

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diphereline 3,75 mg, pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon cu pulbere conține triptorelină 3,75 mg sub formă de acetat de triptorelină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă, cu eliberare prelungită

Pulbere

Pulbere de culoare albă.

Solvent: soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul carcinomului de prostată localizat cu risc ridicat sau local avansat, în combinație cu radioterapia. Vezi pct. 5.1.

Tratamentul carcinomului de prostată metastazat.

Un efect optim al tratamentului este cu atât mai marcat și apare mai frecvent în cazul pacienților cărora nu li s-a administrat anterior niciun alt tratament hormonal.

Pubertate precoce de origine centrală (înainte de 8 ani la fete și înainte de 10 ani la băieți)

Endometrioză genitală și extragenitală (stadiul I până la IV)

Tratamentul nu trebuie administrat mai mult de 6 luni (vezi pct. 4.8). Nu se recomandă efectuarea unei o a doua cure de tratament cu triptorelină sau cu alți analogi de GnRH.

Infertilitate la femei

Tratament complementar, în asociere cu gonadotropine (hMG, FSH, hCG) în cursul inducerii ovulației, în vederea fertilizării *in vitro* urmată de transfer embrionar (FIVETE).

Tratament preoperator al fibromului uterin

- când este asociat cu anemie (hemoglobinemie sub 8g/dl);

- când este necesară o reducere a mărimii fibromului pentru a facilita sau modifica tehnica chirurgicală: chirurgie endoscopică, chirurgie transvaginală.

Durata tratamentului se reduce la 3 luni.

Cancer de sân

Tratament adjuvant, în asociere cu tamoxifen sau un inhibitor de aromatază, al cancerului de sân hormono-receptiv, în stadiu incipient, la femeile cu risc crescut de recidivă, aflate în pre menopauză, după terminarea chimioterapiei (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.8 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Carcinom de prostată

Pot fi utilizate 2 scheme terapeutice:

- fie se începe tratamentul cu o doză de 0,1 mg triptorelină (Diphereline 0,1 mg, forma cu eliberare imediată), administrată subcutanat, zilnic timp de 7 zile, urmată de 3,75 mg triptorelină (Diphereline 3,75 mg, forma cu eliberare prelungită, intramuscular) în ziua a 8-a, repetată la fiecare 4 săptămâni sau

-tratamentul se începe direct cu Diphereline 3,75 mg intramuscular, o injecție la fiecare 4 săptămâni. Pentru această indicație tratamentul este în general de lungă durată.

La pacienții cu neoplasm de prostată metastatic rezistent la castrare, care nu sunt castrați chirurgical, cărora li se administrează triptorelină și pot urma tratament cu inhibitori ai biosintezei androgenilor, tratamentul cu triptorelină trebuie continuat.

Durata tratamentului: vezi pct. 5.1

Pubertate precoce centrală (înainte de 8 ani la fete și 10 ani la băieți)

Triptorelina trebuie administrată la copii sub supravegherea generală a unui endocrinolog pediatru sau a unui pediatru sau endocrinolog cu experiență în tratamentul pubertății precoce centrale.

Copii cu greutate peste 30 kg

- doza recomandată este de 3,75 mg triptorelină (un flacon Diphereline 3,75 mg), intramuscular, la fiecare 4 săptămâni (28 zile).

Copii cu greutate între 20-30 kg

- doza recomandată este de 2,5 mg triptorelină (2/3 flacon Diphereline 3,75 mg), intramuscular, la fiecare 4 săptămâni (28 zile).

Copii cu greutate sub 20 kg

- doza recomandată este de 1,875 mg triptorelină (1/2 flacon Diphereline 3,75 mg), intramuscular, la fiecare 4 săptămâni (28 zile).

Tratamentul trebuie oprit în jurul vârstei fiziologice a pubertății la băieți și fete și se recomandă ca tratamentul să nu fie continuat la fetele cu maturizare osoasă mai mare decât cea corespunzătoare vârstei de 12 până la 13 ani.

Există date limitate disponibile la băieți referitoare la momentul optim pentru întreruperea tratamentului în funcție de vârsta osoasă, totuși se recomandă ca tratamentul să fie oprit la băieții cu o vârstă de maturizare osoasă corespunzătoare vârstei de 13 până la 14 ani.

Endometrioză

- se administrează 3,75 mg triptorelină (un flacon Diphereline 3,75 mg), sub forma unei injecții intramusculare la fiecare 4 săptămâni.

Tratamentul trebuie inițiat în primele 5 zile ale ciclului menstrual.

Durata tratamentului depinde de gradul inițial de severitate al endometriozei și de evoluția în timpul tratamentului a manifestărilor clinice (funcțional și anatomic).

În general, durata tratamentului endometriozei trebuie să fie de cel puțin 4 luni și să nu depășească 6 luni.

Nu se recomandă efectuarea unei a doua cure de tratament cu triptorelină sau cu alți analogi de GnRH. La pacientele tratate cu analogi de GnRH pentru endometrioză, s-a demonstrat că adăugarea unei terapii suplimentare (ABT - un estrogen și un progestativ) reduce pierderea densității minerale osoase

și simptomele vasomotorii. Prin urmare, dacă este cazul, ABT trebuie administrat concomitent cu analogul GnRH, ținând cont de riscurile și beneficiile fiecărui tratament.

Infertilitatea la femei

- doza recomandată este de 3,75 mg triptorelină (un flacon Diphereline 3,75 mg) administrată intramuscular în a 2-a zi a ciclului menstrual. Asocierea cu gonadotropine trebuie efectuată după desensibilizarea glandei hipofize (concentrații plasmatice de estrogeni mai mici de 50 pg/ml), în general, la 15 zile după injectare.

Fibrom uterin (preoperator)

- doza recomandată este de 3,75 mg triptorelină (un flacon Diphereline 3,75 mg) administrată intramuscular la fiecare 4 săptămâni.

Tratamentul trebuie început în primele 5 zile ale ciclului menstrual.

Durata tratamentului nu trebuie să depășească 3 luni.

Medicamentul trebuie injectat strict intramuscular după reconstituire conform instrucțiunilor de la pct. 6.6.

Cancer de sân

O injecție intramusculară la fiecare 4 săptămâni, în asociere cu tamoxifen sau un inhibitor de aromatază.

Tratamentul cu triptorelină trebuie început după terminarea chimioterapiei, odată ce starea de pre-menopauză a fost confirmată (vezi pct 4.4).

Tratamentul cu triptorelină trebuie să fie inițiat cu cel puțin 6-8 săptămâni înainte de a începe tratamentul cu un inhibitor de aromatază. Trebuie administrate minim două injecții cu triptorelină (cu un interval de 4 săptămâni între injecții), înainte de începerea tratamentului cu un inhibitor de aromatază.

În timpul tratamentului cu un inhibitor de aromatază, nu trebuie întrerupt tratamentul cu triptorelină, pentru a evita creșteri de tip rebound în estrogenii circulanți la femeile aflate în pre-menopauză.

Durata tratamentului recomandat pentru tratamentul adjuvant, în asociere cu altă terapie hormonală, este de până la 5 ani.

Deoarece Diphereline 3,75 mg este o suspensie de microparticule, injectarea intravasculară accidentală trebuie strict evitată.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la triptorelină, la alți analogi de GnRH sau la oricare dintre excipienți.

Sarcina și alăptarea.

În cazul cancerului de sân din pre-menopauză: a fost inițiat tratamentul cu inhibitor de aromatază înainte ca suprimarea ovariană adecvată cu triptorelină să fie obținută (vezi pct 4.2 și 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea de agoniști GnRH poate cauza o reducere a densității minerale osoase. La bărbați, datele preliminare sugerează că utilizarea unui bifosfonat în asociere cu un agonist GnRH poate reduce pierderea minerală osoasă. Se recomandă prudență deosebită în cazul pacienților cu factori suplimentari de risc pentru osteoporoză (de exemplu, abuzul cronic de alcool, fumătorii, terapie pe termen lung cu medicamente care reduc densitatea minerală osoasă, de exemplu, anticonvulsivante sau corticoizi, antecedentele familiale de osteoporoză, malnutriție).

În cazuri rare, tratamentul cu agoniști GnRH poate evidenția prezența unui adenom pituitar al celulelor gonadotrope necunoscut anterior. Acești pacienți pot prezenta o apoplexie hipofizară caracterizată prin cefalee bruscă, vărsături, tulburări vizuale și oftalmoplegie.

Există un risc crescut de depresie (care poate fi severă) la pacienții care urmează tratament cu agoniști GnRH, cum este triptorelină. Pacienții trebuie să fie informați în consecință și tratați, după caz, dacă apar simptome. Pacienții cu depresie cunoscută trebuie monitorizați îndeaproape pe perioada tratamentului.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu.

Cancerul de prostată.

Inițial, triptorelina, ca și alți agoniști GnRH, determină o creștere tranzitorie a concentrațiilor plasmatice de testosteron. Ca o consecință, în primele săptămâni de tratament, pot apărea ocazional cazuri izolate de agravare tranzitorie a semnelor și simptomelor cancerului de prostată. În timpul fazei inițiale de tratament, trebuie luată în considerare administrarea suplimentară a unui anti-androgen adecvat pentru a contracara creșterea inițială a concentrațiilor plasmatice de testosteron și agravarea simptomelor clinice.

Un număr mic de pacienți pot prezenta o agravare temporară a semnelor și simptomelor cancerului de prostată (exacerbarea tumorii) și o creștere temporară a durerii provocate de cancer (duree metastatică), care pot fi tratate simptomatic.

Ca și în cazul altor agoniști GnRH, au fost observate cazuri izolate de compresie medulară sau obstrucție uretrală. În cazul în care se produce compresie medulară sau insuficiență renală, trebuie instituit tratamentul standard al acestor complicații, și, în cazuri extreme, trebuie luată în considerare o orhiectomie imediată (castrare chirurgicală). Se recomandă monitorizarea atentă în timpul primelor săptămâni de tratament, în special la pacienții care suferă de metastaze vertebrale, și care prezintă riscul de compresie medulară, și la pacienții cu obstrucție de tract urinar.

Terapia de privare de androgeni pe termen lung, fie prin orhiectomie bilaterală sau prin administrarea de analogi GnRH este asociată cu un risc crescut de pierdere de masă osoasă și poate conduce la osteoporoză și la un risc crescut de fracturi osoase.

Terapia de privare androgenică poate prelungi intervalul QT

La pacienții care au în istoric factori de risc ce duc la prelungirea intervalului QT, precum și la pacienții care primesc concomitent medicamente ce ar putea prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5) medicul ar trebui ca, înainte de a iniția tratamentul cu Diphereline 3.75 mg, să evalueze profilul beneficiu-risc, inclusiv potențialul de apariție a torsadelor vârfurilor.

În plus, din datele epidemiologice, s-a observat că pacienții pot prezenta modificări metabolice (de exemplu, intoleranță la glucoză, ficat gras), sau un risc crescut de boli cardiovasculare în timpul terapiei de deprivare androgenică. Cu toate acestea, datele prospective nu au confirmat legătura dintre tratamentul cu analogi GnRH și o creștere a mortalității cardiovasculare. Pacienții cu risc crescut de boli metabolice sau cardiovasculare trebuie evaluați cu atenție înainte de începerea tratamentului și monitorizați în mod adecvat în timpul terapiei de deprivare androgenică.

Administrarea de triptorelină în doze terapeutice are ca rezultat supresia sistemului gonadal pituitar. După castrarea chirurgicală, triptorelina nu induce nicio scădere suplimentară a concentrațiilor plasmatice de testosteron.

Funcția normală este de obicei, reluată după întreruperea tratamentului. Testele de diagnostic pentru funcția gonadală pituitară efectuate în timpul tratamentului și după întreruperea tratamentului cu analogi GnRH pot fi, prin urmare, înșelătoare.

Femei

Trebuie să se confirme absența sarcinii înainte de prescrierea triptorelinei.

Utilizarea agoniștilor GnRH este de natură să provoace reducerea densității minerale osoase în medie cu 1% pe lună pe parcursul unei perioade de șase luni de tratament. Fiecare reducere cu 10% a

densității minerale osoase este corelată cu un risc mai crescut de aproximativ două-trei ori de producere a fracturilor.

Nu sunt disponibile date specifice pentru pacientele cu osteoporoză stabilită sau cu factori de risc pentru osteoporoză (de exemplu, abuzul cronic de alcool, fumatorii, terapia pe termen lung cu medicamente care reduc densitatea minerală osoasă, de exemplu, anticonvulsivante sau corticoizi, antecedentele familiale de osteoporoză, malnutriție, de exemplu, anorexia nervosă). Deoarece este mai probabil ca reducerea densității minerale osoase să afecteze cu precădere aceste paciente, tratamentul cu triptorelină trebuie luat în considerare în mod individual și trebuie inițiat numai dacă în urma unei evaluări foarte atente se stabilește că beneficiile tratamentului depășesc riscurile. Trebuie luate în considerare măsuri suplimentare pentru a contracara pierderea densității minerale osoase.

Fibrom uterin și endometrioza

Agonistul GnRH nu este recomandat pacientelor cu vârsta sub 18 ani. O atenție deosebită trebuie acordată adolescentelor și femeilor tinere (în special celor cu vârsta mai mică de 16 ani), la care este posibil să nu fie atinsă densitatea osoasă maximă.

La pacientele tratate cu analogi GnRH pentru endometrioza, s-a demonstrat că adăugarea de ABT (un estrogen și un progestativ) reduce pierderea densității minerale și simptomele vasomotorii (vezi pct. 4.2 „Doze și mod de administrare” pentru informații suplimentare).

Folosită în doza recomandată, triptorelina determină constant amenoree hipogonadotropă. Dacă hemoragia genitală apare după prima lună, trebuie măsurat nivelul plasmatic de estradiol și în cazul în care acesta este sub 50 pg / ml, trebuie investigate posibile leziuni organice.

După retragerea tratamentului, funcția ovariană este restabilită iar ovulația apare la aproximativ două luni după ultima injecție. Pe parcursul tratamentului, precum și timp de 1 lună după ultima injecție, trebuie utilizată o metodă contraceptivă non-hormonală.

Deoarece menstruația trebuie să se oprească în timpul tratamentului cu triptorelină, pacienta trebuie instruită să anunțe medicul dacă menstruația ei persistă.

Se recomandă ca în timpul tratamentului pentru fibrom uterin, să se monitorizeze periodic dimensiunea fibromului. Au fost raportate câteva cazuri de sângerare la pacientele cu fibrom submucos după terapia cu analogi GnRH. De obicei sângerarea s-a produs între 6-10 săptămâni după inițierea tratamentului.

Cancer de sân

Pentru a asigura o supresie ovariană adecvată la femeile aflate în pre-menopauză, tratamentul cu triptorelină trebuie administrat timp de cel puțin 6-8 săptămâni înainte de începerea tratamentului cu un inhibitor de aromatază, iar injecțiile lunare cu triptorelină trebuie administrate la timp și fără întrerupere pe toată durata tratamentului cu un inhibitor de aromatază.

Femeile care sunt în perioada de pre-menopauză la momentul punerii diagnosticului de cancer de sân și care devin amenoreice în timpul chimioterapiei, pot sau nu să continue producerea de estrogen din ovare. Indiferent de prezența sau absența menstruației, este necesară confirmarea statusului de post-menopauză în timpul chimioterapiei și înaintea începerii unui tratament cu triptorelină, prin determinarea nivelurilor serice ale estradiolului și hormonului foliculo-stimulant (FSH) în intervalele de referință pentru femei în pre-menopauză, pentru a se evita un tratament inutil cu triptorelină în cazul unei menopauze induse de chimioterapie. După începerea tratamentului cu triptorelină, este importantă confirmarea adecvată a suprimării ovariene (menopauză indusă de analogii de gonadotropină) prin evaluarea în serie a FSH și estradiolului circulant, în cazul în care acest subgrup de femei este luat în considerare pentru terapia cu un inhibitor de aromatază, în conformitate cu recomandările din practica clinică curentă. În consecință, suprimarea ovariană trebuie confirmată prin concentrații scăzute în sânge de FSH și estradiol înainte de inițierea tratamentului cu inhibitor de aromatază, evaluarea trebuind repetată la fiecare trei luni în cursul tratamentului combinat cu triptorelină și un inhibitor de aromatază. Această confirmare se face pentru a evita creșterea de tip rebound a estrogenului circulant

indusă de inhibitorul de aromatază, creștere care are implicații pentru cancerul de sân. De notat, concentrațiile de FSH circulant sunt reduse ca răspuns la suprimarea ovariană indusă de analogii de gonadotrofină (menopauză indusă), spre deosebire de o menopauză naturală în care nivelurile de FSH sunt crescute.

Triptorelina, atunci când este utilizată ca terapie adjuvantă în combinație cu tamoxifen sau cu un inhibitor de aromatază, este asociată cu un risc crescut de osteoporoză. Osteoporoza a fost raportată cu o frecvență mai mare în urma utilizării triptorelinei în asociere cu un inhibitor de aromatază decât în combinație cu tamoxifen (39% față de 25%).

Densitatea minerală osoasă trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului cu triptorelină, mai ales la femeile care au multipli factori de risc pentru osteoporoză. Acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape și tratamentul sau profilaxia osteoporozei trebuie inițiate atunci când este cazul.

Tratamentul cu triptorelină în asociere cu tamoxifen sau un inhibitor de aromatază, la femei aflate în premenopauză și care au cancer de sân hormono-receptiv în stadiu incipient trebuie să urmeze o evaluare individuală atentă a riscurilor și beneficiilor.

Pacienții care au întrerupt tratamentul cu triptorelină trebuie să întrerupă, de asemenea, tratamentul cu inhibitori de aromatază în termen de 1 lună de la ultima administrare de triptorelină 3.75 mg (concentrația ce se administrează lunar).

Riscul afecțiunilor musculo-scheletale (inclusiv dureri articulare sau musculo-scheletale), atunci când triptorelina este utilizată în asociere fie cu un inhibitor de aromatază, fie cu tamoxifen, este de aproximativ 89% în cazul asocierii cu inhibitorul de aromatază și de aproximativ 76%, la asocierea cu tamoxifen.

Hipertensiunea arterială a fost raportată ca reacție adversă foarte frecventă la administrarea triptorelinei în combinație fie cu exemestan, fie cu tamoxifen (vezi pct 4.8). Femeile cu cancer de sân aflate în premenopauză și care primesc triptorelină în asociere fie cu exemestan, fie cu tamoxifen trebuie să fie monitorizate regulat pentru factorii de risc cardiovascular și tensiunea arterială.

Hiperglicemia și diabetul au fost raportate ca reacții adverse frecvente la administrarea triptorelinei în combinație fie cu exemestan, fie cu tamoxifen (vezi pct 4.8). Femeile cu cancer de sân aflate în premenopauză și care primesc triptorelină în asociere fie cu exemestan, fie cu tamoxifen trebuie să fie monitorizate pentru factorii de risc pentru diabet zaharat, cu monitorizarea glicemiei din sânge în mod regulat și tratament antidiabetic adecvat inițiat, dacă este cazul, în conformitate cu ghidurile naționale.

Depresia a apărut la aproximativ 50% dintre pacienții tratați cu triptorelină în asociere fie cu tamoxifen, fie cu exemestan la toate grupurile de tratament în studiile TEXT și SOFT, dar mai puțin de 5% dintre pacienți au avut depresie severă (grad 3-4). Pacienții trebuie să fie informați în mod corespunzător și tratați, după caz, în cazul în care apar simptome. Pacienții cu depresie sau cu depresie în antecedente trebuie să fie atent monitorizați în timpul tratamentului.

O atenție deosebită trebuie acordată informațiilor de prescriere a exemestan și tamoxifen, atunci când sunt administrate în asociere cu triptorelină, pentru cunoașterea informațiilor relevante privind siguranța.

Chimioterapia poate induce amenoreea temporară sau o pierdere permanentă a funcției ovariene din cauza deteriorării citotoxice a țesutului gonadal. Menținerea stării de premenopauză după finalizarea chimioterapiei ar trebui să fie confirmată, conform recomandărilor din ghidurile clinice prin concentrațiile sanguine ale estradiolului și FSH în intervalele de referință pentru femei în premenopauză.

Infertilitate feminină

Trebuie să se confirme că pacienta nu este gravidă înainte de prescrierea de triptorelin PR 3,75 mg. La un număr mic de paciente predispuse, este posibil ca recrutarea foliculară, indusă de utilizarea analogilor GnRH și gonadotropine, să crească semnificativ, în special în cazul sindromului ovarelor polichistice.

Ca și în cazul altor analogi GnRH, au existat raportări privind sindromul de hiperstimulare ovariană (SHSO) asociat cu utilizarea de triptorelină în combinație cu gonadotropine.

Răspunsul ovarian la asocierea triptorelină-gonadotrofină poate diferi, în cazul administrării aceluiași doze de la o pacientă la alta și, în anumite cazuri, de la un ciclu la altul la aceeași pacientă.

La pacientele cu insuficiență renală sau hepatică, timpul mediu de înjumătățire plasmatică terminal al triptorelinei este între 7-8 ore, în comparație cu 3-5 ore la subiecții sănătoși. În ciuda acestei expuneri prelungite, este puțin probabil ca triptorelina să fie prezentă în circulația sanguină în momentul embriotransferului.

Ovulația indusă trebuie monitorizată sub supraveghere medicală riguroasă, cu controale biologice și clinice stricte și regulate: analiza estrogenului plasmatic și ultrasonografie (vezi Reacții adverse).

Dacă răspunsul ovarian este excesiv, se recomandă întreruperea ciclului de stimulare prin întreruperea injecțiilor cu gonadotrofine.

Pubertate precoce centrală

La fete, trebuie să se confirme că pacienta nu este gravidă înainte de a prescrie triptorelină.

Tratamentul copiilor cu tumori cerebrale progresive trebuie inițiat numai în urma unei evaluări individuale atente a riscurilor și beneficiilor.

Trebuie să se excludă pseudopubertatea precoce (tumori gonadale sau adrenale sau hiperplazia) și pubertatea precoce gonadotropin-independentă (toxicoză testiculară, hiperplazie a celulelor Leydig familială).

La fete, stimularea ovariană inițială, la începutul tratamentului, urmată de retragerea de estrogen indusă de tratament, poate conduce, în prima lună, la sângerare vaginală de intensitate ușoară sau moderată.

După întreruperea tratamentului, se va produce dezvoltarea caracteristicilor specifice pubertății.

Informațiile cu privire la fertilitatea viitoare sunt încă limitate. La majoritatea fetelor, menstruația lunară va apare, în medie, la un an după terminarea tratamentului.

Este posibil ca densitatea minerală osoasă (DMO) să scadă în timpul tratamentului cu GnRH pentru pubertate precoce centrală. Cu toate acestea, după oprirea tratamentului, se păstrează acumularea ulterioară de masă osoasă, și este puțin probabil ca masa osoasă maximă din adolescența târzie să fie afectată de tratament.

Se poate remarca alunecarea epifizei superioare femurale după retragerea tratamentului cu GnRH. Teoria sugerează că datorită concentrațiilor scăzute de estrogen din timpul tratamentului cu agoniști GnRH, platoul epifizal se slăbește. Intensificarea vitezei de creștere după oprirea tratamentului conduce ulterior la o reducere a forței de forfecare necesare pentru deplasarea epifizei.

Hipertensiune intracraniană idiopatică

Hipertensiunea intracraniană idiopatică (pseudotumor cerebri) a fost raportată la copii și adolescenți cărora li s-a administrat triptorelină. Pacienții trebuie avertizați cu privire la semnele și simptomele hipertensiunii intracraniene idiopatice, inclusiv dureri de cap severe sau recurente, tulburări de vedere și tinitus. Dacă apare hipertensiune intracraniană idiopatică, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu triptorelină.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu se cunosc interacțiuni ale Diphereline cu alte medicamente. Când triptorelina este administrată concomitent cu alte medicamente care influențează secreția hipofizară de gonadotrofine trebuie manifestată prudență și evaluat statusul hormonal al pacientului.

Nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care conțin estrogeni.

Deoarece tratamentul de privare androgenică poate prelungi intervalul QT, utilizarea concomitentă a Diphereline 3,75 mg cu medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT sau care sunt capabile de a induce torsade vârfurilor, cum ar fi medicamentele antiaritmice de clasă IA (de exemplu chinidina, disopiramide) sau de clasă III (de exemplu amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsihoticele, etc., trebuie să fie evaluată cu atenție (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Triptorelina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, deoarece utilizarea concomitentă a agoniștilor GnRH este asociată cu un risc teoretic de avort sau anomalii fetale. Înainte de tratament, femeile cu potențial fertil trebuie să fie examinate cu atenție pentru a exclude sarcina. Pe perioada tratamentului și până la reluarea menstruațiilor trebuie utilizate metode contraceptive non-hormonale.

Alăptarea

Triptorelina nu trebuie utilizată pe perioada alăptării.

Fertilitate

Sarcina trebuie exclusă înainte ca triptorelin să fie utilizat ca parte a tratamentului de fertilitate. Nu există dovezi clinice care să sugereze existența unei legături cauzale între triptorelin și orice anomalii ulterioare în dezvoltarea sarcinii atunci când triptorelin este utilizat în acest context.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu există studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacientul poate prezenta amețeli, somnolență și tulburări vizuale, ca posibile efecte nedorite ale tratamentului, sau care rezultă din boala de fond.

4.8 Reacții adverse

Experiența din studiile clinice

Toleranța generală la bărbați

La fel ca în cazul altor terapii cu agoniști GnRH sau după castrarea chirurgicală, cele mai frecvent observate reacții adverse asociate tratamentului cu triptorelină s-au datorat efectelor farmacologice anticipate: creșterea inițială a nivelurilor de testosteron, urmată de suprimarea aproape completă a testosteronului. Aceste efecte au inclus bufeuri și pierderea libidoului.

Au fost raportate următoarele reacții adverse, considerate ca fiind cel puțin posibil asociate tratamentului cu triptorelină. Cele mai multe dintre acestea sunt cunoscute a fi legate de castrarea biochimică sau chirurgicală.

Frecvența reacțiilor adverse se clasifică după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1 / 10$); frecvente ($\geq 1 / 100$ și $< 1 / 10$); mai puțin frecvente ($\geq 1 / 1,000$ și $< 1 / 100$); rare ($\geq 1 / 10,000$ și $< 1 / 1,000$).

Aparate, sisteme și organe	RA foarte frecvente	RA frecvente	RA mai puțin frecvente	RA rare	RA suplimentare, observate ulterior punerii pe piață
		($\geq 1 / 10$);	($\geq 1 / 100$ și $< 1 / 10$)	($\geq 1 / 1000$ și $< 1 / 100$)	($\geq 1 / 10000$ și $< 1 / 1000$)

Aparate, sisteme și organe	RA foarte frecvente	RA frecvente	RA mai puțin frecvente	RA rare	RA suplimentare, observate ulterior punerii pe piață
	($\geq 1 / 10$);	($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$)	Frecvență necunoscută
Tulburări cardiace			Palpitații		Prelungirea intervalului QT* (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Tulburări hematologice și limfatic			Trombocitoză		
Tulburări acustice și vestibulare			Tinitus Vertij		
Tulburări endocrine					Apoplexie hipofizară*
Tulburări oculare			Afectare a vederii	Senzații anormale la nivelul ochilor, tulburări vizuale	
Tulburări gastrointestinale		Greață Xerostomie	Dureri abdominale, constipație, diaree, vărsături	Distensie abdominală, disgeuzie, flatulență	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie,	Reacție la locul injectării (inclusiv eritem, inflamație și durere) edeme generalizate	durere, frisoane paroxistice, Letargie Edem periferic Somnolență	Dureri toracice, distazie, afecțiuni asemănătoare gripei, pirexie	Stare generală de rău
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate		Reacții anafilactice,	Soc anafilactic
Infecții și infestări				Nazofaringită	
Investigații diagnostice		Creștere în greutate	Creșterea valorilor serice alanin aminotransferazei, creșterea valorilor serice aspartat aminotransferazei, creșterea valorilor	Creșterea valorilor plasmatică ale fosfatazei alcaline,	

Aparate, sisteme și organe	RA foarte frecvente	RA frecvente	RA mai puțin frecvente	RA rare	RA suplimentare, observate ulterior punerii pe piață
	($\geq 1 / 10$);	($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$)	Frecvență necunoscută
			creatininei plasmatică, creșterea tensiunii arteriale, creșterea valorilor ureei plasmatică, creșterea a valorilor serice ale gammaglutamil transferazei, scădere în greutate		
Tulburări metabolice și de nutriție			Anorexie, diabet zaharat, gută hiperlipidemie, creșterea apetitului		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri de spate	Dureri musculo-scheletice, dureri la nivelul extremităților	Artralgie, dureri osoase, crampe musculare, slăbiciune musculară, mialgie	Rigiditate la nivelul articulațiilor, edemația articulațiilor, rigiditate musculo-scheletică, osteoartrită	
Tulburări ale sistemului nervos	Parestezii la nivelul membrelor inferioare	Amețeală, cefalee	Parestezii	Deficit de memorie,	
Tulburări psihice	<u>Scăderea libidoului.</u>	Depresie*, pierderea libidoului, modificări de dispoziție*	insomnie, iritabilitate	Stări de confuzie, activitate redusă, stări euforice	Anxietate
Tulburări renale și urinare			Nicturie Retenție urinară		Incontinență urinară

Aparate, sisteme și organe	RA foarte frecvente	RA frecvente	RA mai puțin frecvente	RA rare	RA suplimentare, observate ulterior punerii pe piață
	($\geq 1 / 10$);	($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$)	Frecvență necunoscută
Tulburări ale aparatului genital și sânului	<u>Disfuncție erectilă (inclusiv incapacitate de ejaculare, tulburare de ejaculare)</u>	Durere pelviană	Ginecomastie dureri la nivelul sânilor atrofie testiculară durere testiculară		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Dispnee Epitaxis	Ortopnee	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Hiperhidroză		Acnee, alopecie, eritem, prurit, erupție cutanată, urticarie	Pustule Purpură	Edem angioneurotic
Tulburări vasculare	Bufeuri	Hipertensiune arterială		Hipotensiune arterială	

* Această frecvență se bazează pe frecvențele cu efect de clasă comune pentru toți agoniștii GnRH

** Raportat după administrarea inițială la pacienții cu adenom hipofizar

Triptorelina determină o creștere tranzitorie a nivelului de testosteron circulant în prima săptămână după injectarea inițială a formulării cu eliberare prelungită. Odată cu această creștere inițială a nivelurilor de testosteron circulant, un procent mic de pacienți ($\leq 5\%$) pot experimenta o agravare temporară a semnelor și simptomelor cancerului de prostată (exacerbare tumorală), de obicei, manifestată printr-o creștere a simptomelor urinare ($< 2\%$) și a durerii metastatice (5%), care pot fi tratate simptomatice. Aceste simptome sunt tranzitorii și dispar de obicei în decurs de una până la două săptămâni.

Au existat cazuri izolate de exacerbare a simptomelor bolii, fie obstrucție uretrală sau compresie medulară datorată metastazelor. Prin urmare, pacienții cu leziuni metastatice vertebrale și / sau cu obstrucții ale tractului urinar superior sau inferior trebuie monitorizați cu atenție în timpul primelor câteva săptămâni de tratament (vezi pct. 4.4).

Utilizarea de agoniști GnRH, în tratamentul cancerului de prostată poate fi asociată cu pierdere de masă osoasă crescută și poate conduce la osteoporoză și crește riscul de fracturi osoase.

Pacienții care primesc tratament pe termen lung cu analogi GnRH în asociere cu radioterapia pot avea mai multe efecte secundare, în principal gastrointestinale și legate de radioterapie.

Toleranța generală la femei (vezi pct. 4.4)

După cum s-a observat în cazul altor terapii cu agoniști GnRH, cele mai frecvente evenimente adverse observate legate de tratamentul cu triptorelină în studiile clinice au fost cauzate de efectele farmacologice așteptate. Aceste efecte au inclus sângerare vaginală, scăderea libidoului, durere pelvină, dispareunie, uscăciune vulvovaginală, seboree și bufeuri.

Endometrioză, fibrom uterin și infertilitate

Au fost raportate următoarele reacții adverse, considerate ca fiind cel puțin posibil asociate tratamentului cu triptorelină.

Frecvența reacțiilor adverse se clasifică după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1 / 10$); frecvente ($\geq 1 / 100$ la $<1 / 10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$).

Aparate, sisteme organe și	RA foarte frecvente ($\geq 1/10$);	RA frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	RA mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).	RA suplimentare, observate ulterior punerii pe piață
Tulburări gastrointestinale		Greață, dureri abdominale, disconfort abdominal	Distensie abdominală, xerostomie, flatulență, ulcerări bucală, vărsături	Diaree
Tulburări cardiace			Palpitații	
Tulburări endocrine				Apoplexie hipofizară***
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Reacție la locul injectării (inclusiv durere, tumefiere, eritem și inflamație) Edem periferic		Pirexie Stare de rău
Investigații diagnostice		Creștere în greutate	Scădere în greutate	Creștere a valorilor fosfatazei alcaline din sânge Creșterea tensiunii arteriale
Tulburări de metabolism și nutriție			Scăderea apetitului alimentar retenție lichidiană	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie spasme musculare, dureri la nivelul extremităților	Dureri de spate mialgie	Slăbiciune musculară
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeală	Disgeuzie hipoestezie, sincopă, tulburări de memorie, tulburări de atenție, parestezie, tremor	
Tulburări psihice	Scăderea libidoului, tulburări ale somnului (inclusiv insomnie), tulburări de dispoziție	Depresie* Nervozitate	Afectarea labilității, Anxietate, depresie**, dezorientare	Stare de confuzie

Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Afecțiuni la nivelul sânelor, dispareunie, sângerare genitală (inclusiv sângerare vaginală, întreruperea sângerării) sindrom de hiperstimulare ovariană, hipertrofie ovariană dureri pelvine, uscăciune vulvovaginală	Dureri la nivelul sânelor	Sângerare coitală, cistocel, tulburări menstruale (inclusiv dismenoree, metroragie și menoragie) chist ovarian, scurgeri vaginale	Amenoree
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Acnee, hiperhidroză, seboree		Alopecie, xerodermie, hirsutism, onicoclazie, prurit, erupție cutanată	Edem angioneurotic, urticarie
Tulburări vasculare	Bufeuri			Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Dispnee, epitaxis	
Tulburări oculare			Xeroftalmie, afectare a vederii	Tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij	
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate		Soc anafilactic

* Tratament pe termen lung: această frecvență se bazează pe frecvențele cu efect de clasă comune pentru toți agoniștii GnRH

** Tratament pe termen scurt; această frecvență se bazează pe frecvențele cu efect de clasă comune pentru toți agoniștii GnRH

*** Raportat în urma administrării inițiale la pacienții cu adenom hipofizar

La începutul tratamentului, simptomele endometriozei, care includ dureri pelvine, dismenoree pot fi exacerbate în mod frecvent ($\geq 10\%$), în timpul creșterii tranzitorii inițiale a concentrațiilor plasmatice de estradiol. Aceste simptome sunt tranzitorii și dispar de obicei în decurs de una sau două săptămâni. În luna următoare primei injectări este posibil să apară hemoragii genitale inclusiv menoragie și metroragie.

Atunci când este utilizată pentru a trata infertilitatea, asocierea cu gonadotropine poate conduce la sindromul de hiperstimulare ovariană. Este posibil să apară hipertrofie ovariană, dureri pelvine și / sau abdominale.

Cancer de sân

Cele mai frecvent observate reacții adverse asociate tratamentului cu triptorelină pe o durată de până la 5 ani, în combinație fie cu tamoxifen, fie cu un inhibitor de aromatază în studiile TEXT și SOFT au fost bufeuri, tulburări musculo-scheletice, oboseală, insomnie, hiperhidroză, uscăciune vulvo-vaginală și depresie.

Frecvențele reacțiilor adverse raportate asociate cu triptorelină în asociere cu tamoxifen (N = 2325) sau exemestan (N = 2318) sunt prezentate în tabelul de mai jos. Frecvența reacțiilor adverse se clasifică după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1 / 10$); frecvente ($\geq 1 / 100$ și $< 1 / 10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$).

Aparate, sisteme și organe	RA foarte frecvente ($\geq 1/10$)	RA frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	RA mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	RA rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
Tulburări cardiace			Ischemie miocardică	<u>Prelungirea intervalului QT</u>
Tulburări endocrine		Diabet zaharat (intoleranță la glucoză) Hiperglicemie		
Tulburări gastrointestinale	Greață			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală	Reacții la nivelul locului de injectare		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Tulburări musculo-scheletice Osteoporoză	Fractură		
Tulburări ale sistemului nervos			Ischemie cerebrală Hemoragie la nivelul sistemului nervos central	
Tulburări psihice	Insomnie Scăderea libidoului Depresie			
Tulburări renale și ale căilor urinare	Încontinență urinară			
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Dispareunie Uscăciune vulvo-vaginală			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Hiperhidroză			
Tulburări vasculare	Bufeuri Hipertensiune	Embolie		

Reacțiile adverse identificate mai sus trebuie să fie utilizate, suplimentar față de reacțiile adverse la triptorelină din tabelele anterioare, identificate la bărbați și femei, pentru a descrie pe deplin profilul reacțiilor adverse pentru utilizarea SFO în combinație fie cu exemestan, fie cu tamoxifen.

Osteoporoza a fost raportată cu o frecvență mai mare la utilizarea triptorelinei în asociere cu exemestan, decât în combinație cu tamoxifen (39%, față de 25%) (vezi pct 4.4).

Tulburări musculo-scheletice și fracturi au fost, de asemenea, mai frecvent raportate în combinație cu exemestan, decât în combinație cu tamoxifen (89%, față de 76% și, respectiv, 6,8% față de 5,2%).

Hipertensiunea a fost raportată ca reacție adversă foarte frecventă, la triptorelină în combinație fie cu exemestan, fie cu tamoxifen (23% și respectiv 22%).

Hiperglicemia și diabetul au fost raportate ca reacții adverse frecvente, la triptorelină în combinație fie cu exemestan, fie cu tamoxifen (hiperglicemie: 2,6% și 3,4%, respectiv, diabet zaharat: 2,3% și 2,3%, respectiv).

Toleranța generală la copii (vezi pct. 4.4.)

Frecvența reacțiilor adverse se clasifică după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1 / 10$); frecvente ($\geq 1 / 100$ și $< 1 / 10$); mai puțin frecvente ($\geq 1 / 1,000$ și $< 1 / 100$);

Aparate, sisteme și organe	RA foarte frecvente ($\geq 1/10$)	RA frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$)	RA mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$)	RA cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții de hipersensibilitate		Soc anafilactic
Tulburări metabolice și de nutriție			Obezitate	
Tulburări psihice			Modificarea dispoziției	Labilitate afectivă, depresie nervozitate
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee,		Hipertensiune intracraniană idiopatică (pseudotumor cerebral) (vezi pct. 4.4)
Tulburări oculare			Vedere încețoșată	Tulburări vizuale
Tulburări vasculare		Bufeuri		Hipertensiune
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Epistaxis	

Tulburări gastrointestinale		Dureri abdominale	Vărsături Constipație Greață	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Acnee	Prurit Erupecție cutanată Urticarie	Edem angioneurotic
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Dureri la nivelul gâtului	Mialgie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Sângerare vaginală (inclusiv hemoragie vaginală) Menoragie, Hemoragie uterină Secretii vaginale, Sângerare vaginală inclusiv spotting)		Dureri la nivelul sânilor	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Reacție la nivelul locului de injectare (inclusiv durere la nivelul locului de injectare, eritem și edem la nivelul locului de injectare)	Stare de rău	
Investigații diagnostice		Creștere în greutate		Creșterea concentrației de prolactina Creșterea tensiunii arteriale

Sângerarea vaginală poate apărea în luna următoare primei injecții.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, se recomandă tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analogi de gonadotrofin-reline, codul ATC L02AE04.

Triptorelina este o decapeptidă de sinteză, analog al GnRH natural (hormonul de eliberare a gonadotrofinelor).

Studiile efectuate atât la om cât și la animale au demonstrat că, după o stimulare inițială, administrarea prelungită de triptorelină inhibă secreția de gonadotropine, determinând supresia funcțiilor testiculare și ovariene.

Administrarea Diphereline poate determina o creștere inițială a valorilor serice ale LH și FSH și apoi, pot determina o creștere inițială a concentrației plasmatice a testosteronului la bărbați și a estradiolului la femei. Continuarea administrării tratamentului determină scăderea valorilor LH și FSH determinând concentrații plasmatice scăzute ale testosteronului și estradiolului asemănătoare celor observate după castrarea chirurgicală, în decurs de 20 de zile după injectare și în timpul perioadei de eliberare a triptorelinei.

Tratamentul îndelungat cu triptorelină inhibă secreția de estrogen la femei și astfel permite punerea în repaus a țesutului ectopic endometrial.

Carcinom de prostată

La pacienții cu cancer de prostată local avansat, mai multe studii clinice pe termen lung, randomizate, oferă dovezi asupra beneficiilor terapiei de deprivare androgenică (TDA) în asociere cu radioterapia (RT), comparativ cu RT (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico și colab., JAMA, 2008).

Un studiu de fază III, randomizat (EORTC 22961), ce a inclus 970 de pacienți diagnosticați cu cancer de prostată local avansat (în mod special T2c-T4, dar cu anumiți pacienți T1c până la T2b cu patologia bolii nodale regionale), a evaluat dacă radioterapia asociată terapiei de deprivare androgenică pe termen scurt (6 luni, n = 483) este non-inferioară radioterapiei asociate pe termen lung terapiei de deprivare androgenică (3 ani, n = 487). Triptorelina a fost administrată la 62,2% dintre subiecții de studiu, iar alți agoniști GnRH la 37,8% dintre aceștia. Studiul nu a fost stratificat pe grupuri funcție de tipul de agonist de LHRH utilizat.

Mortalitatea generală la 5 ani pentru grupurile de tratament hormonal "pe termen scurt" și "pe termen lung", a fost 19,0% și, respectiv, 15,2%, cu un risc relativ de 1,42 (IC unilateral 95,71% = 1,79; 95,71% IC = [1,09; 1,85], p = 0,65 pentru non-inferioritate și p = 0,0082 pentru testul post-hoc al diferenței dintre grupurile de tratament). Mortalitatea la 5 ani specifică prostatei a fost de 4,78% în grupul cu "tratament hormonal pe termen scurt" și de 3,2% în grupul "tratament hormonal pe termen lung", cu un risc relativ de 1,71 (95% [1, 14 - 2,57], p = 0,002).

Calitatea generală a vieții utilizând QLQ-C30 nu diferă semnificativ între cele două grupuri (P= 0.37).

Analiza post-hoc referitoare la mortalitatea generală în subgrupul care a primit tratament cu triptorelină este similară (risc relativ 1,28; 95,71% IC = [0,89; 1,84], p = 0,38 și p = 0,08, respectiv, pentru testele post-hoc pentru non-inferioritate și diferența între grupurile de tratament).

Dovezile pentru indicația cancer de prostată localizat cu risc ridicat se bazează pe studii publicate privind radioterapia combinată cu analogi GnRH. Au fost analizate datele clinice din cinci studii publicate (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10 și D'Amico și colab., JAMA, 2008), toate demonstrând un beneficiu în combinarea analogilor GnRH cu radioterapia. Diferențierea clară a populațiilor de studiu respective pentru indicațiile privind cancerul de prostată local avansat și cancerul de prostată localizat cu risc ridicat nu a fost posibilă în studiile publicate.

La pacienții cu neoplasm de prostată metastatic rezistent la castrare, studiile clinice au demonstrat beneficiul asocierii unor inhibitori ai biosintezei androgenilor, cum este acetatul de abirateronă, cu analogi ai GnRH, cum este triptorelină.

Pubertate precoce centrală

Inhibarea hiperactivității hipofizare gonadotropice la ambele sexe duce la suprimarea secreției de estradiol sau testosteron la valori prepubertare. Aceasta determină oprirea în dezvoltare sau chiar regresia semnelor de pubertate și o creștere a înălțimii prezise pentru vârsta adultă la copii cu pubertate precoce de origine centrală.

Infertilitate la femei

Tratamentul îndelungat cu triptorelină determină inhibarea secreției de gonadotropine (FSH și LH). Tratamentul asigură scăderea concentrației plasmaticice maxime a LH endogen în timpul ciclului menstrual, permițând creșterea calității foliculogenezei și stimularea proliferării foliculare.

Fibrom uterin

Studiile au demonstrat o pronunțată și constantă scădere a volumului anumitor fibromioame uterine. Aceste scăderi ating nivelul maxim în timpul celei de a 3-a luni de tratament. Triptorelina induce amenoree după prima lună de tratament la majoritatea pacientelor. Poate corecta o posibilă anemie rezultată ca urmare a menoragiei și/sau metroragiei.

Cancer de sân

Au fost efectuate studii clinice cu triptorelină la femei cu cancer de sân hormono-receptiv în stadiu precoce, aflate în pre-menopauză, în scopul de a suprima secreția ovariană a estradiolului, principala sursă de estrogeni. Conform studiilor efectuate la femei sănătoase și femei cu endometrioză, efectul triptorelinei este atins în 3-4 săptămâni după administrare.

Două studii de fază 3 (SOFT și TEXT) au explorat beneficiul la 5 ani de suprimare a funcției ovariene (SFO), în asociere cu tamoxifen (T) sau cu un inhibitor de aromatază (exemestan - E) la femeile cu cancer de sân hormono-receptiv în stadiu incipient, aflate în premenopauză.

Triptorelina a fost principalul tratament utilizat pentru a realiza SFO (91,0% din subiecții din studiu SOFT și 100% în studiul TEXT). Restul de 9% dintre femeile din studiul SOFT au avut ovariectomie bilaterală sau iradiere ovariană bilaterală.

Rezultatele studiului SOFT

Studiul SOFT a fost conceput pentru a răspunde la întrebarea referitoare la valoarea adăugată a SFO ca tratament adjuvant la tamoxifen, la femeile cu cancer de sân hormono-receptiv în stadiu incipient aflate în pre-menopauză.

Un total de 3047 de femei au fost analizate (1015 femei în brațul T + SFO, 1018 femei în brațul T în monoterapie, 1014 femei în brațul E + SFO).

La o perioadă medie de urmărire de 67 luni (5,6 ani), tratamentul cu T + SFO nu a redus semnificativ probabilitatea unui eveniment legat de de Supraviețuire Fără semne de Boală (SFB), comparativ cu T în monoterapie (HR = 0,83; 95% II, 0,66-1,04; p = 0,10). SFB estimat la 5 ani a fost de 86,6% (95% II, 84,2% până la 88,7%) în rândul femeilor care au fost tratate cu T + SFO, comparativ cu 84,7% (95% II, 82,2% până la 86,9%) pentru femeile care au fost tratate cu T în monoterapie.

Cu toate acestea, după ajustarea co-variabilelor prespecificate în modelul Cox multivariat, femeile care au fost tratate cu T + SFO au avut un risc semnificativ redus al unui eveniment legat de SFB, comparativ cu femeile care au fost tratate cu T în monoterapie, cu o reducere de 22% (HR = 0,78; 95% II, 0,62-0,98; p = 0,03).

Pentru femeile care au fost tratate cu T + SFO riscul de apariție a unui eveniment de cancer de sân nu a fost redus în mod semnificativ, comparativ cu femeile ce au primit T în monoterapie (HR = 0,81; 95% II, 0,63-1,03; p = 0,09). Intervalul Fără Cancer de Sân (IFCS) estimat la 5 ani a fost de 88,4% (95% II, 86,1% până la 90,3%) pentru femeile care au primit tratament cu T + SFO, comparativ cu 86,4% (95% II, 84,0% până la 88,5%) pentru femeile care au primit T în monoterapie.

Cu toate acestea, după ajustarea co-variabilelor prespecificate în modelul Cox multivariat, femeile care au primit T + SFO au avut un risc redus semnificativ al unui eveniment legat de IFCS, comparativ cu femeile care au primit T, cu o reducere de 25% (HR = 0,75; 95% II, 0,59 până la 0,96; p = 0,02).

Beneficiul absolut este mai mare la femeile care au primit chimioterapie adjuvantă. Rata de SFB la 5 ani, pentru femeile care au primit chimioterapie adjuvantă a fost de 80,7% în brațul T + SFO și de doar 77,1% în brațul T (HR = 0,82; 95% II, 0.64-1.07), cu un beneficiu absolut de 3,6% pentru T + SFO.

Avantajul adăugării SFO a fost în special evident pentru SFB la 5 ani într-o analiză post-hoc pentru subgrupul de femei sub 40 de ani (HR = 0,74; 95% II, 0,53, 1,03), cu un beneficiu absolut de 4,4% pentru T + SFO, comparativ cu administrarea T în monoterapie.

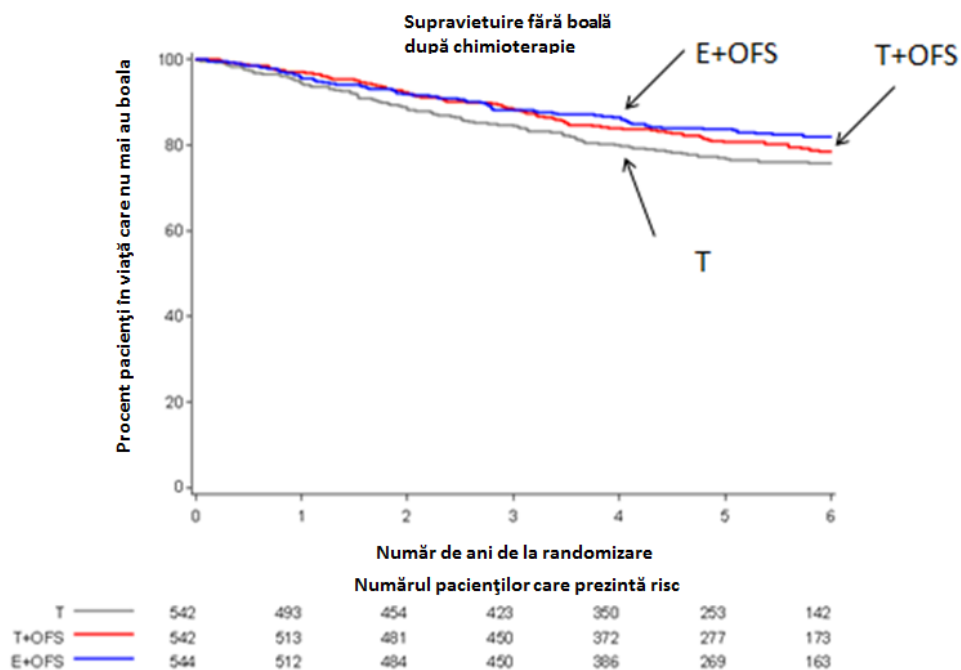
În cadrul studiului SOFT, femeile tratate cu E + SFO au avut un risc statistic semnificativ redus al unui eveniment legat de SFB, comparativ cu femeile tratate cu T în monoterapie (RR = 0,68, 95% II, 0.53-0.86). Rata SFB estimată la 5 ani a fost de 89,0% (95% II, 86,8% până la 90,9%) pentru femeile tratate cu E + SFO comparativ cu 84,7% (95% II, 82,2% până la 86,9%) pentru femeile tratate cu T în monoterapie.

Femeile tratate cu E + SFO au avut un risc statistic semnificativ redus al unui eveniment de cancer de sân, comparativ cu femeile tratate cu T în monoterapie (HR = 0,64; 95% II, 0,490,83). IFCS estimat la 5 ani a fost de 90,9% (95% II, 88,9% până la 92,6%) pentru femeile tratate cu E + SFO, comparativ cu 86,4% (95% II, 84,0% până la 88,5%) pentru femeile tratate cu T în monoterapie.

Femeile tratate cu E + SFO au avut un risc statistic semnificativ redus de recidivă la distanță, în comparație cu femeile tratate cu T în monoterapie (HR = 0,71; 95% II, 0,520,96). Intervalul Fără Recidive Îndepărtate (IFRI) estimat la 5 ani a fost de 93,0% (95% II, 91,2% la 94,5%) pentru femeile tratate cu E + SFO, comparativ cu 90,7% (95% II, 88,6% până la 92,4%).

Beneficiul absolut este mai mare la femeile care au primit chimioterapie adjuvantă. Rata de SFB la 5 ani pentru femeile care au primit chimioterapie adjuvantă a fost de 83,8%, în brațul E + SFO și de doar 77,1% în brațul T (HR = 0,70, 95% II, 0,530,92), cu un beneficiu absolut de 6,7% pentru E + SFO.

Curbele Kaplan-Meier Estimate ale SFB la femeile care au urmat anterior tratament chimioterapic



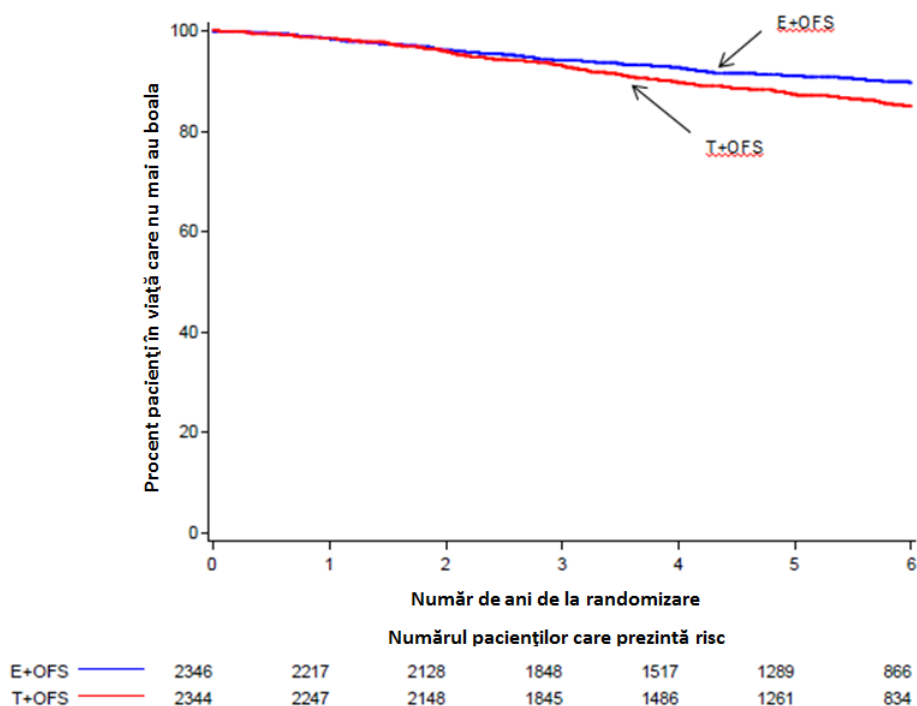
În studiul clinic cu 3 brațe SOFT, femeile care au primit chimioterapie au avut o proporție mai mare a criteriilor clinice de risc ridicat pentru recurență: 49,3% sub vârsta <40, 56,9% cu ganglioni limfatici pozitivi, 47,0% cu tumori de sân de dimensiune > 2 cm și 33,7%, cu tumoră de grad 3).

Rezultatele combinate ale studiilor SOFT și TEXT

Obiectivul principal al studiului TEXT a fost de a evalua rolul inhibitorilor de aromatază (exemestan) la femeile tratate cu SFO, comparativ cu T + SFO, incluzând toate femeile înrolate în studiile SOFT și TEXT. Au fost analizate un total de 4690 femei: 2346 femei în brațul E + SFO și 2344 femei în brațul T + SFO.

La o perioadă de urmărire medie de 68 luni (5,7 ani), tratamentul cu E + SFO a redus semnificativ statistic pericolul unui eveniment legat de SFB versus T + SFO (HR = 0,72; 95% II, 0,60-0,86; p = 0,0002). SFB estimat la 5 ani a fost de 91,1% (95% II, 89,7% până la 92,3%) pentru femeile care au urmat tratamentul cu E + SFO, comparativ cu 87,3% (95% II, 85,7% până la 88,7%) pentru femeile care au urmat tratamentul cu T + SFO.

Curbele Kaplan-Meier Estimate ale SFB la femeile care au fost tratate cu E+SFO vs femeile tratate T + SFO



Femeile care au urmat tratamentul cu E + SFO au avut un risc redus semnificativ statistic al unui eveniment de cancer de sân, comparativ cu femeile care au urmat tratamentul cu T + SFO (HR = 0,66; 95% II, 0,55-0,80; P <0,0001). IFCS estimat la 5 ani a fost îmbunătățit la 92,8% (95% II, 91,6% până la 93,9%) pentru femeile care au urmat tratamentul cu E + SFO, comparativ cu 88,8% (95% II, 87,3% până la 90,1%) pentru femeile care au urmat tratamentul cu T + SFO.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După injectare intramusculară a formei cu eliberare prelungită, se observă o fază inițială de eliberare a substanței active, urmată de o eliberare constantă timp de 28 de zile.

După injectarea intramusculară de Diphereline 3,75 mg la femeile cu endometrioză și fibrom uterin se obține nivelul plasmatic maxim de triptorelină între 2 și 6 ore după injectare, valoarea de vârf atinsă fiind de 11 ng/ml. Nu a existat nici o dovadă de acumulare a medicamentului în urma injecțiilor lunare pe o perioadă de peste șase luni.

Concentrațiile plasmatice sunt menținute între 0,1 și 0,2 ng/ml. Biodisponibilitatea medicamentului cu eliberare prelungită este de aproximativ 50%.

Aceste date observate la femeile cu endometrioză și fibrom uterin pot fi extrapolate la femeile cu cancer de sân, deoarece nu este de așteptat ca boala să aibă un impact asupra proprietăților de eliberare prelungită ale produsului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate efectuate la animale nu au demonstrat toxicitate specifică. Efectele observate sunt legate de proprietățile farmacologice ale triptorelinei asupra sistemului endocrin.

Resorbția medicamentului este completă în maxim 40-45 zile.

Triptorelina nu este mutagenă in vitro sau in vivo. La șoareci, nu a fost demonstrat niciun efect oncogen în cazul administrării de triptorelin în doze de până la 6000 μg/kg după 18 luni de tratament. Un studiu de carcinogenitate cu durată de 23 de luni efectuat la șobolani a arătat o incidență de aproape 100% a tumorilor hipofizare benigne pentru fiecare nivel de doză, ducând la deces prematur. Incidența crescută a tumorilor hipofizare la șobolani este un efect comun asociat cu tratamentul cu agonști GnRH. Relevanța clinică a acestui lucru nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Polimer D,L lactidă coglicolidă

Manitol

Carmeloză sodică

Polisorbat 80

Solvent

Manitol

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Suspensia reconstituită nu trebuie amestecată cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani (pulbere)

3 ani (solvent)

După reconstituire, se recomandă utilizarea imediată.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea medicamentului, vezi secțiunea Perioada de valabilitate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu:

- un flacon din sticlă transparentă, puțin colorată (brună) a 5 ml, închis cu dop din cauciuc, capsă din aluminiu și rondelă din PP, care conține pulbere pentru suspensie injectabilă
- o fiolă cu 2 ml solvent pentru suspensie injectabilă
- un blister cu o seringă din PP a 3 ml
- un blister cu două ace sterile

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Suspensia injectabilă, omogenă, lăptoasă se reconstitue prin agitare ușoară. Trebuie respectate cu strictețe instrucțiunile de reconstituire prezentate în continuare și în prospect.

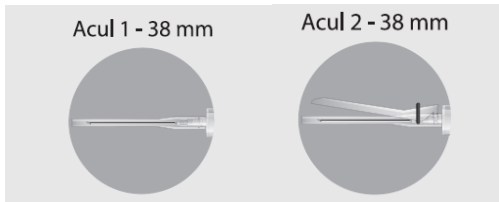



Suspensia injectabilă este pentru o singură utilizare. Orice suspensie neutilizată trebuie eliminată.

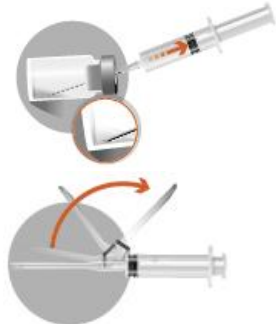

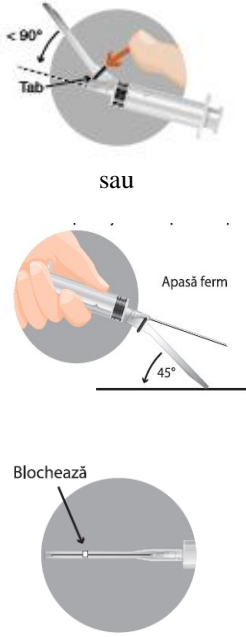
Pulberea trebuie suspendată în 2 ml de soluție manitol:

Folosind unul din acele de injectare, se trage în seringă întreaga cantitate de solvent de injectare furnizată și se transferă în flaconul care conține pulberea. Flaconul trebuie agitat ușor pentru a dispersa complet pulberea și pentru a obține o suspensie omogenă, lăptoasă. Suspensia obținută este apoi trasă din nou în seringă de injectare. Trebuie schimbat acul și suspensia trebuie injectată imediat. Dacă nu este administrată imediat după reconstituire suspensia trebuie aruncată.

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Citiți cu atenție înainte de injectare

1 – PREGĂTIREA PACIENTULUI	
<ul style="list-style-type: none">o pacientul trebuie așezat întins cu fața în jos, iar tegumentul din cadranul supero-extern al fesei dezinfectat.	
2 – PREGĂTIREA INECȚIEI	
<p>Două ace sunt furnizate în cutie:</p> <ul style="list-style-type: none">• Acul 1: un ac de 20G fără dispozitiv de siguranță care trebuie utilizat pentru reconstituire• Acul 2: un ac de 20G cu dispozitiv de siguranță pentru a fi utilizat pentru injectare	
	
<p>Prezența unor bule în partea superioară a pulberii este aspectul normal al produsului.</p>	
<p>2a</p> <ul style="list-style-type: none">o Scoateți fiola ce conține solventul. Scuturați vârful fiolei astfel încât orice urmă de soluție să curgă înapoi în corpul principal al fiolei.o Înșurubați acul 1 (fără dispozitiv de siguranță) pe seringă. Nu îndepărtați protecția acului încă.o Rupeți gâtul fiolei (la punctul de rupere),o Îndepărtați protecția acului 1. Se introduce acul în fiolă și se trage tot solventul în seringă. Pune deoparte seringă ce conține solventul.	
<p>2b.</p> <ul style="list-style-type: none">o Scoateți flaconul care conține pulberea; Bateți ușor orice pulbere care s-a acumulat în partea superioară a flaconului pentru a ajunge la partea de jos a flaconuluio Scoateți capacul de plastic din partea de sus a flaconului.o Luați înapoi seringă ce conține solventul și introduceți acul vertical, prin dopul de cauciuc, în flacon. Injectați lent solventul, astfel încât, dacă este posibil, acesta să spele întreaga parte superioară a flaconului.	
<p>2c</p> <ul style="list-style-type: none">o Trageți în sus acul 1 de mai sus de nivelul de lichid. Nu scoateți acul din flacon. Reconstituiți suspensia rotind ușor. Nu rasturnați flaconulo Asigurați-vă că agitați suficient de mult pentru a obține o suspensie omogenă și lăptoasă	
<ul style="list-style-type: none">o IMPORTANT: verificați absența unor aglomerate înainte de aspirarea suspensiei (în cazul în care se constată prezența unor aglomerate, se amestecă cu grijă până la omogenizarea completă)	
2d	

<ul style="list-style-type: none"> ○ În cazul în care suspensia este omogenă, trageți în jos acul și fără răsturnarea flaconului, trageți în sus toată suspensia. O cantitate mică va rămâne în flacon și trebuie aruncată. Un exces este inclus pentru a permite această pierdere. ○ Apucați butucul colorat pentru a deconecta acul. Scoateți acul 1, utilizat pentru reconstituirea de la seringă. Înșurubați la seringă acul 2. ○ Deplasați teaca de siguranță departe de ac și înspre corpul seringii. Teaca de siguranță rămâne în poziția pe care ați stabilit-o. ○ Îndepărtați protecția acului. ○ Eliminați aerul din seringă și injectați imediat. 	
<h3>3 – INECȚIA INTRAMUSCULARĂ</h3>	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Pentru a evita precipitarea, injectați <u>imediat</u> în mușchiul fesier dezinfectat în prealabil. 	
<h3>4 – DUPĂ UTILIZARE</h3>	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Activarea sistemului de siguranță folosind o tehnică cu o singură mână, ○ Notă: Păstrați degetul în spatele tab-ului în orice moment ○ Există două metode alternative de a activa sistemul de siguranță ○ Metoda A: împinge tab-ul cu degetul sau ○ Metoda B: împinge teaca pe o suprafață plană. În ambele cazuri, apăsați în jos cu o mișcare rapidă și fermă până ce un click sonor distinct se aude. ○ Confirmă vizual că acul este pe deplin angajat în dispozitivul de blocare. ○ Seringile folosite, acele folosite, orice suspensie neutilizată sau alt material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. 	

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

IPSEN PHARMA
65, quai Georges Gorse
92650 Boulogne Billancourt Cedex, Franța

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2080/2009/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - Iunie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.