

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**DIPHERELINE S.R. 22,5 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 22,5 mg triptorelinu (jako triptorelin-embonát).  
Po rekonstituci ve 2 ml rozpouštědla obsahuje 1 ml suspenze 11,25 mg triptorelinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Diphereline S.R. 22,5 mg je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastatického, hormon-dependentního karcinomu prostaty.

Diphereline S.R. 22,5 mg je indikován k léčbě vysoce rizikového lokalizovaného nebo lokálně pokročilého hormon-dependentního karcinomu prostaty v kombinaci s radioterapií. Viz bod 5.1.

Diphereline S.R. 22,5 mg je indikován k léčbě centrální předčasné puberty (CPP) u dětí starších 2 let s nástupem CPP před 8. rokem věku u dívek a před 10. rokem věku u chlapců.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Doporučená dávka přípravku Diphereline S.R. 22,5 mg je 22,5 mg triptorelinu (1 injekční lahvička) podaná každých 6 měsíců (24 týdnů) jako jedna intramuskulární injekce.

Při použití u vysoce rizikového lokalizovaného nebo lokálně pokročilého hormon-dependentního 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 metastatickým karcinomem prostaty rezistentním na kastraci, u kterých nebyla provedena chirurgická kastrace a kteří jsou léčeni GnRH agonistou, jako je například triptorelin, a u kterých je vhodná léčba abirateron-acetátem, inhibítorem biosyntézy androgenu, nebo enzalutamidem, inhibítorem funkce receptoru androgenu, má léčba GnRH agonistou pokračovat.

##### Porucha funkce ledvin nebo jater

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

##### Pediatrická populace

### **Předčasná puberta (před 8. rokem věku u dívek a před 10. rokem věku u chlapců)**

Léčba přípravkem Diphereline S.R. 22,5 mg má u dětí probíhat pod všeobecným dohledem pediatrického endokrinologa nebo pediatra nebo endokrinologa s odborností v léčbě centrální předčasné puberty.

Léčba má být ukončena přibližně ve věku fyziologické puberty u chlapců a dívek a nemá se v ní pokračovat u dívek s kostním věkem více než 12-13 let. Jsou k dispozici omezené údaje u chlapců týkající se optimální doby ukončení léčby s ohledem na kostní věk, nicméně se doporučuje ukončovat léčbu u chlapců s kostním věkem 13-14 let.

### **Způsob podání**

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

Po rekonstituci se má suspenze přípravku Diphereline S.R. 22,5 mg podat intramuskulárně relativně rychle a nepřerušovaně, aby se předešlo možnému ucpání jehly.

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

Přípravek Diphereline S.R. 22,5 mg je určen pouze pro intramuskulární podání.

Jelikož je Diphereline S.R. 22,5 mg suspenze mikrogranulí, je třeba se striktně vyvarovat nechtěné intravaskulární aplikace.

Diphereline S.R. 22,5 mg se musí podávat pod dohledem lékaře.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na GnRH, jeho analoga nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz též bod 4.8). Triptorelin je kontraindikován v těhotenství a v období kojení (viz bod 4.6).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Použití GnRH agonistů může způsobit snížení kostní minerální denzity. U mužů předběžná data naznačují, že užití bifosfonátů v kombinaci s GnRH agonistou může redukovat ztrátu kostních minerálů. Zvláštní pozornosti je třeba věnovat u pacientů s dalšími rizikovými faktory pro osteoporózu (např. chronický abusus alkoholu, kuřáci, dlouhodobá léčba léčivými látkami, které snižují kostní minerální denzitu, např. antikonvulziva nebo kortikoidy, osteoporóza v rodinné anamnéze, malnutrice).

Vzácně může léčba agonisty GnRH odhalit přítomnost dříve nezjištěného adenomu hypofýzy z gonadotropních buněk. U těchto pacientů se může vyskytnout pituitární apoplexie, charakterizována 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.

Pozornosti při intramuskulární injekci je třeba u pacientů léčených antikoagulancii z důvodu možného rizika hematomu v místě injekce. Účinnost a bezpečnost přípravku Diphereline S.R. 22,5 mg byla prokázána pouze při intramuskulárním podání. Subkutánní podání se nedoporučuje.

U analogů GnRH byly hlášeny křeče, zejména u 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.

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

### **Muži**

Triptorelin, tak jako jiní agonisté GnRH, nejprve působí přechodné zvýšení hladiny sérového testosteronu. Jako následek může dojít v prvních týdnech léčby v izolovaných případech k přechodnému zhoršení známek a symptomů spojených s karcinomem prostaty. Během iniciační fáze léčby by se mělo zvážit přidání vhodného anti-androgenu za účelem zamezení počátečního vzestupu hladin sérového testosteronu a zamezení zhoršení klinických příznaků.

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

Stejně jako u jiných agonistů GnRH byly pozorovány izolované případy komprese míchy a uretrální obstrukce. Pokud se vyvine komprese míchy nebo porucha funkce ledvin, 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 metastázemi obratlů, s rizikem komprese míchy a u pacientů s obstrukcí močových cest.

Po chirurgické kastraci nenavodí triptorelin žádný další pokles sérových hladin testosteronu. Jakmile se na konci prvního měsíce dosáhne kastrační hladiny testosteronu, sérové hladiny testosteronu se dále udržují tak dlouho, dokud pacienti dostávají injekce každých 6 měsíců (dvacet čtyři týdnů).

Účinnost léčby může být monitorována měřením sérových hladin testosteronu a prostatického specifického antigenu.

Dlouhodobá androgenní deprivace ať již bilaterální orchiektomií nebo podáváním analog 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. 22,5 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 mít metabolické změny (například intoleranci glukózy, steatózu jater) nebo zvýšené riziko kardiovaskulární nemoci během léčebné androgenní deprivace. Avšak prospektivní data nepotvrdila spojení mezi léčbou analogy GnRH a zvýšením kardiovaskulární mortality. Pacienti se zvýšeným 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 hypofyzárních-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.

### Pediatrická populace

#### *Předčasná puberta*

Léčba dětí s progresivním tumorem mozku se má řídit pečlivým individuálním posouzením rizik a přínosů.

Je třeba vyloučit předčasnou pseudopubertu (gonadální nebo adrenální tumor nebo hyperplazie) a předčasnou pubertu nezávislou na gonadotropinu (testikulární toxikóza, familiární hyperplazie Leydigových buněk).

U dívek může počáteční stimulace ovarií na začátku léčby následovaná snížením estrogenů navozeným léčbou v prvním měsíci vést k vaginálnímu krvácení lehké nebo střední intenzity.

Terapie je dlouhodobá, délka léčby je stanovena individuálně. Přípravek Diphereline S.R. 22,5 mg se má podávat co nejpřesněji v pravidelných 6měsíčních intervalech. Výjimečné opoždění termínu podání injekce o několik dní ( $169 \pm 3$  dny) nemá vliv na výsledky léčby.

Po ukončení léčby se objeví znaky charakteristické pro pubertu.

Informace týkající se budoucí fertility jsou zatím omezené, ale zdá se, že reprodukční funkce a fertilita v budoucnosti není léčbou GnRH ovlivněna. U většiny dívek začne pravidelný menstruační cyklus průměrně jeden rok po ukončení léčby.

Během léčby centrální předčasná puberta agonistou GnRH může dojít ke snížení kostní minerální denzity v důsledku očekávaných účinků suprese estrogenu. Nicméně po ukončení léčby zůstává zachován následný přírůstek kostní hmoty a vrchol kostní hmoty v pozdní dospělosti se nezdá být léčbou ovlivněn.

Po přerušení léčby agonistou GnRH může být pozorováno sklouznutí hlavice femorální epifýzy. Je navržena teorie, že nízká koncentrace estrogenu během léčby agonistou GnRH oslabuje epifyzární ploténku. Zvýšení rychlosti růstu po zastavení léčby má za následek snížení posouvací síly potřebné k posunutí epifýzy.

### 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.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pokud se triptorelin používá současně s léčivými látkami ovlivňujícími hypofyzární sekreci gonadotropinů, je třeba postupovat s opatrností a doporučuje se, aby se kontroloval pacientův hormonální stav.

Kvůli souvislosti androgen-deprivační léčby a prodloužení QT intervalu má být pečlivě zvážena souběžná léčba přípravkem Diphereline S.R. 22,5 mg s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, nebo léčba přípravky, které mohou vyvolat torsade de pointes, jako antiarytmika třídy I A (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsychotika a další (viz bod 4.4.).

##### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství:

Diphereline S.R. 22,5 mg je určen pro dospělé muže a děti. Jsou k dispozici velmi omezené údaje o použití triptorelinu u těhotných žen. Diphereline S.R. 22,5 mg není indikován k použití u žen ve fertilním věku.

Před předepsáním přípravku Diphereline S.R. 22,5 mg je třeba se ujistit, že pacientka není těhotná.

Triptorelin se nesmí používat v těhotenství, protože současné podávání agonisty GnRH je spojeno s teoretickým rizikem potratu nebo abnormalit u plodu. Před léčbou mají být potenciálně fertilní ženy pečlivě vyšetřeny, aby se vyloučilo těhotenství. Během léčby až do návratu menstruace mají být zavedeny nehormonální metody antikoncepce.

Studie na zvířatech ukázaly účinek na reprodukční parametry (viz bod 5.3).

##### Kojení

Diphereline S.R. 22,5 mg je kontraindikován v období kojení.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly prováděny žádné studie účinků ovlivňujících schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů. Avšak schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů může být narušena, pokud se u pacienta vyskytne závrať, somnolence a poruchy zraku jako možný nežádoucí účinek léčby nebo vyplývající ze základního onemocnění.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Celková tolerance u mužů

Jelikož pacienti s lokálně pokročilým nebo metastatickým hormon-dependentním karcinomem prostaty jsou obecně staří a mají jiné nemoci, se kterými se často setkáváme v takto staré populaci, více než 90 % pacientů zařazených do klinických studií hlásilo nežádoucí účinky a často je obtížné vyhodnotit kauzalitu. Tak jak vidíme u léčby jinými agonisty GnRH a po chirurgické kastraci, nejčastěji pozorované nežádoucí účinky spojené s triptorelinem byly v důsledku jeho očekávaných farmakologických účinků. Tyto účinky zahrnovaly návaly horka a snížené libido.

S výjimkou imuno-alergických reakcí (vzácné) a reakcí v místě injekce (<5 %) je o všech ostatních nežádoucích účincích známo, že souvisejí se změnou testosteronu.

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  $< 1/1\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b><i>Třídy orgánových systémů</i></b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Další post-marketingové Frekvence není známo</b>
<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 pocity v oku Poruchy zraku	
<i>Gastrointestinální 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 Dysstázie 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 v krvi Zvýšený krevní tlak Zvýšení urey v krvi Zvýšení GGT Snížení tělesné hmotnosti	Zvýšení AP v krvi	
<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 Muskuloskeletální ztuhlost Osteoartritida	
<i>Poruchy nervového systému</i>	Parestezie dolních končetin	Závrať Bolest hlavy	Parestezie	Porucha 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</i>	Erekttilní	Bolest v oblasti	Gynekomastie		

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Další post-marketingové Frekvence není známo</b>
<i>reprodukčního systému a prsu</i>	dysfunkce (zahrnující selhání ejakulace, poruchy ejakulace)	pánve	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	Angioneurotický edém
<i>Cévní poruchy</i>	Návaly horka	Hypertenze		Hypotenze	

\*Tato frekvence je dána frekvencí skupinového efektu 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 ( $\leq 5\%$ ) prožít dočasné zhoršení známek a symptomů jejich karcinomu prostaty (jeho relapsu), obvykle manifestované zvýšením močových příznaků ( $< 2\%$ ) a metastatické bolesti ( $5\%$ ), jež mohou být zvládnuty symptomaticky. Tyto symptomy jsou přechodné a obvykle vymizí během jednoho nebo dvou týdnů.

Objevily se izolované případy exacerbace symptomů onemocnění, 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 GnRH agonistů k léčbě karcinomu prostaty může být spojeno se zvýšenou ztrátou kostní hmoty, což může vést k osteoporóze a zvýšenému riziku fraktury kostí. To může rovněž vést k nesprávné diagnóze kostních metastáz.

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

#### Celková 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 ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ).

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Další post-marketingové Frekvence není známo</b>
<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 v místě injekce, erytém v místě injekce a zánět v místě injekce)	Malátnost	
<i>Poruchy imunitního</i>		Hypersenzitivita		Anafylaktický šok

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Další post-marketingové Frekvence není známo</b>
<i>systému</i>				
<i>Vyšetření</i>		Zvýšení tělesné hmotnosti		Zvýšený krevní tlak Zvýšený krevní prolaktin
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>			Obezita	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>			Bolest krku	Myalgie
<i>Poruchy nervového systému</i>		Bolest hlavy		Idiopatická intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri) (viz bod 4.4) Křeče*
<i>Psychiatrické poruchy</i>			Změny nálady	Afektivní labilita Deprese Nervozita
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Vaginální krvácení (zahrnující vaginální krvácení, krvácení z vysazení, děložní krvácení, vaginální výtok, vaginální krvácení včetně špinění)		Bolest prsů	
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>			Epistaxe	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		Akné	Pruritus Vyrážka Kopřivka	Angioneurotický edém
<i>Cévní poruchy</i>		Návaly horka		Hypertenze

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

#### Obecně

U pacientů podstupujících léčbu analogem GnRH byl hlášen zvýšený počet lymfocytů. Tato sekundární lymfocytóza patrně souvisí s kastrací navozenou GnRH a patrně to signalizuje, že gonadální hormony jsou zapojeny do involuce thymu.

#### 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9 Předávkování**

Farmaceutické vlastnosti přípravku Diphereline S.R. 22,5 mg a jeho způsob podání činí náhodné nebo chtěné předávkování nepravděpodobným. Nejsou žádné zkušenosti s předávkováním u člověka. Zvířecí testy naznačují, že po vyšších dávkách Diphereline S.R. 22,5 mg nebudou evidentní žádné jiné účinky než zamýšlené terapeutické

účinky na koncentrace sexuálních hormonů a na reprodukční orgány. Jestliže se objeví předávkování, je indikována symptomatická léčba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormony a příbuzné látky, analogy gonadotropin-releasing hormonu.

ATC kód: L02AE04.

#### Mechanismus působení a farmakodynamické účinky

Triptorelin, agonista GnRH, působí jako mocný inhibitor sekrece gonadotropinů při kontinuálním podání a v terapeutických dávkách. Studie u zvířat a lidí ukázaly, že po podání triptorelinu dojde k iniciálnímu a přechodnému zvýšení cirkulujících hodnot luteinizačního hormonu (LH), folikulostimulačního hormonu (FSH), testosteronu u jedinců mužského pohlaví a estradiolu u jedinců ženského pohlaví.

Avšak chronické a kontinuální podávání triptorelinu má za následek sníženou sekreci LH a FSH potlačení testikulární a ovariální steroidogeneze.

U mužů s karcinomem prostaty:

Redukce hladin sérového testosteronu na rozsah běžně pozorovaný u chirurgicky kastrováných mužů se objevuje zhruba 2-4 týdny po zahájení léčby. Diphereline S.R. 22,5 mg je navržen k dodání 22,5 mg triptorelinu během 6měsíčního období. Jakmile je na konci prvního měsíce dosaženo kastačních hladin testosteronu, udržují se tyto sérové hladiny testosteronu, dokud pacienti dostávají své injekce každých 24 týdnů.

Toto má za následek průvodní atrofii sexuálních orgánů. Tyto účinky jsou obecně reverzibilní při přerušení léčebného přípravku. Účinnost léčby může být monitorována měřením sérové hladiny testosteronu a prostatického specifického antigenu. Jak se ukázalo během programu klinických studií, u Diphereline S.R. 22,5 mg byl medián relativního snížení PSA v 6 měsících 97 %.

U zvířat vedlo podání triptorelinu k inhibici růstu některých hormon-senzitivních tumorů prostaty v experimentálních modelech.

#### Klinická účinnost a bezpečnost u karcinomu prostaty

Podání Diphereline S.R. 22,5 mg pacientům s pokročilým karcinomem prostaty jako intramuskulární injekce celkem 2 dávek (12 měsíců) vedlo k dosažení kastačních hladin testosteronu v 97,5 % pacientů po 4 týdnech a udržení kastačních hladin testosteronu u 93 % pacientů od 2. měsíce do 12. měsíce léčby.

Několik randomizovaných dlouhodobých klinických studií u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty poskytuje důkazy ve prospěch androgen-deprivační léčby deprese androgenu (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).

V randomizované klinické studii fáze III (EORTC 22961) zahrnující 970 pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty (zejména T2c-T4 a několik T1c-T2b pacientů s onemocněním s patologickými regionálními uzlinami), z nichž 483 byla přidělena krátkodobá androgenní suprese (6 měsíců) v kombinaci s radiační terapií a 487 byla přidělena dlouhodobé léčba (3 roky), srovnávala analýza non-inferiority krátkodobou a dlouhodobou doprovodnou a následnou hormonální léčbu s LHRH agonisty, především s triptorelinem (62,2%) nebo goserelinem (30,1%).

Souhrnně byla celková mortalita během 5 let u skupiny s "krátkodobou hormonální léčbou" a "dlouhodobou hormonální léčbou" 19,0 % a 15,2 % s relativním rizikem 1,42 (horní jednostranný 95,71% CI = 1,79; nebo dvoustranný 95,71% CI = [1,09; 1,85], p = 0,65 pro non-inferioritu a p = 0,0082 pro post-hoc test rozdílu mezi léčebnými skupinami). 5letá mortalita specificky související s karcinomem prostaty u skupiny s "krátkodobou hormonální léčbou" a "dlouhodobou hormonální léčbou" byla 4,78 % a 3,2 % s relativním rizikem 1,71 (95% CI = [1,14 až 2,57], p = 0,002).

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 diference příslušných studovaných populací na indikaci lokálně pokročilého karcinomu prostaty a vysoce rizikového lokalizovaného karcinomu prostaty nebyla v publikovaných studiích možná.

U pacientů s metastatickým karcinomem prostaty rezistentním na kastraci klinické studie prokázaly prospěšnost podávání abirateron-acetátu, inhibitoru biosyntézy androgenu, nebo enzalutamidu, inhibitoru funkce receptoru androgenu, současně s GnRH agonistou jako je triptorelin.

#### Klinická účinnost a bezpečnost u dětí s předčasnou pubertou

V nekomparativní klinické studii bylo 44 dětí s centrální předčasnou pubertou (39 dívek a 5 chlapců) léčeno celkově dvěma intramuskulárními injekcemi přípravku Diphereline S.R. 22,5 mg přes 12 měsíců (48 týdnů). Suprese stimulovaných koncentrací LH na prepubertální úroveň bylo dosaženo u 95,5 % subjektů ve 3. měsíci a u 93,2 % a 97,7 % v 6. a 12. měsíci léčby.

Důsledkem je regrese nebo stabilizace sekundárních pohlavních znaků a zpomalení zrychleného kostního zrání a růstu.

U dívek může počáteční stimulace ovarií na začátku léčby následovaná potlačením produkce estrogenů navozeným léčbou v prvním měsíci vést k vaginálnímu krvácení lehké nebo střední intenzity.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce:

Po jedné intramuskulární injekci Diphereline S.R. 22,5 mg u pacientů s karcinomem prostaty bylo  $t_{max}$  3 (2 – 12) hodiny a  $C_{max}$  (0 – 169 dní) bylo 40,0 (22,2 – 76, 8) ng/ml.

U dětí s předčasnou pubertou bylo  $t_{max}$  4 (2 - 8) hodiny a  $C_{max}$  (0 - 169 dní) bylo 39,9 (19,1-107,0) ng/ml.

Triptorelin se neakumuloval po dobu 12 měsíců léčby.

#### Distribuce:

Výsledky farmakokinetického výzkumu vedeného u zdravých mužů ukazuje, že po intravenózním bolusovém podání je triptorelin distribuován a eliminován podle 3kompartimentového modelu a odpovídající poločas byl zhruba 6 minut, 45 minut a 3 hodiny.

Distribuční objem triptorelinu v ustáleném stavu po intravenózním podání 0,5 mg triptorelinu acetátu je u zdravých dobrovolníků mužského pohlaví zhruba 30 l. Jelikož neexistují důkazy o tom, že by se triptorelin v klinicky relevantních koncentracích vázal na plazmatické bílkoviny, jsou interakce léčivých přípravků zahrnující přemístění na vazné místo nepravděpodobné.

#### Biotransformace:

Metabolity triptorelinu nebyly u člověka určovány. Avšak farmakokinetická data u člověka naznačují, že fragmenty s C-terminálem produkované tkáňovou degradací jsou buď kompletně odbourány v tkáních, nebo jsou rychle dále degradovány v plazmě, nebo odstraněny ledvinami.

#### Eliminace:

Triptorelin je eliminován jak játry, tak ledvinami. Po intravenózním podání 0,5 mg triptorelinu zdravým dobrovolníkům mužského pohlaví bylo 42 % dávky vyloučeno do moči jako intaktní triptorelin, jenž se zvýšil na 62 % u pacientů s poruchou funkce jater. Jelikož clearance kreatininu ( $Cl_{creat}$ ) činila u zdravých dobrovolníků 150 ml/min a jen 90 ml/min u poruch funkce jater, ukazuje to, že játra jsou hlavním místem eliminace triptorelinu. U těchto zdravých dobrovolníků skutečný konečný poločas triptorelinu byl 2,8 hod a celková clearance triptorelinu byla 212 ml/min, přičemž ta byla závislá na kombinaci hepatální a renální eliminace.

#### Ostatní speciální populace:

Po intravenózním podání 0,5 mg triptorelinu subjektům se středně závažnou renální insuficiencí ( $Cl_{creat}$  40 ml/min) byl eliminační poločas triptorelinu 6,7 hod, u subjektů se závažnou renální insuficiencí ( $Cl_{creat}$  8,9 ml/min) byl 7,81 hod. a u pacientů s poruchou funkce jater ( $Cl_{creat}$  89,9 ml/min) byl 7,65 hod.

Účinky věku a rasy na farmakokinetiku triptorelinu nebyly systematicky studovány. Avšak farmakokinetická data získaná od zdravých dobrovolníků mužského pohlaví ve věku 20 – 22 let se zvýšenou clearancí kreatininu (zhruba

150 ml/min) nasvědčovaly, že u mladých lidí byl triptorelin eliminován dvakrát rychleji. To souvisí se skutečností, že clearance triptorelinu koreluje s celkovou clearancí kreatininu, o níž je známo, že klesá s věkem.

Z důvodu široké bezpečnostní hranice triptorelinu a jelikož Diphereline S.R. 22,5 mg je forma s prodlouženým uvolňováním, nedoporučuje se žádná úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater.

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vztah:

Vztah farmakodynamiky/farmakokinetiky triptorelinu není přímo hodnotitelný, jelikož je nelineární a závislý na čase. Po akutním podání novým subjektům tak triptorelin indukuje zvýšení odpovědi LH a FSH závislé na dávce.

Když se podá jako forma s prodlouženým uvolňováním, stimuluje triptorelin během prvních dní po podání sekreci LH a FSH a následně sekreci testosteronu. Jak ukazují výsledky různých studií bioekvivalence, maximálního vzestupu testosteronu je dosaženo po asi 4 dnech s ekvivalentním  $c_{max}$ , jež je nezávislé na poměru uvolňování triptorelinu. Tato iniciační odpověď se neudrží navzdory kontinuálnímu vystavení triptorelinu a je následována progresivním a ekvivalentním snížením hladin testosteronu. Také v tomto případě rozsah vystavení triptorelinu se může významně měnit, aniž by to ovlivnilo celkový účinek na sérové hladiny testosteronu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Toxicita triptorelinu vůči extragenitálním orgánům je nízká.

Pozorované účinky převážně souvisely s exacerbací farmakologických účinků triptorelinu.

U studií chronické toxicity s klinicky relevantními dávkami indukoval triptorelin makro- a mikroskopické změny reprodukčních orgánů samců potkanů, psů a opic. Tyto byly považovány za reakci na potlačenou funkci gonád způsobenou farmakologickou aktivitou sloučeniny. Změny byly zčásti zvráceny během zotavení. Po subkutánním podání 10 µg/kg potkanům 6. až 15. den gestace, triptorelin nevyvolal žádný embryotoxický, teratogenní ani žádný jiný účinek na vývoj potomstva (F1 generace) nebo jejich reprodukční výkon. Při 100 µg/kg byla pozorována redukce nárůstu hmotnosti matek a zvýšený počet resorpcí.

Triptorelin není mutagenní *in vitro* ani *in vivo*. U myši se neukázal žádný onkogenní účinek triptorelinu v dávce až do 6 000 µg/kg po 18 měsících léčby. 23měsíční studie karcinogenicity 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:

Voda pro injekci.

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

Použijte bezprostředně po přípravě suspenze.

Z mikrobiologického hlediska má být injekční suspenze připravená k použití použita okamžitě. Pokud není použita okamžitě, doba a podmínky před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička s práškem: 6ml průhledná světle hnědá injekční lahvička s přepážkou (sklo třídy I) s brombutylovou zátkou a hliníkovým víčkem s tmavě zeleným odtrhovacím krytem.

Ampulka s rozpouštědlem: průhledná bezbarvá ampulka (sklo třídy I) obsahující 2 ml sterilního rozpouštědla k přípravě suspenze.

*Krabička:*

1 injekční lahvička, 1 ampulka a 1 blistr obsahující 1 injekční stříkačku a 2 jehly.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Suspenze pro injekci musí být rekonstituována za použití aseptických technik a pouze s použitím ampulky s rozpouštědlem pro injekci.

Je třeba přísně dodržet instrukce pro přípravu uvedené dále a v příbalové informaci.

Nasajte rozpouštědlo do přiložené injekční stříkačky za pomoci jehly určené k rekonstituci (20G, bez bezpečnostního systému) a přeneste do injekční lahvičky obsahující prášek. Suspenze má být rekonstituována jemným kýváním ze strany na stranu až do vytvoření homogenní mléčné suspenze. Neobracejte injekční lahvičku dnem vzhůru.

Je důležité zkontrolovat, zda se v injekční lahvičce nenachází žádný nerozpuštěný prášek. Získanou suspenzi pak natáhněte zpět do injekční stříkačky, aniž byste injekční lahvičku obraceli dnem vzhůru.

Poté vyměňte jehlu použitou pro rekonstituci a použijte jehlu (20 G, s bezpečnostním systémem) pro podání přípravku.

Jelikož je přípravek ve formě suspenze, injekce má být podána bezprostředně po rekonstituci, aby se předešlo vysrážení suspenze.

Pouze k jednorázovému použití.

Použité jehly, veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Veškerý nepoužitý léčivý 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 Cedex, Francie

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

56/134/11-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. 2. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 17. 4. 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

9. 1. 2025