

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diphereline PR 11,25 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon cu pulbere conține triptorelină 11,25 mg sub formă de pamoat de triptorelină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă (intramusculară sau subcutanată), cu eliberare prelungită

Pulbere de culoare ușor galbenă, dispersabilă în apă.

Solvent: soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul carcinomului de prostată local 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.

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 a doua cure de tratament cu triptorelină sau cu alți analogi de GnRH.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Carcinom de prostată

Bărbați adulți (incluzând pacienți vârstnici)

Se administrează o doză de Diphereline PR 11,25 mg sub forma unei injecții intramusculare sau subcutanate la fiecare 3 luni.

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

Endometrioză

Se administrează o doză de Diphereline PR 11,25 mg sub forma unei injecții intramusculare la fiecare 3 luni.

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 3 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 pacienții tratați 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.

Pubertate precoce de origine centrală

Triptorelina trebuie administrată la copii sub supravegherea unui endocrinolog pediatru sau a unui pediatru sau endocrinolog cu experiență în tratamentul pubertății precoce de origine centrală.

Copii cu greutate peste 20 kg

- doza recomandată este de o doză de Diphereline PR 11,25 mg sub forma unei injecții intramusculare la fiecare 3 luni.

Tratamentul ar trebuie întrerupt în jurul vârstei de apariție a pubertății la băieți și fete și este recomandat ca tratamentul să nu fie continuat la fete la care vârsta osoasă depășește 12 de ani.

La băieți, datele disponibile cu privire la timpul optim de întrerupere a tratamentului pe baza vârstei osoase sunt limitate, cu toate acestea, se recomandă ca tratamentul să fie întrerupt la băieții la care vârsta osoasă depășește 13-14 de ani.

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

Nu trebuie administrat intravascular.

Nu sunt date disponibile în ceea ce privește administrarea subcutanată la copii și femei.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la triptorelină, la alți analogi de GnRH sau la la orice alte componente ale medicamentului (vezi pct. 4.8).

Sarcina și alăptarea.

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 dezvălui 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 agravarea temporară a semnelor și simptomelor cancerului de prostată (exacerbarea tumorii) și o creștere temporară a durerii provocate de cancer (durere metastatică), care pot fi tratate simptomatic.

Similar 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.

După castrarea chirurgicală, triptorelina nu induce nicio scădere suplimentară a concentrațiilor plasmatice de testosteron.

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 11.25 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.

Administrarea de triptorelină în doze terapeutice are ca rezultat supresia sistemului gonadal pituitar. 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 nervosa). 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.

Endometrioza

Agonistul GnRH nu este recomandat pacienților cu vârsta sub 18 ani. O atenție deosebită trebuie acordată adolescentelor și femeilor tinere (în special cu vârsta mai mică de 16 ani) care este posibil să nu fi atins densitatea osoasă maximă.

La pacienții tratați 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 cauzează constant amenoree hipogonadotropă. Dacă hemoragia genitală apare după prima lună, trebuie măsurate nivelurile plasmatice de estradiol și în cazul în care nivelurile sunt 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, inclusiv 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 regulată persistă.

Pubertate precoce centrală

La fete, trebuie să se confirme că pacienta nu este însărcinată 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 au fost raportate interacțiuni semnificative clinic cu alte medicamente.

În cazul administrării concomitente de triptorelină cu medicamente care afectează secreția de gonadotropine hipofizare, se recomandă prudență și monitorizarea statusului hormonal al pacientului. Deoarece tratamentul de privare de androgeni poate prelungi intervalul QT, administrarea triptorelinei în asociere cu medicamente care prelungesc intervalul QT sau cu medicamente care induc torsada vârfurilor, cum sunt medicamente din clasa IA (de exemplu chinidină, procainamidă) sau din clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol) trebuie evaluată cu atenție (vezi pct. 4.4).

4.6 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.

Sarcina trebuie exclusă înainte ca triptorelina să fie utilizată ca parte a tratamentului de fertilizare. Nu există dovezi clinice care să sugereze existența unei legături de cauzalitate între triptorelină și orice anomalii de dezvoltare ulterioară a ovocitului sau a sarcinii sau rezultatelor, în cazurile în care triptorelina este utilizată în acest context.

Alăptarea

Triptorelina nu trebuie utilizată pe perioada alăptării.

Fertilitatea

Nu există dovezi clinice care să sugereze o legătură cauzală între triptorelină și orice anomalii ulterioare ale dezvoltării ovocitului sau sarcinii sau rezultatului.

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, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată în cazul în care pacientul prezintă 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, cel 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 (3%).

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 ($\geq 1 / 100$ la $< 1 / 10$); mai puțin frecvente ($\geq 1 / 1,000$ la $< 1 / 100$); rare ($\geq 1 / 10,000$ până la $< 1 / 1,000$).

Aparate, sisteme și organe	<i>RA foarte frecvente</i>	<i>RA frecvente</i>	<i>RA mai puțin frecvente</i>	<i>RA rare</i>	<i>RA suplimentare, observate ulterior punerii pe piață Frecvență necunoscută</i>
	$\geq 10\%$	$\geq 1\% - < 10\%$	$\geq 0.1\% - < 1\%$	$\geq 0.01\% - < 0.1\%$	
Tulburări cardiace			Palpitații		Prelungirea intervalului QT* (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Tulburări hematologice și limfatice			Trombocitoză		
Tulburări acustice și vestibulare			Tinitus Vertij		
Tulburări endocrine					Apoplexie hipofizară**
Tulburări oculare			Tulburări de vedere	Senzații anormale la nivelul ochilor, tulburări vizuale	
Tulburări gastro-intestinale		Greață Senzație de gură uscată	Dureri abdominale, Constipație, diaree, vărsături	Distensie abdominală, disgeuzie, flatulență	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie ă	Reacție la locul injectării (inclusiv eritem, inflamație și durere), edeme	Letargie durere, frisoane paroxistice, somniață Edem periferic	Dureri toracice, distazie, boală asemănătoare gripei, pirexie	Stare de rău
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacții anafilactice	Soc anafilactic
Infecții și infestări				Nazofaringită	
Investigații diagnostice			Creșterea valorilor alanin aminotransferaz ei, creșterea valorilor aspartat aminotransferaz ei, creșterea valorilor creatininei plasmatică, Creșterea	Creșterea valorilor plasmatică ale fosfatazei alcaline	

Aparate, sisteme și organe	<i>RA foarte frecvente</i>	<i>RA frecvente</i>	<i>RA mai puțin frecvente</i>	<i>RA rare</i>	<i>RA suplimentare, observate ulterior punerii pe piață</i> <i>Frecvență necunoscută</i>
	$\geq 10\%$	$\geq 1\% - < 10\%$	$\geq 0.1\% - < 1\%$	$\geq 0.01\% - < 0.1\%$	
			gammaglutamil transferazei, creșterea tensiunii arteriale, scădere scăderea în greutate		
Tulburări metabolice și de nutriție			Anorexie Gută Creșterea apetitului		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri de spate	Dureri musculo-scheletice, dureri la nivelul extremităților	Artralgie crampe musculare, slăbiciune musculară, mialgie, dureri osoase	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 ale dispoziție*	Insomnie, iritabilitate	Stări de confuzie, activitate redusă, stări euforice	Anxietate
Tulburări renale și urinare			Nicturie Retenție urinară		Incontinență urinară
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	Hiperhidroză		Acnee Alopecie, eritem,	Pustule Purpură	Edem angioneurotic

Aparate, sisteme și organe	<i>RA foarte frecvente</i>	<i>RA frecvente</i>	<i>RA mai puțin frecvente</i>	<i>RA rare</i>	<i>RA suplimentare, observate ulterior punerii pe piață</i> <i>Frecvență necunoscută</i>
	$\geq 10\%$	$\geq 1\% - < 10\%$	$\geq 0.1\% - < 1\%$	$\geq 0.01\% - < 0.1\%$	
subcutanat			prurit erupție cutanată, urticarie		
Tulburări vasculare	Bufeuri		Hipertensiune	Hipotensiune	

* Această frecvență se bazează pe frecvențele comune cu efect de clasă pentru toți agonisții 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. O dată 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 și a durerii metastatice 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).

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.

Utilizarea de agonisți 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.

Toleranța generală la femei (vezi pct. 4.4)

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

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 asociate castrării biochimice sau chirurgicale.

Frecvența reacțiilor adverse se clasifică după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1 / 10$); frecvente ($\geq 1 / 100$ la $< 1 / 10$).

Aparate, sisteme și organe	<i>RA foarte frecvente</i>	<i>RA frecvente</i>	<i>RA mai puțin frecvente</i>	<i>RA suplimentare, observate ulterior punerii pe piață</i>
	$\geq 10\%$	$\geq 1\% - <10\%$	$\geq 0.1\% - <1\%$	<i>Frecvență necunoscută</i>
<u>Tulburări cardiace</u>		Palpitații		
<u>Tulburări endocrine</u>				Apoplexie hipofizară* **
Tulburări gastrointestinale		Greață, dureri abdominale, disconfort abdominal	Distensie abdominală Senzatie de gură uscată Flatulență Ulceratie bucală Vărsături	Diaree,
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Reacție la locul injectării (inclusiv eritem, tumefiere, durere și inflamație) Edem periferic		Pirexie Stare de rău
Investigații diagnostice		Creștere în greutate	Scădere în greutate	Creșterea valorilor plasmaticice ale fosfatazei alcaline Creșterea tensiunii arteriale
Tulburări metabolice și de nutriție			Scăderea apetitului Retenție de fluide	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie Spasme musculare Durere în extremități	Dureri de spate Mialgie	Slăbiciune musculară
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli	Disgeuzie, Hipoestezie , Sincopă, Tulburări de memorie, Perturbarea atenției, Parestezie, Tremor	

Tulburări psihice	Scăderea libidoului, Tulburări ale somnului, (inclusiv insomnie), modificarea dispoziției	Depresie* Nervozitate	Depresie**	Stare de confuzie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Dispareunie, , hemoragie genitală (inclusiv sângerare vaginală, sângerare de întrerupere) sindrom de hiperstimulare ovariană, hipertrofie ovariană dureri pelvine, uscăciune vulvovaginală	Dureri la nivelul sânilor	Sângerare coitală Cistocel Tulburări menstruale (inclusiv dismenoree, metroragie și menoragie) Chist ovarian Secreții vaginale	Amenoree

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	acnee Hiperhidroză Seboree		Alopecie Xerodermie Hirsutism Onicoclazie Prurit, Erupție cutanată	Edem angioneuroti c Urticarie
Tulburări vasculare	Bufeuri			Hipertensiu ne
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Dispnee Epitaxis	
Tulburări oculare			Xeroftalmi e, Tulburări de vedere	Tulburări vizuale
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij	
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate		Soc anafilactic

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

** Utilizare 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.

Toleranța generală la copii (vezi pct. 4.4.)

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

Aparate, sisteme și organe	RA foarte frecvente	RA frecvente	RA mai puțin frecvente	RA suplimentare, observate ulterior punerii pe piață
	$\geq 10\%$	$\geq 1\% - <10\%$	$\geq 0.1\% - <1\%$	frecvență necunoscută
Tulburari oculare			Deficiență de vedere	Tulburări vizuale
Tulburări gastrointestinale		Dureri abdominale	vărsături, constipație, greață	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Reacții la nivelul locului de injectare (durere la nivelul locului de injectare, eritem la nivelul locului de injectare, inflamare la nivelul locului de injectare)	Stare de rău	
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate		Șoc anafilactic
Investigații diagnostice		Creștere în greutate		Creșterea tensiunii, Creșterea prolactinei
Tulburări metabolice și de nutriție			Obezitate	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Durere de gât	Mialgie
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee		Hipertensiune intracraniană idiopatică (pseudotumor cerebral) (vezi pct. 4.4)
Tulburări psihice			Modificarea dispoziției	Afectarea labilității, Depresie, Nervozitate
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Hemoragie vaginală (inclusiv hemoragie vaginală, sângerare de		Dureri la nivelul sânilor	

	întrerupere, hemoragie uterină, secreții vaginale, sângerare vaginală inclusiv pete)			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Epistaxis	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Acnee	Prurit, urticarie, erupție cutanată, acnee	edemul engioneurotic
Tulburări vasculare		Bufeuri		Hipertensiune

Sângerarea vaginală poate să apară în luna următoare primei injectări.

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

Agencia 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 LHRH natural (hormonul de eliberare a gonadotrofinelor).

Studii 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 PR 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 tesutului ectopic endometrial.

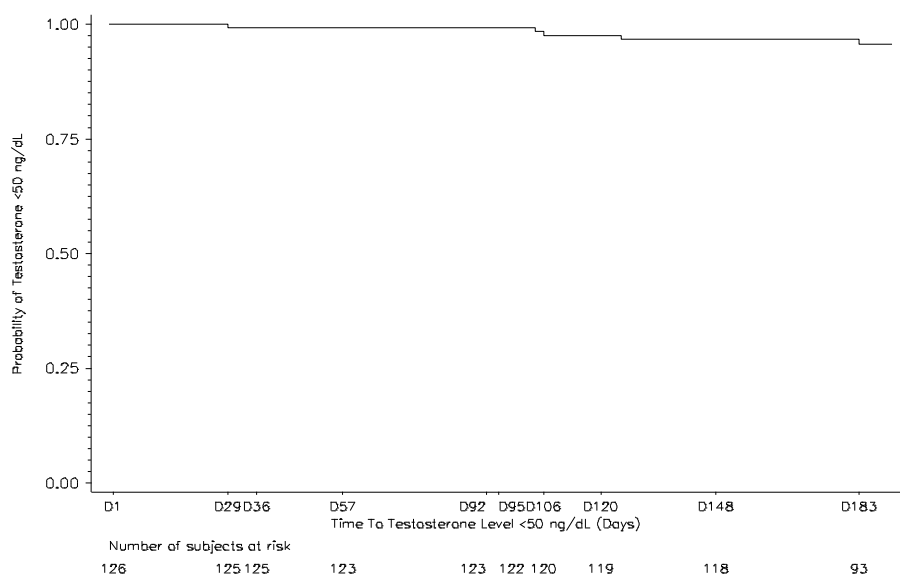
Carcinom de prostată

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).

La bărbați, administrarea subcutanată sau intramusculară a obținut rezultate similare (aproximativ 20 de zile pentru a atinge nivelul de castrare și castrare menținută în continuare 3 luni de la administrare).

Administrarea de Diphereline PR 11,25 mg la pacienții cu cancer de prostată în stadiu avansat sub formă de injecție subcutanată, pentru un total de 2 doze (6 luni) a dus atât la atingerea nivelurilor de castrare a testosteronului în prima lună cât și la intretinerea castrării în luna 6 . După patru săptămâni 97,6 % dintre subiecți au fost castrati (nivelul de testosteron < 50 ng / dL) (95 % IC: [93,2 ; 99,5]) și castrarea a fost menținută în luna a 6-a la 96,6% dintre subiecți (95% IC: [91,6 ; 99,1]) . Probabilitatea ca un subiect să fie castrat în prima lună de tratament și să rămână castrat la fiecare măsurare până la 6 luni a fost de 96% (95% IC [0,92, 0,99]) (a se vedea Figura 1) .

Figura 1 Grafic Kaplan - Meier pentru probabilitatea de testosteron < 50 ng / dL din Ziua 29 până în Ziua 183 după administrarea subcutanată



Diphereline PR 11.25 mg este eficient în realizarea supresiei de testosteron (vezi Tabelul 1) .

Tabelul 1 Nivelurile de testosteron seric după administrarea subcutanată

	Medie ± Deviație standard (ng/dl)
Valoare bazală	341.68 ±150.19

Luna 1	18.43 ± 16.75
Luna 3	10.69 ± 7.42
Luna 6	8.40 ± 5.98

În plus, a fost analizat procentul de subiecți cu un nivel de testosteron < 20 ng/dL. Din luna 2 până în luna 6, procentul de subiecți cu un nivel de testosteron seric < 20 ng/dL a fost de peste 90%. Probabilitatea de testosteron < 20 ng/dL în luna 6 fost de 90% (95 % IC : [0.85, 0.95]) în populația ITT. Nivelul de PSA mediane a scăzut semnificativ după prima administrare de triptorelină. Nivelul de PSA a fost redus cu 64,2% în luna 1 și cu 96,0 % în luna 6. Valorile PSA mediane au rămas în limite normale (0-4 ng / ml) din luna 2 până la sfârșitul studiului .

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 triptorelin este similară (risc relativ 1.28; 95.71% IC = [0,89; 1.84], p = 0,38 și p = 0,08, respectiv, pentru teste 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, precum și scăderea peak-ului LH și îmbunătățirea raportului înălțime vârstă/vârstă maturizare la nivel osos. Aceasta determină oprirea în dezvoltare sau chiar regresia semnelor de pubertate și o creștere a înălțimii prezise pentru vârsta adultă la copiii cu pubertate precoce de origine centrală.

Stimularea inițială gonadică poate provoca hemoragii genitale ușoare care necesită tratament cu medroxiprogesteron sau ciproteron acetat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După injecție intramusculară cu Diphereline PR la pacienții de ambele sexe, concentrația plasmatică maximă a triptorelinei este atinsă după aproximativ 3 ore. După o fază de scădere a concentrației, care

continuă în timpul primei luni, concentrațiile plasmatice ale triptorelinei rămân constante până la sfârșitul celei de a treia luni după injectare.

Proprietățile farmacocinetice după administrarea subcutanată de Decapeptyl 11,25 mg la bărbați sunt similare cu cele observate după injectarea intramusculară: peak-ul concentrației plasmatice de triptorelin este obținut rapid după administrare (T_{max} median a variat între 2,0 și 4,5 ore, indiferent de calea de administrare subcutanată sau intramusculară) și triptorelina este eliberată în mod continuu într-o perioadă de 91 de zile. La trei luni după administrarea subcutanată sau intramusculară, nivelele reziduale de triptorelin (C_{min}) au fost similare (0,062 ng / ml pentru calea subcutanată, 0,032-0,063 ng / ml pentru calea intramusculară).

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 medicamentul este completă în 120 zile.

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

Proprietățile farmacocinetice după injectarea subcutanată a Diphereline 11.25 mg la barbati sunt similare cu cele observate după injectarea intramusculară: vârful concentrației plasmatice de triptorelină este obținut rapid după administrarea (valoarea mediană a T_{max} a variat de la 2.0 la 4.5 h, indiferent de calea de administrare subcutanată sau intramusculară) și triptorelina este eliberată continuu în perioada de 91 de zile. Trei luni după subcutanată sau intramusculară, nivelurile reziduale de triptorelin (C_{min}) au fost similare (0,062 ng/ml pentru calea subcutanată, 0.032-0.063 ng/ml pentru calea intramusculară).

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 se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

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 trei 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.

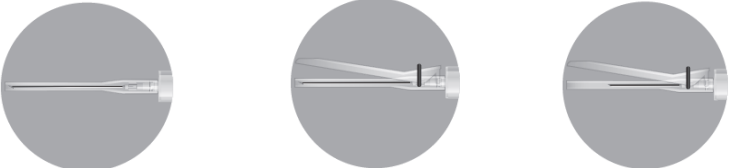


Suspensia injectabilă este pentru o singură utilizare. Orice suspensie neutilizată trebuie eliminată. Pulberea trebuie suspendată în 2 ml de soluție manitol. Folosind acul pentru reconstituire (fără sistem de siguranță), se trage în seringă întreaga cantitate de solvent de injectare furnizată și se transferă 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 folosit cel specific și suspensia trebuie injectată imediat.


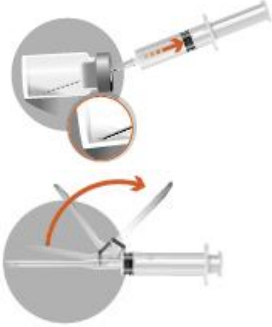

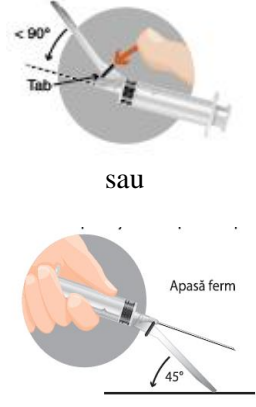
- acul de 38 mm lungime (20 G) cu dispozitiv de siguranță pentru injectare **intramusculară** în mușchiul gluteal (pentru pacienții tratați pentru cancerul de prostată, endometrioza sau pubertate precoce centrală)
- acul de 25 mm lungime (20 G) cu dispozitiv de siguranță pentru injectare **subcutanată** în abdomen sau coapsă (numai pentru pacienții tratați pentru prostata).

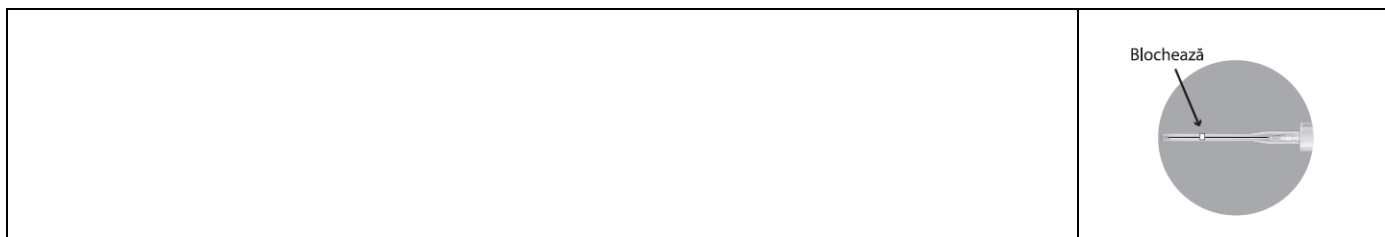
Dacă nu este administrată imediat după reconstituire suspensia trebuie aruncată. Vezi pct. 6.3.

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Citiți cu atenție înainte de injectare

<p>1 – PREGĂTIREA PACIENTULUI</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ pacientul trebuie așezat întins cu fața în jos, iar tegumentul din cadranul supero-extern al fesei dezinfectat. ○ pielea de la locul de injectare trebuie să fie dezinfectată în prealabil pentru că medicamentul trebuie să fie injectat imediat ce a fost reconstituit. Locul de injectare este: <ul style="list-style-type: none"> ○ pentru FEMEII și COPIII : fesă (administrare intramusculară) ○ DOAR pentru bărbați: fesă (administrare intramusculară) sau abdomen sau coapsă (administrare subcutanată) 	
<p>2 – PREGĂTIREA INECȚIEI</p> <p>În ambalajul produsului sunt furnizate trei ace, se vor utiliza DOAR DOUĂ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ac 1: un ac lung (38 mm lungime), fără dispozitiv de siguranță, care urmează să fie utilizat pentru reconstituire în toate cazurile • Ac 2: un ac lung (38 mm lungime), cu dispozitiv de siguranță, pentru a fi utilizat pentru injectare intramusculară (BĂRBAȚI, FEMEII, COPII) • Ac 3: un ac scurt (25 mm lungime) cu dispozitiv de siguranță, care urmează să fie utilizat pentru injectare subcutanată (DOAR BĂRBAȚI) <p>needle 1 - 38 mm needle 2 - 38 mm needle 3 - 25 mm</p>  <p>Prezența unor bule în partea superioară a pulberii este aspectul normal al produsului.</p>	
<p>2a</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Scoateți fiola ce conține solventul. Scuturați vârful fiolei astfel încât orice urmă de soluție să curgă înapoi în corpul principal al fiolei. ○ Înșurubați Acul 1 (fără dispozitiv de siguranță) pe seringă. Nu îndepărtați protecția acului încă. ○ Rupeți gâtul fiolei (la punctul de rupere), ○ Îndepărtați protecția Acului 1. Se introduce acul în fiolă și se trage tot solventul în seringă. Puneți deoparte seringă ce conține solventul. 	
<p>2b.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Scoateți flaconul care conține pulberea; Aduceți ușor orice pulbere care s-a acumulat în partea superioară a flaconului pentru a ajunge la partea de jos a flaconului ○ Scoateți capacul de plastic din partea de sus a flaconului. ○ 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"> ○ Trageți în sus acul 1 de mai sus de nivelul de lichid. Nu scoateți acul din flacon. Reconstituiți suspensia rotind ușor. Nu răsturnați flaconul ○ Asigurați-vă că agitați suficient de mult pentru a obține o suspensie omogenă și lăptoasă 	
<ul style="list-style-type: none"> ○ IMPORTANT: Verificați că nu există nici o pulbere nesuspendată în flacon (în cazul în care se constată prezența unor aglomerate, se rotește cu grijă până la omogenizarea completă) 	
<p>2d</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ În cazul în care suspensia este omogenă, trageți în jos acul și fără răsturnarea flaconului, aspirați toată suspensia. O cantitate mică va rămâne în flacon și trebuie aruncată. Un exces este inclus pentru a permite această pierdere. ○ Apucați sistemul de prindere colorat pentru a deconecta acul. Scoateți Acul 1, utilizat pentru reconstituirea de la seringă. Înșurubați la seringă acul corespunzător tipului de injectare: <ul style="list-style-type: none"> • Pentru injectare intramusculară, Acul 2 (ac lung cu dispozitiv de siguranță) sau • Pentru injectare subcutanată doar la bărbați, Acul 3 (ac scurt cu dispozitiv de siguranță). ○ Deplasați teaca de siguranță departe de ac și înspre corpul seringii. Teaca de siguranță rămâne în poziția setată. ○ Îndepărtați protecția acului. ○ Eliminați aerul din seringă și injectați imediat. 	
<p>3 – INECȚIA</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ○ FEMEI, COPII <ul style="list-style-type: none"> • cu Acul 2 (ac lung) se injectează intramuscular în mușchiul gluteal. ○ BĂRBAȚI <ul style="list-style-type: none"> • cu Acul 2 (ac lung) se injectează intramuscular în mușchiul gluteal sau • cu Acul 3 (ac scurt) se injectează subcutanat în abdomen sau în părțile laterale ale coapsei. Apucați pielea abdomenului sau a coapsei, ridicați țesutul subcutanat și introduceți acul la un unghi între 30 și 45 de grade. 	
<p>4 – DUPĂ UTILIZARE</p>	
<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 <ul style="list-style-type: none"> • Metoda A: împinge butonul cu degetul sau • Metoda B: împinge teaca acului pe o suprafață plană. ○ În ambele cazuri, apăsați în jos cu o mișcare rapidă și fermă până ce un click sonor distinct se aude. ○ Asigurați-vă vizual că acul este pe deplin angajat în dispozitivul de blocare. ○ Seringile și acele folosite, orice suspensie neutilizată sau alt material rezidual trebuie eliminate 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(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2081/2009/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - Iunie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024