

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diphereline 22,5 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține pamoat de triptorelină, echivalentul a 22,5 mg triptorelină.

După reconstituire în 2 ml solvent, 1 ml de suspensie reconstituită conține 11,25 mg de triptorelină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Pulbere compactă de culoare albă până la aproape slab galben

Solvent: soluție limpede, incoloră

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Diphereline 22,5 mg este indicat în tratamentul cancerului de prostată hormono-dependent cu invazie locală sau metastatic.

Diphereline 22,5 mg este indicat în tratamentul, concomitent și ulterior radioterapiei, cancerului de prostată hormono-dependent cu invazie locală sau metastatic.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza recomandată de Diphereline 22,5 mg este 22,5 mg triptorelină (1 flacon) administrat la fiecare 6 luni (douăzeci și patru de săptămâni) printr-o singură injecție intramusculară.

În tratamentul concomitent și ulterior radioterapiei cancerului de prostată hormono-dependent cu invazie locală sau metastatic, datele clinice au arătat că radioterapia urmată de 3 ani de terapie privativă de androgeni este de preferat radioterapiei urmate de 6 luni de terapie de privativă de androgeni. Vezi pct. 5.1. Durata tratamentului în terapia privativă de androgeni în recomandările medicale pentru pacienții T3-T4 care au fost supuși radioterapiei este de 2-3 ani.

La pacienții cu cancer de prostata metastazat rezistent la castrare care nu au fost castrați chirurgical și au primit agoniști de GnRH, precum triptorelina, care sunt eligibili pentru tratamentul cu inhibitori ai biosintezei de androgeni, tratamentul cu un agonist GnRH trebuie continuat.

### *Copii și adolescenți*

Nu au fost stabilite siguranța administrării și eficiența Diphereline 22,5 mg la nou-născuți, sugari, copii și adolescenți și de aceea nu este indicată administrarea de Diphereline 22,5 mg la aceste categorii de populație.

### *Pacienții cu insuficiență renală sau hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

### Mod de administrare

Ca și în cazul altor medicamente administrate injectabil, locul de injectare trebuie să varieze periodic.

### *Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului*

Deoarece Diphereline 22,5 mg conține o suspensie de microgranule, trebuie strict evitată injectarea accidentală intravasculară.

Diphereline 22,5 mg trebuie administrat sub supravegherea medicului.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la triptorelină, GnRH, alți analogi agoniști de GnRH sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. (vezi și pct. 4.8).

Triptorelina este contraindicată în timpul sarcinii și alăptării (vezi pct. 4.6).

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Utilizarea agoniștilor 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. Este necesară o precauție specială la pacienții cu factori suplimentari de risc pentru osteoporoză (de exemplu, abuzul cronic de alcool, fumători, terapia pe termen lung cu medicamente care reduc densitatea minerală osoasă, de exemplu anticonvulsive sau corticoizi, istoric familial de osteoporoză, malnutriție).

Rareori, tratamentul cu agoniști GnRH poate pune în evidență prezența unui adenom pituitar celular gonadotrof anterior necunoscut. Acești pacienți pot prezenta apoplexie hipofizară caracterizată prin cefalee bruscă, vărsături, tulburări vizuale și oftalmoplegie.

Există un risc crescut de depresie incidentă (care poate fi severă) la pacienții supuși tratamentului cu agoniști GnRH, cum ar fi triptorelina. Pacienții trebuie să fie informați în mod corespunzător și tratați corespunzător, dacă apar simptome. Pacienții cu depresie cunoscută trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului.

O atenție specială este necesară la injectarea intramusculară în cazul pacienților cu tratament anticoagulant din cauza riscului potențial de a dezvolta hematoame la locul de injecție.

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

La început, ca și alți agoniști de GnRH, triptorelina determină creșterea tranzitorie a nivelului seric de testosteron. În consecință, în primele săptămâni de tratament, ocazional, poate apărea agravarea tranzitorie a semnelor și simptomelor cancerului de prostată. În timpul perioadei inițiale de tratament trebuie luată în considerare administrarea concomitentă a unui anti-androgen potrivit care să contracareze creșterea inițială a nivelului de testosteron seric și agravarea simptomelor clinice.

Un număr mic de pacienți poate experimenta o înrăutățire temporară a semnelor și simptomelor cancerului de prostată (exacerbare tumorală) și o creștere temporară a durerii determinată de cancer (durere metastatică), care poate fi tratată simptomatic.

Ca și în cazul altor agoniști GnRH, au fost observate cazuri izolate de compresie medulară sau de obstrucție uretrală. În cazul în care apar compresia măduvei spinării sau afectare renală, trebuie inițiat tratamentul standard al acestor complicații iar în cazurile extreme trebuie luată în considerare orhidectomia imediată (castrarea chirurgicală). Pe parcursul primelor săptămâni de tratament este indicată monitorizarea atentă, în special la pacienții care suferă de metastaze vertebrale, cu risc de compresie a măduvei spinării și la pacienții cu obstrucție de tract urinar.

După castrarea chirurgicală, triptorelina nu induce o scădere suplimentară a nivelului seric de testosteron. După ce nivelurile testosteronului caracteristice castrării au fost atinse până la sfârșitul primei luni, nivelurile serice de testosteron se mențin atât timp cât pacienților li se administrează injecția la fiecare 6 luni (douăzeci și patru de săptămâni).

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

Pe termen lung, privarea de androgeni fie prin orhidectomie bilaterală sau prin administrarea de analogi GnRH este asociată cu un risc crescut de pierdere de masă osoasă și poate duce la osteoporoză și risc crescut de fracturi osoase.

Terapia de privare de androgeni poate prelungi intervalul QT.

La pacienții cu antecedente de sau factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienții tratați cu medicamente administrate concomitent care pot prelungi intervalul QT (vezi pct 4.5) medicii trebuie să evalueze raportul risc/beneficiu, inclusiv potențialul de torsadă a vârfurilor, înainte de inițierea tratamentului cu Diphereline 22,5 mg.

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 **terapii 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 **terapii de deprivare**.

Administrarea de triptorelină în doze terapeutice are drept consecință supresarea axului hipofizaro- gonadic. De obicei, funcția normală este reluată la oprirea tratamentului. De aceea, testele diagnostice ale axului hipofizaro-gonadic realizate în timpul și după întreruperea tratamentului cu analogi de GnRH pot da rezultate false.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Când triptorelina este administrată concomitent cu medicamente care afectează secreția hipofizară de gonadotropine, trebuie manifestată precauție și se recomandă ca statusul hormonal al pacientului să fie supravegheat.

Deoarece tratamentul de privare de androgeni poate prelungi intervalul QT, utilizarea concomitentă a Diphereline 22,5 mg cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT sau medicamente capabile să inducă torsada vârfurilor, cum ar fi medicamentele antiaritmice de clasă IA (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau de clasă III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), **medicamente antiaritmice**, metadonă, moxifloxacină, antipsihotice, etc., trebuie evaluată cu atenție (vezi pct 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### **Sarcina**

Nu este indicată utilizarea Diphereline 22,5 mg la femei.

Studiile la animale au demonstrat efecte asupra parametrilor de reproducere (vezi pct. 5.3 Date preclinice de siguranță).

##### **Alăptarea**

Diphereline 22,5 mg nu este indicat la femeile care alăptează.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată datorită senzației de amețeală, somnolenței și tulburărilor vizuale apărute ca posibile reacții adverse la tratament sau datorate unor afecțiuni de bază, coexistente.

#### 4.8 Reacții adverse

Deoarece pacienții diagnosticați cu cancer de prostată hormono-dependent cu invazie locală sau cu metastaze sunt în general, în vârstă și au și alte afecțiuni întâlnite frecvent la această categorie de vârstă, mai mult de 90% din pacienții incluși în studiile clinice au raportat reacții adverse, cauzele acestora fiind adesea dificil de stabilit. Așa cum s-a observat și în cazul altor tratamente cu agonști de GnRH sau după castrare chirurgicală, cele mai frecvente reacții adverse observate legate de administrarea triptorelinei au fost datorate efectelor sale farmacologice așteptate. Aceste efecte au inclus scăderea libidoului.

Cu excepția reacțiilor imuno-alergice (rare) și a reacțiilor la locul de injectare (<5%), toate celelalte reacții adverse sunt cunoscute ca având legătură cu modificarea nivelului de testosteron.

Au fost raportate următoarele reacții adverse, considerate ca fiind cel puțin posibil legate de tratamentul cu triptorelină. Majoritatea acestor reacții sunt cunoscute ca având legătură cu castrarea biochimică sau chirurgicală.

Frecvența reacțiilor adverse este clasificată 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 ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

<b>Sistem Organ Clasă</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Raportate după punerea pe piață Frecvență necunoscută</b>
Tulburări hematologice și limfatic			Trombocitoză		
Tulburări cardiace			Palpitații		Prelungirea QT* (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Tulburări acustice și vestibulare			Tinitus Vertij		
Tulburări oculare			Deficiență vizuală	Senzație de corp străin în ochi Tulburări vizuale	
Tulburări gastrointestinale		Gură uscată Greață	Durere abdominală Constipație Diaree Vărsături	Distensie abdominală Gură uscată Disgeuzie Flatulență	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Eritem la locul de injectare, inflamație și	Letargie Edem periferic Durere Frisoane	Dureri toracice Distazie Boală de tip gripă Febră înaltă	Indispoziție

		durere Edem la locul de injectare	Somnolență		
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>		Hipersensibil itate		Reacție anafilactică	Șoc anafilactic
<i>Investigații diagnostice</i>		Creștere în greutate	Creșterea alanin- aminotransferazei Creșterea aspartat- aminotransferazei , Creșterea creatininei sanguine Creșterea tensiunii arteriale Creșterea uremiei Creșterea gama- glutamil transferazei Scădere în greutate	Creșterea fosfatazei alcaline serice	
<i>Tulburări endocrine</i>					Apoplexie hipofizară**
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>			Anorexie Diabet zaharat Gută Hiperlipidemie Creșterea apetitului		
<i>Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Dureri de spate	Durere musculoschel etală Dureri ale extremităților	Artralgii Dureri osoase Crampe musculare Slăbiciune musculară Mialgie	Imobilitate articulară Edem al articulațiilor Imobilitate musculoschele tală Osteoartrită	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Parestezie la membrele inferioare	Amețeală Cefalee	Parestezie	Afectarea memoriei	
<i>Tulburări psihice</i>	Scăderea libidoului	Pierderea libido-ului Depresie* Schimbări ale dispoziției*	Insomnie Iritabilitate	Stare de confuzie Activitate scăzută Stare euforică	Anxietate
<i>Tulburări renale și urinare</i>			Nicturie Retenție urinară		Incontinență urinară
<i>Tulburări ale aparaturii genitale și sânului</i>	Disfuncție erectilă (inclusiv eșecul ejaculării, tulburarea de ejaculare)	Dureri pelviene	Ginecomastie Durere toracică 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	Bulă Purpură	Edem angioneurotic
Tulburări vasculare	Bufeuri	Hipertensiune		Hipotensiune	

\*Această frecvență se bazează pe frecvențe comune și efecte de clasă pentru toți agoniștii GnRH

\*\*Raportat după administrarea inițială la pacienții cu adenom hipofizar

În prima săptămână de tratament, după prima injecție cu un preparat cu eliberare prelungită, triptorelina determină o creștere tranzitorie a nivelului circulant al testosteronului. Datorită acestei creșteri inițiale a nivelului de testosteron circulant, un mic procent de pacienți ( $\leq 5\%$ ) pot experimenta o agravare temporară a semnelor și simptomelor determinate de cancerul prostatic (exacerbare tumorală), de obicei manifestate prin creșterea simptomelor urinare ( $< 2\%$ ) și a durerii metastatice (5%), care pot fi tratate simptomatice. Aceste simptome sunt temporare și de obicei dispar în 1-2 săptămâni.

Au apărut și cazuri izolate de exacerbare a simptomelor bolii, fie obstrucție uretrală, fie compresie medulară prin metastază. De aceea, pacienții cu leziuni metastatice vertebrale și/sau cu obstrucție de tract urinar superior sau inferior trebuie supravegheați îndeaproape pe parcursul primelor săptămâni de tratament (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

Utilizarea agoniștilor de GnRH în tratamentul cancerului de prostată se poate asocia cu accentuarea pierderii de masă osoasă și poate determina osteoporoză și creșterea riscului de fractură osoasă. Această situație poate determina de asemenea realizarea unui diagnostic incorect de metastază osoasă.

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.

La pacienții care sunt în tratament cu analogi de GnRH a fost raportată creșterea numărului de limfocite. Această limfocitoză secundară are aparent legătură cu castrarea indusă de GnRH și pare să indice că hormonii gonadali sunt implicați în procesul de involuție tomică.

#### 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

Proprietățile farmaceutice ale Diphereline 22,5 mg și modul de administrare al acestui compus fac puțin probabilă administrarea accidentală sau supradozajul intenționat. Nu există experiență asupra supradozării la

om. Testele la animale sugerează că la doze mai mari de Diphereline 22,5 mg nu vor fi evidente alte efecte asupra concentrației de hormoni gonadici și asupra tractului reproductiv decât cele intenționate terapeutic.

În caz de supradozaj, tratamentul este simptomatic.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Hormoni și agenți înrudiți, analogi de hormon eliberator de gonadotropină, codul ATC: L02AE04

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Triptorelina, un agonist de GnRH, acționează ca un inhibitor potent al secreției de gonadotropină atunci când este administrat continuu, în doze terapeutice. La sexul masculin, studiile la animale și la oameni arată că după administrarea de triptorelină există o creștere inițială și tranzitorie a nivelului seric al hormonului luteinizant (LH), hormonului foliculostimulant (FSH) și a testosteronului.

Totuși, administrarea cronică și continuă de triptorelină are drept consecință scăderea secreției de LH și FSH și supresia steroidogenezei testiculare și ovariene. Reducerea nivelului de testosteron seric la valorile normale pentru pacienții cu castrare chirurgicală apare după aproximativ 2-4 săptămâni de la inițierea terapiei. Diphereline 22.5 mg este conceput pentru a asigura o doză de triptorelină de 22.5 mg pe o perioadă de 6 luni. Din momentul în care, la sfârșitul primei luni de tratament, este atins nivelul de testosteron caracteristic castrării, acest nivel seric de testosteron este menținut atât timp cât pacienții continuă tratamentul prin administrarea unei injecții la douăzeci și patru de săptămâni.

Aceasta are drept consecință atrofia accesorie a organelor sexuale. În general, aceste efecte sunt reversibile la întreruperea tratamentului cu acest medicament. Eficiența tratamentului poate fi monitorizată prin măsurarea nivelului seric de testosteron și a antigenului specific prostatic (PSA). Așa cum s-a arătat în timpul programului de studii clinice, mediana reducerii relative a PSA după 6 luni de tratament cu Diphereline 22,5 mg a fost de 97%.

La animale, administrarea de triptorelină a determinat inhibarea dezvoltării unor tumori prostatice hormonosensibile în modele experimentale.

Eficacitate și siguranță clinică

Administrarea de Diphereline 22,5 mg sub formă de injecții intramusculare la pacienții cu cancer de prostată în stadii avansate, într-o doză totală de 2 doze (12 luni) a condus atât la obținerea nivelelor de testosteron caracteristice castrării la 97,5% dintre pacienți după patru săptămâni dar și la menținerea nivelului de testosteron caracteristic castrării la 93,0% dintre pacienți din luna 2 până în luna 12 de tratament.

În cazul pacienților cu cancer de prostată local avansat, mai multe studii clinice randomizate pe termen lung oferă dovezi pentru beneficiul terapiei de deprivare androgenică (ADT) în combinație cu radioterapia (RT), comparativ cu RT fără tratament adjuvant (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico și colab, JAMA, 2008).

Într-un studiu clinic de fază III, randomizat (EORTC 22961), care a inclus 970 de pacienți cu cancer de prostată avansat local (T2c-T4, cu unii pacienți T1c până la T2b cu boală ganglionară regională patologică) din care 483 au fost alocați supresiei de androgen pe termen scurt (6 luni), în asociere cu radioterapia și 487 terapiei pe termen lung (3 ani), o analiză de non-inferioritate a comparat terapia pe termen scurt cu terapia pe termen lung concomitent cu și după tratamentul hormonal cu agoniști LHRH, în principal triptorelină (62,2%) sau goserelină (30,1%).

În general, mortalitatea totală la 5 ani, în grupurile "tratament hormonal pe termen scurt" și "tratament hormonal pe termen lung", a fost 19,0% și, respectiv 15,2%, cu un risc relativ de 1,42 (una superioară de 95.71%  $\hat{I} = 1,79$ ; sau două părți 95.71%  $\hat{I} = [1,09; 1,85]$ ,  $p = 0,65$  pentru non-inferioritate și  $p = 0,0082$  pentru testul post-hoc al diferenței între grupurile de tratament). Mortalitatea la 5 ani legată în mod specific de cancer de prostată în grupurile "tratament hormonal pe termen scurt" și "tratament hormonal pe termen lung", a fost de 4,78% și, respectiv 3,2%, cu un risc relativ de 1,71 (95%  $\hat{I} = [1.14-2.57]$ ,  $p = 0,002$ ).

Calitatea generală a vieții utilizând QLQ-C30 nu a diferit semnificativ între cele două grupuri ( $P=0,37$ ). Dovezile pentru indicarea cancerului de prostată localizat cu risc ridicat se bazează pe studiile publicate de radioterapie combinată cu analogi GnRH. Au fost analizate date clinice din cinci studii publicate (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10 și D'Amico și colab., JAMA, 2008), care toate demonstrează un beneficiu pentru combinația de GnRH analog cu radioterapie.

În studiile publicate nu a fost posibilă diferențierea clară a populațiilor de studiu respective pentru indicațiile cancer de prostată local avansat și cancer de prostată localizat cu risc ridicat.

Rezultatele de la acest studiu arată că radioterapia urmată de trei ani de terapie privativă de androgeni este de preferat radioterapiei urmate de 6 luni de terapie de privare de androgeni.

La pacienții cu cancer de prostată rezistent la castrare metastazat, studiile clinice au arătat beneficiul din adăugarea inhibitorilor biosintezei androgeni, cum ar fi acetatul de abirateron sau enzalutamidă la analogi GnRH, precum triptorelina.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După o singură injecție intramusculară de Diphereline 22,5 mg la pacienții cu cancer de prostată,  $t_{max}$  a fost 3 (2-12) ore și  $C_{max}$  (0-169 zile) a fost 40.0 (22,2-76,8) ng/ml. Triptorelina nu s-a acumulat pe parcursul celor 12 luni de tratament.

### Distribuție

Rezultatele investigațiilor farmacocinetice conduse la bărbații sănătoși indică că după administrarea în bolus intravenos, triptorelina se distribuie și este eliminată conform modelului cu 3 compartimente și timpii de înjumătățire corespunzători sunt aproximativ 6 minute, 45 de minute și 3 ore.

Volumul de distribuție în starea de echilibru a triptorelinei după administrarea intravenoasă a 0,5 mg triptorelină acetat este de aproximativ 30 l la bărbații voluntari sănătoși. Deoarece nu există evidențe că la concentrațiile relevante clinic, triptorelina se leagă de proteinele plasmaticе, nu sunt probabile interacțiunile cu medicamente care să implice dislocarea de pe situsurile de legare ale produsului.

### Metabolizare

Metaboliții triptorelinului nu au fost determinați la om. Oricum, datele de farmacocinetică la om sugerează că fragmentele C-terminale produse prin degradarea tisulară sunt fie complet degradate în țesuturi fie are loc degradarea lor completă rapidă plasmatică, sau sunt eliminate pe cale renală.

### Eliminare

Triptorelina este eliminată atât pe cale hepatică cât și renală. După administrarea intravenoasă a 0,5 mg triptorelină la voluntari bărbați sănătoși, 42% din doză a fost excretată în urină ca triptorelină intactă, procent care a crescut la 62% la subiecții cu afectare hepatică. Deoarece clearance-ul la creatinină ( $Cl_{creat}$ ) la voluntarii sănătoși a fost de 150 ml/min și doar de 90 ml/min la subiecții cu afectare hepatică, aceasta indică că ficatul este un loc major care intervine în eliminarea triptorelinei. La acești subiecți sănătoși, timpul de înjumătățire real final pentru triptorelină a fost de 2,8 ore și clearance-ul total de triptorelină a fost de 212 ml/min, ultimul fiind dependent de o combinație a eliminării hepatice și renale.

### Populații speciale:

După administrarea intravenoasă a 0,5 mg triptorelină subiecților cu insuficiență renală moderată ( $Cl_{creat}$  40 ml/min), triptorelina a prezentat un timp de înjumătățire de eliminare de 6,7 ore, 7,81 ore la subiecții cu insuficiență renală severă ( $Cl_{creat}$  8.9 ml/min) și 7,65 ore la pacienții cu afectare a funcției hepatice ( $Cl_{creat}$  89.9 ml/min).

Nu au fost studiate sistematic efectele vârstei și ale rasei asupra farmacocineticii triptorelinului. Oricum, datele de farmacocinetică obținute la voluntari bărbați sănătoși tineri cu vârsta între 20 și 22 de ani și cu un clearance crescut la creatinină (aproximativ 150ml/min) au arătat că triptorelina se elimină de două ori mai rapid la populația tânără. Aceasta are legătură cu faptul că clearance-ul la triptorelină se corelează cu clearance-ul total la creatinină, care este bine cunoscut că scade cu vârsta.



Datorită unui interval mare de siguranță a administrării de triptorelină și deoarece Diphereline 22,5 mg este un preparat cu eliberare prelungită, nu este recomandată ajustarea dozelor la pacienții cu afectare renală sau hepatică.

#### Relații farmacocinetice/farmacodinamice

Relațiile de farmacocinetică/farmacodinamică ale triptorelinei nu sunt ușor de evaluat din moment ce sunt non-liniare și nu sunt dependente de timp. Astfel, după administrarea acută la subiecți naivi, triptorelina induce o creștere a răspunsului de LH și FSH care este dependentă de doză.

Când este administrat ca preparat cu eliberare prelungită, în primele zile post doză, triptorelina stimulează secreția de LH și FSH și în consecință, secreția de testosteron. Așa cum reiese din diferite studii de bioechivalență, creșterea maximă a valorii de testosteron este obținută după aproximativ 4 zile cu un  $C_{max}$  echivalent care este independent de rata de eliberare a triptorelinului. Acest răspuns inițial nu se menține deși există expunerea permanentă la triptorelină și este urmată de o scădere progresivă și echivalentă a nivelului de testosteron. Și în acest caz, perioada de expunere la triptorelină poate varia destul de mult fără a avea efect asupra nivelului seric de testosteron.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Toxicitatea triptorelinului asupra organelor extragenitale este mică.

Efectele observate au avut legătură mai ales cu exacerbarea efectelor farmacologice ale triptorelinei.

În studiile de toxicitate cronică la dozele cu relevanță clinică, triptorelina induce modificări macro- și microscopice la nivelul organelor aparatului reproducător la șobolanii, câinii și maimuțele de sex masculin.

Acestea au fost considerate ca o reacție la supresarea funcției gonadale determinată de activitatea farmacologică a compusului. Modificările sunt parțial reversibile după recuperare. După administrarea subcutanată la șobolani, într-o doză de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , în zilele 6-15 de gestație, triptorelina nu a determinat niciun efect embriotoxic sau teratogenic și niciun alt efect asupra dezvoltării urmașilor (generația F1) sau asupra capacității lor de reproducere. La doza de 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , au fost observate o scădere a greutatei maternale și o creștere a numărului de resorbții.

Triptorelina nu este mutagenic *in vitro* sau *in vivo*. La șoareci, nu a fost demonstrat niciun efect oncogenic al triptorelinei la doze de până la 6000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  după 18 luni de tratament. Un studiu de carcinogenicitate cu o durată de 23 de luni realizat pe șobolani a arătat o incidență de aproape 100% a tumorilor hipofizare benigne la orice fel de doză, care au condus la moarte prematură. Creșterea incidenței tumorilor hipofizare la șobolani reprezintă un efect frecvent asociat tratamentului cu agoniști de GnRH.

Relevanța clinică nu este cunoscută.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Pulbere:

poli-(DL-lactidă co-glicolidă) 75/25 carboxil  
poli-(DL-lactidă co-glicolidă) 85/15 lauril ester  
manitol (E 421)  
carmeloză sodică cu viscozitate 25-50 mPa.s  
polisorbat 80

Solvent:

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

A se utiliza imediat după reconstituire.

#### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea medicamentului vezi pct. 6.3.

#### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon cu pulbere: flacon de 6 ml maro deschis transparent (sticlă tip I) cu dop din cauciuc bromobutilic și capsă din aluminiu cu capac de acoperire flip-off verde închis.

Fiolă cu solvent: fiolă transparentă, incoloră (sticlă tip I) care conține 2 ml de solvent steril pentru suspensie.

Cutie de :

1 flacon, 1 fiolă și 1 blister care conține 1 seringă pentru injectare și 2 ace pentru injectare

#### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Suspensia injectabilă trebuie reconstituită folosind o tehnică aseptică și numai cu fiola cu solventul pentru suspensie injectabilă.

Instrucțiunile de reconstituire prezentate aici și în prospect trebuie respectate cu strictețe.

Solventul trebuie tras în seringă utilizând acul de reconstituire (20 G, fără sistem de siguranță) și transferat în flaconul care conține pulberea. Suspensia trebuie reconstituită prin balansare ușoară a flaconului dintr-o parte în alta pentru suficient de mult timp, până când se formează o suspensie omogenă, lăptoasă. Nu răsturnați flaconul.

Este important să se verifice că nu există nici o pulbere rămasă nesuspendată în flacon. Suspensia obținută trebuie apoi trasă înapoi în seringă, fără a răsturna flaconul. Acul de reconstituire trebuie apoi schimbat și acul de injectare (20 G, cu sistem de siguranță) trebuie folosit pentru a administra produsul.

Deoarece produsul este o suspensie, injecția trebuie administrată imediat după reconstituire, pentru a preveni precipitarea.

Pentru o singură administrare.

Acele folosite, orice suspensie neutilizată sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale .

### 1 - PREGĂTIREA PACIENTULUI

Pregătiți pacientul dezinfectând tegumentul din cadranul supero-extern al fesei la locul injecției. Această operațiune trebuie realizată ca prim pas, deoarece după ce este reconstituit, medicamentul trebuie injectat imediat.

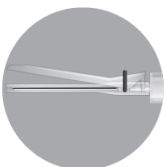
### 2 - PREGĂTIREA INJECȚIEI

Ambalajul conține 2 ace:

**Acul 1** : un ac 20G (38mm lungime) fără dispozitiv de protecție, pentru a fi folosit pentru reconstituire

**Acul 2** : un ac 20G (38mm lungime) cu dispozitiv de protecție pentru a fi folosit pentru injecție




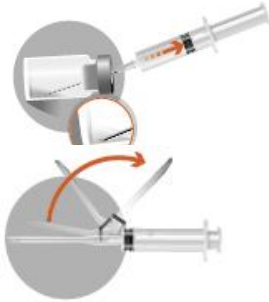
needle 2 - 38 mm



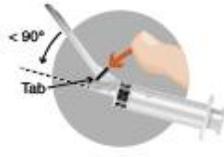

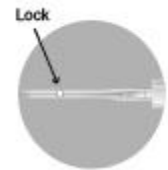
Prezența unor bule în partea superioară a pulberii reprezintă aspectul normal al produsului.

#### 2a

Scoateți fiola care conține solventul. Ciocniți ușor vârful fiolei astfel încât soluția din aceasta să curgă înapoi în corpul fiolei.

<p>Înșurubați acul 1 (fără dispozitivul de protecție) pe seringă. Nu îndepărtați încă protecția acului. Rupeți gâtul fiolei (la punctul de rupere). Îndepărtați protecția acului de la acul 1. Introduceți acul în fiolă și extrageți tot solvenul în seringă. Puneți deoparte seringa care conține solvenul.</p>	
<p><b>2b</b> Scoateți flaconul care conține pulberea. Ciocniți ușor pulberea care s-a acumulat în vârful flaconului astfel încât aceasta să curgă înapoi la baza flaconului. Îndepărtați capacul de plastic din vârful flaconului. Luați înapoi seringă care conține solvenul și inserați acul vertical prin capacul de cauciuc în flacon. Injectați solvenul încet, astfel încât acesta, dacă este posibil, se scurge și spală întreaga parte superioară a flaconului.</p>	
<p><b>2c</b> Trageți acul 1 deasupra nivelului lichidului. Nu îndepărtați acul din flacon. Reconstituiți suspensia agitând încet. Nu întoarceți flaconul cu partea de sus în jos. Asigurați-vă că ați agitat suficient pentru a obține o suspensie omogenă, lăptoasă. <b>Important: Asigurați-vă că nu există pulbere care nu se află în suspensie în flacon (dacă sunt prezente aglomerări de pulbere, continuați să agitați până când acestea dispar).</b></p>	
<p><b>2d</b> Când suspensia este omogenă, introduceți acul fără a răsturna flaconul și aspirați toată suspensia. O cantitate mică va rămâne în flacon și trebuie aruncată. O cantitate suplimentară (preaplin) este inclusă pentru a compensa pierderea.  Apucați capacul colorat pentru a desprinde acul. Îndepărtați acul 1 folosit pentru reconstituire de la seringă. Înșurubați la seringă acul 2. Îndepărtați teaca de siguranță de pe ac și către seringă. Teaca de siguranță rămâne în poziția în care ați pus-o. Îndepărtați protecția acului de pe ac. Scoateți aerul din seringă și injectați imediat.</p>	
<p><b>3 – INECȚIE INTRAMUSCULARĂ</b></p>	
<p>Pentru a evita precipitarea, injectați imediat în mușchiul gluteal având suprafața cutanată dezinfectată în prealabil.</p>	



<b>4 – DUPĂ UTILIZARE</b>	
<p>Activarea sistemului de siguranță folosind tehnica cu o singură mână, Notă: Păstrați degetul în spatele tab-ului tot timpul.</p> <p><b>Există două metode de a activa sistemul de siguranță.</b></p> <p>Metoda A : apăsați tab-ul înainte cu degetul sau</p> <p>Metoda B : apăsați teaca pe o suprafață plană</p> <p>În ambele cazuri apăsați în jos cu o mișcare fermă și rapidă până când se aude distinct un click. Confirmați vizual că acul este complet introdus în teacă.</p> <p>Acele folosite, suspensia neutilizată sau alte materiale reziduale trebuie aruncate în conformitate cu reglementările locale.</p>	 <p>&lt; 90° Tab</p> <p>sau</p>  <p>Press firmly 45°</p>  <p>Lock</p>

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma  
65 Quai Georges Gorse  
92 100 Boulogne Billancourt, Franța

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8689/2016/01

## 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2016

## 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2023

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