

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DIPHERELINE S.R. 3 mg

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Prášek pro přípravu injekční suspenze:

Léčivá látka:

Triptorelinum	4,2 mg *)
(Ut triptorelini acetat)	4,389 mg)

*) množství léčivé látky uvedeno včetně nadsazení, počítaného na ztráty při ředění

Pomocné látky:

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekční suspenze s rozpouštědlem

Popis přípravku:

- téměř bílé lyofilizované mikročástice
- čirý bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rakovina prostaty:

Léčba místně pokročilé nebo metastatické rakoviny prostaty.

Příznivý účinek léčby je výraznější a častější jestliže pacient dosud neužíval žádnou jinou hormonální léčbu.

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 3 mg každé 4 týdny

Předčasná puberta:

- děti s hmotností více než 20 kg: jedna intramuskulární injekce každých 28 dní.

- děti s hmotností méně než 20 kg: polovina dávky Diphereline S.R. 3 mg, tedy podat polovinu připravené suspenze i.m. každých 28 dní.

Endometrióza:

- Podání pouze intramuskulárně po pečlivé přípravě injekce, bez ztráty tekutiny (řid'te se instrukcemi z příbalové informace).

Léčba musí začít v prvních pěti dnech menstruačního cyklu.

- Schéma injekcí: jedna injekce Diphereline S.R. 3 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:

- Podání pouze intramuskulárně po pečlivé přípravě injekce, bez ztráty tekutiny (řid'te se instrukcemi z příbalové informace).

Léčba musí začít v prvních pěti dnech menstruačního cyklu.

- Schéma injekcí: jedna injekce Diphereline S.R. 3 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 S.R. 3 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 S.R.3 mg.

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.

Prášek se rozpustí ve speciálním rozpouštědle bezprostředně před injekcí protřepáním lahvičky až vznikne homogenní tekutina.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a 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 takovou 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 iniciačního 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.

Uterinní fibromyomy a endometrióza

Při užití v doporučené dávce působí triptorelin konstantní hypogonadotrofní amenorrheu. 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 navrácí ovariální funkce a ovulace se objevuje přibližně 2 měsíce po poslední injekci. Očekává se, že asi o 2 týdny později se objeví následné menses. Nehormonální metoda antikoncepce by se měla užívat během léčby včetně 1 měsíce po poslední injekci.

Ženská infertilita

Folikulární nábor, indukovaný užitím analog GnRH a gonadotropinů, může být značně zvýšen u menšiny predisponovaných pacientek, obzvláště v případě polycystického ovariálního syndromu.

Ovariální odpověď na kombinaci triptorelin-gonadotropin se může při stejné dávce od pacientky k pacientce lišit a v určitých případech i u stejné pacientky od jednoho cyklu k druhému.

Indukovaná ovulace by se měla monitorovat pod důsledným lékařským dohledem se striktními a pravidelnými biologickými a klinickými kontrolami.

Jako u jiných analog GnRH byly zaznamenány ovariální hyperstimulační syndromy (OHSS) spojené s užitím triptorelinu v kombinaci s gonadotropiny. Pokud je ovariální odpověď nadměrná, doporučuje se přerušit stimulační cyklus přerušáním injekcí gonadotropinu.

Předčasná puberta

Počáteční stimulace ovarií může u dívek způsobit menší uterinní krvácení.

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

Dospělá populace zařazená do klinických studií a léčená triptorelinem 1 měsíc (asi 2100 pacientů) včetně mužů léčených pro rakovinu prostaty, žen léčených pro gynekologická onemocnění (fibromyomy a endometriózu). Dětská populace léčená pro předčasnou pubertu zahrnovala téměř 350 pacientů. Většina nežádoucích účinků hlášených během klinických studií se týkala farmakologických vlastností jako je následek hypogonadotrofického hypogonadismu nebo příležitostně 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 testosteron iniciálně a přechodně zvýšen na začátku léčby. Tyto příznaky jsou přechodné a obvykle vymizí během jednoho nebo dvou týdnů.

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

Méně časté během léčby: gynekomastie.

- Všeobecná tolerance u žen

Velmi časté na začátku léčby (viz „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“):

- 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, metrorrhagie nebo špinění, které se objevuje v měsíci po první injekci.
- Při použití k léčbě infertility může kombinace s gonadotropiny vyústit v ovariální hyperstimulační syndrom. Může být pozorována ovariální hypertrofie, pánevní a/nebo břišní bolest.

Velmi časté během léčby: tyto nežádoucí reakce ukázaly obecný vzorec hypoestrogenních jevů spojených s hypofyzárně-ovariální blokadou jako jsou poruchy spánku, bolest hlavy, změny nálady, vaginální suchost a dyspareunia, snížené libido.

Časté během léčby: bolest prsů, svalové křeče, bolest kloubů, zvýšení hmotnosti, nauzea, břišní bolest/dyskomfort, astenie.

- Všeobecná tolerance u dětí

Alergické reakce, bolest hlavy, návaly horka a genitální krvácení (viz též „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“)

- Lokální tolerance

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

Postmarketingové informace

- U dospělých

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

- Tělo jako celek: horečka, malátnost
- Psychiatrické poruchy: mentální deprese, změny osobnosti
- Poruchy centrálního a periferního nervového systému: točení hlavy/závrať spojená příležitostně s gastrointestinálními symptomy, parestézie u mužů.
- Oční poruchy: epizody rozmazaného a abnormálního vidění.
- Srdeční a cévní poruchy: zvýšený krevní tlak
- Respirační poruchy: dušnost
- Gastrointestinální poruchy: průjem, zvracení
- Poruchy kůže a podkoží: alergické reakce včetně pruritu, kopřivky, vyrážky, Quinckeho 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, menorrhagie a metrorrhagie. Viz též paragraf týkající se uterinních fibromyomů a endometriózy ve „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“

- U dětí

Byly hlášeny následující dodatečné nežádoucí účinky:

Alergické reakce jako například kopřivka, vyrážka a Quinckeho edém (viz „Kontraindikace“), přírůstek hmotnosti, zvýšený krevní tlak, epizody rozmazaného nebo abnormálního vidění, dyskomfort gastrointestinálního traktu s bolestí břicha a zvracením, epistaxe, malátnost, myalgie, emoční labilita, 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**.

Triptorelin je syntetický dekaeptidový 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.

Jiné studie u zvířat naznačily další mechanismus účinku: přímý účinek na gonády snížením senzitivity periferních receptorů na GnRH.

Rakovina prostaty:

Podání triptorelinu může zpočátku zvýšit krevní hladiny LH a FSH (flare-up) a může následně zvýšit iniciální hladiny testosteronu. Dlouhodobá léčba snižuje hladiny LH a FSH na koncentrace, které mají za následek úroveň steroidní kastrace do 2-3 týdnů a dále po celou dobu podávání přípravku.

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

Léčba může zlepšit klinické příznaky 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 infertilita:

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

U mužů: po intramuskulární injekci je pozorována iniciální fáze uvolňování účinné složky přítomné na povrchu mikročástic, následovaná pravidelným uvolňováním triptorelinu ($C_{\max} = 0,32 \pm 0,12$ ng/ml) v průměrné rychlosti $46,6 \pm 7,1$ µg/den. Bioavailabilita suspenze mikročástic je zhruba 53 % v jednom měsíci.

U žen: Po intramuskulární injekci je maximální hladina triptorelinu v krvi dosažena mezi 2-6 hodinami po injekci, dosažená hodnota vrcholu je 11 ng/ml. Po 6 injekcích měsíčně nebyla prokázána akumulace přípravku. Minimální krevní hladiny se pohybovaly mezi 0,1 a 0,2 ng/ml. Bioavailabilita přípravku s prodlouženým uvolňováním je zhruba 50 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinická data neodhalují žádné specifické riziko pro lidi založené na konvenčních studiích farmakologie bezpečnosti, toxicity po opakovaných dávkách, genotoxicity, karcinogenního potenciálu, reprodukční toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

Polyglaktin, mannitol, sodná sůl karmelosy, polysorbat 80.

Rozpouštědlo:

Mannitol, voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Doba použitelnosti po rozpuštění:

Fyzikálně-chemická stabilita prokázána na 6 hodin při teplotě 25 °C, z mikrobiologického hlediska použit 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 pertl, plastický kryt.

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

Velikost balení

1 lahvička s lyofilizátem a 1 ampule s rozpouštědlem

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny 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

56/214/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

13.6.2001

10. DATUM REVIZE TEXTU

28.7.2009