

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Diphereline<sup>®</sup>, 0,1 mg/mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

INN: triptorelin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica leka sadrži 0,1 mg triptorelina (u obliku triptorelin-acetata).

Za spisak svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

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

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. 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).

#### 4.2. 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.

#### 4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, GnRH, njegove analoge ili bilo koji od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Trudnoća i dojenje.

#### 4.4. 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 jave simptomi depresije, pacijenti moraju na vreme biti obavesteni 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 leci 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 4.5), 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 gonadnog 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 proveri 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 do oporavka 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 4.8).

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.

## **4.5. 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 QT 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 (videte odeljak 4.4).

#### **4.6. 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.

#### **4.7. 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.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

##### Opšta podnošljivost kod muškaraca (videti odeljak 4.4)

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 natele 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“.

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

	ejakulacije, poremećaj ejakulacije)				
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	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
<b>Ispitivanja</b>		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 4.4).

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 4.4)

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

	(uključujući vaginalno krvarenje, krvarenje kao posledicu smanjene koncentracije estrogena - withdrawal bleeding), sindrom hiperstimulacije ovarijuma, hipertrofija ovarijuma, bol u karlici, vulvovaginalna suvoća		(uključujući dismenoreju, metroragiju i menoragiju), ciste u ovarijumu, vaginalni sekret	
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	astenija	reakcije na mestu primene injekcije (uključujući eritem, zapaljenje i bol), periferni edemi	letargija, periferni edem, bol, drhtavica, pospanost	povišena temperatura, malaksalost
<b>Ispitivanja</b>		povećanje telesne mase	smanjenje telesne mase	povećanje koncentracije alkalne fosfataze u krvi, povećanje krvnog pritiska

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

\*\* kratkotrajna 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 ovarijuma. Može se javiti hipertrofija ovarijuma 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 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](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)



#### 4.9. Predoziranje

Nema dovoljno iskustava sa predoziranjem kod ljudi.

U slučaju predoziranja, indikovana je simptomatska terapija.

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** GnRH analog

**ATC šifra:** L02AE04 (Antineoplastik i imunomodulator)

Triptorelin je sintetski dekaeptidni analog prirodnog GnRH (gonadotropin-oslobađajućeg hormona).

Studije na ljudima i životinjama su pokazale da, nakon inicijalne stimulacije, produženo davanje triptorelina inhibiše sekreciju gonadotropina sa posledičnom supresijom testikularne i ovarijalne funkcije.

Dalja istraživanja na životinjama su pokazala još jedan mehanizam dejstva: direktni efekat na gonade putem smanjenja osetljivosti perifernih receptora za GnRH.

#### Karcinom prostate

Primenom dnevne doze triptorelina dolazi do inicijalnog povećanja nivoa LH i FSH u krvi ("flare up" efekat razbuktavanja), i do posledičnog inicijalnog povećanja nivoa testosterona. Nastavak terapije snižava nivo LH i FSH što rezultuje kastracionim nivoima steroida nakon 2-3 nedelje i tokom čitavog trajanja terapije.

Terapija može poboljšati funkcionalne i objektivne simptome.

#### Ženski sterilitet

Dugotrajna terapija triptorelinom inhibira sekreciju gonadotropina (FSH i LH). Terapija stoga obezbeđuje supresiju interkurentnog endogenog LH pika omogućavajući poboljšanje kvaliteta folikulogeneze i povećanje broja punktiranih folikula.

#### 5.2. Farmakokinetički podaci

##### **Kod zdravih odraslih osoba**

Nakon supkutane injekcije resorpcija triptorelina (0,1 mg) se odvija brzo ( $t_{max}=0,63\pm 0,26$  sati) sa maksimalnom plazma koncentracijom ( $C_{max}=1,85\pm 0,23$  ng/ml). Izlučivanje se postiže sa poluvremenom eliminacije od  $7,6\pm 1,6$  sati, nakon 3 do 4 sata faze distribucije.

Ukupni plazma klirens je:  $161\pm 28$  ml/min.

Volumen distribucije je:  $1562\pm 158$  ml/kg.

##### **Kod pacijenata sa karcinomom prostate**

Nakon supkutane injekcije (0,1 mg), koncentracije leka u plazmi osciliraju između maksimalnih vrednosti od  $1,28 \pm 0,24$  ng/ml ( $C_{max}$ ) koje se obično dostižu jedan sat nakon injekcije ( $t_{max}$ ) i minimalnih vrednosti od  $0,28 \pm 0,15$  ng/ml ( $C_{min}$ ) koje se javljaju 24 sata nakon injekcije.

Biološko poluvreme eliminacije je u proseku  $11,7 \pm 3,4$  sati, ali varira u zavisnosti od pacijenata, a plazma klirens ( $118 \pm 32$  ml/min) pokazuje usporavanje eliminacije kod ovih pacijenata, dok je volumen distribucije približan kao kod zdravih volontera ( $1130 \pm 210$  ml/kg).

#### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Molekul nije pokazivao specifičnu toksičnost u toksikološkim studijama na životinjama. Primećeni efekti su se odnosili na farmakološke osobine supstance na endokrini sistem.

### 6. FARMACEUTSKI PODACI

#### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

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

## **6.2. Inkompatibilnost**

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

## **6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

*Rok upotrebe leka nakon rastvaranja*  
Upotrebiti odmah nakon rekonstitucije.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.  
Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije, videti odeljak 6.3.

## **6.5. 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.

## **6.6. 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.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PharmaSwiss d.o.o., Batajnički drum 5A, Beograd

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

Prva dozvola: 515-04-1908/03  
Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01693-18-001

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

Datum poslednje obnove dozvole: 08.04.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April 2019.