

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Decapeptyl[®], 0,1 mg/mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: triptorelin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan napunjeni injekcioni špric sa 1 mL rastvora za injekciju sadrži 100 mikrograma triptorelin-acetata, što odgovara 95,6 mikrograma slobodne baze triptorelina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Bistar bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Decapeptyl, 0,1 mg/mL, indikovano je za smanjenje lučenja i prevenciju preuranjenog skoka luteinizirajućeg hormona (LH) kod žena koje su podvrgnute kontrolisanoj hiperstimulaciji jajnika u sklopu metoda asistiranog reprodukcije (engl. *assisted reproductive technologies*, ART).

U kliničkim studijama je lek Decapeptyl, 0,1 mg/mL, primenjen u ciklusima tokom kojih su za stimulaciju korišćeni urinarni i rekombinantni humani folikulostimulirajući hormon (FSH), kao i humani menopauzalni gonadotropin (hMG).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Lečenje treba započeti tokom rane folikularne faze (2. ili 3. dan menstrualnog ciklusa) ili u sredini lutealne faze (21.-23. dan menstrualnog ciklusa ili 5-7 dana pre očekivanog nastupa menstruacije). Kontrolisanu hiperstimulaciju jajnika gonadotropinima treba započeti nakon približno 2-4 nedelje lečenja lekom Decapeptyl. Odgovor jajnika treba pratiti klinički (ultrazvučni pregled, sam ili u kombinaciji sa praćenjem koncentracije estradiola) i prema tome prilagoditi dozu gonadotropina. Kada odgovarajući broj folikula postigne odgovarajuću veličinu, lečenje lekom Decapeptyl i gonadotropinom se prekida i primenjuje se samo jedna injekcija hCG-a kako bi se izazvalo konačno sazrevanje folikula. Ukoliko se nakon 4 nedelje ne potvrdi nishodna regulacija (što se određuje samo dokumentovanim ultrazvukom oljuštenog endometrija, ili, po mogućnosti, u kombinaciji sa određivanjem koncentracije estradiola), treba razmotriti prekid primene leka. Ukupno lečenje obično traje 4-7 nedelja. Prilikom primene leka Decapeptyl potrebno je obezbediti potporu lutealne faze u skladu s praksom centra za humanu reprodukciju.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre i bubrega

Ne postoje specifične preporuke za doziranje kod osoba sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Klinička studija je pokazala da je rizik od nakupljanja triptorelina kod pacijentkinja sa teškim oštećenjem funkcije jetre i bubrega nizak (vidi odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primene leka Decapeptyl, 0,1 mg/mL, u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju: Nishodna regulacija i prevencija preuranjenog skoka luteinizirajućeg hormona (LH) kod žena koje su podvrgnute kontrolisanoj hiperstimulaciji jajnika u sklopu metoda asistirane reprodukcije (ART).

Način primene

Terapiju lekom Decapeptyl, 0,1 mg/mL, treba započeti pod nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju neplodnosti.

Decapeptyl, 0,1 mg/mL, se primenjuje u vidu supkutane injekcije u zid donjeg dela abdomena jednom dnevno. Nakon prve primene, savetuje se da pacijentkinja ostane pod medicinskim nadzorom tokom 30 minuta, kako bi se uverilo da nije došlo do alergijske/pseudoalergijske reakcije na injekciju. Sredstva za lečenje takvih reakcija treba da su odmah dostupna. Sledeće injekcije može primeniti sama pacijentkinja, pod uslovom da je upoznata sa znacima i simptomima koji mogu upućivati na preosetljivost, posledicama takve reakcije i potrebom za hitnom medicinskom intervencijom. Potrebno je menjati mesto injekcije kako bi se izbegla lipoatrofija. Za uputstvo za upotrebu i rukovanje pogledati odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Primena leka Decapeptyl, 0,1 mg/mL, kontraindikovana je u slučaju:

- preosetljivosti na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- preosetljivosti na gonadotropin-oslobađajući hormon (GnRH) ili bilo koji od GnRH analoga.
- trudnoća i dojenje

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primena GnRH agonista može prouzrokovati smanjenje mineralne gustine kostiju. Kod muškaraca, preliminarni podaci ukazuju da primena bisfosfonata u kombinaciji sa GnRH agonistom može smanjiti gubitak minerala u kostima. Potreban je poseban oprez kod pacijenata sa dodatnim rizikom za osteoporozu (npr. hronični alkoholizam, pušenje, dugotrajno lečenje lekovima koji smanjuju mineralnu gustinu kostiju, kao što su na primer antikonvulzivi ili kortikosteroidi, osteoporozu u porodičnoj anamnezi, pothranjenost).

Gubitak mineralne gustine kostiju

Primena GnRH agonista će verovatno prouzrokovati smanjenje mineralne gustine kostiju u proseku od 1% mesečno tokom perioda lečenja od 6 meseci. Svako smanjenje mineralne gustine kostiju od 10%, povezano je sa dva do tri puta povećanim rizikom od fraktura.

Kod većine žena, do sada dostupni podaci ukazuju na oporavak kostiju po prekidu lečenja.

Nema posebnih podataka kod pacijenata sa prethodno utvrđenom osteoporozom ili koji imaju faktore rizika za nastanak osteoporoze (npr. hronični alkoholizam, pušenje, dugotrajno lečenje lekovima koji smanjuju mineralnu gustinu kostiju kao što su na primer antikonvulzivi i kortikosteroidi, osteoporozu u porodičnoj anamnezi, pothranjenost kao kod npr. *anorexia nervosa*). Pošto je mineralna gustina kostiju verovatno lošija kod ovih pacijenata, lečenje triptorelinom treba razmotriti kod svakog pacijenta pojedinačno i primeniti nakon pažljive procene, isključivo ako je korist od primene veća od rizika. Potrebno je razmotriti dodatne mere u smislu suzbijanja gubitka mineralne gustine kostiju.

Pre propisivanja triptorelina treba potvrditi da pacijentkinja nije trudna.

Retko, lečenje GnRH agonistom može otkriti prethodno neotkriveni gonadotropni adenom hipofize.

Ovi pacijenti mogu imati apopleksiju hipofize za koju je karakteristična iznenadna glavobolja, povraćanje, oštećenje vida i oftalmoplegija.

Postoji povećan rizik za pojavu depresije (koja može biti teška) kod pacijenata koji se leče GnRH agonistima, kao što je triptorelin. Shodno tome, pacijente treba obavestiti, i lečiti ih na odgovarajući način ukoliko se pojave simptomi.

Prijavljene su promene raspoloženja. Pacijente sa dijagnozom depresije treba pažljivo pratiti tokom terapije.

Stimulaciju jajnika treba sprovoditi pod strogim medicinskim nadzorom.

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, srednja vrednost terminalnog poluvremena eliminacije triptorelina iznosi 7-8 sati, u poređenju sa 3-5 sati kod zdravih osoba. Uprkos ovom produženom izlaganju, ne očekuje se prisutnost triptorelina u cirkulaciji u trenutku transfera embriona.

Kod žena sa znakovima i simptomima aktivnog alergijskog stanja ili poznate preosetljivosti potrebne su posebne mere opreza. Lečenje lekom Decapeptyl, 0,1mg/mL, ne savetuje se kod žena sa teškim alergijskim stanjima. Žene u reproduktivnom periodu moraju biti detaljno pregledane pre lečenja, kako bi se isključila trudnoća.

ART je povezana sa povećanim rizikom od nastanka višestrukih trudnoća, gubitka trudnoće, ektopičnih trudnoća i kongenitalnih malformacija. Ovi rizici su takođe prisutni prilikom primene leka Decapeptyl, 0,1 mg/mL, kao dodatne terapije u kontrolisanoj hiperstimulaciji jajnika. Upotreba leka Decapeptyl, 0,1 mg/mL, kod kontrolisane hiperstimulacije jajnika može povećati rizik od sindroma ovarijalne hiperstimulacije (SOHS) i cista jajnika.

Folikularna stimulacija indukovana primenom GnRH analoga i gonadotropina može biti povećana kod manjeg broja predisponiranih pacijentkinja, naročito u slučaju sindroma policističnih jajnika.

Kao i kod drugih GnRH analoga, postoje prijave sindroma ovarijalne hiperstimulacije (SOHS) prilikom primene triptorelina u kombinaciji sa gonadotropinima.

Sindrom ovarijalne hiperstimulacije (SOHS)

SOHS je medicinski događaj koji se razlikuje od nekomplikovanog uvećanja jajnika. SOHS je sindrom koji se manifestuje različitim stepenima težine. Obuhvata značajno uvećanje jajnika, visoke vrednosti polnih hormona u serumu i povećanu vaskularnu permeabilnost što može dovesti do nakupljanja tečnosti u peritonealnoj, pleuralnoj i retko perikardijalnoj šupljini.

Sledeći simptomi mogu se javiti u teškim slučajevima SOHS: bol u abdomenu, abdominalna distenzija, izrazito uvećanje jajnika, povećanje telesne mase, dispnea, oligurija i gastrointestinalni simptomi, uključujući mučninu, povraćanje i dijareju. Kliničkom evaluacijom mogu da se otkriju hipovolemija, hemokonzracija, disbalans elektrolita, ascites, hemoperitoneum, pleuralni izlivi, hidrotoraks, akutni plućni distres i tromboembolijski događaji.

Preteran odgovor jajnika na lečenje gonadotropinom retko dovodi do SOHS, izuzev u slučaju kada se primeni hCG za indukciju ovulacije. Prema tome, u slučajevima SOHS ne treba primeniti hCG i treba savetovati pacijentkinju da se suzdrži od koitusa ili koristi barijerne metode kontracepcije tokom najmanje 4 dana. SOHS može brzo napredovati (unutar 24 sata do nekoliko dana) i razviti se u ozbiljan medicinski događaj, pa je potrebno pacijentkinje pratiti tokom najmanje 2 nedelje posle primene hCG.

SOHS može biti teži i dužeg trajanja ukoliko dođe do trudnoće. Najčešće se SOHS javlja nakon obustavljanja hormonske terapije i dostiže svoj maksimum 7-10 dana nakon terapije. SOHS obično spontano prolazi sa pojavom menstruacije.

Ukoliko dođe do teškog SOHS-a, treba obustaviti lečenje gonadotropinom, ukoliko je još u toku, pacijentkinju treba hospitalizovati i započeti specifičnu terapiju SOHS-a, na primer mirovanje, intravenska infuzija rastvora elektrolita ili koloida i heparin.

Ovaj sindrom ima veću incidenciju pojave kod pacijentkinja sa policističnim oboljenjem jajnika.

Rizik za SOHS može biti veći kod primene GnRH agonista u kombinaciji s gonadotropinima, nego kod primene samo gonadotropina.

Ciste jajnika

Ciste jajnika mogu se pojaviti tokom početne faze lečenja GnRH agonistom. Obično su asimptomatske i nefunkcionalne.

Lek Decapeptyl sadrži natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja interakcija leka Decapeptil, 0,1 mg/mL, sa drugim lekovima nisu sprovedena za ovu indikaciju. Ne može se isključiti mogućnost interakcije sa često upotrebljivanim lekovima, uključujući lekove koji oslobađaju histamin.

Kada se triptorelin primenjuje istovremeno sa lekovima koji deluju na lučenje gonadotropina hipofize potreban je oprez i preporučuje se provera hormonskog statusa pacijentkinje.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lek Decapeptyl 0,1 mg/mL nije indikovano za primenu tokom trudnoće. Pre početka lečenja neplodnosti potrebno je isključiti trudnoću. Treba koristiti nehormonsku kontracepciju tokom lečenja, dok se ne uspostavi menstruacija.

Ukoliko pacijentkinja zatrudni za vreme primene triptorelina, terapiju treba prekinuti.

Kada se triptorelin koristi u lečenju neplodnosti, nema kliničkih dokaza koji ukazuju na uzročnu vezu između triptorelina i bilo kojeg naknadnog razvoja abnormalnosti oocita ili trudnoće ili ishoda.

Veoma ograničeni podaci o primeni triptorelina tokom trudnoće ne ukazuju na povišen rizik od kongenitalnih malformacija. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Na osnovu farmakoloških efekata, nije moguće isključiti štetan uticaj na trudnoću i potomstvo.

Laktacija

Lek Decapeptyl, 0,1 mg/mL, nije indikovano za primenu tokom dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, prema farmakološkom profilu leka, Decapeptyl 0,1 mg/mL verovatno nema ili ima zamernjavljivi uticaj na sposobnost pacijentkinje da upravlja vozilima i rukuje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Često ($\geq 2\%$) prijavljena neželjena dejstva opisana u kliničkim studijama za vreme terapije lekom Decapeptyl, bilo pre ili za vreme istovremene primene gonadotropina, navedena su u sledećoj tabeli. Najčešća neželjena dejstva su glavobolja (27%), vaginalno krvarenje/tačkasto krvarenje (24%), bol u abdomenu (15%), zapaljenje na mestu primene injekcije (12%) i mučnina (10%).

Mogu se javiti umereni do jaki naleti vrućine i hiperhidroza koji obično ne zahtevaju prekid terapije.

Na početku lečenja lekom Decapeptyl, 0,1 mg/mL, primena kombinacije sa gonadotropinima može dovesti do sindroma ovarijalne hiperstimulacije. Može se uočiti uvećanje jajnika, dispnea, pelvični i/ili abdominalni bol (videti odeljak 4.4). Genitalno krvarenje koje uključuje menoragiju i metroragiju može se javiti u početku terapije lekom Decapeptyl, 0,1 mg/mL.

Prijavljena je česta pojava cisti jajnika (1%) tokom početne faze lečenja lekom Decapeptyl.

Neka neželjena dejstva su tokom terapije triptorelinom pokazala opšti obrazac hipoestrogenih događaja povezanih sa blokadom osovine hipofiza-jajnik, kao što su poremećaji sna, glavobolja, promena raspoloženja, vulvovaginalna suvoća, dispareunija i sniženi libido.

Tokom terapije lekom Decapeptyl, 0,1 mg/mL, može se javiti bol u dojka, spazam mišića, artralgiya, povećanje telesne mase, mučnina, bol u abdomenu, nelagodnost u abdomenu, astenija i epizode zamućenog vida i poremećaja vida.

Nakon injekcije leka Decapeptyl opisani su pojedinačni slučajevi lokalizovanih ili generalizovanih alergijskih reakcija.

Sistem organa	Veoma česta ($\geq 1/10$)	Česta ($\geq 1/100, < 1/10$)	Povremena ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$),	Nepoznate učestalosti
Infekcije i infestacije		Infekcije gornjih disajnih puteva, faringitis		
Poremećaji imunskog sistema				Preosetljivost
Psihijatrijski poremećaji			Promene raspoloženja, depresija	Poremećaj sna, snižen libido
Poremećaji nervnog sistema	Glabolja	Vrtoglavica		
Poremećaji oka				Poremećaj vida, zamućen vid
Vaskularni poremećaji		Naleti vrućine		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji				Dispnea
Gastrointestinalni poremećaji	Abdominalni bol, mučnina	Abdominalna distenzija, povraćanje		Osećaj nelagodnosti u abdomenu
Poremećaji kože i pokožnog tkiva				Hiperhidroza, pruritus, osip, angioedem urtikarija
Poremećaji mišično-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Bol u leđima		Spazam mišića, artralgiya
Trudnoća, puerperijum i prenatalna stanja		Abortus		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki:	Vaginalno krvarenje	Pelvični bol, sindrom ovarijalne hiperstimulacije, dismenoreja, ciste jajnika		Uvećanje jajnika, menoragija, metroragija vulvovaginalna suvoća dispareunija, bol u dojka
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Inflamacija na mestu primene	Bol na mestu primene, reakcija na mestu primene, umor, bolest slična gripu		Astenija, eritem na mestu primene

Ispitivanja				Povećanje telesne mase
-------------	--	--	--	------------------------

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

4.9. Predoziranje

Predoziiranje kod ljudi može dovesti do produženog trajanja delovanja. U slučaju predoziranja potrebno je (privremeno) prekinuti lečenje lekom Decapeptyl 0,1mg/mL.

Nema prijavljenih neželjenih reakcija koje bi bile posledica predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: analozi hormona koji oslobađaju gonadotropin

ATC šifra: L02AE04

Triptorelin-acetat je sintetski dekapeptid i analog prirodnog hormona hipotalamusa GnRH. Triptorelin ima duže trajanje dejstva od prirodnog GnRH i bifazični efekat na nivou hipofize. Nakon početnog naglog porasta nivoa LH i FSH (engl. *flare-up*), nivoi LH i FSH smanjuju se usled desenzibilizacije GnRH receptora u hipofizi, sa posledičnim značajnim smanjenjem proizvodnje hormona u polnim žlezdama. Tačno trajanje delovanja leka Decapeptyl, 0,1mg/mL nije utvrđeno, ali je poznato da je supresija hipofize održana tokom najmanje 6 dana nakon prekida primene. Nakon prekida primene leka Decapeptyl može se očekivati dodatni pad nivoa LH u cirkulaciji, pri čemu se nivo LH vraća na početnu vrednost nakon otprilike 2 nedelje.

Nishodna regulacija hipofize uzrokovana lekom Decapeptyl može sprečiti porast LH i time preranu ovulaciju i/ili folikularnu luteinizaciju. Upotreba nishodne regulacije pomoću GnRH agonista smanjuje stopu prekida ciklusa i poboljšava stopu trudnoće u ART ciklusima.

5.2. Farmakokinetički podaci

Podaci o farmakokinetici pokazuju da sistamska bioraspoloživost triptorelina nakon supkutane primene leka Decapeptyl iznosi skoro 100%. Poluvreme eliminacije triptorelina iznosi otprilike 3-5 sati, što ukazuje na to da se triptorelin eliminiše unutar 24 sata, te stoga neće biti prisutan u cirkulaciji u trenutku embriotransfera. Metabolizam na manje peptide i aminokiseline se uglavnom odvija u jetri i bubrezima. Triptorelin se najvećim delom izlučuje urinom.

Kliničke studije su pokazale da je rizik nakupljanja triptorelina kod pacijentkinja sa teškim oštećenjem funkcije jetre i bubrega nizak (tj. poluvreme eliminacije od otprilike 8 sati kod ovih pacijentkinja).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Kod pacova, kojima je primenjivan triptorelin tokom dugog vremenskog perioda, zabeležen je porast učestalosti tumora hipofize. Poznato da LHRH analozi izazivaju tumore hipofize kod glodara zbog specifične regulacije endokrinog sistema kod glodara, koji je različit od regulacije kod ljudi. Nije poznat uticaj triptorelina na poremećaje hipofize kod ljudi, i smatra se da ovo zapažanje kod glodara nije značajno za ljude.

Triptorelin nije teratogen, ali postoje naznake za zastoj u razvoju fetusa i odložen porođaj kod pacova.

Pretklinički podaci nisu otkrili posebnu opasnost za ljude na osnovu studija sa ponovljenim dozama i studija genotoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum hlorid
Sirćetna kiselina, glacijalna (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

1 mL rastvora za injekciju u napunjenom injekcionom špricu (staklo), zatvoren hlorobutil gumenim čepom, sa polistirenskom polugom klipa i sa integrisanom iglom i čvrstom zaštitom igle, u pakovanju od 7.

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

Injektujte potkožno čitav sadržaj napunjenog šprica. Samo za jednokratnu upotrebu.

Nema posebnih zahteva za odlaganje.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

FERRING PHARMACEUTICALS SA PREDSTAVNIŠTVO BEOGRAD-STARI GRAD
Gospodar Jevremova 47/V, Beograd-Stari Grad

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj dozvole: 515-01-00768-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 21.02.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2017.