

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU (SPC)

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DIPHERELINE L.A. 3,75 mg

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 lahvička obsahuje:

Léčivá látka:

Triptorelini embonas 5,60 mg

(Triptorelinum 3,75 mg)

Rozpouštědlo: 1 ampulka obsahuje:

Voda na injekci 2 ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekční suspenze s rozpouštědlem

Bílé až slabě žluté lyophilisované mikrogranule

Rozpouštědlo:

čirý bezbarvý roztok, téměř bez viditelných částic

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rakovina prostaty:

Léčba pokročilého karcinomu prostaty

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

Předčasná puberta:

(před 8 lety věku u dívek a 10 lety u chlapců)

Genitální a extragenitální endometrióza (stádium I až IV)

Léčba by neměla být podávána déle než 6 měsíců (viz Nežádoucí účinky). Nedoporučuje se začínat druhou léčebnou kúru s triptorelinem nebo jinými analogy GnRH

Fibromyomy dělohy:

Léčba uterinních fibromyomů buď před operací nebo když je operace za daných okolností nevhodná.

Ženská infertilita:

Doplňková léčba v kombinaci s gonadotropiny (hMG, FSH, hCG) k indukci ovulace a za účelem *in vitro* fertilizace a embryonálního transferu (IVFET)

4.2. Dávkování a způsob podání

Rakovina prostaty:

- jedna intramuskulární injekce Diphereline L.A. 3,75 mg každé 4 týdny

Předčasná puberta:

- děti s hmotností více než 20 kg: jedna intramuskulární injekce každé 4 týdny.

- děti s hmotností méně než 20 kg: polovina dávky Diphereline L.A. 3,75 mg, tedy podat polovinu připravené suspenze i.m. každé 4 týdny.

Endometrióza:

Léčba musí začít v prvních pěti dnech menstruačního cyklu.

- Schéma injekcí: jedna injekce Diphereline L.A. 3,75 mg každé 4 týdny.

- Trvání léčby: *záleží* na počáteční závažnosti endometriózy a na změnách (funkčních a anatomických) pozorovaných v klinickém obraze během léčby. V zásadě by léčba měla být podávána alespoň 4 měsíce

a nanejvýš 6 měsíců. Nedoporučuje se začínat druhou léčebnou kúru s triptorelinem nebo jiným analogem GnRH.

Uterinní fibromyomy:

Léčba musí začít v prvních pěti dnech menstruačního cyklu.

- Schéma injekcí: jedna injekce Diphereline L.A. 3,75 mg každé 4 týdny.
- Trvání léčby: léčba se doporučuje na 3 měsíce u pacientek plánovaných k operaci a je omezena na 6 měsíců u pacientek, pro něž je operace nevhodná.

Ženská infertilita:

Obvyklý režim odpovídá jedné lahvičce Diphereline L.A. 3,75 mg podané intramuskulárně druhý den cyklu. S gonadotropiny by se mělo začít po snížení citlivosti hypofýzy (plazmatické estrogény < 50 pg/ml), obecně asi 15 dní po injekci Diphereline L.A. 3,75 mg.

Pro pacienty s renálním nebo jaterním postižením není nutná úprava dávky. Diphereline L.A. 3,75 mg musí být podán za kontroly lékaře.

N.B.: Při podání formy s prodlouženým uvolňováním se musí přísně dodržet instrukce v příbalové informaci. Pokud se stane, že pacientovi není aplikován celý obsah injekce, je třeba tuto skutečnost zaznamenat.

Rozpouštědlo pro přípravu suspenze nasajte do injekční stříkačky a potom injikujte do lahvičky s práškem. Potom protřepejte lahvičku, až vznikne suspenze mléčné barvy. Potom nasajte suspenzi do stříkačky, vyměňte jehlu a bezprostředně aplikujte.

4.3. Kontraindikace

Přípravek nesmí být podán:

- v těhotenství. Ujistěte se, že pacientka není těhotná před zahájením léčby.
- pacientům s přecitlivělostí na kteroukoli ze složek přípravku, GnRH nebo jiný analog GnRH.
- pacientům s kompresí míchy na základě metastatického karcinomu prostaty.
- Klinicky manifestní osteoporóza u žen

4.4. Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Rakovina prostaty:

Upozornění při zahájení léčby:

Bylo zaznamenáno, že klinické příznaky (zvláště bolesti kostí) se mohou na začátku léčby zhoršit, avšak tyto případy jsou ojedinělé a zpravidla přechodné.

Tyto případy si zasluhují zvláště pozorný lékařský dohled po dobu prvních několika týdnů léčby. Pozornost si rovněž zasluhují pacienti s obstrukcí močových cest a se spinálními metastázami (viz Nežádoucí účinky).

Ze stejného důvodu by měla být poskytnuta zvláštní péče na začátku léčby pacientům s varovnými známkami míšní komprese.

Na začátku léčby může dojít k přechodnému zvýšení kyselé fosfatázy

Opatření pro použití:

- Může být s výhodou kontrolovat periodicky hladinu testosteronu v krvi, neboť tato by neměla přesáhnout 1 ng/ml.
- Odpověď na léčbu může být hodnocena v kosti pomocí scintigrafie a/nebo CT a v prostatě pomocí ultrasonografie a/nebo CT spolu s klinickým a rektálním vyšetřením.

Endometrióza a uterinní fibromyomy:

Opatření pro použití:

Pravidelné podání jedné injekce Diphereline L.A. 3,75 mg každé 4 týdny vyvolá konstantní hypogonadotropní amenorrhoeu.

Výskyt metrorrhagie po prvním měsíci léčby není normální a měla by být zkontrolována plasmatická hladina estradiolu. Jestliže je menší než 50 pg/ml, měly by být hledány možné přidružené organické léze.

Ovariální funkce se po vysazení léčby znovu objeví a první menses se objeví přibližně 70 dní po poslední injekci. Kontraceptiva mohou být proto požadována 15 dní po přerušení léčby, tedy 1,5 měsíce po poslední injekci.

Ženská infertilita:

Upozornění

Folikulární obnovená funkce indukovaná injekcí triptorelinu kombinovanou s gonadotropiny se může u predisponovaných pacientů značně zvýšit, zvláště v případech polycystické nemoci ovarií. Ovariální odpověď na kombinaci triptorelin-gonadotropin se může u různých pacientů při stejných dávkách lišit a v určitých případech se může lišit i cyklus od cyklu u stejného pacienta.

Opatření pro použití:

Indukovaná ovulace by měla být monitorována přísným lékařským dohledem s přesnými a pravidelnými biologickými a klinickými kontrolami: plasmatický estrogen na lačno a ultrasonografie (viz Nežádoucí účinky).

Jestliže je ovariální odpověď nadměrná, doporučuje se přerušit stimulační cyklus přerušením injekcí gonadotropinu.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly hlášeny žádné interakce mezi Dipherelinem L.A. a jinými léky. Při absenci relevantních údajů by z opatrnosti neměly být současně předepisovány léky s hyperprolaktinemickým účinkem, protože hyperprolaktinémie redukuje počet hypofyzárních GnRH receptorů.

4.6. Těhotenství a kojení

Těhotenství:

Bezpečnost triptorelinu pro užití u těhotných žen nebyla stanovena.

Údaje u zvířat, které se týkají účinku tohoto typu léku během těhotenství jsou shrnuta níže:

V testech na zvířatech nebyly zjištěny žádné teratogenní účinky. Studie u těhotných krys ukázaly mateřskou toxicitu a embryotoxicitu, avšak ani fetotoxicitu, ani teratogenitu. Důležitost těchto nálezů pro člověka není jasná a proto by před zahájením léčby měla být vyloučena gravidita.

Laktace:

Nejsou údaje o vylučování triptorelinu do mateřského mléka.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly prováděny žádné studie na schopnost řízení motorových vozidel a obsluhu strojů. Avšak určité nežádoucí účinky jako závrať, somnolence, epileptické křeče či abnormální vidění by mohly narušit schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

4.8. Nežádoucí účinky

U mužů:

Na počátku léčby (viz Speciální upozornění)

Močové příznaky, bolesti kostí metastatického původu a příznaky spojené s kompresí míšními metastázami se mohou objevit po přechodném zvýšení plasmatického testosteronu na počátku léčby. Tyto příznaky vymizí během 1-2 týdnů.

Během léčby

Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky (návaly horka, snížené libido a impotence) jsou spojené s poklesem plasmatického testosteronu, který je výsledkem farmakologického účinku přípravku.

U žen:

Na počátku léčby

Příznaky endometriózy (pánevní bolest, dysmenorrhoea) se mohou objevit během iniciálního přechodného zvýšení hladiny plazmatického estradiolu a měly by vymizet během jednoho nebo dvou týdnů.

Metrorrhagie se může objevit během měsíce, následujícího po první injekci.

Při použití k léčbě infertility může kombinace s gonadotropiny způsobit ovariální hyperstimulaci. Může se objevit ovariální hypertrofie, bolesti pánve a/nebo břicha (viz Speciální upozornění)

Během léčby

Nejčastěji uváděné příznaky, jako jsou návaly horka, vaginální suchost, snížené libido a dyspareunie jsou spojené s hypofýzo-ovariální bloádou.

Byly popsány vzácné případy bolesti hlavy, artralgie a myalgie.

U mužů i u žen:

Byly popsány alergické reakce jako urticaria, rash, pruritus a velmi vzácně Quinckeho edém nebo anafylaktické reakce.

Bylo popsáno několik případů nauzey, zvracení, přírůstku na váze, hypertenze, poruchy nálady, poruchy zraku, bolesti v místě injekce a horečky.

Prolongované použití analog GnRH může vést ke ztrátě kostní masy, jde o rizikový faktor možné osteoporózy.

U dětí:

Počáteční stimulace ovarií může způsobit malé genitální krvácení u dívek.

Stejně jako u dospělých byly popsány alergické reakce jako urticaria, rash, pruritus a velmi vzácně Quinckeho edém nebo anafylaktické reakce.

Bylo popsáno také několik případů nauzey, zvracení, přírůstku na váze, hypertenze, poruchy nálady, horečky, poruchy zraku a bolesti v místě injekce.

4.9. Předávkování

Farmaceutické vlastnosti Diphereline L.A. a způsob jeho podání činí náhodné nebo úmyslné předávkování velmi nepravděpodobné. Nejsou žádné zkušenosti s předávkováním. Testy na zvířatech naznačují, že po vyšších dávkách Dipherelinu nebude očividný jiný účinek než je zamýšlený terapeutický účinek na koncentraci pohlavních hormonů a na reprodukční trakt. Pokud dojde k předávkování, mělo by se řešit symptomaticky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Indikační skupina: Hormon. Analog gonadotropin-releasing hormonu. ATC kód **L02AE04**

Triptorelin je syntetický decapeptidový 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.

Rakovina prostaty:

Podání triptorelinu může zpočátku zvýšit krevní hladiny LH a FSH (flare up) a následně zvýšit hladiny testosteronu. Pokračování léčby sníží LH a FSH na koncentrace, které mají za následek kastrační hladinu steroidů během 2-3 týdnů na dobu podávání přípravku.

Průvodní a přechodné zvýšení kyselé fosfatázy se pozoruje na začátku léčby.

Léčba zlepšuje klinické příznaky hormon-dependentní rakoviny prostaty.

Předčasná puberta:

Inhibice hypofyzární gonadotropní hyperaktivity u obou pohlaví vede k supresi peaku LH po LHRH stimulačním testu a následně k supresi sekrece estradiolu nebo testosteronu a ke zlepšení poměru výškový věk/kostní věk a finální výšky.

Endometriosis:

Prolongovaná léčba triptorelinem potlačí sekreci estradiolu a tak umožní uklidnění ektopické tkáně endometria.

Uterinní fibromyomy

Provedené studie ukázaly pravidelnou a značnou redukci velikosti děložních fibromyomů. Tato redukce je nejzřetelnější během třetího měsíce léčby.

Po prvním měsíci léčby triptorelin rychle indukuje amenorrheu u většiny pacientek a zbavuje příznaků obvykle spojených s uterinními fibromyomy. Také řeší anemii plynoucí z menorrhagie a/nebo metrorrhagie.

Ženská infertility:

Prolongovaná léčba triptorelinem inhibuje sekreci gonadotropinů (FSH a LH). Léčba tak zajišťuje supresi peaku endogenního LH umožňující zvýšenou kvalitu folikulogeneze a obnovení folikulárních funkcí.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Po intramuskulární injekci formy s prodlouženým uvolňováním nastává iniciační fáze uvolnění aktivní substance, následovaná další fází pravidelného uvolňování, zajišťující průměrné, ustálené uvolňování triptorelinu.

Po jednorázové injekci Diphereline L.A. 3,75 mg zdravým dobrovolníkům byl průměrný peak sérové koncentrace triptorelinu 28,4 ng/ml v 1.-3. hodině a 0,084 ng/ml ve 4 týdnech. Absolutní bioavailability intramuskulárního triptorelinu vztaheno k intravenóznímu triptorelinu byla zhruba 83%. Po opakovaném měsíčním intramuskulárním podání Diphereline L.A. nebyla pozorována žádná významnější kumulace.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Látka nevykázala žádnou specifickou toxicitu v toxikologických studiích na zvířatech. Pozorované účinky byly spojeny s exacerbací farmakologických účinků triptorelinu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Prášek:

Polyglaktin 1:1, mannitol, sodná sůl karmelosy, polysorbát 80

Rozpouštědlo:

Voda na injekci

6.2. Inkompatibility

Nejsou známy studie kompatibility, proto nesmí být lék míchán s jinými léčivými přípravky.

6.3. Doba použitelnosti

2 roky.

Po naředění je třeba podat lék bezprostředně.

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5. Druh obalu a velikost balení

- lahvička s lyofilizátem: lahvička z čirého skla typu I, v důsledku gamma iradiace lehce nahnědlého, zátko z šedé bromobutylové pryže, Al pertl,
- rozpouštědlo: ampule z čirého bezbarvého skla typu I (PhEur)
- sterilní injekční souprava, obsahující 1 injekční stříkačku z PP a 2 jehly, zatavená v papír / PVC blistru, krabička

1 x 3, 75 mg lyofilizátu + 1 x 2 ml rozpouštědla

Balení obsahuje: 1 lahvičku, 1 ampuli a 1 injekční stříkačku a 2 jehly v blistru

6.6. Návod k použití přípravku, zacházení s ním

Prášek se rozpustí a podává jako intramuskulární injekce (viz 4.2. Dávkování a způsob podání)

Pouze k jednorázovému použití.

Veškerá nepoužitá suspenze by měla být znehodnocena.

Použité jehly odložte do označené nádoby. Veškerý zbylý výrobek znehodnoťte.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Beaufour Ipsen Pharma, 24 rue Erlanger, 75781 Paris, Francie

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

56/355/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

19.11.2003

10. DATUM REVIZE TEXTU

25.4.2007