

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DIPHERELINE S.R. 11,25 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 11,25 mg triptorelinu (jako triptorelin-embonát).
Po rekonstituci ve 2 ml rozpouštědla obsahuje 1 ml suspenze 5,625 mg triptorelinu.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním
Tříměsíční forma s prodlouženým uvolňováním (pro intramuskulární nebo subkutánní podání).

Popis přípravku:
Prášek: téměř bílé lyofilizované mikročástice
Rozpouštědlo: čirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom prostaty

- Léčba lokálně pokročilého nebo metastatického, hormon-dependentního karcinomu prostaty
- Léčba vysoce rizikového lokalizovaného nebo lokálně pokročilého hormon-dependentního karcinomu prostaty v kombinaci s radioterapií. Viz bod 5.1

Pacienti, kteří dosud nedostávali hormonální terapii, vykazují markantnější odpověď na léčbu a odpovídají častěji.

Genitální a extragenitální endometrióza (stadium I až IV)

Léčba by neměla být podávána déle než 6 měsíců (viz bod 4.8). Nedoporučuje se provádět druhou léčebnou kúru triptorelinem či jiným GnRH analogem.

Pubertas praecox centralis

Před 8 lety věku u dívek a 10 lety u chlapců.

4.2 Dávkování a způsob podání

Karcinom prostaty

Jedna intramuskulární nebo subkutánní injekce Diphereline S.R. 11,25 mg každé 3 měsíce.

Při použití u vysoce rizikového lokalizovaného nebo lokálně pokročilého karcinomu prostaty jako doprovodné léčby k radiační terapii a po radiační terapii klinické údaje ukázaly, že radioterapie následovaná dlouhodobou androgenní deprivací je vhodnější než radioterapie následovaná krátkodobou androgenní deprivací. Viz bod 5.1. Délka léčby androgenní deprivací doporučovaná lékařskými postupy pro pacienty s vysoce rizikovým lokalizovaným nebo lokálně pokročilým karcinomem prostaty léčené radioterapií je 2-3 roky.

U pacientů s kastrálně rezistentním metastatickým karcinomem prostaty bez chirurgické kastrace, kteří jsou léčeni triptorelinem a jsou současně vhodní pro léčbu inhibitory biosyntézy androgenů, je třeba v léčbě triptorelinem pokračovat.

Endometrióza

Jedna intramuskulární injekce Diphereline S.R. 11,25 mg každé 3 měsíce.

Léčba musí být zahájena během prvních pěti dnů menstruačního cyklu.

Trvání léčby: závisí na počáteční závažnosti endometriózy a na klinických změnách (funkčních a anatomických) během léčby. V zásadě by endometrióza měla být léčena alespoň 3 měsíce a nejdéle 6 měsíců. Nedoporučuje se provádět druhou léčebnou kúru triptorelinem či jiným GnRH analogem. U pacientek léčených analogy GnRH pro endometriózu bylo prokázáno, že přidání přídatné léčby (add-back therapy ABT - estrogen a progestogen) snižuje ztrátu kostní minerální denzity a vazomotorické symptomy. Proto, pokud je to vhodné, ABT má být podávána současně s analogem GnRH s přihlédnutím k rizikům a přínosům jednotlivých terapií.

Pubertas praecox centralis

Léčba dětí triptorelinem má probíhat pod povšechnou kontrolou dětského endokrinologa.

Dávkování: jedna intramuskulární injekce Diphereline S.R. 11,25 mg každé 3 měsíce.

Léčba má být ukončena zhruba ve věku fyziologické puberty u chlapců a dívek a nemá se pokračovat u dívek s kostním věkem více než 12 - 13 let. U chlapců jsou k dispozici omezená data týkající se optimální doby k ukončení léčby na základě kostního věku, avšak doporučuje se ukončit léčbu u chlapců s kostním věkem 13 – 14 let.

Porucha funkce ledvin nebo jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater není nutné upravovat dávku.

Opatření, která musí být přijata před zacházením s přípravkem nebo před jeho podáním

Stejně jako u jiných přípravků podávaných injekčně se má místo injekce pravidelně střídat.

Jelikož je Diphereline S.R. 11,25 mg suspenze mikrogranulí, je třeba se striktně vyvarovat nechtěné intravaskulární aplikaci.

Upozornění: forma s prodlouženým uvolňováním musí být injikována přesně podle návodu. Jakákoli neúplná injekce, vedoucí ke ztrátě objemu většího, než zůstává běžně v injekční stříkačce, musí být zaznamenána.

Diphereline S.R. 11,25 mg se musí podávat pod dohledem lékaře.

Přípravek Diphereline S.R. 11,25 mg nesmí být podán intravaskulárně. Subkutánní podání nebylo studováno u žen a dětí.

Návod k rekonstituci léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na GnRH, jeho analoga nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství a období kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití agonistů GnRH může způsobit snížení kostní minerální denzity. Předběžná data u mužů naznačují, že použití bifosfonátů v kombinaci s agonisty GnRH mohou snížit ztrátu kostních minerálů. Zvláštní pozornosti je třeba u pacientů s dalšími rizikovými faktory pro osteoporózu (např. chronický abus alkohol, kouření, dlouhodobá

terapie léčivými přípravky, které snižují kostní minerální denzitu, např. antikonvulziva nebo kortikoidy, rodinná anamnéza osteoporózy, malnutrice).

Vzácně může léčba agonisty GnRH odhalit přítomnost dříve nezjištěného adenomu hypofýzy z gonadotropních buněk. U těchto pacientů se může vyskytnout pituitární apoplexie, charakterizovaná náhlou bolestí hlavy, zvracením, poruchou zraku a oftalmoplegií.

U pacientů léčených agonisty GnRH, jako je např. triptorelin, je zvýšené riziko rozvoje deprese, která může být i závažná. Pacienti mají být s ohledem na toto riziko informováni a v případě výskytu depresivních symptomů léčeni odpovídajícím způsobem. Pacienti se známou depresí mají být během terapie pozorně sledováni.

U analogů GnRH byly hlášeny křeče, zejména u žen a dětí. Někteří z těchto pacientů měli rizikové faktory pro záchvaty křečí (jako je anamnéza epilepsie, intrakraniálních nádorů nebo současné užívání léků, o nichž je známo, že představují riziko záchvatových reakcí). Křeče byly hlášeny také u pacientů bez těchto rizikových faktorů.

Karcinom prostaty

Triptorelin, tak jako jiná analoga GnRH, nejprve působí přechodné zvýšení hladiny sérového testosteronu. Jako následek může příležitostně dojít v prvních týdnech léčby v izolovaných případech k přechodnému zhoršení známek a symptomů spojených s karcinomem prostaty. Během iniciační fáze léčby se má zvážit doplňkové podání vhodného antiandrogenu k zabránění iniciačního vzestupu sérových hladin testosteronu a k zamezení zhoršení klinických příznaků.

Malé množství pacientů může prodělat dočasné zhoršení známek a příznaků jejich karcinomu prostaty (vzplanutí tumoru) a dočasný vzestup bolestí souvisejících s tumorem (metastatická bolest), což může být zvládnuto symptomaticky.

Stejně jako u jiných analogů GnRH byly pozorovány izolované případy komprese míchy a uretrální obstrukce. Pokud se vyvine komprese míchy nebo renální poškození, má se zahájit standardní léčba těchto komplikací a v extrémních případech se má zvážit bezprostřední orchiektomie (chirurgická kastrace). Pozorné sledování je indikováno během prvních týdnů léčby zvláště u pacientů s metastázami obratlů, s rizikem komprese míchy a u pacientů s obstrukcí močových cest.

Po chirurgické kastraci nenavodí triptorelin žádný další pokles sérových hladin testosteronu. Účinnost léčby může být monitorována měřením sérových hladin testosteronu a prostatického specifického antigenu.

Dlouhodobá androgenní deprivace ať již bilaterální orchiektomií nebo podáváním analogů GnRH je spojena se zvýšeným rizikem ztráty kostní hmoty, což může vést k osteoporóze a zvýšenému riziku fraktury kostí.

Androgen-deprivační léčba může prodlužovat QT interval.

Před zahájením léčby přípravkem Diphereline S.R. 11,25 mg má lékař zvážit profil přínosů a rizik, včetně rizika torsade de pointes, u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu v anamnéze a u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které mohou prodlužovat QT interval (viz bod 4.5).

Kromě toho bylo z epidemiologických dat pozorováno, že pacienti mohou prodělat metabolické změny (například intoleranci glukózy, steatózu jater) nebo zvýšené riziko kardiovaskulární nemoci během léčebné androgenní deprivace. Avšak prospektivní data nepotvrdila vztah mezi léčbou analogy GnRH a zvýšením kardiovaskulární mortality. Pacienti s vysokým rizikem metabolických nebo kardiovaskulárních nemocí mají být pozorně vyhodnoceni před započatím léčby a adekvátně monitorováni během léčebné androgenní deprivace.

Podání triptorelinu v terapeutických dávkách má za následek potlačení hypofyzárního – gonadálního systému. Normální funkce je obvykle obnovena po zastavení léčby. Diagnostické testy hypofyzárně – gonadálních funkcí prováděné během léčby a po přerušení léčby analogy GnRH mohou proto být zavádějící.

V důsledku androgenní deprivace může léčba analogy GnRH zvýšit riziko anémie. Toto riziko má být u léčených pacientů zhodnoceno a odpovídajícím způsobem sledováno.

Ženy

Předtím, než se předepíše triptorelin, má být potvrzeno, že pacientka není těhotná.

Použití agonistů GnRH pravděpodobně způsobuje redukci kostní minerální denzity v průměru o 1 % za měsíc během 6měsíčního léčebného období. Každé snížení kostní minerální denzity o 10 % je spojeno se zhruba dvojnásobným zvýšením rizika fraktury.

Nejsou k dispozici žádné specifické údaje pro pacienty se stanovenou osteoporózou nebo s rizikovými faktory osteoporózy (např. chronický abusus alkoholu, kouření, dlouhodobá terapie léčivými přípravky, které snižují kostní minerální denzitu, např. antikonvulziva nebo kortikoidy, rodinná anamnéza osteoporózy, malnutrice, např. anorexia nervosa). Protože redukce kostní minerální denzity je pravděpodobně u těchto pacientů škodlivější, léčba triptorelinem má být zvážena individuálně a má být zahájena po velmi pečlivém zvážení jen tehdy, pokud výhody léčby převažují nad rizikem. Mají se zvážet další opatření k zamezení ztráty kostní minerální denzity.

Endometrióza

Použití agonistů GnRH se nedoporučuje u pacientek mladších 18 let. Opatrnou pozornost je třeba věnovat dospívajícím a mladým ženám (zejména mladším 16 let), u kterých je možné, že nedosáhly maximální kostní denzity.

U pacientek léčených analogy GnRH pro endometriózu bylo prokázáno, že přidání ABT (estrogen a progestogen) snižuje ztrátu kostní minerální denzity a vazomotorické symptomy (další informace viz bod 4.2).

Při použití v doporučené dávce působí triptorelin konstantní hypogonadotropní amenoreu. Jestliže se po prvním měsíci objeví genitální hemoragie, má se změřit hladina plazmatického estradiolu a pokud je pod 50 pg/ml, má se pátrat po případných organických lézích.

Po vysazení léčby se ovariální funkce vrátí a ovulace se objeví zhruba 5 měsíců po poslední injekci. Nehormonální metoda antikoncepce se má používat během léčby včetně 3 měsíců po poslední injekci.

Protože by během léčby mělo dojít k zastavení menstruace pacientka má být instruována, aby oznámila svému lékaři, pokud pravidelná menstruace přetrvává.

Pediatriká populace

Pubertas praecox centralis

U dívek má být před předepsáním triptorelinu potvrzeno, že pacientka není těhotná.

Léčba dětí s progresivním mozkovým tumorem má následovat po pečlivém individuálním vyhodnocení prospěchu a rizika.

Má se vyloučit předčasná pseudopuberta (gonadální nebo adrenální tumor nebo hyperplazie) a gonadotropin-independentní předčasná puberta (testikulární toxikóza, familiární hyperplazie Leydigových buněk).

U dívek může vést iniciální ovariální stimulace následovaná snížením estrogenů vyvolaným léčbou k vaginálnímu krvácení mírné až středně závažné intenzity v prvním měsíci léčby.

Po vysazení léčby se objeví rozvoj pubertální charakteristiky.

Informace týkající se následné fertility jsou stále limitované. U většiny dívek začne pravidelná menstruace v průměru 1 rok po ukončení léčby.

Během léčby předčasné puberty GnRH se může snížit kostní minerální denzita. Avšak po ukončení léčby je zachován následný přírůstek kostní masy a vrchol kostní masy v pozdní adolescenci se nezdá být léčbou ovlivněn. Po vysazení léčby GnRH je možné vidět sklouznutou hlavici femorální epifyzy. Je navržena teorie, že nízká koncentrace estrogenů během léčby agonisty GnRH oslabuje epifyzeální ploténku. Zvýšení rychlosti růstu po zastavení léčby má za následek snížení smykové síly potřebné pro posunutí epifyzy.

Idiopatická intrakraniální hypertenze

U pediatrických pacientů používajících triptorelin byla hlášena idiopatická intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri). Pacienti mají být upozorněni na známky a příznaky idiopatické intrakraniální hypertenze, včetně závažných nebo opakujících se bolestí hlavy, poruch vidění a tinitu. Pokud se objeví idiopatická intrakraniální hypertenze, je třeba zvážit vysazení triptorelinu.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pokud se triptorelin používá společně s léky, které ovlivňují hypofyzární sekreci gonadotropinů, má se postupovat s opatrností a je doporučeno, aby se dohlíželo na hormonální stav pacienta.

Muži

Kvůli souvislosti androgen-deprivační léčby a prodloužení QT intervalu má být pečlivě zvážena souběžná léčba přípravkem Diphereline S.R. 11,25 mg s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, a léčba přípravky, které mohou vyvolat torsade de pointes, jako antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid), třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsychotika a další (viz bod 4.4.).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Triptorelin se nesmí během těhotenství používat, protože souběžné podávání agonistů GnRH je spojeno s teoretickým rizikem potratu nebo fetální abnormality. Před léčbou se mají potenciálně fertillní ženy pečlivě vyšetřit k vyloučení těhotenství. Během léčby se mají používat nehormonální metody kontracepce do návratu menstruace.

Kojení

Triptorelin se nesmí používat v období kojení.

Fertilita

Neexistují žádné klinické důkazy, které by naznačovaly kauzální souvislost mezi triptorelinem a jakýmkoli následnými abnormalitami vývoje oocytů nebo těhotenství nebo výsledku těhotenství.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly prováděny žádné studie na účinky ovlivňující schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů. Avšak závrať, somnolence a poruchy zraku jako určité nežádoucí účinky nebo jako následek základní nemoci by mohly narušit schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Zkušenosti z klinických studií

Všeobecná tolerance u mužů

Tak jak vidíme u léčby jinými analogy GnRH a po chirurgické kastraci, nejčastěji pozorované nežádoucí účinky spojené s triptorelinem byly v důsledku jeho očekávaných farmakologických účinků: iniciální vzestup hladin testosteronu, následovaný téměř kompletním potlačením testosteronu. Tyto účinky zahrnovaly návaly horka a snížené libido.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny jako přinejmenším možná související s léčbou triptorelinem. O většině z těchto nežádoucích účinků je známo, že souvisejí s biochemickou nebo chirurgickou kastrací.

Frekvence těchto nežádoucích účinků je klasifikována následovně:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky související s léčbou				Další post- marketingové nežádoucí účinky vé nežádoucí účinky
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Frekvence není známo
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>			Trombocytóza		Anemie
<i>Srdeční poruchy</i>			Palpitace		Prodloužení QT intervalu* (viz body 4.4 a 4.5)
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>			Tinnitus Vertigo		
<i>Endokrinní poruchy</i>					Pituitární apoplexie**
<i>Poruchy oka</i>			Zhoršení zraku	Abnormální pocit v oku Poruchy zraku	
<i>Gastrointestináln í poruchy</i>		Sucho v ústech Nauzea	Bolest břicha Zácpa Průjem Zvracení	Abdominální distenze Dysgeuzie Flatulence	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Astenie	Reakce v místě injekce (zahrnující erytém, zánět a bolest) Edém	Letargie Periferní edém Bolest Rigor Somnolence	Bolest na hrudi Poruchy stoje Onemocnění podobné chřipce Pyrexie	Malátnost
<i>Poruchy imunitního systému</i>		Hypersenzitivita		Anafylaktická reakce	Anafylaktický šok
<i>Infekce a infestace</i>				Nazofaryngitida	
<i>Vyšetření</i>		Zvýšení tělesné hmotnosti	Zvýšení ALT Zvýšení AST Zvýšení kreatininu	Zvýšení AP v krvi	

<i>Třídy orgánových systémů</i>	Nežádoucí účinky související s léčbou				Další post- marketingové nežádoucí účinky vé nežádoucí účinky
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Frekvence není známo
			v krvi Zvýšený krevní tlak Zvýšení urey v krvi Zvýšení GGT Snížení tělesné hmotnosti		
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>			Anorexie Diabetes mellitus Dna Hyperlipidemie Zvýšená chuť k jídlu		
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Bolest zad	Muskuloskeletální bolest Bolest končetin	Artralgie Bolest kostí Svalové křeče Svalová slabost Myalgie	Ztuhlost kloubu Otok kloubu Muskuloskeletál ní ztuhlost Osteoartritida	
<i>Poruchy nervového systému</i>	Parestezie dolních končetin	Závrať Bolest hlavy	Parestezie	Poruchy paměti	Křeče***
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Snížené libido	Ztráta libida Deprese Změny nálady*	Insomnie Iritabilita	Stav zmatenosti Snížená aktivita Euforická nálada	Úzkost
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>			Nykturie Retence moči		Močová inkontinence
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Erektilní dysfunkce (zahrnující selhání ejakulace, poruchy ejakulace)	Bolest v pánvi	Gynekomastie Bolest prsů Testikulární atrofie Bolest varlat		
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>			Dyspnoe Epistaxe	Ortopnoe	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Hyperhidróza		Akné Alopecie Erytém Pruritus Vyrážka Kopřivka	Puchýře Purpura	Angio- neurotický edém
<i>Cévní poruchy</i>	Návaly horka	Hypertenze		Hypotenze	

*Tato frekvence je dána frekvencí skupinového účinku GnRH agonistů

**Hlášena po počátečním podání u pacientů s adenomem hypofýzy

***Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny křeče u pacientů léčených GnRH analogy včetně triptorelinu

Triptorelin způsobuje přechodné zvýšení cirkulujících hladin testosteronu během prvního týdne po iniciální injekci přípravku s prodlouženým uvolňováním. S tímto počátečním zvýšením cirkulujících hladin testosteronu může malé procento pacientů ($\leq 5\%$) prodělat zhoršení známek a symptomů jejich karcinomu prostaty (jeho relapsu), obvykle manifestované zvýšením močových příznaků ($< 2\%$) a metastatické bolesti (5%), jež může být zvládnuta symptomaticky. Tyto symptomy jsou přechodné a obvykle vymizí během jednoho nebo dvou týdnů.

Objevily se izolované případy exacerbace symptomů nemoci, buď uretrální obstrukce nebo komprese míchy metastázami. Proto mají být pacienti s metastatickými obratlovými lézemi a/nebo s obstrukcí horního nebo dolního močového traktu důkladně sledováni během prvních několika týdnů léčby (viz bod 4.4).

Použití agonistů GnRH k léčbě karcinomu prostaty může být spojeno se zvýšenou ztrátou kostní hmoty, což může vést k osteoporóze a zvýšenému riziku fraktury kostí.

Zvýšený počet lymfocytů byl hlášen u pacientů podstupujících léčbu analogem GnRH. Tato sekundární lymfocytóza je očividně spojena s kastrací indukovanou GnRH a zdá se, že signalizuje, že gonadální hormony jsou zapojeny do involuce thymu.

Pacienti, kteří jsou dlouhodobě léčeni analogem GnRH v kombinaci s radioterapií, mohou mít více nežádoucích účinků, většinou gastrointestinálních a souvisejících s radioterapií.

Všeobecná tolerance u žen (viz bod 4.4)

Jako následek poklesu hladin estrogenů byly nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (očekávané u 10% žen nebo více) bolest hlavy, snížení libida, poruchy spánku, změna nálady, dyspareunie, dysmenorea, genitální hemoragie, ovariální hyperstimulační syndrom, pánevní bolest z ovariální hypertrofie, bolest břicha, vulvovaginální suchost, hyperhidróza, návaly horka a astenie.

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky, považované za alespoň „možná spojené s léčbou triptorelinem“. O většině se ví, že jsou spojeny s biochemickou nebo chirurgickou kastrací.

Frekvence nežádoucích účinků je klasifikována následovně:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

<i>Třídy orgánových systémů</i>	Nežádoucí účinky související s léčbou			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
<i>Srdeční poruchy</i>			Palpitace	
<i>Poruchy oka</i>			Suchost očí Zhoršení zraku	Poruchy zraku
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>			Vertigo	
<i>Endokrinní poruchy</i>				Pituitární apoplexie***
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		Bolest břicha Břišní diskomfort Nauzea	Abdominální distenze Sucho v ústech Flatulence	Průjem

<i>Třídy orgánových systémů</i>	Nežádoucí účinky související s léčbou			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
			Ulcerace v ústech Zvracení	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Astenie	Reakce v místě injekce (zahrnující bolest, otok, erytém a zánět) Periferní edém		Pyrexie Malátnost
<i>Poruchy imunitního systému</i>		Hypersenzitivita		Anafylaktický šok
<i>Vyšetření</i>		Zvýšení tělesné hmotnosti	Snížení tělesné hmotnosti	Zvýšení AP Zvýšený krevní tlak
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>			Snížená chuť k jídlu Retence tekutin	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>		Artralgie Svalové spasmy Bolest končetin	Bolest zad Myalgie	Svalová slabost
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolest hlavy	Závrať	Dysgeuzie Hypestezie Synkopa Poruchy paměti Poruchy pozornosti Parestezie Tremor	Křeče****
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Snížené libido Změny nálady Poruchy spánku (zahrnující nespavost)	Deprese* Nervozita	Afektivní labilita Úzkost Deprese** Dezorientace	Stav zmatenosti
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Onemocnění prsu Dyspareunie Genitální krvácení (zahrnující vaginální krvácení, krvácení z vysazení) Ovariální hyperstimulační syndrom Ovariální hypertrofie Pánevní bolest Vulvovaginální suchost	Bolest prsů	Koitální krvácení Cystokéla Poruchy menstruace (zahrnující dysmenoreu, metroragii a menoragii) Ovariální cysta Vaginální výtok	Amenorea
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>			Dyspnoe Epistaxe	

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky související s léčbou			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Akné Hyperhidróza Seborea		Alopecie Suchá kůže Hirsutismus Onychoklaze Pruritus Vyrážka	Angioneurotický edém Kopřivka
<i>Cévní poruchy</i>	Návaly horka			Hypertenze

* Dlouhodobá léčba

** Krátkodobá léčba

*** Hlášena po počátečním podání u pacientů s adenomem hypofýzy

**** Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny křeče u pacientů léčených GnRH analogy včetně triptorelinu

Na začátku léčby mohou být symptomy endometriózy zhoršeny během iniciačního přechodného zvýšení plazmatických hladin estradiolu. Tyto příznaky jsou přechodné.

Během měsíce po podání první injekce se může objevit vaginální krvácení, včetně menoragie, metroragie.

Všeobecná tolerance u dětí (viz bod 4.4)

Frekvence nežádoucích účinků je klasifikována následovně:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V měsíci následujícím po podání první injekce se může objevit vaginální krvácení.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky související s léčbou			Další - postmarketingové nežádoucí účinky
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Frekvence není známo
<i>Poruchy oka</i>			Zhoršení zraku	Poruchy zraku
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		Bolest břicha	Zvracení Zácpa Nauzea	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		Reakce v místě injekce (zahrnující bolest, erytém a zánět v místě injekce)	Malátnost	
<i>Poruchy imunitního systému</i>		Hypersenzitivita		Anafylaktický šok
<i>Vyšetření</i>		Zvýšení tělesné hmotnosti		Zvýšená hladina prolaktinu v krvi Zvýšený krevní tlak
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>			Obezita	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>			Bolest krční páteře	Myalgie
<i>Poruchy nervového systému</i>		Bolest hlavy		Idiopatická intrakraniální

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky související s léčbou			Další - postmarketingové nežádoucí účinky
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Frekvence není známo
				hypertenze (pseudotumor cerebri) (viz bod 4.4) Křeče*
Psychiatrické poruchy			Změny nálady	Afektivní labilita Deprese Nervozita
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Vaginální krvácení (zahrnující vaginální krvácení, krvácení z vysazení, děložní krvácení, vaginální výtok, vaginální krvácení včetně špinění)		Bolest prsů	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Epistaxe	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Akné	Pruritus Vyrážka Kopřivka	Angioneurotický edém
Cévní poruchy		Návaly horka		Hypertenze

* Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny křeče u pacientů léčených GnRH analogy včetně triptorelinu

Méně často byly u jiných přípravků s obsahem triptorelinu po subkutánní injekci hlášeny infiltrace v místě vpichu citlivé na tlak.

Dlouhodobá tolerance u pediatrické populace:

• Dlouhodobá klinická studie 2-54-52014-159 (NCT00909844) zahrnovala 35 pacientů ve věku od 4 do 10,4 let, kteří byli léčeni (až 4 roky) triptorelinem 11,25 mg. Více než polovina pacientů (20 pacientů: 57,1 %) hlásila během studie alespoň jeden nežádoucí účinek, z nichž nejčastější byly bolest břicha (17,1 %), bolest v místě podání injekce (11,4 %), bolest hlavy a návaly horka (oba 8,6 %). Celkově byl bezpečnostní profil podobný jako v jiných studiích centrální předčasné puberty (CPP).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10,
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Jestliže se objeví předávkování, je indikována symptomatická péče.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormony a příbuzné látky, analogy gonadotropin-releasing hormonu.
ATC kód L02AE04

Mechanismus účinku

Triptorelin je syntetický dekaeptidový analog přirozeného gonadotropin-releasing hormonu (GnRH). Studie prováděné u lidí a na zvířatech ukázaly, že po iniciální stimulaci inhibuje prolongované podání triptorelinu sekreci gonadotropinů s následnou supresí testikulárních a ovariálních funkcí.

Podání Diphereline S.R. 11,25 mg může zpočátku zvýšit krevní hladiny LH a FSH a následně zvýšit hladiny testosteronu u mužů a estradiolu u žen (flare-up phenomenon). Pokračování léčby sníží LH a FSH na koncentrace, které mají za následek kastrální hladinu testosteronu a estradiolu během asi 20 dnů po injekci, a to na dobu podávání přípravku.

Přechodné zvýšení kyselé fosfatázy se může pozorovat u mužů na začátku léčby.

Prolongovaná léčba triptorelinem suprimuje sekreci estradiolu u žen a umožňuje tak ústup ektopické endometriální tkáně.

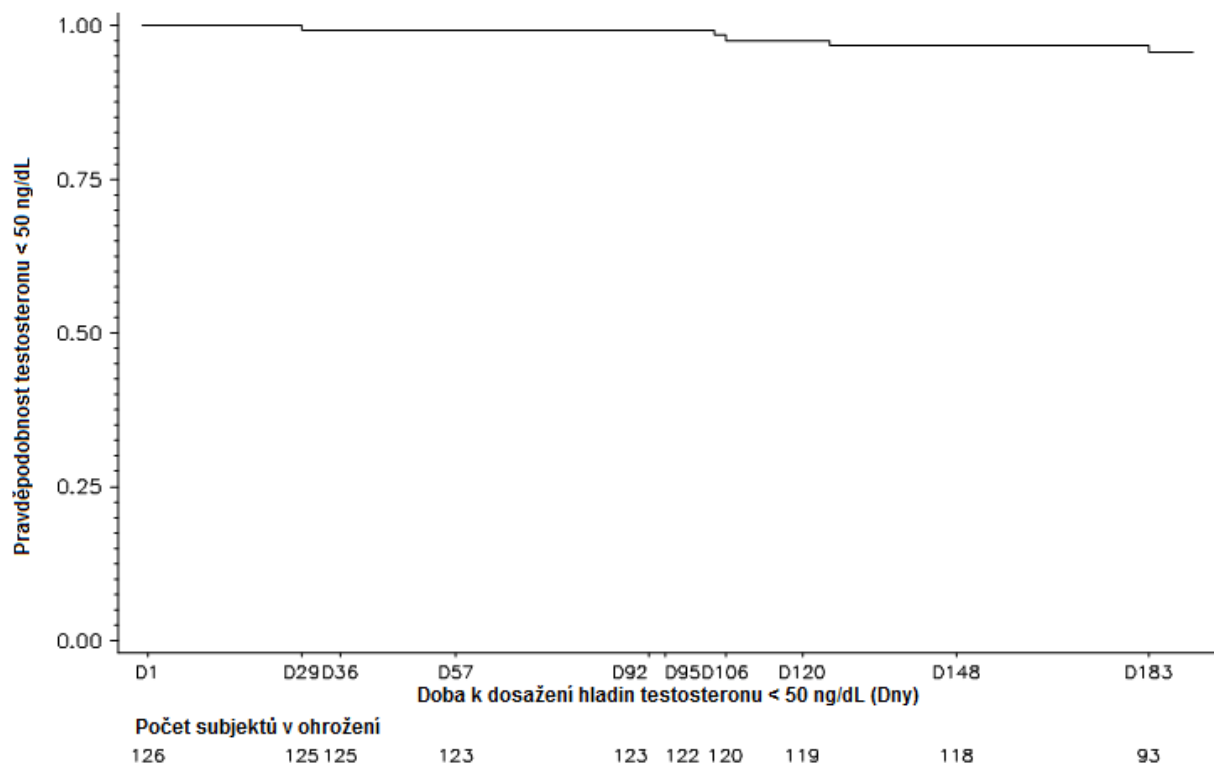
Inhibice hypofyzeální gonadotropní hyperaktivity u obou pohlaví se manifestuje jako potlačení sekrece estradiolu nebo testosteronu, jako snížení peaku LH po LHRH stimulačním testu, jako zlepšený poměr výškového / kostního věku a jako regrese sekundárních pohlavních znaků.

Rakovina prostaty

Ve studii provedené na 126 mužích se podáním přípravku subkutánní cestou dosáhlo podobných výsledků jako při podání intramuskulárním (okolo 20 dnů k dosažení kastrální hladiny a kastrace stále trvala 3 měsíce po podání).

Podání celkem 2 dávek (6 měsíců) přípravku Diphereline S.R. 11,25 mg subkutánní injekcí pacientům s pokročilým karcinomem prostaty vedlo k dosažení kastrálních hladin testosteronu během prvního měsíce a k udržení kastrace po dobu 6 měsíců. Po čtyřech týdnech bylo 97,6 % subjektů kastrováno (hladiny testosteronu <50 ng/dl) (95% CI: [93,2; 99,5]) a kastrace se udržela po dobu 6 měsíců u 96,6 % subjektů (95% CI: [91,6; 99,1]). Pravděpodobnost, že subjekt bude kastrován během prvního měsíce léčby a udržení kastrace při každém měření až po dobu 6 měsíců byla 96 % (95% CI [0,92, 0,99]) (viz obrázek 1).

Obrázek 1 Kaplanův-Meierův diagram pravděpodobnosti hladiny testosteronu <50 ng/dl od dne 29 až do dne 183 po subkutánním podání



Diphereline S.R. 11,25 mg je účinný v dosažení suprese testosteronu (viz tabulka 1).

Tabulka 1 Sérové hladiny testosteronu po subkutánním podání

	Průměr ± SD (ng/dl)
Výchozí hodnota	341,68 ±150,19
Měsíc 1	18,43 ± 16,75
Měsíc 3	10,69 ± 7,42
Měsíc 6	8,40 ±5,98

Dále byl sledován podíl subjektů s hladinou testosteronu <20 ng/dl. Od 2. měsíce do 6. měsíce byl podíl subjektů se sérovými hladinami testosteronu <20 ng/dl vyšší než 90 %. Pravděpodobnost testosteronu <20 ng/dl po dobu 6 měsíců byla 90 % (95% CI: 0,85, 0,95]) v ITT populaci. Medián hladin PSA signifikantně klesá po prvním podání triptorelinu. Hladiny PSA se snížily o 64,2 % v 1. měsíci a o 96,0 % v 6. měsíci. Medián hodnot PSA se udržel v normálním rozsahu (0-4 ng/ml) od 2. měsíce až do konce studie.

Několik randomizovaných dlouhodobých klinických studií u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty poskytuje důkazy ve prospěch androgen-deprivační léčby (androgen deprivation therapy, ADT) v kombinaci s radioterapií (RT) ve srovnání s RT samotnou (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico a kol., JAMA, 2008).

Randomizovaná studie fáze III (EORTC 22961) zahrnující 970 pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty (zejména T2c-T4 a několik T1c-T2b pacientů s onemocněním s postiženými regionálními lymfatickými uzlinami) zkoumala non inferioritu radiační terapie spojené s krátkodobou androgenní deprivační terapií (6 měsíců, n=483) vůči radioterapii spojené s dlouhodobou androgenní deprivační terapií (3 roky, n = 487). Triptorelin byl podáván v 62,2 % a jiní agonisté GnRH v 37,8 %. Studie nebyla stratifikována podle typu agonisty.

Souhrnně byla celková mortalita v 5 letech ve skupině “krátkodobá hormonální léčba” 19 % a ve skupině (dlouhodobá hormonální léčba) byla 15,2 %, s relativním rizikem 1,42 (CI-jednostranný 95, 71 % = 1,79; 95,71% CI = [1,09; 1,85], $p = 0,65$ pro non-inferioritu a $p = 0,0082$ pro post-hoc test na diferenci mezi skupinami léčby).

Pětiletá mortalita specificky související s prostatou byla ve skupině “krátkodobá hormonální léčba” 4,78 % a ve skupině “dlouhodobá hormonální léčba” 3,2 %, s relativním rizikem 1,71 (CI 95 % [1,14 až 2,57], $p = 0,002$).

Post hoc analýza v podskupině s triptorelinem rovněž prokázala přínos léčby dlouhodobé oproti léčbě krátkodobé na celkovou mortalitu (relativní riziko 1,28; CI 95,71 % [0,89; 1,84], $p = 0,38$ resp. $p = 0,08$ pro post-hoc testy pro non-inferioritu a diferenci mezi skupinami léčby).

Celková kvalita života měřená pomocí QLQ-C30 se významně nelišila mezi oběma skupinami ($P = 0,37$).

Důkazy pro indikaci vysoce rizikového lokalizovaného karcinomu prostaty jsou založeny na publikovaných studiích radioterapie v kombinaci s analogy GnRH. Byly analyzovány klinické údaje z pěti publikovaných studií (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10 a D'Amico a kol., JAMA, 2008), které všechny prokázaly přínos pro kombinaci GnRH analogu s radioterapií. Jasná diferenciací příslušných studovaných populací na indikaci lokálně pokročilého karcinomu prostaty a vysoce rizikového lokalizovaného karcinomu prostaty nebyla v publikovaných studiích možná

Klinické studie provedené u pacientů s kastročně rezistentním metastatickým karcinomem prostaty ukázaly jako přínosné přidání inhibitorů biosyntézy androgenů, jako je acetát abirateronu, k současně podávaným analogům GnRH, jako je triptorelin.

Pediatrická populace – *pubertas centralis praecox*

V dlouhodobé klinické studii 2-54-52014-159 (NCT00909844) bylo 34 dívek a 1 chlapec s centrální předčasnou pubertou (CPP) léčeno triptorelin-embonátem 11,25 mg každé 3 měsíce po dobu až 4 let. Léčba skončila, když investigátor u pacienta rozhodl, že jeho/její léčba je ukončená, to znamená asi v 11 letech u dívek a ve 13 letech u chlapců, obvykle po 1-3 letech léčby. V tomto časovém bodě si 31/34 (91 %) dívek udrželo stabilizaci nebo regresi vývoje prsu podle Tannera.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intramuskulární injekci Diphereline S.R. 11,25 mg pacientům (mužům i ženám) je pozorován vrchol plazmatické koncentrace triptorelinu asi 3 hodiny po podání injekce. Po poklesu koncentrační fáze, která pokračuje během prvního měsíce, zůstávají hladiny cirkulujícího triptorelinu konstantní do konce 3. měsíce po injekci.

Farmakokinetické vlastnosti po subkutánní injekci přípravku Diphereline S.R. 11,25 mg u mužů jsou podobné těm sledovaným po intramuskulární injekci: vrchol plazmatické koncentrace triptorelinu je po podání rychle dosažen (medián t_{max} 4,5 hod při subkutánním podání a v rozmezí od 2,0 do 4,5 hod při intramuskulárním podání, měřeno ve skupině pacientů) a triptorelin se kontinuálně uvolňuje během 91denního období. Tři měsíce po subkutánním nebo intramuskulárním podání byly reziduální hladiny triptorelinu (C_{min}) naměřené u všech pacientů podobné (0,062 ng/ml při subkutánním podání, 0,032-0,063 ng/ml při intramuskulárním podání).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Látka nevykázala žádnou specifickou toxicitu v toxikologických studiích na zvířatech. Pozorované účinky byly spojeny s farmakologickými vlastnostmi látky na endokrinní systém.

Resorpce produktu je kompletní během 120 dní.

Triptorelin není mutagenní *in vitro* ani *in vivo*. U myši se neukázal žádný onkogenní účinek triptorelinu v dávce až do 6 000 $\mu\text{g/kg}$ po 18 měsících léčby. 23měsíční studie karcinogenity u potkanů ukázala téměř 100% incidenci benigního hypofyzárního tumoru v každé dávkové hladině, vedoucí k předčasnému úmrtí. Zvýšená incidence hypofyzárních tumorů u potkanů je častý efekt spojený s léčbou analogem GnRH. Klinická relevance tohoto není známa.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

polyglaktin,
mannitol,
sodná sůl karmelosy,
polysorbát 80.

Rozpouštědlo:

mannitol,
voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Doba použitelnosti po rekonstituci:

Chemická a fyzikální stabilita po otevření a následné rekonstituci byla prokázána na dobu 6 hodin při 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

a) Prášek: injekční lahvička z čirého skla třídy I, zátka z halogenbutylové pryže, hliníkový uzávěr s polypropylenovým krytem.

b) Rozpouštědlo: ampulka z čirého skla třídy I

Sterilní injekční kit, obsahující 1 prázdnou injekční stříkačku z polypropylenu a 3 jehly v blistru.

Krabička.

Velikost balení:

1 injekční lahvička s práškem + 1 ampulka se 2 ml rozpouštědla

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Homogenní mléčná injekční suspenze vznikne jemným kýváním. Je třeba přísně dodržet instrukce pro rekonstituci uvedené dále a v příbalové informaci.

Pouze k jednorázovému použití. Jakákoli nepoužitá suspenze má být zlikvidována.

Použité jehly mají být uloženy do určené nádoby na ostré předměty. Jakýkoli zbytek přípravku má být zlikvidován.

Prášek se rekonstituuje přiloženým rozpouštědlem.

Za pomoci jehly určené k rekonstituci (bez bezpečnostního zařízení) se nasaje veškeré rozpouštědlo do dodané injekční stříkačky a přenese se do injekční lahvičky obsahující prášek. S injekční lahvičkou se má jemně zakývat až do úplného rozpuštění prášku a získání homogenní mléčné suspenze. Získaná suspenze je pak natažena zpět do injekční stříkačky. Poté se vymění jehla a suspenze se má bezprostředně injikovat pomocí specifické jehly.

- Jehla (20 G) o délce 38 mm s bezpečnostním zařízením pro **intramuskulární** injekci do gluteálního svalu (pro pacienty léčené pro karcinom prostaty, endometriózu nebo pubertas praecox)
- Jehla (20 G) o délce 25 mm s bezpečnostním zařízením pro **subkutánní** injekci do břicha nebo stehna (pouze pro pacienty léčené pro karcinom prostaty).

Pokud se suspenze nepodá bezprostředně po rekonstituci, má být zlikvidována. Viz též bod 6.3.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma, 65 Quai Georges Gorse, 92100 Boulogne Billancourt, Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

56/009/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 1. 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 1. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 1. 2025