

UPUTSTVO ZA LEK

Diphereline[®], 0,1 mg/mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju triptorelin

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Diphereline i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Diphereline
3. Kako se primenjuje lek Diphereline
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Diphereline
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Diphereline i čemu je namenjen

Lek je analog prirodnom hormonu.

Lek se upotrebljava:

- Kod muškaraca: u terapiji karcinoma prostate sa metastazama
- Kod žena u terapiji pojedinih oblika neplodnosti. Ovaj lek se uglavnom kombinuje sa drugim hormonima (koji se zovu gonadotropini) u procesu veštačke oplodnje (I.V.F.E.T.)

2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Diphereline

Lek Diphereline ne smete primati ukoliko:

- ste alergični (hipersenzitivni) na triptorelin, gonadotropin oslobađajući hormon (GnRH), neki drugi GnRH analog ili bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6)
- ste trudni ili dojite

Ako imate bilo kakve sumnje, posavetujte se sa lekarom ili farmaceutom.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom ili farmaceutom pre nego što primite lek Diphereline 0,1 mg.

Obratite posebnu pažnju prilikom primene leka Diphereline 0,1 mg.

Prijavljeni su slučajevi depresije kod pacijenata na terapiji lekom Diphereline 0,1 mg, koji su kod nekih bili u težem obliku. Ukoliko ste na terapiji lekom Diphereline 0,1 mg i osetite se depresivno, obratite se Vašem lekaru.

Diphereline 0,1 mg može izazvati promenu raspoloženja.

Kod muškaraca

Na početku lečenja dolazi do povećanja koncentracije testosterona u organizmu, što može izazvati pogoršanje simptoma karcinoma. Ukoliko se to dogodi, obratite se lekaru. Lekar može da Vam propiše određene lekove (antiandrogene) kako bi se sprečilo pogoršanje simptoma.

Tokom prvih nedelja terapije, kao i kod drugih analoga GnRH, primećeni su pojedinačni slučajevi kompresije kičmene moždine ili blokade uretre (kroz koju prolazi mokraća). Ukoliko dođe do ovih komplikacija, lekar će vas pažljivo pratiti i dati odgovarajuću terapiju.

Nakon hirurške kastracije, triptorelin ne dovodi do daljeg smanjenja koncentracije testosterona u serumu i zbog toga ne treba koristiti lek nakon hirurške kastracije.

Dijagnostički testovi gonodne funkcije hipofize, sprovedeni u toku terapije ili nakon prekida terapije lekom Diphereline 0,1 mg mogu dati lažne rezultate.

Terapija lekom Diphereline 0,1 mg, kao i drugim agonistima GnRH, može dovesti do gubitka koštane mase, osteoporoze (stanje koje utiče na jačinu kostiju) i može povećati rizik od preloma kostiju, posebno kod alkoholičara, pušača, pacijenata u čijoj je porodici ranije zabeležena osteoporoza, pacijenata koji se loše hrane ili kod pacijenata koji uzimaju antikonvulzive (lekove protiv epilepsije ili grčeva) ili kortikosteroide. Obratite se lekaru ako bolujete od dijabetesa ili patite od srčanih problema.

Ukoliko imate srčane smetnje ili poremećaje krvnih sudova, uključujući probleme sa srčanim ritmom (aritmija), ili uzimate lekove za ova stanja, terapija lekom Diphereline može da poveća rizik od poremećaja srčanog ritma.

Terapija lekom Diphereline 0,1 mg može da otkrije prisustvo prethodno neutvrđenog uvećanja (benignog tumora) hipofize. Simptomi uključuju iznenadnu glavobolju, poremećaj vida i paralizu očiju.

Nedostatak testosterona može da izazove anemiju (smanjen broj crvenih krvnih zrnaca).

Kod žena

Terapija lekom Diphereline 0,1 mg, kao i drugim agonistima GnRH, može dovesti do gubitka koštane mase, osteoporoze (stanje koje utiče na jačinu kostiju) i može povećati rizik od preloma kostiju, posebno kod alkoholičara, pušača, pacijenata u čijoj je porodici ranije zabeležena osteoporoza, pacijenata koji se loše hrane ili kod pacijenata koji uzimaju antikonvulzive (lekove protiv epilepsije ili grčeva) ili kortikosteroide.

U toku lečenja steriliteta, gonadotropini u kombinaciji sa proizvodom mogu indukovati uvećanje veličine jajnika ili hiperstimulaciju jajnika, što može izazvati bolove u stomaku i/ili karličnom delu i poteškoće pri disanju. Odmah obavestite lekara ako se ovi simptomi jave.

Pacijenti koji primaju ovu terapiju treba da budu pod stalnim nadzorom lekara sa strogim i redovnim biološkim, kliničkim i radiološkim kontrolama.

Ako imate bilo kakve sumnje, posavetujte se sa lekarom ili farmaceutom.

Drugi lekovi i Diphereline

Da bi se izbegle interakcije između nekoliko lekova, obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Kod muškaraca:

Diphereline može da utiče na dejstvo nekih lekova koji se koriste u terapiji poremećaja srčanog ritma (npr. hinidin, prokainamid, amjodaron i sotalol) ili može da poveća rizik od poremećaja srčanog ritma kada se istovremeno primenjuje sa drugim lekovima (npr. metadon koji se koristi za ublažavanje bola i detoksikaciju kod zavisnosti, antibiotik moksifloksacin, antipsihotici koji se koriste za mentalne bolesti).

Primena leka Diphereline sa hranom, pićima i alkoholom

Nije primenljivo.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ovaj lek ne treba upotrebljavati tokom trudnoće ili dojenja.

Nemojte uzimati Diphereline 0,1 mg ukoliko planirate trudnoću (izuzev u slučaju kada je Diphereline korišćen u terapiji steriliteta).

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što uzmete ovaj lek.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Možda ćete osetiti vrtoglavicu, umor ili imati probleme sa vidom, kao što je zamagljeni vid.

Ovo su mogući neželjeni efekti terapije, ili vode poreklo od osnovne bolesti.

Ako se javi bilo koji od navedenih neželjenih efekata, ne smete da upravljate vozilima i rukujete mašinama.

Lek Diphereline sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po bočici. Ovaj lek je praktično "bez natrijuma" i može se koristiti kod dijeta sa niskim sadržajem natrijuma.

3. Kako se primenjuje lek Diphereline

Uvek primenjujte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar ili farmaceut. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

Doziranje

Primenjuje se jedna potkožna injekcija svakog dana.

Trajanje terapije lekar podešava individualno prema svakom pacijentu.

Terapija se mora sprovoditi redovno, onako kako je lekar propisao.

Ne prekidajte terapiju pre nego što se prvo konsultujete sa lekarom.

Način primene

Subkutana upotreba.

Prašak rekonstituisati u rastvaraču, koji se nalazi u pakovanju leka, neposredno pre davanja injekcije. Dobijeni rastvor ne treba mešati sa drugim lekovima.

Učestalost primene

Vašu terapiju treba da primete redovno, onako kako Vam je lekar propisao.

Trajanje terapije

Pratite uputstva koja Vam je dao Vaš lekar.

Ako ste primili više leka Diphereline nego što treba

Ukoliko ste primili veću dozu leka Diphereline nego što bi trebalo, odmah razgovarajte sa Vašim lekarom ili farmaceutom!

Ako ste zaboravili da primite lek Diphereline

Ne uzimajte duplu dozu da bi nadoknadili propuštenu dozu.

Ako naglo prestanete da primete lek Diphereline

Nije primenljivo.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

U retkim slučajevima, zabeležene su ozbiljne alergijske reakcije. Odmah se obratite lekaru ako se pojave simptomi kao što su problemi pri gutanju ili disanju, oticanje usana, lica, grla ili jezika, osip.

Produžena upotreba ovog leka kod odraslih može dovesti do smanjenja koštane mase.

Terapija lekom Diphereline 0,1 mg može da otkrije prisustvo prethodno neutvrđenog uvećanja (benignog tumora) hipofize. Simptomi uključuju iznenadnu glavobolju, povraćanje, poremećaj vida i paralizu očiju.

Kod pacijenata koji su na terapiji lekom Diphereline 0,1 mg, kao i drugim agonistima GnRH, može se ustanoviti povećanje broja belih krvnih zrnaca.

Kod muškaraca

Većina neželjenih dejstava je očekivana usled promena koncentracije testosterona u organizmu. Ovi efekti uključuju natečenost, impotenciju i smanjen libido (javljaju se kod 1 do 10 pacijenata od 100).

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- smanjen libido
- osećaj utrnulosti i bockanja u nogama
- naleti vrućine
- prekomerno znojenje
- bol u leđima
- impotencija
- slabost

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- alergijske reakcije
- depresija, promene raspoloženja, gubitak libida

- vrtoglavica, glavobolja
- visok krvni pritisak
- suvoća usta, mučnina
- bol u kostima i mišićima, bol u rukama/nogama
- bol u donjim delovima stomaka
- reakcije na mestu primene injekcije (crvenilo, zapaljenje i bol), edem (nagomilavanje tečnosti u tkivima)
- povećanje telesne mase
- smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca (anemija)

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- povećan broj krvnih pločica
- gubitak apetita, dijabetes, giht (bol i oticanje zglobova, obično nožnog palca), prekomerni lipidi u krvi, povećanje apetita
- nemogućnost spavanja, iritabilnost
- peckanje ili utrnulost
- poremećaj vida
- zujanje u ušima, vertigo
- osećaj lupanja srca
- teškoće pri disanju, krvarenje iz nosa
- akne, gubitak kose, crvenilo kože, svrab, osip
- bol u stomaku, opstipacija (zatvor), dijareja (proliv), povraćanje
- bol u zglobovima i kostima, grčevi u mišićima, slabost i bolovi mišića
- noćno mokrenje, problemi pri mokrenju
- uvećanje dojki kod muškaraca, bolovi u dojkama, smanjenje veličine testisa, bol u testisima
- pospanost, oticanje zglobova stopala i prstiju, drhtavica
- uticaj na rezultate ispitivanja krvi (uključujući ispitivanja povećanja funkcije jetre), povišen krvni pritisak, gubitak telesne mase

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- zapaljenje nosa/grla
- osećaj konfuzije, smanjena aktivnost, osećaj ushićenosti i sreće
- gubitak pamćenja
- poremećaj oka, poremećaj vida
- smanjen krvni pritisak
- kratak dah pri ravnom ležanju
- osećaj sitosti u stomaku, poremećaj čula ukusa, nadimanje
- plikovi, crvene i ljubičaste fleke na koži
- krutost zglobova, oticanje zglobova, mišićno-skeletna ukočenost, osteoartritis
- bol u grudima, teškoće pri stajanju, simptomi slični gripu, groznica

Nepoznata učestalost: ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka

- alergijske reakcije (ozbiljne alergijske reakcije koje izazivaju oticanje lica, jezika i vrata, vrtoglavicu ili teškoće pri disanju (Quincke-ov edem, anafilaktički šok)
- anksioznost
- nemogućnost zadržavanja urina
- opšta nelagodnost
- urtikarija
- promene EKG-a (produženje QT intervala).

Kod pacijenata koji su na terapiji lekom Diphereline 0,1 mg, kao i drugim GnRH agonistima, može se ustanoviti povećanje broja belih krvnih zrnaca.

Kod žena

Mnogi neželjeni efekti su očekivani usled promene nivoa estrogena u Vašem telu.

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek) su: nemogućnost spavanja, promene raspoloženja, smanjen libido, glavobolja, naleti vrućine, akne, prekomerno znojenje, masna koža, poremećaji dojki, bol u toku ili nakon seksualnog odnosa, genitalno krvarenje, sindrom hiperstimulacije ovarijuma (sa porastom veličine jajnika i zadržavanjem tečnosti), porast veličine jajnika, bol u karlici, suvoća vagine, slabost.

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek) su: alergijske reakcije, depresija (pri dugotrajnoj primeni), nervoza, vrtoglavica, povećanje telesne mase, mučnina, bol ili nelagodnost u stomaku, bol u zglobovima, grčevi u mišićima, bol u rukama i nogama, reakcije na mestu primene injekcije (uključujući bol, otok, crvenilo zapaljenje), oticanje zglobova, stopala i prstiju.

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek) su: smanjen apetit, zadržavanje vode, promene raspoloženja, anksioznost, depresija (pri kratkotrajnoj primeni), dezorijentacija, poremećaj čula ukusa, privremeni gubitak svesti, gubitak pamćenja, nedostatak koncentracije, peckanje ili utrnulost, nevoljni pokreti mišića, suvoća oka, zamagljen vid, vertigo, osećaj lupanja srca, teškoće pri disanju, krvarenje iz nosa, osećaj sitosti u stomaku, proliv, nadimanje, suvoća usta, ulkusi usta, povraćanje, gubitak kose, suva koža, prekomerna maljavost, lomljivost noktiju, svrab, osip na koži, bol u leđima, bol u mišićima, krvarenje nakon seksualnog odnosa, prolaps, bolne menstruacije, neregularni menstrualni ciklusi, obilni menstrualni ciklusi, male ciste (oticanje) jajnika koje može da izazove bol, vaginalni sekret, smanjenje telesne mase.

Neželjena dejstva nakon stavljanja leka u promet (njihova učestalost ne može biti procenjena iz dostupnih podataka) su: ozbiljne alergijske reakcije koje izazivaju oticanje lica, jezika i vrata, vrtoglavicu ili teškoće pri disanju (Quincke-ov edem, anafilaktički šok), konfuzija, poremećaj vida, povišen krvni pritisak, urtikarija, slabost mišića, odsustvo menstrualnih ciklusa, groznica, opšta nelagodnost, uticaj na rezultate ispitivanja krvi (uključujući ispitivanja povećanja funkcije jetre).

U terapiji neplodnosti, kombinacija ovog leka sa gonadotropinima može da dovede do uvećanja jajnika ili sindroma hiperstimulacije ovarijuma, bola u karlici i/ili stomaku ili kratkog daha. Ukoliko se jave ovakvi simptomi, odmah se obratite lekaru.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Diphereline

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Diphereline posle isteka roka upotrebe naznačenog na kutiji, nakon „Važi do:“. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Upotrebite odmah nakon rekonstitucije.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Diphereline

Aktivna supstanca: jedna bočica leka sadrži 0,1 mg triptorelina (u obliku triptorelin-acetata).

Pomoćne supstance: prašak za rastvor za injekciju: manitol; rastvarač: natrijum-hlorid, voda za injekcije.

Kako izgleda lek Diphereline i sadržaj pakovanja

Prašak skoro bele boje u obliku rastresitog taloga. Rastvarač je bistar, bezbojan rastvor.

Unutrašnje pakovanje:

Bočica sa praškom je od providnog stakla tip I zatvorena čepom od halogenobutil elastomera, aluminijumskom kapicom i polipropilenskim poklopcem.

Ampula sa sa 1 mL rastvarača je od providnog stakla tipa I.

Spoljašnje pakovanje:

Jedna kutija koja sadrži 7 staklenih bočica sa praškom za rastvor za injekciju i 7 staklenih ampula sa rastvaračem.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

PharmaSwiss d.o.o.

Batajnički drum 5A

Beograd

Proizvođači:

IPSEN PHARMA BIOTECH

Parc d'Activites du Plateau de Signes

83870 Signes, Francuska

i

PharmaSwiss d.o.o.

Batajnički drum 5A

Beograd

Napomena: Štampano Uputstvo za lek u konkretnom pakovanju leka mora jasno da označi onog proizvođača koji je odgovoran za puštanje u promet upravo te serije leka, tj. da navede samo tog proizvođača, a ostale da izostavi.

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

April 2019.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može izdavati i na lekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poleđini lekarskog recepta.

Broj i datum dozvole:

515-01-01693-18-001 od 08.04.2019.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Karcinom prostate sa metastazama (terapija napada, pre upotrebe oblika sa produženim oslobađanjem) Povoljan efekat terapije je češći i više izražen ukoliko pacijent prethodno nije primao ni jednu drugu hormonsku terapiju.

Neplodnost kod žena

Dopunska terapija u kombinaciji sa gonadotropinima (hMG, FSH, hCG) radi izazivanja ovulacije u procesu *in vitro* oplodnje i embriotransfera (I.V.F.E.T).

Doziranje i način primene

Karcinom prostate

Jedna dnevno subkutana injekcija leka Diphereline 0,1 mg od prvog do sedmog dana, pre prelaska na oblik sa produženim oslobađanjem.

Neplodnost kod žena: u kombinaciji sa gonadotropinima.

Jedna subkutana injekcija dnevno od drugog dana ciklusa (u isto vreme kada počinje stimulacija ovarijuma) do jednog dana pre datuma određenog za indukciju, tj. u proseku 10 do 12 dana u svakom pokušaju.

Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, GnRH, njegove analoge ili bilo koji od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*.

Trudnoća i dojenje.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upotreba agonista GnRH može izazvati smanjenje mineralne gustine kostiju. Kod pripadnika muškog pola, preliminarni podaci ukazuju da primena bisfosfonata u kombinaciji sa agonistima GnRH može smanjiti mineralnu gustinu kostiju. Neophodan je poseban oprez kod pacijenata koji imaju dodatne faktore rizika za osteoporozu (npr. hronični alkoholizam, pušenje, dugotrajna terapija lekovima koji smanjuju mineralnu gustinu kostiju, npr. antikonvulzivi i kortikosteroidi, osteoporozu u porodičnoj istoriji, malnutricija npr. anorexia nervosa).

Pre početka terapije lekom Diphereline 0,1 mg treba potvrditi da pacijentkinja nije trudna.

Retko, terapija agonistima GnRH može da otkrije prisustvo prethodno neutvrđenog adenoma gonadotropnih ćelija hipofize. Apopleksija hipofize se karakteriše iznenadnom glavoboljom, povraćanjem, oštećenjem vida i oftalmoplegijom.

Postoji povećan rizik od pojave depresije (koja može biti teškog oblika) kod pacijenata koji su na terapiji agonistima GnRH, kao što je triptorelin. Ukoliko se javi simptomi depresije, pacijenti moraju na vreme biti obavešteni i lečeni odgovarajućom terapijom. Pacijenti kojima je ranije ustanovljena depresija moraju biti pod posebnim nadzorom u toku terapije.

Diphereline 0,1 mg sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, odnosno, praktično je "bez natrijuma".

Karcinom prostate

Na početku lečenja, triptorelin, kao i drugi agonisti GnRH, dovodi do prolaznog povećanja koncentracije testosterona u serumu. Stoga, u pojedinačnim slučajevima može doći do prolaznog pogoršanja znakova i simptoma karcinoma prostate tokom prvih nedelja terapije. Tokom početne faze terapije, treba razmotriti primenu odgovarajućeg antiandrogena u cilju suzbijanja inicijalnog porasta koncentracije testosterona u serumu i pogoršanja kliničkih simptoma.

Kod malog broja pacijenata može doći do pogoršanja simptoma koji prate tumor i trenutnog pojačanja bola izazvanog karcinomom (metastatskog bola), koji se leči simptomatski.

Kao i kod drugih agonista GnRH, primećeni su pojedinačni slučajevi kompresije kičmene moždine ili opstrukcije uretre. Ukoliko dođe do razvoja kompresije kičmene moždine ili oštećenja bubrega, treba započeti standardno lečenje ovih komplikacija, a u ekstremnim slučajevima razmotriti hitnu hiruršku kastraciju.

Tokom prvih nedelja terapije potrebno je pažljivo praćenje, posebno pacijenata sa vertebralnim metastazama, pacijenata sa rizikom od razvoja kompresije kičmene moždine i pacijenata sa opstrukcijom urinarnog trakta.

Iz istih razloga, poseban oprez je neophodan pri započinjanju terapije kod pacijenata sa znacima koji mogu najaviti kompresiju kičmene moždine.

Nakon hirurške kastracije, triptorelin ne dovodi do daljeg smanjenja koncentracije testosterona u serumu.

Dugotrajni nedostatak androgena, bilo usled obostrane orhiektomije ili primene analoga GnRH, povezan je sa povećanim rizikom od smanjenja mineralne gustine kostiju i može dovesti do osteoporoze i povećanog rizika od preloma kostiju.

Terapija koja dovodi do nedostatka androgena može da izazove produženje QT intervala. Kod pacijenata sa anamnezom ili faktorima rizika za produženje QT intervala i kod pacijenata koji istovremeno primenjuju lekove koji mogu izazvati produženje QT intervala (videti odeljak **Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**), trebalo bi da lekari procene odnos koristi i rizika, uključujući mogućnost za Torsade de pointes, pre započinjanja terapije lekom Diphereline.

Prema epidemiološkim podacima, primećeno je da tokom terapije koja dovodi do nedostatka androgena kod pacijenata može doći do promena metabolizma (npr. netolerancije glukoze), ili povećanog rizika od kardiovaskularnih bolesti. Međutim, očekivani podaci ne potvrđuju vezu između terapije GnRH analoga i povećanja kardiovaskularne smrtnosti. Pacijente sa visokim rizikom od metaboličkih ili kardiovaskularnih oboljenja treba pažljivo proceniti pre početka lečenja i adekvatno pratiti tokom terapije koja dovodi do nedostatka androgena.

Usled nedostatka androgena, terapija analogima GnRH može da poveća rizik od anemije. Ovaj rizik treba proceniti kod pacijenata koji primenjuju ovaj lek i adekvatno ih pratiti.

Primena triptorelina u terapijskim dozama dovodi do supresije gonadalnog sistema hipofize. Normalna funkcija se obično ponovo uspostavlja nakon prekida terapije. Stoga, dijagnostički testovi gonadalne funkcije hipofize sprovedeni tokom terapije i nakon prekida terapije analogima GnRH, mogu biti nepouzdana.

Prolazno povećanje kiselih fosfataza može biti primećeno na početku terapije.

Korisno je da se periodično proverí koncentracija testosterona u krvi nekom preciznom metodom, jer ne smeju biti veći od 1 ng/mL..

Neplodnost kod žena

Upozorenje

Pre propisivanja leka Diphereline 0,1 mg, neophodno je sa sigurnošću utvrditi da pacijentkinja nije trudna.

Upotreba agonista GnRH će verovatno smanjiti koštanu gustinu za prosečno 1 % mesečno, tokom perioda lečenja od 6 meseci. Svako smanjenje koštane gustine od 10 %, 2 do 3 puta povećava rizik od preloma.

Kod većine žena, trenutno dostupni podaci nagoveštavaju da se oporavak od gubitka koštane mase dolazi nakon prestanka terapije.

Nisu dostupni specifični podaci za pacijente sa ustanovljenom osteoporozom ili sa faktorima rizika za osteoporozu (npr. hronični alkoholizam, pušenje, dugotrajna terapija lekovima koji smanjuju mineralnu gustinu kostiju, npr. antikonvulzivi i kortikosteroidi, osteoporoza u porodičnoj istoriji, malnutricija, npr. anorexia nervosa). Pošto se smatra da smanjenje mineralne koštane gustine može više naškoditi ovim pacijentima, terapiju lekom Diphereline 0,1 mg treba razmotriti posebno za svakog pacijenta. Ovoj terapiji treba pristupiti ako korist nadmašuje rizik nakon pažljive procene. Treba razmotriti i dodatne mere, sa ciljem da se zaustavi gubitak mineralne koštane gustine.

Broj folikula koji su stimulisani injekcijom triptorelina u kombinaciji sa gonadotropinima može se znatno povećati kod nekih pacijentkinja sa predispozicijom i naročito u slučajevima policistične bolesti ovarijuma.

Kao i kod drugih analoga GnRH, prijavljeni su slučajevi sindroma hiperstimulacije ovarijuma od kojih su neki povezani sa upotrebom triptorelina u kombinaciji sa gonadotropinima.

Odgovor ovarijuma na kombinaciju istih doza triptorelina sa gonadotropinima može se razlikovati od jedne do druge pacijentkinje, a u pojedinim slučajevima i od jednog do drugog ciklusa kod iste pacijentkinje.

Mere predostrožnosti

Indukcija ovulacije mora biti pod strogim nadzorom lekara sa striktnim i redovnim biološkim i kliničkim kontrolama: nivoa estrogena i ultrasonografijom (videti odeljak **Neželjena dejstva**).

Ako je reakcija ovarijuma preterana, preporučuje se prekid ciklusa stimulacije injekcijama gonadotropina.

Kod pacijenata sa oštećenjem bubrega ili jetre, srednje terminalno poluvreme eliminacije je 7-8 sati u odnosu na poluvreme eliminacije kod zdravih pojedinaca koje iznosi 3-5 sati. Uprkos produženoj izloženosti leku, ne očekuje se da se triptorelin nađe u cirkulaciji u vreme transfera embriona.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kada se triptorelin koristi u kombinaciji sa lekovima koji utiču na sekreciju pituitarnih gonadotropina, neophodan je poseban oprez i preporučuje se nadzor stalnim određivanjem hormonskog statusa.

S obzirom da terapija koja dovodi do nedostatka androgena može da izazove produženje OT intervala, neophodna je pažljiva procena istovremene primene leka Diphereline sa lekovima za koje je poznato da produžavaju QT interval ili lekovima koji mogu da izazovu *Torsade de pointes*, kao što su antiaritmici klase IA (npr. hinidin, dizopiramid) ili klase III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici i drugi lekovi (vidite odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Pre početka terapije lekom Diphereline 0,1 mg, neophodno je potvrditi da pacijentkinja nije trudna.

Triptorelin ne treba koristiti u toku trudnoće zato što je istovremena primena GnRH agonista povezana sa teorijskim rizikom za prekid trudnoće ili pojavu abnormalnosti fetusa. Pre terapije, trebalo bi potencijalno fertile žene pažljivo pregledati, kako bi se isključila trudnoća. Treba koristiti nehormonalne metode kontracepcije tokom terapije dok se menstruacija ne nastavi.

Kada se triptorelin koristi u ove svrhe, nema kliničkih dokaza koji bi predložili uzročnu povezanost između triptorelina i bilo koje posledične abnormalnosti razvoja oocita ili toka ili ishoda trudnoće.

Međutim, neophodne su dalje studije koje bi potvrdile posledice izloženosti u toku trudnoće.

Dojenje

Triptorelin ne treba upotrebljavati tokom dojenja.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama može biti umanjena zbog vrtoglavice, pospanosti i vizuelnih smetnji, koji su mogući neželjeni efekti terapije, ili vode poreklo od osnovne bolesti.

Neželjena dejstva

Opšta podnošljivost kod muškaraca (videti odeljak **Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)**

S obzirom da su pacijenti sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim, hormon-zavisnim karcinomom prostate uopšteno stariji i imaju druga pridružena oboljenja koja se učestalo javljaju u ovoj populaciji, više od 90 % pacijenata uključenih u kliničke studije je prijavilo neželjene događaje, pri čemu je teško proceniti uzročno-posledičnu povezanost. Kao i kod drugih terapija agonistima GnRH ili nakon hirurške kastracije, najčešći neželjeni događaji povezani sa terapijom triptorelinom su se javljali zbog očekivanih farmakoloških dejstava leka. Ovi efekti su uključivali nalete vrućine i smanjen libido.

Izuzev imuno-alergijskih (retko) i reakcija na mestu primene injekcije (< 5 %), sva neželjena dejstva su povezana sa promenama nivoa testosterona.

Prijavljene su sledeće neželjene reakcije za koje postoji i najmanja mogućnost da su povezane sa primenom triptorelina. Za većinu ovih događaja se zna da su povezani sa biohemijskom ili hirurškom kastracijom.

Učestalost ispoljavanja neželjenih reakcija se klasifikuje na sledeći način: veoma česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$, $<1/10$); povremene ($\geq 1/1000$, $<1/100$); retke ($\geq 1/10000$, $<1/1000$). Učestalost neželjenih reakcija nakon puštanja leka u promet se ne može utvrditi, te su stoga te reakcije navedene kao „nepoznata učestalost“.

Klasa sistema organa	<i>Veoma česte</i>	<i>Česte</i>	<i>Povremene</i>	<i>Retke</i>	<i>Nepoznata učestalost</i>
Infekcije i infestacije				nazofaringitis	
Poremećaji krvi i limfnog sistema		anemija	trombocitoza		
Poremećaji imunskog sistema		reakcije preosetljivosti		anafilaktičke reakcije	anafilaktički šok
Poremećaji metabolizma i ishrane			anoreksija, dijabetes melitus, giht, hiperlipidemija, povećan apetit		
Psihijatrijski poremećaji	smanjen libido	depresija*, gubitak libida, promene raspoloženja*	nesanica, iritabilnost	konfuzna stanja, smanjena aktivnost, euforično raspoloženje	anksioznost
Poremećaji nervnog sistema	parestezija donjih ekstremiteta	vertoglavica, glavobolja	parestezija	otežano pamćenje	
Poremećaji oka			oslabljen vid	poremećaj osećaja u oku, poremećaj vida	
Poremećaji uha i labirinta			tinitus, vertigo		
Kardiološki poremećaji			palpitacije		produženje QT intervala (videti odeljke 4.4. i 4.5.)
Vaskularni poremećaji	naleti vrućine	hipertenzija		hipotenzija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			dispneja, epistaksa	ortopneja	
Gastrointestinalni poremećaji		suva usta, mučnina	bol u stomaku, konstipacija, dijareja, povraćanje	nadutost stomaka, disgeusia, nadimanje	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	hiperhidroza		akne, alopecija, eritem, pruritis, osip, urtikarija	plikovi, purpura	angioneurotski edem
Poremećaji mišićno-koštano g sistema i vezivnog tkiva	bol u leđima	mišićno-skeletni bol, bol u ekstremitetima	artralgija, bol u kostima, grčevi u mišićima, slabost mišića, mialgija	ukočenost zglobova, oticanje zglobova, mišićno-skeletni grčevi, osteoartritis	
Poremećaji bubrega i urinarnog trakta			nokturija, retencija urina		inkontinencija urina
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	erektilna disfunkcija (uključujući nemogućnost ejakulacije, poremećaj	bol u karlici	ginekomastija, bol u dojčkama, atrofija testisa, bol u testisima		

	ejakulacije)				
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija	reakcije na mestu primene injekcije (uključujući eritem, zapaljenje i bol), edem	letargija, periferni edem, bol, drhtavica, pospanost	bol u grudima, distasia, gripozno stanje, pireksija	malaksalost
Ispitivanja		povećanje telesne mase	povećanje koncentracije alanin aminotransferaze, povećanje koncentracije aspartat aminotransferaze, povećanje koncentracije kreatinina u krvi, povećanje krvnog pritiska, povećanje koncentracije uree u krvi, povećanje koncentracije gama-glutamil transferaze u krvi, smanjenje telesne mase	povećanje nivoa alkalne fosfataze u krvi	

* ova učestalost je zasnovana na učestalosti klasnog efekta svih agonista GnRH

Primena triptorelina dovodi do prolaznog povećanja koncentracije testosterona u cirkulaciji, tokom prve nedelje nakon primene prve injekcije sa produženim oslobađanjem. Uz ovo početno povećanje koncentracije testosterona u cirkulaciji, kod malog procenta pacijenata ($\leq 5\%$) može doći do trenutnog pogoršanja znakova i simptoma karcinoma prostate, koji se obično manifestuju pojačanim urinarnim simptomima ($< 2\%$) i pojačanim metastatskim bolom (5%), a koji se leče simptomatski. Ovi simptomi su prolazni i obično se povuku za jednu do dve nedelje terapije.

U pojedinačnim slučajevima je došlo do pogoršanja simptoma bolesti, bilo opstrukcije uretre ili kompresije kičmene moždine usled metastaze. Stoga, pacijente sa metastatskim vertebralnim lezijama i/ili opstrukcijom gornjeg ili donjeg dela urinarnog trakta treba pažljivo pratiti tokom prvih nedelja terapije (videti odeljak **Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**).

Primena GnRH agonista u terapiji karcinoma prostate povezuje se sa povećanim rizikom od smanjenja gustine kostiju i može dovesti do osteoporoze i povećanog rizika od preloma kostiju.

Kod pacijenata koji su podvrgnuti terapiji analogima GnRH prijavljivano je povećanje broja limfocita. Ova sekundarna limfocitoza je najverovatnije povezana sa kastracijom izazvanom primenom GnRH i ukazuje da su gonadalni hormoni uključeni u involuciju timusa.

Opšta podnošljivost kod žena (videti odeljak **Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**)

Kao posledica sniženih nivoa estrogena najčešće prijavljene neželjene reakcije (očekuju se kod 10% žena ili više) su bile glavobolja, smanjenje libida, poremećaji sna, promene raspoloženja, dispareunija, dismenoreja, genitalno krvarenje, sindrom hiperstimulacije ovarijuma, hipertrofija ovarijuma, bol u karlici, abdominalni bol, vulvovaginalna suvoća, hiperhidroza, naleti vrućine i astenija.

Prijavljene su sledeće neželjene reakcije za koje postoji i najmanja mogućnost da su povezane sa primenom triptorelina. Za većinu ovih događaja se zna da su povezani sa biohemijskom ili hirurškom kastracijom.

Učestalost ispoljavanja neželjenih reakcija se klasifikuje na sledeći način: veoma česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$); povremene ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); retke ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$). Učestalost neželjenih reakcija nakon puštanja leka u promet se ne može utvrditi, te su stoga te reakcije navedene kao „nepoznata učestalost“.

Klasa sistema organa	<i>Veoma česte</i>	<i>Česte</i>	<i>Povremene</i>	<i>Nepoznata učestalost</i>
Poremećaji imunskog sistema		reakcije preosetljivosti		anafilaktički šok
Poremećaji metabolizma i ishrane			smanjen apetit, zadržavanje tečnosti	
Psihijatrijski poremećaji	poremećaji sna (uključujući nesanicu), promene raspoloženja, smanjen libido	depresija*, nervoza	razdražljivost, anksioznost, depresija**, dezorijentacija	konfuzno stanje
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	vrtočlavica	disgeusia, hipoestezija, sinkopa, poremećaj pamćenja, ometena pažnja, parestezija, tremor	
Poremećaji oka			suvoća oka, oslabljen vid	poremećaj vida
Poremećaji uha i labirinta			vertigo	
Kardiološki poremećaji			palpitacije	
Vaskularni poremećaji	naleti vrućine			hipertenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			dispneja, epistaksa	
Gastrointestinalni poremećaji		mučnina, bol u stomaku, nelagodnost u stomaku	nadutost stomaka, dijareja, suvoća usta, nadimanje, ulkusi usne duplje, povraćanje	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	akne, hiperhidroza, seboreja		alopecija, suva koža, maljavost, lomljivost noktiju, pruritis, osip	angioneurotski edem, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštano g sistema i vezivnog tkiva		artralgija, grčevi u mišićima, bol u ekstremitetima	bol u leđima, mialgija	slabost mišića
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	poremećaji dojki, dispareunija, genitalno krvarenje (uključujući vaginalno krvarenje, krvarenje kao posledicu smanjene koncentracije estrogena - withdrawal	bol u dojkama	koitalno krvarenje, cistokela, poremećaji menstruacije (uključujući dismenoreju, metroragiju i menoragiju), ciste u ovarijumu, vaginalni sekret	amenoreja

	bleeding), sindrom hiperstimulacije ovarijuma, hipertrofija ovarijuma, bol u karlici, vulvovaginalna suvoća			
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija	reakcije na mestu primene injekcije (uključujući eritem, zapaljenje i bol), periferni edemi	letargija, periferni edem, bol, drhtavica, pospanost	povišena temperatura, malaksalost
Ispitivanja		povećanje telesne mase	smanjenje telesne mase	povećanje koncentracije alkalne fosfataze u krvi, povećanje krvnog pritiska

* kratkotrajna primena: ova učestalost je zasnovana na učestalosti klasnog efekta svih agonista GnRH

** dugotrajna primena: ova učestalost je zasnovana na učestalosti klasnog efekta svih agonista GnRH

U toku prvog meseca nakon početka terapije može doći do pojave genitalnog krvarenja, uključujući menoragiju i metroragiju.

U terapiji neplodnosti, kombinacija sa gonadotropinima može da dovede do sindroma hiperstimulacije ovarijskog. Može se javiti hipertrofija ovarijskog i bol u karlici i/ili stomaku.

Dugotrajna primena analoga GnRH može dovesti do smanjenja gustine kostiju, što predstavlja faktor rizika za nastanak osteoporoze.

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Preoziranje

Nema dovoljno iskustava sa preoziranjem kod ljudi.
U slučaju preoziranja, indikovana je simptomatska terapija.

Lista pomoćnih supstanci

Prašak za rastvor za injekciju: manitol
Rastvarač: natrijum-hlorid, voda za injekcije.

Inkompatibilnost

S obzirom da nema podataka o ispitivanju inkompatibilnosti, lek Diphereline prilikom primene ne treba mešati sa drugim lekovima.

Rok upotrebe

2 godine.

Rok upotrebe leka nakon rastvaranja

Upotrebite odmah nakon rekonstitucije.

Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije, videti odeljak *Rok upotrebe*.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje:

Bočica sa praškom je od providnog stakla tipa I, zatvorena čepom od halogenobutil elastomera, aluminijumskom kapicom i polipropilenskim poklopcem.

Ampula sa 1 mL rastvarača je od providnog stakla tipa I.

Spoljašnje pakovanje:

Jedna kutija sadrži 7 staklenih bočica sa praškom za rastvor za injekciju i 7 staklenih ampula sa rastvaračem.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.