

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diphereline 0,1 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon cu pulbere conține 0,1 mg triptorelină sub formă de acetat de triptorelină.

O fiolă cu solvent conține clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Excipienți cu efect cunoscut: clorură de sodiu 9 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere albă, compactă, friabilă.

Solvent: soluție limpede incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Diphereline 0,1 mg este indicat în tratamentul de atac al carcinomului de prostată, hormonodependent, în stadiu avansat cu metastaze (înaintea formei cu eliberare prelungită

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.

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).

4.2 Doze și mod de administrare

Diphereline 0,1 mg se administrează subcutanat, după dizolvarea pulberii cu ajutorul solventului. Soluția injectabilă se prepară prin adăugarea solventului peste pulberea din flacon. După ce se agită ușor, soluția trebuie administrată imediat. Soluția injectabilă nu trebuie amestecată cu alte medicamente. Soluția neutilizată se aruncă.

Carcinom de prostată

Doza zilnică recomandată este 0,1 mg triptorelină (un flacon cu pulbere pentru suspensie injectabilă Diphereline 0,1 mg, forma cu eliberare imediată, administrată subcutanat), timp de 7 zile, urmată de forma cu eliberare prelungită, administrată intramuscular în ziua a 8-a.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor. Sunt necesare aceleași precauții ca pentru adulți.

Infertilitate la femei

Protocol scurt:

Doza recomandată este de 0,1 mg triptorelină (un flacon cu pulbere pentru suspensie injectabilă Diphereline 0,1 mg) injectată subcutanat începând din a 2-a zi a ciclului menstrual (concomitent cu inițierea stimulării ovariene) până în ziua anterioară administrării hCG; se recomandă o durată medie a tratamentului de 10-12 zile.

Protocol lung:

Doza recomandată este de 0,1 mg triptorelină (un flacon cu pulbere pentru suspensie injectabilă Diphereline 0,1 mg) injectată subcutanat începând din a 2-a zi a ciclului menstrual. Asocierea cu gonadotropine trebuie efectuată după desensibilizarea glandei hipofize (concentrația plasmatică a estradiolului E2 < 50 pg/ml, în general, la 15 zile după injectare); tratamentul în asociere cu gonadotropină se continuă până în ziua anterioară celei stabilite pentru administrarea hCG.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la triptorelină, la alți analogi de GnRH sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcina și alăptarea

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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.

Au fost raportate modificări de dispoziție, inclusiv depresie. 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.

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).

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 (durere metastatică), care pot fi tratate simptomatice.

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. Din același motiv, trebuie acordată o atenție deosebită la începerea tratamentului la pacienții cu semne premonitorii de compresie a măduvei spinării.

După castrarea chirurgicală, triptorelina nu induce nicio scădere suplimentară a concentrațiilor plasmatiche 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 0.1 mg, să evalueze raportul beneficiu-risc, inclusiv potențialul de apariție a torsadelor varfurilor.

În plus, din datele epidemiologice, s-a observat că pacienții pot experimenta modificări metabolice (de exemplu, intoleranță la glucoză), sau un risc crescut de boli cardiovasculare în timpul terapiei cu privare de androgeni. Cu toate acestea, datele prospective nu au confirmat legătura dintre tratamentul cu analogi GnRH și o creștere a mortalității cardiovasculare. Pacienții cu risc ridicat pentru bolile cardiovasculare sau metabolice trebuie evaluați cu atenție înainte de inițierea tratamentului și trebuie monitorizați în mod adecvat pe perioada terapiei cu privare de androgeni.

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.

O creștere tranzitorie a fosfatazelor acide poate fi observată la începutul tratamentului.

Eficacitatea tratamentului poate fi monitorizată prin măsurarea nivelurilor serice de testosteron și antigen specific prostatic.

Infertilitate feminină

Trebuie să se confirme că pacienta nu este gravidă înainte de prescrierea de triptorelin 0,1 mg.

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.

La un număr mic de paciente predispușe, este posibil ca recrutarea foliculară, indusă de utilizarea analogilor GnRH și gonadotropine, să crească semnificativ, în special în cazul sindromului ovarelor polichistice.

Similar altor analogi GnRH, au existat rapoartări privind sindromul de hiperstimulare ovariană (SHSO) asociat cu utilizarea de triptorelină în asociere cu gonadotropine.

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

Precauții pentru utilizare

Ovulația indusă trebuie monitorizată sub supraveghere medicală riguroasă, cu controale biologice și clinice stricte și regulate: analiza estrogenului plasmatic și ultrasonografie (vezi pct. 4.8).

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

La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, triptorelina are un timp de înjumătățire terminal mediu de 7-8 ore, comparativ cu 3-5 ore la subiecții sănătoși. În ciuda acestei expuneri prelungite, triptorelina nu este de așteptat să fie prezentă în circulație în momentul transferului embrionului.

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 gonadotropine 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 0.1 mg cu medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT sau care sunt capabile să inducă torsade de ventricule, cum ar fi medicamentele antiaritmice de clasa IA (de ex.: chinidina, disopiramide) sau de clasa III (de ex.: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacină, 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 triptorelina să fie utilizată pentru tratamentul de fertilizare. Când triptorelina este utilizată în acest cadru, 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, 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 studii clinice

Populația adultă înrolată în studii clinice a inclus 127 de pacienți de sex masculin care sufereau de cancer de prostată și cărora li s-a administrat zilnic triptorelină cu eliberare imediată, timp de 3 luni și aproximativ 1000 de femei care erau incluse în protocoale de fertilizare *in vitro*. A fost de asemenea inclusă experiența suplimentară detaliată privind siguranța, acumulată în timpul studiilor clinice efectuate cu formulările de triptorelină pentru 1 lună și pentru 3 luni administrate la bărbați și femei.

Analiza globală a experienței privind siguranța raportată în timpul studiilor clinice a inclus reacții adverse farmacologice de clasă, precum rezultatul de hipogonadism hipogonadotrofic sau ocazional stimularea inițială hipofizo-gonadală.

Deoarece pacienții care suferă de cancer de prostată local avansat sau metastatic, dependent de hormoni, sunt în general vârstnici și au alte boli frecvent întâlnite la această populație în vârstă, mai mult de 90% dintre pacienții incluși în studiile clinice au raportat evenimente adverse și, adesea, cauzalitatea este dificil de evaluat.

Toleranță generală la bărbați (vezi Atenționări și precauții de utilizare)

După cum s-a observat în cazul altor terapii cu agonști GnRH sau după castrarea chirurgicală, cele mai frecvent observate evenimente adverse legate de tratamentul cu triptorelină în studiile clinice s-au datorat efectelor farmacologice așteptate. Aceste efecte au inclus pierderea libidoului și bufeurile.

Au fost raportate următoarele reacții adverse observate la formulările cu eliberare imediată sau prelungită, considerate ca cel puțin posibil legate de tratamentul cu triptorelină.

Tabelul 1 Populația masculină Tabelul RA

Aparate, sisteme și organe	RA legate de tratament				RA suplimentare, observate ulterior punerii pe piață
	RA foarte frecvente	RA frecvente	RA mai puțin frecvente	RA rare	
	($\geq 1 / 10$);	($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	$\geq 1/10000$ - $< 1/1000$	Frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			Trombocitoză		
Tulburări cardiace			Palpitații		Prelungirea intervalului QT* (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Tulburări acustice și vestibulare			Tinitus Vertij		
Tulburări endocrine					Apoplexie hipofizară*
Tulburări oculare			Deficiență de	Senzații	

Aparate, sisteme și organe	RA legate de tratament				RA suplimentare, observate ulterior punerii pe piață
	RA foarte frecvente	RA frecvente	RA mai puțin frecvente	RA rare	
	(≥ 1 / 10);	(≥1/100 și <1/10)	(≥1/1000 și <1/100)	≥1/10000 - <1/1000<	
			vedere	anormale la nivelul ochilor, tulburări vizuale	Frecvență necunoscută
Tulburări gastrointestinale		Senzație de gură uscată Greață	Dureri abdominale, constipație, diaree, vărsături	Distensie abdominală, disgeuzie, flatulență	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie,	Reacție la locul injectării (inclusiv eritem inflamator și durere), edeme	Letargie Edem periferic durere, frisoane paroxistice, Somnolență	Dureri toracice, distazie, sindrom prodromal gripal, pirexie	Stare de rău
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate		Reacții anafilactice	Șoc anafilactic
Infecții și infestări				Nazofaringită	
Investigații diagnostice		Creștere în greutate	Creșterea valorilor alanin aminotransferazei, creșterea valorilor aspartat aminotransferazei, creșterea valorilor creatininei plasmatică, creșterea tensiunii arteriale, creșterea valorilor ureei plasmatică, Creșterea gammaglutamil transferazei, scădere în greutate	Creșterea valorilor plasmatică ale fosfatazei alcaline,	
Tulburări metabolice și de			Anorexie, Diabet zaharat,		

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

* 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 și a durerii metastatice, care pot fi tratate simptomatic. Aceste simptome sunt tranzitorii și dispar de obicei în decurs de una până la două săptămâni.

Toleranța generală la femei (vezi Atenționări și precauții de utilizare)

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 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 cel puțin posibil legate de tratamentul cu triptorelină.

Frecvența reacțiilor adverse este clasificată după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$). (Tabelul 2).

Tabelul 2_Populația feminină Tabelul RA

Aparate, sisteme și organe	RA legate de tratament			RA suplimentare, observate ulterior punerii pe piață
	RA foarte frecvente ($\geq 1/10$);	RA frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	RA mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).	Frecvență necunoscută
Tulburări cardiace			Palpitații	
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij	

Tulburări endocrine				Apoplexie hipofizară***
Tulburări oculare			Xeroftalmie, Afectare a vederii	Tulburări vizuale
Tulburări gastrointestinale		Dureri abdominale, Disconfort abdominal Greață	Distensie abdominală, Sensație de gură uscată, Flatulență Ulcerație bucală, Vărsături	Diaree
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Reacție la locul injectării (inclusiv durere, umflare, eritem și inflamație) Edem periferic		Pirexie Stare de rău
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate		Șoc anafilactic
Investigații diagnostice		Creștere în greutate	Scădere în greutate	Creșterea 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 sânului	Tulburare a sânilor Dispareunie, Sângerare genitală (inclusiv sângerare vaginală, întreruperea sângerării) 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, Scurgeri vaginale	Amenoree
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Dispnee Epistaxis	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Acnee Hiperhidroză Seboree		Alopecie Xerodermie Hirsutism Onicoclază Prurit Erupție cutanată	Edem angioneurotic Urticarie
Tulburări vasculare	Bufeuri			Hipertensiune

* 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, pot fi exacerbate în timpul creșterii tranzitorii inițiale a concentrațiilor plasmatice de estradiol. Aceste simptome sunt tranzitorii. În luna următoare primei injecții este posibil să apară hemoragii vaginale inclusiv menoragie și metroragie.

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Dacă apare supradozaj, este indicat un 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).

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.

Această inhibare a secreției de gonadotropine este datorată unei reduceri a numărului de receptori hipofizari, ca răspuns la stimularea lor inițială.

La animale, datele din o serie de studii au evocat un alt mecanism de acțiune: un efect gonadic direct prin diminuarea sensibilității receptorilor periferici pentru GnRH.

Carcinom de prostată

Administrarea unei doze zilnice de triptorelină 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 (peste 7 zile) determină scaderea valorilor LH și FSH determinând concentrații plasmatice scăzute ale testosteronului și estradiolului asemănătoare celor observate după castrarea chirurgicală, în decurs de 2-3 săptămâni, valori ce se mențin pe toată durata administrării triptorelinei.

La începutul tratamentului se poate observa o creștere tranzitorie a fosfatazei acide.

Administrarea triptorelinei determină o ameliorare a simptomatologiei subiective și obiective.

Infertilitate la femei

Administrarea zilnică de Diphereline 0,1 mg induce o fază inițială de stimulare gonadotropă, cu secreție de estradiol, urmată de o fază de inhibare, cu suprimarea gonadotropinelor și estradiolului până la valori asemănătoare cu cele induse de ovariectomie. Tratamentul asigură inhibarea secreției maxime intercurrente de LH endogen, permițând o geneză foliculară mai bună, precum și o recrutare foliculară îmbunătățită.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La voluntarii sănătoși:

Triptorelina (0,1 mg) administrată subcutanat este rapid absorbită ($T_{max} = 0,63 \pm 0,26$ h pentru a atinge o concentrație plasmatică de vârf de $1,85 \pm 0,23$ ng/ml). Eliminarea se efectuează cu un timp de înjumătățire biologic de $7,6 \pm 1,6$ h, după o fază de distribuție de la 3 la 4 h.

Clearance-ul plasmatic total este: $161,7 \pm 28,6$ ml/min. Volumul de distribuție este 1562 ± 158 ml/kg

Pacienți cu carcinom de prostată

Dupa injectarea subcutanată a 0,1 mg triptorelină, C_{max} este $1,28 \pm 0,24$ ng/ml, T_{max} este de 1 oră, iar concentrația plasmatică minimă (C_{min}) este de $0,28 \pm 0,15$ ng/ml, care este atinsă în decurs de 24 de ore. Timpul de înjumătățire biologic este în medie de $11,7 \pm 3,4$ h și are variații interindividuale. Clearance-ul plasmatic (118 ± 32 ml/min) reflectă o încetinire a eliminării la acești pacienți, în timp ce volumul aparent de distribuție este $113,0 \pm 21,0$ l.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii de toxicitate la animale nu au demonstrat o toxicitate specifică. Efectele observate sunt legate de acțiunea farmacologică a triptorelinei și anume de inhibare a axei hipotalamo-hipofizo-gonadală.

Aceste simptome includ atrofia testiculară și a tractului genital, cu supresia spermatogenezei și micșorarea prostatei și au fost reversibile la întreruperea tratamentului.

Evaluarea carcinogenității într-un studiu cu o durată de doi ani, efectuat la șobolan, a evidențiat o incidență scăzută a modificărilor histologice benigne la nivelul părții anterioare, non-glandulare a stomacului. Au fost observate în grade variate de severitate eroziuni, ulcerații, necroză și fenomene inflamatorii. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestor rezultate. La șobolan, după administrarea repetată triptorelinei, creșterea incidenței adenoamelor hipofizare observată în studiile de toxicitate pare să fie un efect specific de speciei prin mecanisme mediate hormonal, întrucât adest effect nu a fost observat la șoareci și nici la om.

Nu a fost evidențiată nicio activitate mutagenă a triptorelinei pe baza studiilor standard privind potențialul mutagen.

Triptorelina nu este mutagenă in vitro sau in vivo. La șoareci, nu a fost demonstrat niciun efect oncogen în cazul administrării de triptorelină în doze de până la 6000 μg/kg după 18 luni de tratament. Un studiu de carcinogenitate cu durata de 23 de luni 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

Manitol

Solvent

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct.6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 7 flacoane din sticlă transparentă închise cu dop din cauciuc halobutlic și sigilate cu capsă din aluminiu, de capacitate 3 ml cu pulbere și 7 fiole din sticlă transparentă a 2 ml cu solvent pentru soluție injectabilă

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția injectabilă se prepară prin adăugarea solventului peste pulberea din flacon. După ce se agită ușor, soluția trebuie administrată imediat.

Soluția nefolosită se aruncă.

Datorită riscului tulburărilor cutanate, personalul sanitar trebuie să aibă grijă și să evite contactul medicamentului cu pielea sau epiteliul mucoaselor.

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

6776/2014/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - August 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2023