekar 22.5 mg για 12 μηνες (48 εβδομάδες). Η καταστολή των διεγερόμενων συγκεντρώσεων LH σε προ εφηβείας επίπεδα επιτεύχθηκε στο 95,5% των ασθενών τον μήνα 3 και σε 93,2% και 97,7% των ασθενών στους μήνες 6 και 12 αντίστοιχα.

Η συνέπεια ήταν η υποχώρηση ή σταθεροποίηση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου και η επιβράδυνση της επιταχυνόμενης ωρίμανσης και ανάπτυξης των οστών.

Στα κορίτσια, η αρχική διέγερση των ωοθηκών κατά την έναρξη της θεραπείας, ακολουθούμενη από την επαγόμενη από τη θεραπεία απόσυρση των οιστρογόνων, μπορεί να οδηγήσει στον πρώτο μήνα, σε κολλική αιμορραγία ήπιας ή μέτριας έντασης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση:

Μετά από μία εφάπαξ ενδομυϊκή ένεση του Arvekar 22,5 mg σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, ο t_{max} ήταν 3 (2-12 ώρες) και η C_{max} (0-169 ημέρες) ήταν 40,0 (22,2 – 76,8) ng/mL. Σε παιδιά με πρόωμη ήβη η t_{max} ήταν 4 (2-8) ώρες και η C_{max} (0-169 ημέρες) ήταν 39,9 (19,1 - 107,0) ng / ml.

Η τριπτορελίνη δεν συσσωρεύτηκε κατά τους δώδεκα μήνες της θεραπείας.

Κατανομή:

Αποτελέσματα φαρμακοκινητικών μελετών που διεξήχθησαν σε υγιείς άνδρες υποδεικνύουν ότι μετά από ενδοφλέβια χορήγηση μάζας τριπτορελίνης, αυτή κατανέμεται και καταβολίζεται σύμφωνα με ένα μοντέλο τριών διαμερισμάτων, ενώ οι αντίστοιχοι χρόνοι ημιζωής είναι περίπου 6 λεπτά, 45 λεπτά και 3 ώρες.

Ο όγκος κατανομής της τριπτορελίνης σε σταθερή κατάσταση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 0,5 mg triptorelin acetate σε υγιείς άρρενες εθελοντές είναι περίπου 30 L. Εφόσον δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η τριπτορελίνη δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις, είναι απίθανες οι αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων οι οποίες οφείλονται σε εκτόπιση από θέσεις πρόσδεσης.

Βιομετασχηματισμός:

Μεταβολίτες της τριπτορελίνης δεν έχουν προσδιοριστεί σε ανθρώπους. Ωστόσο, ανθρώπινα φαρμακοκινητικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι θραύσματα από το C-άκρο παραγόμενα μετά από αποικοδόμηση σε ιστούς, είτε διασπώνται τελείως μέσα στους ιστούς, είτε αποικοδομούνται περαιτέρω στο πλάσμα ή εκκαθαρίζονται από τα νεφρά.

Αποβολή:

Η τριπτορελίνη καταβολίζεται στο ήπαρ και στα νεφρά. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 0,5 mg τριπτορελίνης σε υγιείς άρρενες εθελοντές, το 42% της δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα ως ανέπαφη τριπτορελίνη, ενώ αυξήθηκε στο 62% σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Εφόσον η κάθαρση κρεατινίνης (Cl_{creat}) σε υγιείς εθελοντές ήταν 150 mL/min και μόνο 90 mL/min σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, αυτό υποδεικνύει ότι το ήπαρ είναι σημαντικό σημείο καταβολισμού της τριπτορελίνης. Σε αυτούς τους υγιείς εθελοντές ο πραγματικός τελικός χρόνος ημιζωής της τριπτορελίνης ήταν 2,8 ώρες και η ολική κάθαρση της τριπτορελίνης ήταν 212 mL/min, με αυτή να εξαρτάται από ένα συνδυασμό ηπατικής και νεφρικής κάθαρσης.

Άλλοι Ειδικοί πληθυσμοί:

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 0,5 mg τριπτορελίνης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (Cl_{creat} 40 mL/min) η τριπτορελίνη εμφάνισε χρόνο ημιζωής αποβολής 6,7 ώρες, σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (Cl_{creat} 8,9 mL/min) 7,81 ώρες και σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Cl_{creat} 89,9 mL/min) 7,65 ώρες.

Δεν έχουν μελετηθεί συστηματικά οι επιδράσεις της ηλικίας και της φυλής στην φαρμακοκινητική της τριπτορελίνης. Ωστόσο, φαρμακοκινητικά στοιχεία που προέκυψαν από νέους υγιείς άρρενες εθελοντές ηλικίας 20 έως 22 ετών, με αυξημένη κάθαρση κρεατινίνης (περίπου 150 mL/min), έδειξαν ότι η τριπτορελίνη απομακρύνθηκε δύο φορές ταχύτερα στο νεανικό πληθυσμό. Αυτό συνδέεται με το γεγονός ότι η κάθαρση της τριπτορελίνης συσχετίζεται με την ολική κάθαρση κρεατινίνης, η οποία είναι γνωστό ότι ελαττώνεται με την ηλικία.

Λόγω του μεγάλου περιθωρίου ασφάλειας της τριπτορελίνης και καθώς το Arvekar 22,5 mg είναι μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας.

Φαρμακοκινητικές / φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Δεν μπορεί να αξιολογηθεί άμεσα η σχέση φαρμακοκινητικής / φαρμακοδυναμικής της τριπτορελίνης καθώς είναι μη γραμμική και χρονοεξαρτώμενη. Μετά από οξεία χορήγηση σε εθελοντές χωρίς προηγούμενη θεραπεία, η τριπτορελίνη επάγει μία δοσοεξαρτώμενη αύξηση της απόκρισης των LH και FSH.

Όταν χορηγείται σε μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης, η τριπτορελίνη, κατά τις πρώτες μέρες μετά τη χορήγηση, διεγείρει την έκκριση LH και FSH και κατά συνέπεια την έκκριση τεστοστερόνης. Όπως έχουν δείξει τα αποτελέσματα διαφορετικών μελετών βιοϊσοδυναμίας, η μέγιστη αύξηση της τεστοστερόνης επιτυγχάνεται μετά από περίπου τέσσερις ημέρες με μία ισοδύναμη C_{max} η οποία είναι ανεξάρτητη από το ρυθμό απελευθέρωσης της τριπτορελίνης. Η αρχική απάντηση δεν διατηρείται παρά τη συνεχή έκθεση στην τριπτορελίνη και ακολουθείται από μία προοδευτική και ισοδύναμη μείωση των επιπέδων τεστοστερόνης. Σε αυτή την περίπτωση, η έκταση της έκθεσης στην τριπτορελίνη μπορεί να ποικίλει αρκετά χωρίς να επηρεάζει τη συνολική επίδραση στα επίπεδα της τεστοστερόνης στον ορό.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η τοξικότητα της τριπτορελίνης σε εξωγεννητικά όργανα είναι χαμηλή.

Τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σχετίζονταν κυρίως με την όξυνση των φαρμακολογικών επιδράσεων της τριπτορελίνης.

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας με κλινικά σχετικές δόσεις, η τριπτορελίνη επέφερε μακρο- και μικροσκοπικές αλλαγές στα αναπαραγωγικά όργανα αρσενικών αρουραίων, σκύλων και πιθήκων. Αυτές θεωρήθηκαν ως μία αντίδραση στην κατεσταλμένη λειτουργία των γονάδων η οποία προκλήθηκε από την φαρμακολογική δράση της ουσίας. Οι αλλαγές ήταν μερικώς αντιστρεπτές κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης. Μετά από υποδόρια χορήγηση 10 µg/kg σε αρουραίους κατά τις ημέρες 6 έως 15 της κυοφορίας, η τριπτορελίνη δεν προκάλεσε καμία εμβρυοτοξική, τερατογόνο ή άλλη επίδραση στην ανάπτυξη της επόμενης γενιάς (γενιά F1) ή στην αναπαραγωγική της ικανότητα. Στα 100 µg/kg παρατηρήθηκε μείωση της αύξησης του σωματικού βάρους της μητέρας και αυξημένος αριθμός υποστροφών του κύησης.

Η τριπτορελίνη δεν είναι μεταλλαξογόνος *in vitro* ή *in vivo*. Με την τριπτορελίνη δεν έχει αποδειχθεί καμία ογκογόνος επίδραση σε ποντίκια σε δόσεις έως 6000 µg/kg μετά από 18 μήνες θεραπείας. Μία μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, η οποία διήρκεσε 23 μήνες, έδειξε σχεδόν 100% επίπτωση καλοήθων όγκων της υπόφυσης σε κάθε επίπεδο δόσης που οδήγησαν σε πρόωρο θάνατο. Η αυξημένη επίπτωση υποφυσιακών όγκων στους αρουραίους είναι συχνή επίδραση η οποία σχετίζεται με τη χορήγηση αγωνιστών GnRH. Η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις:

poly (d,l-lactide-co-glycolide)

mannitol

carmellose sodium

polysorbate 80

Διαλύτης:

Water for injections

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη.

Να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανασύσταση.

Από μικροβιολογικής άποψης, το έτοιμο προς χρήση ενέσιμο εναιώρημα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι κατά τη χρήση χρόνοι και συνθήκες αποθήκευσης πριν τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά θα πρέπει να μην υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 έως 8 °C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.

Για τις συνθήκες φύλαξης του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο σκόνης: 6 mL διάφανο ανοιχτό καφέ φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με πώμα βρωμοβουτυλίου και καπάκι αλουμινίου με σκούρο πράσινο αποσπώμενο κάλυμμα.

Φύσιγγα διαλύτη: Διάφανη, άχρωμη φύσιγγα (γυαλί τύπου I) που περιέχει 2 mL στείρου διαλύτη για εναιώρημα.

Κουτί με:

1 φιαλίδιο, 1 φύσιγγα και 1 συσκευασία που περιέχει 1 σύριγγα και 2 βελόνες για την ένεση.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το ενέσιμο εναιώρημα πρέπει να ανασυσταθεί με χρήση άσηπτης τεχνικής και μόνο χρησιμοποιώντας τη φύσιγγα διαλύτη για την ένεση.

Οι οδηγίες ανασύστασης που αναφέρονται κατωτέρω όπως και στο φύλλο οδηγιών πρέπει να ακολουθούνται αυστηρά.

Ο διαλύτης θα πρέπει να αναρροφηθεί με τη σύριγγα η οποία παρέχεται με χρήση της βελόνας για την ανασύσταση (20G, χωρίς σύστημα ασφαλείας) και να μεταφερθεί στο φιαλίδιο που περιέχει τη σκόνη. Το εναιώρημα πρέπει να ανασυσταθεί με ήπια οριζόντια ανακίνηση του φιαλιδίου ώστε να προκύψει ένα ομογενές, γαλακτώδες εναιώρημα. Μην αναστρέψετε το φιαλίδιο.

Είναι σημαντικό να βεβαιωθείτε ότι δεν υπάρχει μη ανασυσταμένη σκόνη στο φιαλίδιο. Το προκύπτον εναιώρημα πρέπει στη συνέχεια να αναρροφηθεί μέσα στη σύριγγα χωρίς να αναστραφεί το φιαλίδιο. Κατόπιν, Η βελόνα για την ανασύσταση πρέπει να αλλάχθει και να χρησιμοποιηθεί η βελόνα για την ένεση (20G, με συσκευή ασφαλείας) για να χορηγηθεί το προϊόν.

Καθώς το προϊόν είναι εναιώρημα, η ένεση πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την ανασύσταση για να αποφευχθεί καθίζηση .

Για εφάπαξ χρήση.

Χρησιμοποιημένες βελόνες, αχρησιμοποίητα υλικά, εναιώρημα ή άλλα άχρηστα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

IPSEN ΜΕΠΕ, Αγ. Δημητρίου 63, Άλιμος 174 56, Αθήνα.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

29553/5-3-2020

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης : 3-3-2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 5-3-2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ