

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU (SPC)

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**DIPHERELINE S.R. 11,25 mg**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Prášek: 1 lahvička obsahuje

Léčivá látka:

Triptorelinum .....	15,0 mg
(odpovídá triptorelini embonas .....	19,5 mg)
1 dávka obsahuje 11,25 mg triptorelinu	

Rozpouštědlo: 1 ampulka obsahuje

Mannitolum .....	16,00 mg
Aqua pro injectione .....q.s. ad .....	2000,00 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekční suspenze s rozpouštědlem  
3-měsíční forma s prodlouženým uvolňováním

Popis přípravku:

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

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

*Rakovina prostaty*

Léčba místně pokročilé nebo metastatické rakoviny prostaty

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

*Genitální a extragenitální endometrióza (stádium I až IV)*

Léčba by neměla být podávána déle než 6 měsíců (viz Nežádoucí účinky). Nedoporučuje se provádět druhou léčebnou kůru triptorelinem či jiným GnRH analogem.

*Předčasná puberta*

Před 8 lety věku u dívek a 9 lety u chlapců

#### 4.2. Dávkování a způsob podání

*Rakovina prostaty*

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

### *Endometrióza*

Jedna intramuskulární injekce Diphereline 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.

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.

### *Předčasná puberta*

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

Léčba by měla být ukončena zhruba ve věku fyziologické puberty u chlapců a dívek a neměla by pokračovat u dívek s kostním věkem více než 12 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.

Prášek se rozpustí ve speciálním rozpouštědle bezprostředně před injekcí jemným zamícháním lahvičky až vznikne homogenní tekutina. Po naředění se ihned aplikuje.

### **4.3. Kontraindikace**

Přecitlivělost na GnRH, jeho analoga nebo kteroukoli složku léčivého přípravku (viz bod „Nežádoucí účinky“)

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

U dospělých může dlouhodobá léčba analogy GnRH vést ke ztrátě kostní hmoty, což zvyšuje riziko osteoporózy.

Úprava antihypertenzní léčby může být potřeba u pacientů s takovouto léčbou.

Před předepsáním triptorelinu by mělo být potvrzeno, že pacientka není těhotná.

### *Rakovina prostaty*

Triptorelin, tak jako jiná analoga GnRH, nejprve působí přechodné zvýšení hladiny sérového testosteronu a případnou následnou exacerbaci příznaků zpravidla spojených s rakovinou prostaty. Ke zrušení tohoto iniciálního vzestupu hladiny testosteronu je možné zvážit užití antiandrogenu na začátku léčby.

Pacienti s močovou obstrukcí nebo kompresí míchy nebo pacienti s obzvláštním rizikem jejich rozvoje by měli být pozorně sledováni.

Je užitečné pravidelně kontrolovat krevní hladiny testosteronu, které by neměly přesáhnout 1 ng/ml.

### *Předčasná puberta:*

U dívek

Počáteční ovariální stimulace na počátku léčby, následovaná léčbou způsobeným vyřazením estrogenů, může vést v prvním měsíci k vaginálnímu krvácení mírné nebo střední intenzity.

### *Endometrióza:*

Při užití v doporučené dávce působí triptorelin konstantní hypogonadotrofickou amenorrhou. Jestliže se krvácení objeví po prvním měsíci, měla by se změřit hladina plasmatického estradiolu a pokud je hladina pod 50 pg/ml, mělo by se pátrat po možné organické lézi.

Po vysazení léčby se navrací ovariální funkce a ovulace se objevuje přibližně 5 měsíců po poslední injekci. Nehormonální metoda antikoncepce by se měla užívat během léčby

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

Nebyly hlášeny žádné klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky

#### 4.6. Těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech neodhalily žádné teratogenní účinky. Během postmarketingového sledování a u omezeného počtu těhotných žen vystavených triptorelinu nebyly zaznamenány malformace nebo fetotoxicita přisouditelná přípravku. Avšak jelikož je počet pacientů příliš malý na to, aby se dospělo k závěrům o rizicích fetální malformace nebo fetotoxicity, v případě otěhotnění pacientky léčené triptorelinem by měla být léčba zastavena.

Kojení

Triptorelin se nedoporučuje užívat během kojení.

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

Nebyly zaznamenány žádné účinky na schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

#### 4.8. Nežádoucí účinky

Zkušenosti z klinických studií

Počty popsané níže jsou založeny na analýze kumulativních dat zaznamenaných během klinických studií s 3měsíční i 1měsíční formou (celková populace zhruba 2400). Většina nežádoucích účinků hlášených během klinických studií se týkala farmakologických vlastností jako je následek hypogonadotrofického hypogonadismu nebo iniciální hypofyzárně-gonadální stimulace.

Terminologie klasifikace nežádoucích účinků léků (frekvence):

velmi časté ( $\geq 10\%$ ), časté ( $\geq 1\%$ ,  $<10\%$ ), méně časté ( $\geq 0,1\%$ ,  $<1\%$ ), vzácné ( $\geq 0,01\%$ ,  $<0,1\%$ ), velmi vzácné ( $<0,01\%$ ).

- Všeobecná tolerance u dospělých

Velmi časté: mírné až závažné návaly a pocení, jež obvykle nevyžadují přerušování léčby

- Všeobecná tolerance u mužů

Velmi časté na začátku léčby (viz „Speciální upozornění a opatření pro použití“): exacerbace močových symptomů, bolest kostí metastatického původu a příznaky spojené s kompresí míchy z vertebrálních metastáz (bolest zad, slabost, parestézie dolních končetin) když je plazmatická hladina testosteronu iniciálně a přechodně zvýšena na začátku léčby. Tyto příznaky jsou přechodné a obvykle vymizí během jednoho nebo dvou týdnů.

Časté během léčby: snížené libido a erektilní dysfunkce jsou spojeny s poklesem hladin plasmatického testosteronu jako výsledek farmakologického účinku triptorelinu.

- Všeobecná tolerance u žen

Velmi časté na začátku léčby:

- Exacerbace příznaků endometriózy (pánevní bolest, dysmenorrhea) během iniciálního a přechodného zvýšení hladin plasmatického estradiolu. Tyto příznaky jsou přechodné a obvykle vymizí během jednoho nebo dvou týdnů.
- Genitální hemoragie včetně menorrhagie a metrorrhagie, které se objevuje v měsíci po první injekci.

Velmi časté během léčby: během všech klinických studií prováděných u endometriózy ukázaly tyto nežádoucí reakce obecný vzorec hypoestrogenních jevů spojených s hypofyzárně-ovariální blokádu jako jsou poruchy spánku, bolest hlavy, změny nálady, vulvovaginální suchost a dyspareunia, snížené libido.

Časté během léčby s 1měsíční formou triptorelinu: bolest prsů, svalové křeče, bolest kloubů, zvýšení hmotnosti, nauzea, břišní bolest/dyskomfort, astenie.

- Lokální tolerance

Časté: přechodná bolest, zarudnutí a zánět v místě injekce.

### U dětí:

Zkušenost z klinických studií:

Obecná tolerance u dětí: reakce hypersenzitivity, bolest hlavy, návaly horka a genitální krvácení (viz též Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití)

Postmarketingové informace:

#### - U dospělých

Během postmarketingového sledování byly hlášeny dodatečné velmi vzácné nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle kategorie orgánu tělesného systému a v sestupném pořadí frekvence hlášených účinků:

- Endokrinní poruchy: gynekomastie
- Psychiatrické poruchy: deprese, změny osobnosti
- Poruchy nervového systému: závrať, parestézie u mužů.
- Oční poruchy: rozmazané vidění nebo poruchy zraku.
- Poruchy ucha a labyrintu: závrať spojená příležitostně s gastrointestinálními symptomy.
- Respirační poruchy: dušnost
- Gastrointestinální poruchy: průjem, zvracení
- Poruchy kůže a podkoží: alergické reakce včetně pruritu, kopřivky, vyrážky, angioneurotického edému (viz „Kontraindikace“)
- Poruchy pohybového systému: arthralgie, myalgie, svalová slabost u mužů i žen, epizody bolesti kostí u mužů objevující se v průběhu léčby. Viz též „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“ vztahující se k riziku osteoporózy.
- Poruchy reprodukčního systému: u žen, prolongované menstruační poruchy jako například amenorrhea po léčbě, menorragie a metrorragie. Viz též paragraf týkající se endometriózy ve „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“
- Tělo jako celek: horečka, malátnost
- Vyšetřování: zvýšený krevní tlak

Podle kumulativní bezpečnostní zkušenosti s triptorelinem u dětí léčených pro předčasnou pubertu byly navíc hlášeny následující vzácné reakce z postmarketingového sledování: reakce hypersenzitivity, bolest hlavy, nárůst hmotnosti, zvýšení krevního tlaku, epizody rozmazaného vidění nebo poruchy vidění, břišní dyskomfort s bolestí břicha a zvracením, epistaxe, nevolnost, myalgie, citová labilita a nervozita.

### **4.9. Předávkování**

Žádné nežádoucí účinky nebyly hlášeny jako následek předávkování

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Hormon. Analog gonadotropin-releasing hormonu. ATC kód L02AE04. (cystostatika a imunomodulační léčiva).

Triptorelin je syntetický dekapeptidový analog přirozeného gonadotropin-releasing hormonu (GnRH). Studie prováděné u lidí a u zvířat 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 fenomenon). Pokračování léčby sníží LH a FSH na koncentrace, které mají za následek kastraci 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.

### **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 injekci. Po poklesu koncentrační fáze, která pokračuje během prvního měsíce, zůstávají hladiny cirkulujícího triptorelinu konstantní do konce 3. měsíce po injekci.

### **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.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

Prášek:

Polyglaktin, mannitol, sodná sůl karmelosy, polysorbát 80.

Rozpouštědlo:

Mannitol, voda na injekci.

### **6.2. Inkompatibility**

Nejsou uváděny.

### **6.3. Doba použitelnosti**

3 roky.

Doba použitelnosti po rozpuštění: fyzikálně-chemická stabilita prokázána na dobu 6 hodin při teplotě 25°C, z mikrobiologického hlediska použít okamžitě.

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

Uchovávejte při teplotě do 25°C

### **6.5. Druh obalu a velikost balení**

a) Lyofilizát: lahvička z čirého, světle hnědého skla, zátka z halogenbutylové pryže, Al pertle, plastický kryt.

b) Rozpouštědlo: ampule z čirého skla, plastický přířez, 1 prázdná injekční stříkačka a 2 jehly v blistru. Krabíčka.

### **Velikost balení:**

1 lahvička s lyofilizátem + 1 ampule s rozpouštědlem

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

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

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Ipsen Pharma, Boulogne Billancourt, Francie

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

56/009/03-C

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

22.1.2003 / 26.5. 2010

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

26.5. 2010