

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Decapeptyl Depot 3,75 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 napunjena štrcaljaka s praškom sadrži 3,75 mg triptorelina (u obliku acetata).
1 ml pripremljene suspenzije sadrži 3,69 mg triptorelina.

Pomoćne tvari s posebnim učinkom:

Nakon rekonstitucije lijek sadrži 0,160 mmol/ml natrija

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj štrcaljki.

Prije miješanja: bijeli do blijedo žuti prašak i bezbojna, prozirna, vodenkasta tekućina.

Poslije miješanja: homogena mliječno bijela do blijedo žuta suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Muškarci:

Liječenje hormonski ovisnog lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma prostate.

Žene:

Preoperativno smanjenje veličine mioma s ciljem ublažavanja simptoma krvarenja i bolova kod žena sa simptomatskim miomima maternice.

Simptomatska endometrioza potvrđena laparoskopijom, kod koje je indicirana supresija ovarijalne proizvodnje hormona u opsegu u kojem nije primarno indicirano kirurško liječenje.

Pedijatrijska populacija:

Liječenje dokazanog centralnog preranog puberteta (djevojčice mlađe od 9 godina, dječaci mlađi od 10 godina).

4.2. Doziranje i način primjene

Lijek se smije upotrebljavati samo pod nadzorom odgovarajućeg specijaliste koji raspolaže potrebnom opremom za praćenje terapijskog odgovora.

Liječenje djece triptorelinom mora se odvijati pod nadzorom pedijatrijskog endokrinologa, pedijatra ili endokrinologa s iskustvom u liječenju centralnog preranog puberteta.

Doziranje

Doza u jednoj šprici, koja odgovara 3,75 mg triptorelina, injicira se svakih 28 dana bilo supkutano (npr. u kožu abdomena, bedra ili slabine) ili duboko intramuskularno. Mjesto primjene injekcije treba svaki puta promijeniti.

Muškarci:

Jedanput svaka četiri tjedna daje se jedna injekcija, što odgovara 3,75 mg triptorelina. Važno je pridržavati se primjene svaka 4 tjedna, kako bi razina testosterona bila kontinuirano suprimirana.

Žene (miomi maternice i endometrioza):

Jedanput svaka četiri tjedna daje se jedna injekcija, što odgovara 3,75 mg triptorelina. Liječenje treba započeti tijekom prvih 5 dana ciklusa.

Pedijatrijska populacija:

U početku se liječenje treba bazirati na tjelesnoj težini, primjenom jedne injekcije triptorelina i to 0., 14. i 28. dan. Nakon toga daje se jedna injekcija svaka 4 tjedna. Ukoliko je učinak nedovoljan, injekcije treba davati svaka 3 tjedna. Doziranje se treba temeljiti na tjelesnoj težini prema tablici.

Tjelesna težina	Doziranje
<20 kg	1,875 mg (poła doze)
20-30 kg	2,5 mg (2/3 doze)
>30 kg	3,75 mg (puna doza)

Napomena za specifične skupine bolesnika:

- nema potrebe za prilagodbom doze kod starijih osoba.
- prema sadašnjim podacima nije potrebno smanjenje doze ili produljenje razmaka između doza kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega.

Trajanje primjene

Karcinom prostate:

Liječenje s Decapeptyl Depot obično znači dugoročnu terapiju.

Miomi maternice i endometrioza:

Trajanje liječenja ovisi o početnom stupnju težine endometrioze i nastupu njezinih kliničkih (funkcionalnih i anatomskih) manifestacija, odnosno o porastu volumena mioma maternice, što se tijekom liječenja određuje uz pomoć ultrazvuka. Obično se maksimalni mogući učinak postiže nakon 3 do 4 injekcije.

Trajanje terapije ne smije biti duže od 6 mjeseci s obzirom na mogući učinak na gustoću kostiju (vidjeti dio 4.4).

Centralni prerani pubertet:

Liječenje treba prekinuti ukoliko je postignuto sazrijevanje kostiju kod djece starije od 12 godina (djevojčice), odnosno 13 godina (dječaci).

Način primjene

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6. Suspenzija se mora injicirati odmah nakon rekonstitucije.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na triptorelin, poli-(d,l laktid-koglikolid), dekstran ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na gonadotropin-otpuštajući hormon (GnRH) ili bilo koji drugi GnRH analog.

Trudnoća.

Dojenje.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito:

Primjena GnRH agonista može prouzročiti smanjenje mineralne gustoće kostiju.

U muškaraca preliminarni podaci ukazuju da primjena bisfosfonata u kombinaciji s GnRH agonistom može smanjiti gubitak minerala iz kostiju.

Neophodna je posebna pozornost u bolesnika s dodatnim rizičnim faktorima za osteoporozu (npr. kronični alkoholizam, pušenje, dugotrajno liječenje lijekovima koji smanjuju mineralnu gustoću kostiju, kao što su primjerice antikonvulzivi ili kortikosteroidi, obiteljska anamneza osteoporoze, malnutricija).

Rijetko, primjena GnRH agonista može otkriti prije neotkriveni gonadotropni adenom hipofize. Bolesnik može očitovati apopleksiju hipofize kao iznenadnu glavobolju, povraćanje, oštećenje vida i oftalmoplegiju.

Postoji povećani rizik za pojavu depresije (koja može biti teška) u bolesnika koji se liječe GnRH agonistima, kao što je triptorelin. Shodno tome, bolesnika se mora obavijestiti, te tretirati na odgovarajući način ukoliko se simptomi pojave.

Postoje izvješća o promjeni raspoloženja, uključujući depresiju. Bolesnike s dijagnozom depresije treba promatrati tijekom terapije.

Muškarci:

Početno, triptorelin, kao i drugi GnRH agonisti uzrokuje prolazni porast razine testosterona u serumu.

Posljedično, u izoliranim slučajevima javlja se prolazno pogoršanje simptoma raka prostate tijekom prvih tjedana primjene. Kako bi se spriječilo inicijalno povišenje razine testosterona u serumu i pogoršanje kliničkih simptoma, treba razmotriti dodatno davanje odgovarajućeg antiandrogena tijekom početne faze liječenja.

Mali broj bolesnika može doživjeti privremeno pogoršanje znakova i simptoma raka prostate te privremeno pojačanje maligne boli (metastatska bol) koja se može simptomatski liječiti.

Kao i kod drugih GnRH agonista, zabilježeni su izolirani slučajevi kompresije leđne moždine i opstrukcije urinarnog trakta. Ukoliko se razvije kompresija leđne moždine ili oštećenje funkcije bubrega, treba primijeniti standardne metode u liječenju ovih komplikacija, a u ekstremnim slučajevima mora se također razmotriti trenutna orhidektomija (kirurška kastracija). Pažljiv nadzor nad liječenjem indiciran je tijekom prvih tjedana liječenja, posebno kod bolesnika s metastazama kralježnice, s rizikom kompresije leđne moždine i kod bolesnika s opstrukcijom urinarnog trakta.

Nakon kirurške kastracije triptorelin ne uzrokuje daljnji pad u razini testosterona u serumu.

Dugoročna deprivacija androgena bilo zbog obostrane orhidektomije ili zbog primjene GnRH analoga povezana je s povećanim rizikom od gubitka kosti, što može voditi do osteoporoze i loma kostiju. Dodatno, iz epidemioloških podataka opaženo je da se kod bolesnika u tijeku liječenja deprivacijom androgena mogu javiti metaboličke promjene (npr. intolerancija na glukozu, masna jetra) ili povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti.

No prospektivni podaci nisu potvrdili poveznicu između primjene GnRH analoga i povećanja kardiovaskularne smrtnosti. Bolesnike s povećanim rizikom od metaboličkih i kardiovaskularnih bolesti mora se pažljivo procijeniti prije primjene terapije odgovarajuće nadzirati tijekom terapije deprivacijom androgena.

Primjena triptorelina u terapijskim dozama rezultira supresijom sustava hipofiza-gonade. Normalna funkcija se obično uspostavlja po prekidu liječenja. Stoga bi dijagnostički testovi funkcije hipofiza-gonade provedeni tijekom liječenja i nakon prekida terapije s GnRH analogom mogli dovesti do pogrešnog zaključka.

Terapija deprivacije androgena može produljiti QT interval.

Kod bolesnika s anamnezom faktora rizika za produljenje QT intervala i kod bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji mogu produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5.) liječnik mora procijeniti omjer rizika i koristi, uključujući i rizik od nastanka *Torsades de pointes*, prije primjene Decapeptyl Depot-a.

Žene:

Decapeptyl Depot se smije propisati samo nakon temeljitog postavljanja dijagnoze (npr. laparoskopski).

Prije propisivanja triptorelina potrebno je isključiti trudnoću.

Budući da bi menstruacija trebala izostati tijekom liječenja Decapeptylom Depot, bolesnicu treba uputiti da obavijesti svog liječnika ukoliko i dalje postoji uredna menstruacija.

Gubitak gustoće minerala kosti

Primjena GnRH agonista vjerojatno će prouzročiti smanjenje mineralne gustoće kostiju u prosjeku od 1% na mjesec kroz razdoblje liječenja od 6 mjeseci. Svako smanjenje mineralne gustoće kostiju od 10% povezano je s dva do tri puta povećanim rizikom od loma kosti. Stoga, liječenje bez potporne terapije ne smije trajati dulje od 6 mjeseci. Nakon prekida liječenja, gubitak koštane mase se povraća obično unutar 6-9 mjeseci.

Kod većine žena do sada dostupni podaci ukazuju na oporavak kosti po prekidu liječenja.

Nema posebnih podataka za bolesnike s prije utvrđenom osteoporozom ili koji imaju rizične faktore za nastanak osteoporoze (npr. kronični alkoholizam, pušenje, dugotrajno liječenje lijekovima koji smanjuju gustoću minerala kosti kao što su primjerice antikonvulzanti i kortikosteroidi, obiteljska anamneza osteoporoze, malnutricija npr. *anorexia nervosa*). Kako je vjerojatno mineralna gustoća kostiju lošija u ovih bolesnika, liječenje triptorelinom treba razmotriti kod svakog pojedinog bolesnika i primijeniti isključivo ako je nakon pažljive procjene dobrobit od primjene veća od rizika. Potrebno je razmotriti dodatne mjere u smislu suzbijanja gubitka minerala iz kostiju.

Miomi maternice i endometrijoza

Metroragija koja se javlja tijekom liječenja je patološka (osim u prvom mjesecu) i u tom slučaju potrebno je provjeriti razinu estrogena u plazmi. Ukoliko je ta razina niža od 50 pg/ml, treba tražiti moguće druge organske lezije. Nakon prekida liječenja, funkcija jajnika se oporavlja, te će se tako menstrualno krvarenje ponovno javiti nakon 7 do 12 tjedana od posljednje injekcije.

Tijekom prvog mjeseca liječenja treba koristiti nehormonsku kontracepciju, budući da početni porast gonadotropina može dovesti do ovulacije. Istu je potrebno koristiti od 4. tjedna nakon posljednje injekcije, sve do ponovnog uspostavljanja menstruacije, ili do započinjanja druge kontracepcijske metode.

Za vrijeme liječenja mioma maternice redovito treba određivati veličinu maternice i mioma, npr. uz pomoć ultrazvuka. Nproporcionalno brzo smanjenje veličine maternice u usporedbi sa smanjenjem tkiva mioma dovelo je u pojedinačnim slučajevima do krvarenja i sepse.

Postoji nekoliko izvještaja o krvarenju kod bolesnica sa submukoznim fibroidima nakon terapije s GnRH analogom. Krvarenje se pojavilo u pravilu 6-10 tjedana nakon početka terapije.

Pedijatrijska populacija:

Kronološka dob na početku terapije mora biti ispod 9 godina za djevojčice, te ispod 10 godina za dječake.

Kod djevojčica početna stimulacija jajnika pri početku liječenja, nakon koje slijedi povlačenje estrogena, može dovesti u prvom mjesecu do vaginalnog krvarenja blagog ili umjerenog intenziteta.

Nakon završetka terapije dolazi do razvoja značajki puberteta. Informacije o budućoj plodnosti su još uvijek ograničene. Kod većine djevojaka menstruacija počinje u prosjeku godinu dana nakon završetka terapije, te je u većini slučajeva pravilna.

Mineralna gustoća kostiju se može smanjiti tijekom liječenja centralnog preranog puberteta GnRH agonistom. No, nakon prestanka terapije koštana masa se oporavlja i konačna koštana masa u kasnoj adolescenciji ne pokazuje posljedice utjecaja terapije.

Nakon prestanka GnRH liječenja može se primijetiti pomak epifize femura. Predložena teorija je da niske koncentracije estrogena tijekom tretmana s GnRH agonistima slabe epifizealnu ploču. Povećanje brzine rasta poslije prestanka liječenja posljedično rezultira smanjenjem sile klizanja potrebne za pomak epifize.

Liječenje djece s progresivnim tumorima mozga mora se pažljivo procijeniti temeljem ocjene rizika i koristi na individualnoj osnovi.

Pseudo-prerani pubertet (tumor ili hiperplazija gonada ili nadbubrežnih žlijezda) i prerani pubertet neovisan o gonadotropinima (testikularna toksikoza, familijarna hiperplazija Leydigovih stanica) trebali bi biti isključeni.

Kod odraslih i djece su opisane alergijske i anafilaktičke reakcije. One uključuju lokalne reakcije i sistemske simptome. Nije bilo moguće objasniti patogenezu. Učestalost je bila veća kod djece.

Idiopatska intrakranijalna hipertenzija

U pedijatrijskih bolesnika koji primaju triptorelin zabilježena je idiopatska intrakranijalna hipertenzija (pseudotumor cerebri). Bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome idiopatske intrakranijalne hipertenzije, koji uključuju jaku ili opetovanu glavobolju, poremećaje vida i tinitus. Ako dođe do idiopatske intrakranijalne hipertenzije, potrebno je razmotriti prekid liječenja triptorelinom.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da terapija deprivacije androgena može produljiti QT interval potrebno je pažljivo procijeniti istodobnu primjenu lijeka Decapeptyl Depot i lijekova za koje je poznato da produljuju QT interval ili lijekova koji mogu prouzročiti *Torsades de pointes* kao što su skupina IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili skupina III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiaritmika, metadon, moksifloksacin, antipsihotici, itd. (vidjeti dio 4.4).

Kada se triptorelin primjenjuje paralelno s lijekovima koji djeluju na lučenje gonadotropina iz hipofize potreban je oprez i preporuča se provjera hormonalnog statusa bolesnika.

Ispitivanja interakcija lijek-lijek nisu provedena. Ne može se isključiti mogućnost interakcije s često upotrebljavanim lijekovima, uključujući lijekove koji oslobađaju histamin.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Prije liječenja, kod žena u reproduktivnoj dobi potrebno je isključiti trudnoću.

Vrlo ograničeni podaci o primjeni triptorelina za vrijeme trudnoće ne upućuju na povišeni rizik od kongenitalnih malformacija. Međutim, studije s dugoročnim praćenjem su vrlo ograničene. Podaci iz pokusa na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na trudnoću ili postnatalni razvoj, ali postoje indicije o fetotoksičnosti i odgođenom porodu. Nije moguće isključiti štetan utjecaj na trudnoću i potomstvo na temelju farmakoloških učinaka, te se stoga Decapeptyl Depot ne smije upotrebljavati u trudnoći.

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju upotrebljavati učinkovitu nehormonsku kontracepciju tijekom liječenja, te dok se ne uspostavi menstruacija.

Nije poznato izlučuje li se triptorelin u majčino mlijeko. Uzimajući u obzir moguće nuspojave triptorelina na dojenčad, prije i za vrijeme primjene lijeka potrebno je prekinuti dojenje.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima može biti smanjena ukoliko bolesnik ima moguće nuspojave tijekom liječenja kao što su omaglica, somnolencija i smetnje vida ili su one posljedica podležće bolesti.

4.8. Nuspojave

Ovdje su navedeni neželjeni učinci koji su opisani kod bolesnika liječenih triptorelinom u tijeku kliničkih studija i postmarketinškog praćenja. Kod većine bolesnika očekuju se nuspojave koje su posljedica smanjene razine testosterona ili estrogena, pri čemu se najčešće opisuju navale vrućine (30% kod muškaraca i 75-100% kod žena). Osim toga, kod 30-40% muških bolesnika se mogu očekivati impotencija i smanjeni libido, dok se kod više od 10% žena očekuju krvarenje/točkasto krvarenje, znojenje, suhoća vagine i/ili bolni snošaj, smanjenje libida, glavobolja i promjene raspoloženja.

Zbog činjenice da se razina testosterona normalno povećava tijekom prvog tjedna liječenja može doći do pogoršanja simptoma i tegoba (npr. urinarna opstrukcija, bolovi u kostima uslijed metastaza, kompresija leđne moždine, zamor mišića i limfedem nogu). U nekim slučajevima opstrukcija urinarnog trakta smanjuje bubrežnu funkciju. Opažena je i neurološka kompresija s astenijom i parestezijama nogu.

Opća podnošljivost kod muškaraca (vidjeti Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi)

Kao i kod liječenja drugim GnRH agonistima ili nakon kirurške kastracije, najčešće se opažaju nuspojave vezane uz očekivano farmakološko djelovanje triptorelina: početno povišenje razine testostosterone nakon čega slijedi potpuna supresija testosterona. Ove nuspojave uključuju navale vrućine (50%), erektilnu disfunkciju i smanjeni libido.

Prijavljene su sljedeće nuspojave za koje se smatra da su povezane uz primjenu triptorelina. Za najveći dio tih nuspojava poznato je da su povezane s biokemijskom ili kirurškom kastracijom.

Organski sustav	Vrlo često (>1/10)	Često (>1/100, <1/10)	Manje često (>1/1000, <1/100)	Nepoznato
Muškarci				
Infekcije i infestacije				Nazofaringitis
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost	Anafilaktička reakcija	

Poremećaji metabolizma i prehrane			Smanjeni apetit	Povećani apetit Giht Dijabetes melitus
Psihijatrijski poremećaji	Smanjeni libido	Promjene raspoloženja(*) Depresivno raspoloženje Depresija (*) Poremećaji spavanja	Promjene raspoloženja (**) Depresija (**)	Nesanica Konfuzno stanje Smanjena aktivnost Euforično raspoloženje Promjene raspoloženja Anksioznost Gubitak libida
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja		Omaglica Parestezije Poremećaj pamćenja Disgeuzija Somnolencija Dysstasia
Poremećaji oka				Poremećeni osjet u oku Oštećenje vida Zamućen vid
Poremećaji uha i labirinta				Tinitus Vrtoglavica
Krvožilni poremećaji	Navale vrućine		Embolija Hipertenzija	Hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja			Pogoršanje astme	Dispneja Ortopneja Epistaksa
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina	Bol u gornjem abdomenu Suha usta	Bol u abdomenu Konstipacija Dijareja Povraćanje Distenzija abdomena Flatulencija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Hiperhidroza	Hipotrihoza Alopecija	Akne Pruritus Osip Mjehurići na koži Angioedem Purpura Urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u kostima	Mijalgija Artralgija		Bol u leđima Bol u mišićno-koštanom sustavu Bol u udovima Spazam mišića Slabost mišića Ukočenost zglobova Oticanje zglobova Ukočenost mišićno-koštanog sustava

				Osteoartritis
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Disurija			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Erektilna disfunkcija	Ginekomastija	Atrofija testisa	Bol u grudima Bol u testisima Zatajenje erekcije
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor Reakcija na mjestu injiciranja Bol na mjestu injiciranja Razdražljivost		Astenija Eritem na mjestu injiciranja Upala na mjestu injiciranja Edem Bol Zimica Bol u prsištu Simptomi slični gripi Pireksija Malaksalost
Pretrage			Povišena laktat dehidrogenaza u krvi Povišena gama glutamiltransferaza Povišena aspartat aminotransferaza Povišena alanin aminotransferaza Povećanje težine Smanjenje težine	Povišen kreatinin u krvi Povišen krvni tlak Povišena urea u krvi Povišena alkalna fosfataza u krvi Povišena temperature tijela Produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.4 i 4.5)

(*) Kod dugotrajne primjene

(**) Kod kratkotrajne primjene

Triptorelin uzrokuje prolazno povišenje razine testosterona u cirkulaciji u prvom tjednu nakon početne injekcije formulacije s produljenim djelovanjem. Kod toga mali postotak bolesnika ($\leq 5\%$) ima pogoršanje simptoma raka prostate koji se obično očituju kao pogoršanje urinarnih simptoma ($< 2\%$) i pogoršanje metastatske boli (5%) mogu se simptomatski tretirati. Ovi su simptomi prolazni i obično nestaju kroz jedan do dva tjedna.

Zabilježeni su izolirani slučajevi pogoršanja simptoma bolesti kao što je opstrukcija urinarnog trakta ili kompresija leđne moždine zbog metastaza. Stoga je pažljiv nadzor nad liječenjem potreban tijekom prvih tjedana liječenja kod bolesnika s metastazama kralježnice i bolesnika s opstrukcijom urinarnog trakta (vidjeti Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi.)

Primjena GnRH agonista u liječenju raka prostate može biti povezana s gubitkom gustoće kostiju i može dovesti do osteoporoze i povećanog rizika od loma kostiju.

Opća podnošljivost kod žena (vidjeti Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi)

Kao posljedica snižene razine estrogena najčešći su izvještaji o nuspojavama kao što su glavobolja, smanjeni libido, poremećaj spavanja, promjene u raspoloženju, dispareunija, dismenoreja, genitalno krvarenje, sindrom hiperstimulacije jajnika, hipertrofija jajnika, bol u zdjelici, bol u abdomenu, vaginalna suhoća, hiperhidroza, navale vrućine i astenija (očekivano u 10% ili više žena).

Prijavljene su sjedeće nuspojave za koje se smatra da su povezane uz primjenu triptorelina. Za najveći dio tih nuspojava poznato je da su povezane s biokemijskom ili kirurškom kastracijom.

Organski sustav	Vrlo često (>1/10)	Često (>1/100, <1/10)	Manje često (>1/1000, <1/100)	Nepoznato
Žene				
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost	Anafilaktička reakcija	
Psihijatrijski poremećaji	Smanjeni libido Promjene raspoloženja Poremećaj spavanja	Depresivno raspoloženje Depresija (*)	Depresija (**)	Konfuzno stanje Anksioznost
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja		Parestezija	Omaglica
Poremećaji oka			Oštećenje vida	Mutan vid
Poremećaji uha i labirinta				Vrtoglavica
Krvožilni poremećaji	Navale vrućine			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta				Dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Bol u abdomenu	Mučnina		Nelagoda u abdomenu Dijareja Povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Hiperhidroza			Pruritus Osip Angioedem Urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u kostima	Mijalgija Artralgijska	Bol u leđima	Poremećaj kostiju(***), Spazam mišića Slabost mišića

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Vaginalno krvarenje Vulvovaginalna suhoća Dispareunija Dismenoreja Sindrom hiperstimulacije jajnika Hipertrofija jajnika Bol u zdjelici			Bol u dojčkama Menoragija Metroragija Amenoreja
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija	Umor Reakcija na mjestu injiciranja Bol na mjestu injiciranja Razdražljivost		Eritem na mjestu injiciranja Upala na mjestu injiciranja Pireksija Malaksalost
Pretrage			Povišena laktat dehidrogenaza u krvi Povišena gama glutamiltransferaza Povišena aspartat aminotransferaza Povišena alanin aminotransferaza Povišen kolesterol u krvi	Povišen krvni tlak Povećanje težine Smanjenje težine

(*) Kod dugotrajne primjene

(**) Kod kratkotrajne primjene

(***) Može doći do blagog gubitka trabekularne kosti. Ovaj gubitak je općenito reverzibilan unutar 6-9 mjeseci nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

Na početku liječenja mogu se tijekom prolaznog povišenja razine estradiola u plazmi vrlo često ($\geq 10\%$) pogoršati simptomi endometriozе koji uključuju bol u zdjelici i dismenoreju. Ovi su simptomi prolazni i obično nestaju unutar jednog do dva tjedna.

Genitalno krvarenje koje uključuje menoragiju i metroragiju može se pojaviti unutar jednog mjeseca nakon prve injekcije.

Može se opaziti hipertrofija jajnika, bol u zdjelici ili abdomenu.

Opća podnošljivost kod djece (vidjeti Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi)

Organski sustav	Vrlo često (>1/10)	Često (>1/100, <1/10)	Manje često (>1/1000, <1/100)	Nepoznato
Djeca				
Poremećaji imunološkog			Anafilaktička reakcija	Preosjetljivost

sustava				
Psihijatrijski poremećaji		Promjene raspoloženja (*) Depresija (*)	Promjene raspoloženja (**) Depresija (**)	Afektivna labilnost Nervoza
Poremećaji živčanog sustava				Glavobolja Idiopatska intrakranijalna hipertenzija (pseudotumor cerebri) (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji oka				Mutan vid Oštećenje vida
Krvožilni poremećaji				Navale vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				Epistaksa
Poremećaji probavnog sustava			Mučnina Povraćanje	Nelagoda u abdomenu Bol u abdomenu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				Osip Angioedem Urtikarija Alopecija Eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				Epifizioliza(***), Mijalgija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Vaginalno krvarenje Vaginalni iscjedak	Genitalno krvarenje
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				Eritem na mjestu injiciranja Upala na mjestu injiciranja Malaksalost Bol Bol na mjestu injiciranja
Pretrage				Povišenje krvnog tlaka Povećanje težine

(*) Kod dugotrajne primjene

(**) Kod kratkotrajne primjene

(***) Opisano je nekoliko slučajeva epifiziolize glave femura za vrijeme primjene triptorelina.

Prijavljeni su slučajevi povećanja od ranije prisutnih adenoma hipofize tijekom tretmana sa LH-RH agonistima, međutim ni jedan nije prijavljen tijekom terapije s triptorelinom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Ne postoji dovoljno iskustvo s predoziranjem triptorelina koje bi dopuštalo zaključke o mogućim nuspojavama. Predoziranje se ne očekuje uzimajući u obzir oblik pakiranja i farmaceutski oblik.

Ukoliko dođe do predoziranja preporuča se simptomatsko zbrinjavanje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Endokrina terapija; Analози gonadotropin-otpuštajućeg hormona (GnRH agonisti)
ATK oznaka: L02AE04

Mehanizam djelovanja

Triptorelin je sintetski decapeptid i analog prirodnog hormona za otpuštanje gonadotropina GnRH (engl. *gonadotropin-releasing hormone*). GnRH je decapeptid koji se sintetizira u hipotalamusu i regulira biosintezu i otpuštanje gonadotropina LH (luteinizirajući hormon) i FSH (folikl-stimulirajući hormon) u hipofizi. Triptorelin jače stimulira hipofizu na sekreciju LH i FSH od usporedive doze gonadorelina, pri čemu je i trajanje djelovanja duže.

Farmakodinamički učinci

Porast razine LH i FSH u početku dovodi do porasta koncentracije testosterona u serumu kod muškaraca ili koncentracije estrogena u serumu kod žena. Kronično davanje agonista GnRH dovodi do inhibicije sekrecije LH i FSH u hipofizi. Ova inhibicija dovodi do smanjenja steroidogeneze, uslijed čega koncentracija estradiola u serumu kod žena i koncentracija testosterona u serumu kod muškaraca pada na razinu kao u postmenopauzi ili nakon kastracije, tj. hipogonadotropno hipogonadalno stanje. U djece s preuranjenim pubertetom koncentracije estradiola ili testosterona se smanjuju na razinu prije puberteta. To ne utječe na razinu plazma DHEAS (dihidroepiandrostenedion sulfata).

Klinička djelotvornost i sigurnost

U terapijskom smislu to kod muškaraca dovodi do usporavanja rasta tumora prostate koji su ovisni o testosteronu, te do regresije žarišta endometriozе i mioma maternice koji su ovisni o estrogenu kod žena. S obzirom na miome maternice, maksimalna korist od terapije može se opaziti kod žena s anemijom (hemoglobin manji ili jednak 8 g/dl).

Pedijatrijska populacija

Kod djece koja boluju od CPP (centralnog preranog puberteta) liječenje triptorelinom dovodi do smanjenja gonadotropina, estradiola i testosterona na razinu prije puberteta. Time se zaustavlja ili čak postiže regresija znakova puberteta i povećava očekivana visina u odrasloj dobi kod pacijenata s CPP.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Nakon intramuskularne primjene Decapeptyl Depot-a koncentracija triptorelina u plazmi određuje se (sporum) razgradnjom poli-(d,l laktid-koglikolid) polimera. Mehanizam koji je povezan s ovim oblikom davanja omogućuje takvo sporo otpuštanje triptorelina iz polimera.

Nakon i.m. ili s.c. primjene depot-oblika triptorelina (mikrokapsule s odgođenim otpuštanjem) bilježi se brz porast koncentracije triptorelina u plazmi, s maksimalnom vrijednosti tijekom prvih sati. Nakon toga koncentracija triptorelina značajno opada unutar 24 sata. Vrijednost postiže drugi maksimum 4. dan, dok nakon 44 dana bieksponecijalno pada ispod granice detekcije. Porast triptorelina nakon s.c. injekcija je postupan i postiže se nešto niža koncentracija nego nakon i.m. injekcija. Nakon s.c. injekcije koncentracija triptorelina opada duže, pri čemu vrijednosti padaju ispod granice otkrivanja nakon 65 dana.

Biotransformacija i eliminacija

Tijekom liječenja u razdoblju od 6 mjeseci i davanja svakih 28 dana nije dokazano nakupljanje triptorelina kod oba oblika primjene. Vrijednosti triptorelina u plazmi smanjuju se na oko 100 pg/ml prije sljedećeg i.m. ili s.c. davanja (srednje vrijednosti). Može se pretpostaviti da se onaj dio triptorelina koji nije sustavno dostupan metabolizira na mjestu injekcije, npr. djelovanjem makrofaga.

Sustavno dostupan triptorelin u hipofizi se inaktivira N-terminalnim cijepanjem uz sudjelovanje piroglutamil-peptidaze i neutralne endopeptidaze. Triptorelin se razgrađuje u jetri i bubrezima na biološki inaktivne peptide i aminokiseline.

40 minuta nakon kraja infuzije 100 µg triptorelina (iznad jednog sata) 3-14% primijenjene doze već se eliminira putem bubrega.

Čini se da je prilagodba i individualizacija terapije depot-oblikom triptorelina kod pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega nepotrebna, uzimajući u obzir podređeno značenje eliminacije putem bubrega i široki terapijski raspon triptorelina kao aktivne komponente.

Bioraspoloživost

Muškarci:

Sustavna bioraspoloživost aktivne komponente triptorelina iz intramuskularnog depot-a iznosi 38,3% tijekom prvih 13 dana. Daljnje otpuštanje je linearno s prosječno 0,92% doze dnevno. Bioraspoloživost nakon s.c. primjene iznosi 69% i.m. raspoloživosti.

Žene:

Nakon 27 dana pokusa može se otkriti prosječno 35,7% primijenjene doze, pri čemu se 25,5% otpušta tijekom prvih 13 dana, s prosječno 0,73% doze dnevno.

Općenito:

Izračun parametara kinetike ovisnih o modelu ($t_{1/2}$, K_{el} , itd.) nije primjenljiv kod prikaza s izrazito produženim otpuštanjem aktivne komponente.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kod štakora, ali ne i kod miševa, koji su liječeni triptorelinom tijekom dugog vremenskog razdoblja, zabilježen je porast učestalosti tumora hipofize. Nepoznat je utjecaj triptorelina na poremećaje hipofize kod ljudi. Smatra se da ovo zapažanje nije značajno za ljude. Također je poznato da se mogu javiti tumori hipofize kod glodavaca i kod davanja drugih LHRH analoga. Pokazano je da je triptorelin embryo- i fetotoksičan, te da uzrokuje zastoj razvoja embrija i fetusa, kao i odgođeni porod kod štakora. Pretklinički podaci nisu otkrili posebnu opasnost za ljude na temelju studija s opetovanim dozama i studija genotoksičnosti. Pojedinačne i.m. ili s.c. injekcije Decapeptyl Depot-a ili njegove suspenzije mogu dovesti do odgođene reakcije tipa stranog tijela na mjestu injekcije. Unutar 8 tjedana navedene su se kasne reakcije gotovo u cijelosti povukle nakon i.m. injekcije, međutim, tek u manjoj mjeri nakon s.c. injekcije. Lokalna podnošljivost Decapeptyl Depot-a nakon i.v. injekcije bila je ograničena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jedna prethodno napunjena štrcaljka s praškom sadrži:
glikolatna kiselina/laktatna kiselina kopolimer 1:1
propilenglikoldikaprilokapat

Jedna prethodno napunjena štrcaljka sa 1 ml sredstva za suspendiranje sadrži:
dekstran 70
polisorbat 80
natrijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3. Rok valjanosti

3 godine
Pripremljena suspenzija: 3 minute

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi 2-8°C (u hladnjaku), u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Pakiranje:
1 prethodno napunjena štrcaljka (prašak) i
1 prethodno napunjena štrcaljka (otapalo)

Prethodno napunjene štrcaljke (borosilikatno staklo tip I, prozirno) s crnim klorobutilnim gumenim čepom (čep s klipom, tip I) pakirane zajedno s adapterom (polipropilen) i iglom za injekciju u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

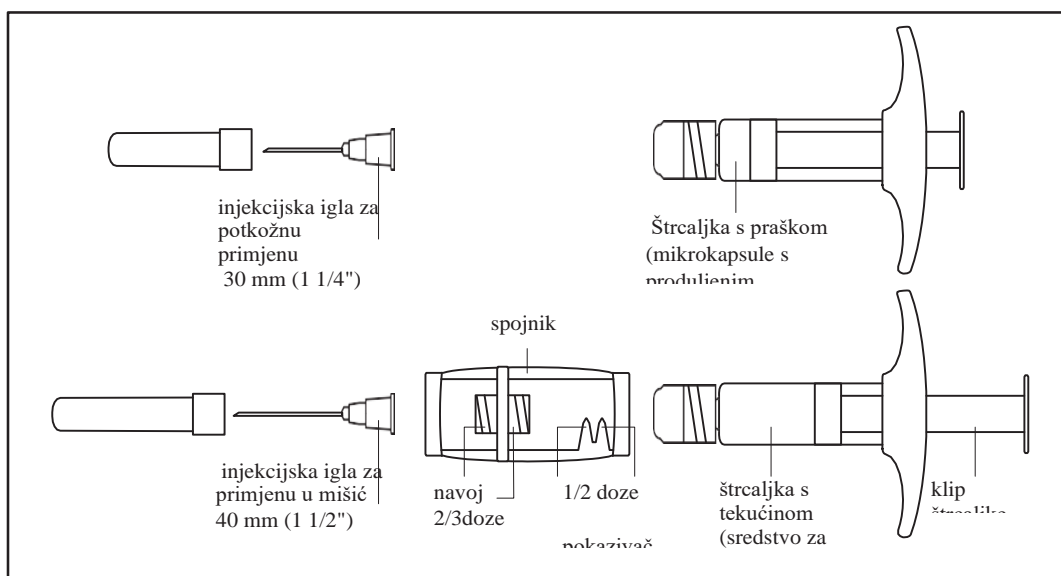
Slijedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

UPUTE ZA KORISNIKA

Važna informacija:

1. Čuvajte Decapeptyl Depot u originalnom pakiranju, u hladnjaku.
2. Osigurajte injiciranje lijeka Decapeptyl Depot unutar 3 minute od rekonstitucije.

Pregled dijelova za primjenu lijeka Decapeptyl Depot:



1. Priprema

Treba se strogo pridržavati slijedećih uputa kako biste osigurali ispravnu pripremu suspenzije:



- Izvadite pakiranje lijeka Decapeptyl Depot iz hladnjaka..
- Otvorite pakiranje spojnika i izvadite spojnik



Nemojte dodirivati navoje spojnika.



- Odvrnite kapicu štrcaljke s praškom. Držite štrcaljku prema gore kako biste spriječili isipavanje praška.



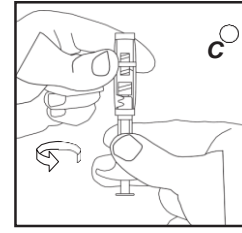
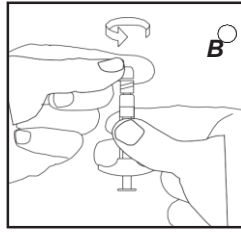
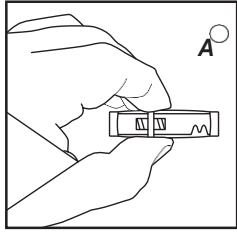
Pazite da ne pritisnete klip štrcaljke.



- Zavrnite štrcaljku s praškom na navoj spojnika do kraja.



Uvijek prvo spojite štrcaljku s praškom na spojnik, a nakon toga spojite štrcaljku s tekućinom.



- Odvomite kapicu štrcaljke s tekućinom. Držite štrcaljku prema gore kako biste spriječili curenje tekućine.



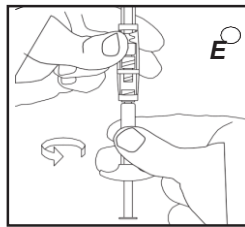
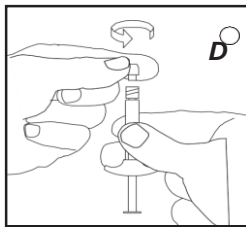
- Zavrnite štrcaljku s tekućinom na navoj spojnika do kraja.

NASTAVLJA SE NA STRAŽNJOJ STRANI

OKRENITE



Pazite da ne pritisnete klip štrcaljke.

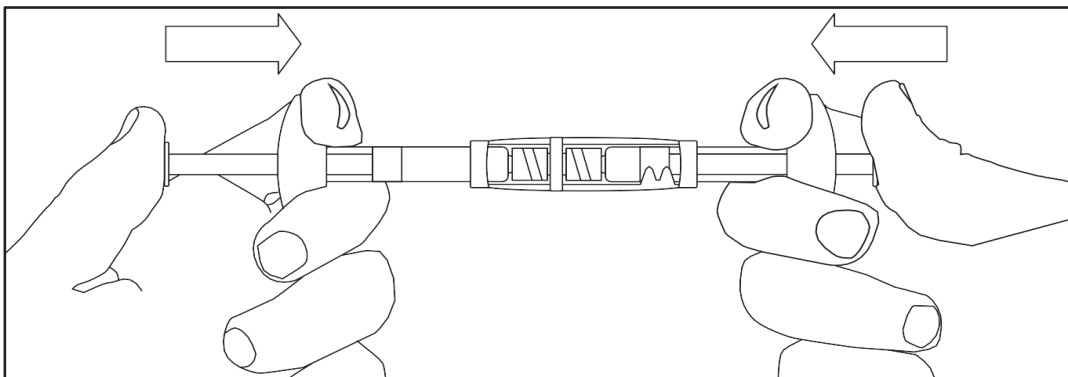


Slijedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

2. Rekonstitucija

Miješanje suspenzije:

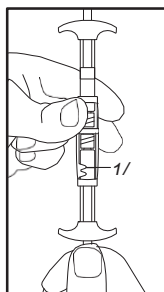
- Injicirajte tekućinu u štrcaljku s praškom.
- Polako gurajte suspenziju naprijed-nazad između dvije štrcaljke dok ne postane homogena, mliječnobijela do blijedo žuta. Pazite na to da štrcaljke držite ravno i da ih ne savijate.



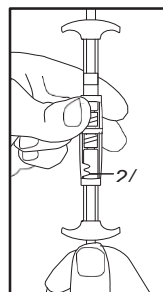
1/2 ili 2/3 doze za djecu:

Upotrijebite pokazivače doze na spojniku za mjerenje 1/2 ili 2/3 doze:

- Provjerite da li je štrcaljka sa suspenzijom pričvršćena na onu stranu spojnika gdje **nema** pokazivača doze.
- Okrenite štrcaljke u okomit položaj tako da je štrcaljka sa suspenzijom gore.
- Pričekajte nekoliko sekundi da se pjena odvoji.
- Polako povucite klip prazne štrcaljke prema dolje dok suspenzija ne dosegne pokazivač za 1/2 ili 2/3 doze.



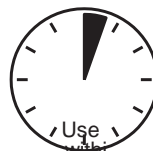
1/2 DOZE



2/3 DOZE

3. Injiciranje

- Odvrnite sa spojnika štrcaljku sa suspenzijom koja je spremna za upotrebu.
- Postavite iglu za injekciju na štrcaljku.
- Injicirajte suspenziju unutar 3 minute.



Decapeptyl Depot je namijenjen za jednokratnu upotrebu i svu neiskorištenu suspenziju treba odbaciti.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ferring GmbH
Wittland 11
24109 Kiel
Njemačka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-750053749

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16.listopad 1998.
Datum posljednje obnove: 03. studeni 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. veljače 2023.