

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Diphereline S.R. 22,5 mg  
prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje triptorelín embonát ekvivalentný 22,5 mg triptorelínu.  
Po rekonštitúcii v 2 ml disperzného prostredia na suspenziu, 1 ml suspenzie obsahuje 11,25 mg triptorelínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liek Diphereline S.R. 22,5 mg je indikovaný na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického, hormonálne dependentného karcinómu prostaty.

Liek Diphereline S.R. 22,5 mg je indikovaný na liečbu vysokorizikového, lokalizovaného alebo lokálne pokročilého, hormonálne dependentného karcinómu prostaty v kombinácii s rádioterapiou (pozri časť 5.1).

Liek Diphereline S.R. 22,5 mg je indikovaný u detí vo veku 2 roky a starších na liečbu centrálnej predčasnej puberty s nástupom u dievčat pred 8. rokom života a u chlapcov pred 10. rokom života.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku Diphereline S.R. 22,5 mg je 22,5 mg triptorelínu (1 liekovka) podávaná každých 6 mesiacov (24 týždňov) formou jednej intramuskulárnej injekcie.

Klinické údaje pri vysokorizikovej lokalizovanej alebo *lokálne pokročilej, hormonálne dependentnej rakovine prostaty súběžne k rádioterapii a po rádioterapii* ukázali, že rádioterapia nasledovaná dlhodobou androgénovou deprivačnou terapiou je výhodnejšia ako rádioterapia nasledovaná krátkodobou androgénovou deprivačnou terapiou. Pozri časť 5.1.

Trvanie liečby androgénovou deprivačnou terapiou odporúčané medicínskymi usmerneniami pre pacientov s rakovinou prostaty vysokorizikovou lokalizovanou alebo lokálne postupujúcou rakovinou prostaty liečených rádioterapiu je 2-3 roky.

U pacientov s kastročne rezistentným metastatickým karcinómom prostaty, ktorých chirurgicky nekastrovali a ktorí sú liečení analógmi GnRH, akým je triptorelín, a u ktorých je vhodná liečba abiraterónacetátom (inhibítorom biosyntézy androgénov) alebo enzalutamidom (inhibítorom funkcie androgénových receptorov), má liečba analógmi GnRH pokračovať.

*Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene nie je potrebné upravovať dávku.

*Pediatrická populácia*

**Centrálna predčasná puberta (u dievčat pred 8. rokom života a u chlapcov pred 10. rokom života)**

Liečba detí liekom Diphereline S.R. 22,5 mg má byť pod celkovým dohľadom detského endokrinológa, pediatra alebo endokrinológa so skúsenosťami v liečbe centrálnej predčasnej puberty.

Liečba má byť ukončená približne v období fyziologickej puberty u chlapcov a dievčat a nemá pokračovať u dievčat po dosiahnutí kostnej zrelosti (viac ako 12-13 rokov). K dispozícii sú obmedzené údaje týkajúce sa optimálneho času ukončenia liečby u chlapcov na základe kostného veku, ale odporúča sa ukončiť liečbu u chlapcov s kostnou zrelosťou vo veku 13-14 rokov.

Spôsob podávania

Tak ako pri iných injekčne podávaných liekoch, miesto vpichu injekcie sa má pravidelne striedať. Po rozpustení sa má suspenzia lieku Diphereline S.R. 22,5 mg podať intramuskulárne relatívne rýchlo a bez prerušenia tak, aby sa zabránilo prípadnému upchatiu injekčnej ihly.

*Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku*

Liek Diphereline S.R. 22,5 mg je určený len na intramuskulárne podanie.

Keďže je liek Diphereline S.R. 22,5 mg suspenziou mikrogranúl, musíte sa striktne vyhýbať nechcenej intravaskulárnej injekcii.

Liek Diphereline S.R. 22,5 mg sa musí podávať pod dohľadom lekára.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na GnRH, jeho analógy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri tiež časť 4.8).

*Triptorelín je kontraindikovaný počas gravidity a laktácie (pozri časť 4.6).*

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Používanie analógov GnRH môže spôsobiť zníženie denzity minerálov v kosti. Predbežné údaje u mužov naznačujú, že užívanie bisfosfonátov v kombinácii s analógmi GnRH môže znížiť úbytok minerálov z kostí. Osobitná pozornosť je potrebná u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi pre osteoporózu (napr. chronický požívanie alkoholu, fajčiari, dlhodobá liečba liekmi znižujúcimi minerálnu denzitu kostí, napr. antikonvulzíva alebo kortikoidy, osteoporóza v rodinnej anamnéze, podvýživa).

Zriedkavo môže liečba analógmi GnRH odhaliť prítomnosť dovtedy nezisteného adenómu hypofýzy z gonadotropínových buniek. U týchto pacientov sa môže prejaviť pituitárna apoplexia (hypofyzárna mŕtvica), charakterizovaná náhlou bolesťou hlavy, vracaním, zhoršením zraku a oftalmoplégiou.

U pacientov podstupujúcich liečbu analógmi GnRH ako je triptorelín, existuje zvýšené riziko výskytu depresie (ktorá môže byť závažná). Ak sa tieto príznaky objavia, pacienti majú byť informovaní a primerane liečení. Pacienti so známou depresiou majú byť počas liečby pozorne sledovaní.

U pacientov liečených antikoagulantami pri intramuskulárnej injekcii je potrebná zvýšená pozornosť z dôvodu možného rizika hematómu v mieste vpichu injekcie. Účinnosť a bezpečnosť lieku

Diphereline S.R. 22,5 mg bola stanovená iba pre intramuskulárne podanie. Podkožné podanie sa neodporúča.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### Rakovina prostaty

Triptorelín, tak ako iné analógy GnRH, spočiatku spôsobuje prechodné zvýšenie sérovej hladiny testosterónu. Následkom toho môže príležitostne dôjsť v prvých týždňoch liečby v ojedinelých prípadoch k prechodnému zhoršeniu prejavov a príznakov spojených s rakovinou prostaty. Počas iniciálnej fázy liečby sa má zvážiť prídanie vhodného antiandrogénu s cieľom zamedziť počiatočnému vzostupu sérových hladín testosterónu a zabrániť zhoršeniu klinických príznakov.

Pri malom počte pacientov sa môže vyskytnúť dočasné zhoršenie prejavov a príznakov ich rakoviny prostaty (vzplanutie nádoru) a dočasný vzostup bolesti súvisiacej s rakovinou (metastatická bolesť), ktoré môžu byť zvládnuté symptomatickou liečbou.

Tak ako pri iných analógoch GnRH, boli pozorované izolované prípady kompresie miechy alebo obštrukcie močovej rúry. Ak sa rozvinie kompresia miechy alebo renálne poškodenie, má sa začať štandardná liečba týchto komplikácií a v extrémnych prípadoch sa má zvážiť bezprostredná orchiektómia (chirurgická kastrácia).

Dôsledné monitorovanie je indikované počas prvých týždňov liečby najmä u pacientov s metastázami stavcov, s rizikom kompresie miechy a u pacientov s obštrukciou močových ciest.

Po chirurgickej kastrácii nenavodí triptorelín žiadny ďalší pokles sérových hladín testosterónu. Akonáhle sa do konca prvého mesiaca dosiahne kastráčna hladina testosterónu, udržiavajú sa sérové hladiny testosterónu tak dlho, ako pacienti dostávajú ich injekciu každých 6 mesiacov (dvadsaťštyri týždňov).

Účinnosť liečby môže byť monitorovaná meraním sérovej hladiny testosterónu a prostatického špecifického antigénu.

Dlhodobá androgénna deprivácia, či už bilaterálnou orchiektómiou alebo podávaním analógov GnRH je spojená so zvýšeným rizikom úbytku kostnej hmoty, čo môže viesť k osteoporóze a zvýšenému riziku zlomenín kostí.

Liečba formou androgénnej deprivácie môže predlžovať QT interval.

U pacientov s anamnézou alebo rizikovými faktormi pre predĺženie QT intervalu a pacientov užívajúcich súbežne lieky, ktoré môžu predĺžiť QT interval (pozri časť 4.5), majú lekári zvážiť pomer prínosu a rizika vrátane možnosti vzniku torsade de pointes pred začatím používania lieku Diphereline S.R. 22,5 mg.

Okrem toho sa z epidemiologických dát zistilo, že pacienti môžu počas liečby androgénnou depriváciou mať metabolické zmeny (napr. intolerancia glukózy, stukovatenie pečene) a zvýšené riziko kardiovaskulárnych ochorení. Prospektívne údaje však nepotvrdili súvislosť medzi liečbou analógmi GnRH a zvýšenou kardiovaskulárnou úmrtnosťou. Pacienti s vysokým rizikom metabolických alebo kardiovaskulárnych ochorení majú byť starostlivo vyšetrení pred začatím liečby a počas liečby androgénnou depriváciou.

Následkom podávania triptorelínu v terapeutických dávkach je potlačenie hypofyzárno-gonadálneho systému. Normálna funkcia sa zvyčajne obnoví po vysadení liečby. Diagnostické testy hypofyzárno-gonadálnych funkcií vykonávané počas liečby a po vysadení liečby analógmi GnRH môžu preto byť zavádzajúce.

### Predčasná puberta

Liečba detí s progresívnymi mozgovými nádormi má pokračovať po dôkladnom a individuálnom vyhodnotení prínosu a rizika.

Je potrebné vylúčiť pseudopredčasnú pubertu (nádor alebo hyperpláziu pohlavných žliaz alebo nadobličiek) a predčasnú pubertu nezávislú od gonadotropínu (testikulárna toxikóza, familiárna hyperplázia Leydigových buniek).

U dievčat môže viesť počiatočná stimulácia vaječníkov na začiatku liečby, po ktorej nasleduje zníženie hladiny estrogénu spôsobené liečbou, k vaginálnemu krvácaniu miernej alebo strednej intenzity počas prvého mesiaca liečby.

Terapia je dlhodobá liečba, upravená individuálne. Liek Diphereline S.R. 22,5 mg sa má podávať čo najpresnejšie v pravidelných 6-mesačných intervaloch. Výnimočné oneskorenie termínu vpichu o niekoľko dní ( $169 \pm 3$  dni) nemá vplyv na výsledky liečby.

Po ukončení liečby dôjde k rozvoju charakteristických znakov puberty.

Informácie týkajúce sa budúcej plodnosti sú stále obmedzené, ale budúca reprodukčná funkcia a plodnosť sa zdá byť neovplyvnená liečbou GnRH. U väčšiny dievčat začína pravidelná menštruácia v priemere jeden rok po ukončení liečby.

Počas liečby centrálnej predčasnej puberty analógmi GnRH sa môže znížiť minerálna denzita kostí z dôvodu očakávaného efektu potlačenia estrogénov. Avšak po ukončení liečby pokračuje rast kostnej hmoty a zdá sa, že jej vrchol v neskoršej fáze adolescencie nie je liečbou ovplyvnený.

Po ukončení liečby GnRH je možné pozorovať epifyzeolýzu hlavice stehennej kosti. Usudzuje sa, že nízke koncentrácie estrogénu počas liečby analógmi GnRH spôsobujú oslabenie epifyzárnej platničky. Zvýšenie rýchlosti rastu po ukončení liečby následne spôsobí zníženie strihovej sily potrebnej na posunutie epifyzy.

#### Idiopatická intrakraniálna hypertenzia

U pediatrických pacientov liečených triptorelínom bola hlásená idiopatická intrakraniálna hypertenzia (pseudotumor cerebri). Pacienti majú byť upozornení na príznaky a symptómy idiopatickej intrakraniálnej hypertenzie, vrátane závažnej alebo opakujúcej sa bolesti hlavy, porúch zraku a tinitu. Ak sa vyskytne idiopatická intrakraniálna hypertenzia, je potrebné zvážiť ukončenie liečby triptorelínom.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Pri súbežnom podávaní triptorelínu s liekmi ovplyvňujúcimi hypofyzárnu sekréciu gonadotropínov, je potrebná opatrnosť a odporúča sa kontrolovať hormonálny stav u pacienta.

Vzhľadom k tomu, že liečba androgénnou depriváciou môže predĺžiť QT interval, má sa starostlivo zvážiť súbežné používanie Dipherelínu S.R. 22,5 mg s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval alebo liekmi, ktoré môžu vyvolať torsade de pointes, akými sú antiarytmiká v triede IA (napr. chinidín, dizopyramid) alebo v triede III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid, metadón, moxifloxacín, antipsychotiká, atď.) (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Liek Diphereline S.R. 22,5 mg je indikovaný pre dospelých mužov a deti. Existujú obmedzené údaje použitia triptorelínu u tehotných žien. Liek Diphereline S.R. 22,5 mg nie je indikovaný na použitie u žien.

Pred predpísaním Dipherelinu S.R. 22,5 mg má byť vylúčená gravidita.

Triptorelín sa nemá používať počas gravidity, pretože súbežné používanie analógov GnRH je spojené s možným rizikom potratu alebo abnormality plodu.

Potenciálne plodné ženy je potrebné pred liečbou dôkladne vyšetriť, aby sa vylúčila gravidita. Počas liečby sa majú používať nehormonálne metódy antikoncepcie až kým sa neobnoví menštruácia. Štúdie na zvieratách ukázali vplyv na reprodukčné parametre (pozri časť 5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti).

#### Dojčenie

Liek Diphereline S.R. 22,5 mg nie je indikovaný na použitie u dojčiacich žien.

### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neboli vykonávané žiadne štúdie na účinky ovplyvňujúce schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje však môže byť narušená, ak sa u pacienta vyskytne závrat, somnolencia a poruchy zraku, ako možné nežiaduce účinky liečby alebo vyplývajúce zo základného ochorenia.

### 4.8 Nežiaduce účinky

#### **Všeobecná znášanlivosť u mužov**

Keďže pacienti s lokálne pokročilým alebo metastatickým, hormonálne dependentným karcinómom prostaty sú vo všeobecnosti starí a majú iné choroby, s ktorými sa často stretávame u tejto vekovej populácie, viac ako 90% pacientov zaradených do klinických skúšaní hlásilo nežiaduce udalosti, pričom je často obtiažne vyhodnotiť kauzalitu.

Ako je zrejmé z liečby inými analógmi GnRH alebo po chirurgickej kastrácii, najčastejšie pozorované nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou triptorelínom, boli dôsledkom jeho očakávaného farmakologického účinku. Tieto účinky zahŕňali návaly tepla a znížené libido.

S výnimkou imuno-alerických reakcií (zriedkavé) a reakcií v mieste vpichu (<5 %), všetky ostatné nežiaduce udalosti súvisia so zmenami testosterónu.

Boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky, ktoré sa považujú za prinajmenšom spojené s liečbou triptorelínom. O väčšine z nich je známe, že súvisia s biochemickou alebo chirurgickou kastráciou.

Nežiaduce reakcie sú zoradené do nasledovných skupín podľa frekvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

<b><i>Triedy orgánových systémov</i></b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Ďalšie NÚ po uvedení lieku na trh</b> <i>Frekvencia nie je známa</i>
<i>Infekcie a nákazy</i>				Nazofaryngitída	
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>			Trombocytóza		
<i>Poruchy imunitného systému</i>		Precitlivosť		Anafylaktická reakcia	Anafylaktický šok

<b>Triedy orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Ďalšie NÚ po uvedení lieku na trh</b> <i>Frekvencia nie je známa</i>
<i>Poruchy endokrinného systému</i>					Pituitárna apoplexia**
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>			Anorexia Diabetes mellitus Dna Hyperlipidémia Zvýšená chuť do jedla		
<i>Psychické poruchy</i>	Zníženie libida	Strata libida Depresia* Zmeny nálady*	Nespavosť Podráždenosť	Stav zmätenosti Znížená aktivita Euforická nálada	Úzkosť
<i>Poruchy nervového systému</i>	Parestézia v dolných končatinách	Závrat Bolesť hlavy	Parestézia	Porucha pamäti	
<i>Poruchy oka</i>			Zhoršenie videnia	Abnormálny pocit v oku Poruchy videnia	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>			Tinitus Vertigo		
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>			Palpitácie		Predĺženie QT intervalu* (pozri časti 4.4 a 4.5)
<i>Poruchy ciev</i>	Návaly tepla	Hypertenzia		Hypotenzia	
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>			Epistaxa Dyspnoe	Ortopnoe	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		Nauzea Sucho v ústach	Abdominálna bolesť Zápcha Hnačka Vracanie	Abdominálna distenzia Dysgeúzia Flatulencia	
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Hyperhidróza		Akné Alopécia Erytém Pruritus Vyrážka Žihľavka	Pluzgier Purpura	Angioedém
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	Bolesť chrbta	Muskuloskeletálna bolesť Bolesť v končatinách	Artralgia Bolesť kostí Svalový kŕč Svalová slabosť Myalgia	Stuhnutosť kĺbov Opuch kĺbov Muskuloskeletálna stuhnutosť Osteoartritída	
<i>Poruchy obličiek a močového systému</i>			Noktúria Retencia moču		Inkontinencia moču
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	Erektálna dysfunkcia (vrátane zlyhania ejakulácie, poruchy ejakulácie)	Bolesť v panvovej časti	Gynekomastia Bolesť prsníkov Testikulárna atrofia Testikulárna bolesť		
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Asténia	Reakcie v mieste vpichu (vrátane erytému, zápalu a bolesti)	Letargia Periférny edém Bolesť Rigor	Bolesť na hrudi Obtiažny postoj (obtiažne státie)	Malátnosť

<i>Triedy orgánových systémov</i>	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Ďalšie NÚ po uvedení lieku na trh <i>Frekvencia nie je známa</i>
		Edém	Somnolencia	Choroba podobná chrípke Pyrexia	
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		Zvýšená hmotnosť	Zvýšenie alanínaminotransferázy Zvýšenie aspartát aminotransferázy Zvýšený kreatinín v krvi Zvýšenie tlaku krvi Zvýšená urea v krvi Zvýšenie GGT Znížená hmotnosť	Zvýšenie alkalickéj fosfatázy v krvi	

\* Táto frekvencia je založená na frekvencii účinku spoločného pre celú skupinu analógov GnRH.

\*\* Hlásené po počiatočnom podaní u pacientov s adenómom hypofýzy.

Triptorelín spôsobuje prechodné zvýšenie hladiny testosterónu v krvi v prvom týždni po začiatkovej dávke liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním. S počiatočným zvýšením hladiny testosterónu v krvi, sa pri malom percente pacientov môže ( $\leq 5\%$ ) zaznamenať dočasné zhoršenie prejavov a príznakov rakoviny prostaty (vzplanutie nádoru), zvyčajne sa prejavujúcich zvýšením močových príznakov ( $< 2\%$ ) a metastatickej bolesti (5%), ktoré môžu byť zvládnuté symptomatickou liečbou. Tieto príznaky sú prechodné a zvyčajne vymiznú počas jedného až dvoch týždňov.

Vyskytli sa izolované prípady exacerbácie príznakov ochorenia, buď uretrálna obštrukcia alebo kompresia miechy metastázami. Preto pacienti s metastatickými léziami na stavcoch a/alebo s obštrukciou horných alebo dolných močových ciest majú byť dôsledne sledovaní počas prvých niekoľkých týždňov liečby (pozri časť 4.4).

Používanie analógov GnRH na liečbu rakoviny prostaty môže byť spojené so zvýšeným úbytkom kostnej hmoty a môže viesť ku osteoporóze a zvyšuje riziko zlomenín kostí. To môže tiež viesť k nesprávnej diagnóze kostných metastáz.

#### **Všeobecná tolerancia u detí (pozri časť 4.4)**

Nežiaduce reakcie sú zoradené do nasledovných skupín podľa frekvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ).

<i>Triedy orgánových systémov</i>	Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )	Časté ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Menej časté ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Ďalšie nežiaduce účinky po uvedení lieku na trh
<i>Poruchy imunitného systému</i>		Precitlivenosť		Anafylaktický šok
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>			Obezita	
<i>Psychické poruchy</i>			Zmeny nálad	Afektívna labilita Depresia Nervozita

<i>Triedy orgánových systémov</i>	Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )	Časté ( $\geq 1/100$ , < 1/10)	Menej časté ( $\geq 1/1000$ , < 1/100)	Ďalšie nežiaduce účinky po uvedení lieku na trh
<i>Poruchy nervového systému</i>		Bolesť hlavy		Idiopatická intrakraniálna hypertenzia (pseudotumor cerebri)
<i>Poruchy oka</i>			Zhoršenie zraku	Poruchy videnia
<i>Poruchy ciev</i>		Návaly tepla		Hypertenzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>			Epistaxa	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		Bolesť brucha	Zápcha Nevôľnosť Vracanie	
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		Akné	Pruritus Vyrážka Žihľavka	Angioedém
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>			Bolesť krku	Myalgia
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	Vaginálne krvácanie (vrátane vaginálnej hemoragie, krvácania z vysadenia, maternicového krvácania, výtoky z pošvy, vaginálneho krvácania vrátane špinenia)		Bolesť prs	
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		Začervenanie v mieste vpichu Zápál v mieste vpichu Bolesť v mieste vpichu	Malátnosť	
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		Zvýšená hmotnosť		Zvýšený krvný tlak Zvýšený krvný prolaktín



## Všeobecne

U pacientov liečených analógmi GnRH bol hlásený zvýšený počet lymfocytov. Táto sekundárna lymfocytóza podľa všetkého súvisí s kastráciou vyvolanou GnRH a pravdepodobne poukazuje na zapojenie pohlavných hormónov do involúcie týmusu.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

Vzhľadom na farmaceutické vlastnosti a spôsob podania, náhodné alebo úmyselné predávkovanie liekom Diphereline S.R. 22,5 mg je nepravdepodobné. Nie sú žiadne skúsenosti s predávkovaním u ľudí. Testy na zvieratách ukazujú, že po vyšších dávkach lieku Diphereline S.R. 22,5 mg nie sú evidentné žiadne iné účinky okrem plánovaných terapeutických účinkov na koncentrácie pohlavných hormónov a na reprodukčný systém. Ak dôjde k predávkovaniu, indikovaná je symptomatická liečba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormóny a príbuzné liečivá. Analógy hormónu uvoľňujúceho gonadotropín. ATC kód: L02AE04

#### Spôsob účinku a farmakodynamický účinok

Triptorelín, analóg GnRH, pri kontinuálnom podaní a v terapeutických dávkach účinkuje ako silný inhibitor sekrécie gonadotropínov. Štúdie na zvieratách a u ľudí ukázali, že po podaní triptorelínu dôjde k iniciálnemu a prechodnému zvýšeniu cirkulujúcich hladín luteinizačného hormónu (LH), folikulostimulačného hormónu (FSH), testosterónu u mužov a estradiolu u žien.

Dlhodobé a kontinuálne podávanie triptorelínu má však za následok zníženú sekréciu LH a FSH a potlačenie steroidogenézy v semenníkoch a ovariách.

#### U mužov s rakovinou prostaty:

K redukcii hladiny sérového testosterónu na úroveň hladiny mužov po chirurgickej kastrácii dochádza približne po 2-4 týždňoch od začatia liečby. Liek Diphereline S.R. 22,5 mg je navrhnutý k podávaniu 22,5 mg triptorelínu počas 6-mesačného obdobia. Ako náhle sa na konci prvého mesiaca dosiahnu kastračné hladiny testosterónu, udržiavajú sa tieto sérové hladiny testosterónu tak dlho, kým pacienti dostávajú svoje injekcie každých 24 týždňov.

Dôsledkom je sprievodná atrofia pohlavných orgánov. Po prerušení liečby sú tieto účinky zvyčajne reverzibilné.

Účinnosť liečby môže byť monitorovaná meraním sérových hladín testosterónu a prostatického špecifického antigénu. Ako sa ukázalo počas programu klinických štúdií, v prípade lieku Diphereline S.R. 22,5 mg bol medián relatívneho zníženia PSA v 6 mesiaci 97%.

V experimentálnych modeloch na zvieratách, viedlo podanie triptorelínu k inhibícii rastu niektorých hormón-senzitívnych nádorov prostaty.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť pri rakovine prostaty

Podávanie lieku Diphereline S.R. 22,5 mg pacientom s pokročilým karcinómom prostaty vo forme intramuskulárnej injekcie celkovo v 2 dávkach (12 mesiacov) viedlo po 4 týždňoch k dosiahnutiu kastročných hladín testosterónu u 97,5% pacientov a udržaniu kastročných hladín testosterónu u 93% pacientov od 2. do 12. mesiaca liečby.

U pacientov s lokálne pokročilou rakovinou prostaty, viacero randomizovaných dlhodobých klinických štúdií poskytlo dôkaz o prínose androgénovej deprivácie (ADT) v kombinácii s rádioterapiou (RT) v porovnaní s rádioterapiou samotnou. (RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico et al., JAMA, 2008).

V randomizovanej klinickej štúdií fázy III (EORTC 22961) s 970 pacientmi s lokálne pokročilou rakovinou prostaty (hlavne T2c-T4 a u niektorých pacientov s T1c až T2b s patologickým ochorením regionálnych lymfatických uzlín), z ktorých bolo 483 zaradených do skupiny s krátkodobou androgénovou supresiou (6 mesiacov) v kombinácii s rádioterapiou a 487 do skupiny s dlhodobou androgénovou terapiou (3 roky) s rádioterapiou, sa analyzovala non-inferiorita medzi krátkodobou a dlhodobou, súbežnou a následnou hormonálnou liečbou s analógmi GnRH, väčšinou s triptorelínom (62,2%) alebo goserelínom (30,1%).

Celková mortalita v skupine „krátkodobej hormonálnej liečby“ bola 19 % a v skupine „dlhodobej hormonálnej liečby“ bola 15,2 % za obdobie 5 rokov, s relatívnym rizikom 1,42 (horný jednostranný 95,71% CI = 1,79; alebo obojstranný 95,71% CI = [1,09; 1,85], p = 0,65 pre non-inferioritu a p = 0,0082 pre post-hoc test rozdielov medzi skupinami liečby). 5-ročná mortalita špecificky súvisiaca s karcinómom prostaty bola v skupine s „krátkodobou hormonálnou liečbou“ 4,78 % a v skupine s „dlhodobou hormonálnou liečbou“ 3,2 % spojená najmä s prostatou, s relatívnym rizikom 1,71 (95% CI = [1,14 až 2,57], p = 0,002).

Celková kvalita života (meraná s použitím QLQ-C30) sa v oboch skupinách významne nelíšila (p = 0,37.)

Dôkazy pre indikáciu pri vysokorizikového lokalizovaného karcinómu prostaty sú založené na publikovaných štúdiách rádioterapie v kombinácii s analógmi GnRH. Analyzované boli klinické údaje z piatich publikovaných štúdií (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, D'Amico et al., JAMA, 2008) všetky preukazujúce prínos kombinácie analógu GnRH s rádioterapiou. Jasná diferenciácia príslušných sledovaných populácií na indikácie lokálne pokročilého karcinómu prostaty a vysoko rizikového lokalizovaného karcinómu prostaty nebola v publikovaných štúdiách možná

Klinické štúdie u pacientov s kastročne rezistentným metastatickým karcinómom prostaty preukázali prínos z pridania abiraterónacetátu (inhibítora biosyntézy androgénov) alebo enzalutamidu (inhibítora funkcie androgénových receptorov), k analógom GnRH, ako je triptorelín.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť u detí s predčasnou pubertou

V non-komparatívnej klinickej štúdií, 44 detí s centrálnou predčasnou pubertou (39 dievčat a 5 chlapcov) bolo liečených spolu dvoma intramuskulárnymi injekciami lieku Diphereline S.R. 22,5 mg po dobu 12 mesiacov (48 týždňov). Potlačenie stimulovaných koncentrácií LH na predpubertálnu úroveň sa dosiahla u 95,5% pacientov do 3. mesiaca, u 93,2% a 97,7% pacientov po 6 a 12 mesiacoch. Dôsledkom je regresia alebo stabilizácia sekundárnych pohlavných znakov a spomalenie zrýchleného dozrievania kostí a rastu.

U dievčat, počiatočná stimulácia vaječníkov na začiatku liečby, nasledovaná liečbou-indukovaným nárastom estrogénov, môže viesť počas prvého mesiaca liečby k maternicovému krvácaniu z vysadenia liečby miernej alebo strednej intenzity.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po jednej intramuskulárnej injekcii lieku Diphereline S.R. 22,5 mg u pacientov s karcinómom prostaty bolo  $t_{\max}$  3 (2 - 12) hodín a  $C_{\max}$  (0 - 169 dní) bolo 40 (22,2 - 76,8) ng / ml. U detí s predčasnou pubertou bol  $t_{\max}$  4 (2-8) hodín a  $C_{\max}$  (0 - 169 dní) bola 39,9 (19,1 – 107,0) ng / ml. Triptorelín sa neakumuloval po dobu 12 mesiacov liečby.

### Distribúcia

Výsledky farmakokinetického výskumu vykonaného u zdravých mužov ukazujú, že po intravenóznom bolusovom podaní je triptorelín distribuovaný a eliminovaný podľa 3-kompartimentového modelu a zodpovedajúci biologický polčas je približne 6 minút, 45 minút a 3 hodiny.

Distribučný objem triptorelínu v rovnovážnom stave po intravenóznom podaní 0,5 mg triptorelín acetátu je u zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia približne 30 l. Keďže neexistujú dôkazy o tom, že by sa triptorelín v klinicky relevantných koncentráciách viazal na plazmatické bielkoviny, liekové interakcie zahŕňajúce vytlačanie z väzobného miesta sú nepravdepodobné.

### Biotransformácia

Metabolity triptorelínu neboli u ľudí stanovené. Avšak farmakokinetické údaje u ľudí naznačujú, že C-koncové fragmenty vznikajúce degradáciou tkaniva sa buď kompletne degradujú v tkanivách alebo sa ďalej rapidne degradujú v plazme, alebo vylučujú obličkami.

### Eliminácia

Triptorelín je eliminovaný pečeňou aj obličkami. Po intravenóznom podaní 0,5 mg triptorelínu zdravým dobrovoľníkom mužského pohlavia 42% dávky sa vylúčilo močom ako intaktný triptorelín, vylúčená dávka bola zvýšená na 62% u pacientov s poškodením pečene. Klírens kreatinínu ( $Cl_{\text{creat}}$ ) predstavoval u zdravých dobrovoľníkov 150 ml / min a len 90 ml / min u jedincov s poškodením pečene, čo indikuje, že pečeň je hlavným miestom eliminácie triptorelínu. U týchto zdravých dobrovoľníkov skutočný koncový polčas eliminácie triptorelínu bol 2,8 hodiny a celkový klírens triptorelínu bol 212 ml / min. Celkový klírens závisel od kombinácii hepatálnej a renálnej eliminácie.

### Iné osobitné skupiny pacientov

Po intravenóznom podaní 0,5 mg triptorelínu jedincom so stredne ťažkou renálnou insuficienciou ( $Cl_{\text{creat}}$  40 ml / min) bol polčas eliminácie triptorelínu 6,7 hod, u jedincov so závažnou renálnou insuficienciou ( $Cl_{\text{creat}}$  8,9 ml / min) bol polčas eliminácie triptorelínu 7,81 hod a u jedincov s poškodením funkcie pečene ( $Cl_{\text{creat}}$  89,9 ml / min) bol polčas eliminácie triptorelínu 7,65 hod. Vplyv veku a rasy na farmakokinetiku triptorelínu nebol systematicky študovaný. Avšak farmakokinetické údaje získané od zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia vo veku 20 - 22 rokov so zvýšeným klírensom kreatinínu (približne 150 ml / min) ukázali, že u mladých ľudí bol triptorelín eliminovaný dvakrát rýchlejšie. Súvisí to so skutočnosťou, že klírens triptorelínu koreluje s celkovým klírensom kreatinínu, o ktorom je známe, že vekom klesá.

Neodporúča sa žiadna úprava dávky u pacientov s renálnym alebo hepatálnym poškodením, nakoľko liek Diphereline S.R. 22,5 mg má formu s predĺženým uvoľňovaním a triptorelín a má širokú hranicu bezpečnosti.

### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Vzťah farmakodynamiky a farmakokinetiky triptorelínu nie je priamo hodnotiteľný, pretože nie je lineárny a je závislý na čase. Po akútnom podaní triptorelínu naivným jedincom teda indukuje zvýšenie od dávky závislú odpoveď LH a FSH.

Keď sa podáva vo forme s predĺženým uvoľňovaním, stimuluje triptorelín počas prvých dní po podaní sekréciu LH a FSH a následne sekréciu testosterónu. Ako ukazujú výsledky rôznych bioekvivalenčných štúdií, maximálny vzostup testosterónu sa dosiahne asi po 4 dňoch s ekvivalentným  $C_{\max}$ , ktoré je nezávislé od rýchlosti uvoľňovania triptorelínu. Táto iniciálna odpoveď sa neudrží napriek kontinuálnemu vystaveniu triptorelínu a je nasledovaná postupným a rovnocenným

znížením hladín testosterónu. Aj v tomto prípade rozsah vystavenia triptorelínu sa môže významne meniť, bez toho, aby to ovplyvnilo celkový účinok na sérové hladiny testosterónu.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita triptorelínu voči extragenitálnym orgánom je nízka.

Pozorované účinky prevažne súviseli s exacerbáciou farmakologických účinkov triptorelínu.

V štúdiách chronickej toxicity s klinicky relevantnými dávkami triptorelín indukoval makro- a mikroskopické zmeny reprodukčných orgánov samcov potkanov, psov a opíc. Tieto boli považované za reakciu na potlačenú funkciu gonád spôsobenú farmakologickou aktivitou zlúčeniny. Počas zotavenia boli tieto zmeny čiastočne zvrátené. Po subkutánnom podaní 10 µg/kg potkanom 6. až 15. deň gestácie, triptorelín nevyvolal žiadny embryotoxický, teratogénny ani žiadny iný účinok na vývoj potomstva (F1 generácia) alebo ich reprodukčný výkon. Pri 100 µg/kg bola pozorovaná redukcia nárastu hmotnosti matiek a zvýšený počet resorpcií.

Triptorelín nie je mutagénny *in vitro* ani *in vivo*. U myší sa nepreukázal žiadny onkogénny účinok triptorelínu v dávke až do 6 000 µ/kg po 18 mesiacoch liečby. V 23-mesačnej štúdii karcinogenity na potkanoch sa preukázal takmer 100 % výskyt benígnych nádorov hypofýzy pri každej dávke, čo viedlo k predčasnej smrti. Častým účinkom spojeným s liečbou analógom GnRH je zvýšený výskyt nádorov hypofýzy u potkanov

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok:

polyglaktín  
manitol  
sodná soľ karmelózy  
polysorbát 80

Disperzné prostredie:

voda na injekcie

### 6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### 6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

Použite ihneď po nariadení.

Z mikrobiologického hľadiska má byť pripravená suspenzia použitá okamžite.

Ak nie je použitá okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a nemajú prekročiť 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liekovka s práškom: 6 ml priesvitná svetlohnedá injekčná liekovka (sklo triedy I) s brómbutylovou zátkou a hliníkovým viečkom s tmavozeleným odklápacím krytom.

Ampulka s disperzným prostredím: priesvitná, bezfarebná ampulka (sklo triedy I) obsahujúca 2 ml sterilného disperzného prostredia na prípravu suspenzie.

Balenie obsahuje

- 1 injekčnú liekovku, 1 ampulku a 1 blister s 1 injekčnou striekačkou a 2 injekčnými ihlami.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Suspenzia na injekciu sa musí rekonštituovať použitím aseptickkej techniky a iba použitím ampulky s disperzným prostredím.

Prísne dodržujte návod na prípravu suspenzie uvedený nižšie a v písomnej informácii pre používateľa.

Disperzné prostredie na suspenziu má byť natiahnuté do priloženej injekčnej striekačky pomocou ihly na rekonštitúciu (20 G, bez bezpečnostného zariadenia) a presunuté do injekčnej liekovky obsahujúcej prášok. Suspenzia sa má rekonštituovať jemným krúžením injekčnej liekovky zo strany na stranu dostatočne dlhú dobu, kým sa nevytvorí homogénna mliečna suspenzia. Neobracajte injekčnú liekovku.

Je dôležité skontrolovať, či v injekčnej liekovke nie je nerozsuspenzovaný prášok. Získaná suspenzia sa potom natiahne späť do injekčnej striekačky, bez obrátenia injekčnej liekovky. Ihla na rekonštitúciu má byť potom vymenená a na podanie lieku má byť použitá ihla na injekciu (20 G, s bezpečnostným zariadením).

Keďže liek je suspenzia, injekcia sa má podať okamžite po rekonštitúcii, aby sa zabránilo vyzrážaniu.

Len na jednorazové použitie.

Použitie ihly, akákoľvek nepoužitá suspenzia alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Ipsen Pharma  
65, Quai Georges Gorse  
92100 Boulogne Billancourt  
Francúzsko

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0933/10-S

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. decembra 2010

Dátum predĺženia registrácie: 3.október 2019

## **10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE**

10/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/http://www.ema.europa.eu>.