

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Diphereline S.R. 11,25 mg
prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje triptorelín pamoát ekvivalentný 11,25* mg triptorelínu.

* Každá injekčná liekovka obsahuje priemerne 15 mg $\pm$ 10 % triptorelínu. Vzhľadom k charakteristikám liekovej formy toto množstvo zabezpečuje podanie 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.

Prášok: biely až takmer biely prášok.

Disperzné prostredie: číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rakovina prostaty

- liečba lokálne pokročilého alebo metastatického hormonálne dependentného karcinómu prostaty
- liečba vysokorizikového lokalizovaného alebo lokálne pokročilého hormonálne dependentného karcinómu prostaty v kombinácii s rádioterapiou (pozri časť 5.1).

Genitálna a extragenitálna endometrióza (I. až IV. štádium)

- Liečba sa nemá podávať dlhšie ako 6 mesiacov (pozri časť 4.8). Neodporúča sa začínať druhý liečebný cyklus triptorelínom alebo inými analógmi GnRH (analóg prirodzeného hormónu uvoľňujúceho gonadotropín).

Centrálna predčasná puberta

- Pred 8. rokom života u dievčat a pred 10 rokom u chlapcov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Rakovina prostaty

Jedna intramuskulárna alebo subkutánna injekcia lieku Diphereline S.R. 11,25 mg každé 3 mesiace.

Klinické údaje pri vysokorizikovej lokalizovanej alebo *lokálne pokročilej hormonálne dependentnej rakovine prostaty súbežne k rádioterapii a po rádioterapii* ukázali, že rádioterapia nasledovaná dlhodobou androgénovou deprivačnou terapiou (3 roky) je výhodnejšia ako rádioterapia nasledovaná krátkodobou androgénovou deprivačnou terapiou (6 mesiacov). Pozri časť 5.1.

Trvanie liečby androgénovou deprivačnou terapiou odporúčané medicínskymi usmerneniami pre pacientov s rakovinou prostaty T3 a T4 liečených rádioterapiu je 2-3 roky.

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

Endometrióza

Jedna intramuskulárna injekcia lieku Diphereline S.R. 11,25 mg každé 3 mesiace.

- Liečba sa musí začať v prvých piatich dňoch menštruačného cyklu.
- Trvanie liečby: závisí od počiatočnej závažnosti endometriózy a od zmien (funkčných a anatomických) pozorovaných v klinickom obraze v priebehu liečby. V zásade sa liečba má podávať aspoň 4 mesiace a najdlhšie 6 mesiacov. Neodporúča sa začať druhý liečebný cyklus triptorelínom alebo iným analógom GnRH.

Preukázalo sa, že pridanie prídavnej doplnkovej liečby (add back-therapy, ABT s obsahom estrogénov a gestagénov) u pacientok liečených analógmi GnRH pri endometrióze, znižuje úbytok minerálnej kostnej denzity a vazomotorické príznaky. Preto ak je to vhodné, ABT sa má podávať súbežne s analógom GnRH pričom sa majú vziať do úvahy riziká a prínosy každej liečby.

Centrálna predčasná puberta

Liečba detí triptorelínom má byť pod všeobecným dohľadom detského endokrinológa alebo pediatra alebo endokrinológa so skúsenosťami v liečbe centrálnej predčasnej puberty.

Deti s telesnou hmotnosťou nad 20 kg: jedna intramuskulárna injekcia lieku Diphereline S.R. 11,25 mg podaná každé 3 mesiace.

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.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

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

Spôsob podávania

Rovnako ako u iných injekčne podávaných liekov sa má miesto vpichu injekcie pravidelne striedať. Subkutánne podanie nebolo skúmané u žien a detí.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Nakoľko Diphereline S.R. 11,25 mg je suspenzia mikrogranúl, musíte sa striktne vyhýbať nechcenej intravaskulárnej injekcii.

Diphereline S.R. 11,25 mg sa musí podávať pod dohľadom lekára.

Upozornenie: forma s predĺženým uvoľňovaním sa musí injikovať presne podľa návodu. Akákoľvek neúplná injekcia, ktorá vedie k strate väčšieho objemu, ako zostáva bežne v injekčnej striekačke, sa musí zaznamenať.

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. Gravidita a obdobie dojčenia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U dospelých môže dlhodobé používanie analógov GnRH viesť k úbytku kostnej hmoty, čo zvyšuje riziko osteoporózy. Predbežné údaje u mužov naznačujú, že používanie bifosfonátov v kombinácii s analógmi GnRH môže znížiť úbytok minerálov z kostí. Osobitná pozornosť je potrebná u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi pre osteoporózu (napr. chronické užívanie alkoholu, fajčiari, dlhodobá liečba liekmi znižujúcimi minerálovú densitu kostí, napr. antikonvulzíva alebo kortikoidy, osteoporóza v rodinnej anamnéze, podvýživa).

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

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

Muži

Rakovina prostaty

Triptorelín, ako aj iné analógy GnRH, spočiatku spôsobujú prechodný nárast hladiny testosterónu v sére. V prvých týždňoch liečby sa môžu v ojedinelých prípadoch objaviť aj exacerbácie vyplývajúce zo symptómov a prejavov vo všeobecnosti spojených s rakovinou prostaty.

Počas iniciálnej fázy liečby sa má zvážiť doplnkové podávanie vhodného antiandrogénu na zabránenie prvotného nárastu sérových hladín testosterónu a na zabránenie zhoršeniu klinických príznakov.

Malý počet pacientov môže zaznamenať dočasné zhoršenie prejavov a príznakov rakoviny prostaty alebo prechodný nárast bolesti súvisiacej s nádorom (metastázová bolesť), ktoré môžu byť zvládnuté symptomaticky.

Tak ako pri iných analógoch GnRH, boli pozorované izolované prípady kompresie miechy alebo obštrukcie močovej rúry. Ak sa rozvinie kompresia miechy alebo zhoršenie funkcie obličiek, má sa začať štandardná liečba týchto komplikácií a v extrémnych prípadoch zvážiť okamžitá orchiektómia (chirurgická kastrácia). Starostlivé monitorovanie je indikované počas prvých týždňov liečby, hlavne u pacientov s vertebrálnymi metastázami, 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 kastrčná hladina testosterónu, udržiavajú sa sérové hladiny testosterónu tak dlho, ako pacienti dostávajú každé 3 mesiace (každých 12 týždňov) svoju injekciu.

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

Dlhodobý nedostatok androgénov vyvolaný buď bilaterálnou orchiektómiou alebo aplikáciou analógov GnRH je spojený so zvýšeným rizikom úbytku kostnej hmoty a môže viesť k osteoporóze a k 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 potenciálu pre vznik torsades de pointes pred začatím používania lieku Diphereline S.R. 11,25 mg.

Okrem toho sa z epidemiologických údajov 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 a kardiovaskulárnych ochorení majú byť starostlivo vyšetrení pred začatím liečby a počas liečby androgénnou depriváciou.

Zvýšená pozornosť pri intramuskulárnej injekcii je potrebná u pacientov liečených antikoagulanciami z dôvodu možného rizika hematómu v mieste vpichu injekcie.

Podávanie triptorelínu v terapeutických dávkach má za následok potlačenie hypofyzárno-gonadotropínového systému. Normálna funkcia sa zvyčajne obnoví po ukončení liečby. Diagnostické testy hypofyzárno-gonadotropínovej funkcie vykonávané počas liečby a po vysadení liečby analógmi GnRH môžu byť preto zavádzajúce.

Ženy

Pred predpísaním lieku Diphereline S.R. 11,25 mg je potrebné uistiť sa, že pacientka nie je gravidná.

Použitie analógov GnRH môže spôsobiť zníženie denzity minerálov kostnej hmoty v priemere o 1 % za každý mesiac počas obdobia šiestich mesiacov liečby. Každá redukcia denzity kostnej minerálovej hmoty o 10 % je spojená s dvakrát až trikrát väčším rizikom zlomenín.

Nie sú k dispozícii žiadne špecifické údaje o pacientkach s diagnostikovanou osteoporózou alebo s rizikovými faktormi pre osteoporózu (napr. chronické požívanie alkoholu, fajčenie, dlhodobá liečba liekmi znižujúcimi kostnú denzitu, napr. antikonvulzíva alebo kortikoidy, osteoporóza v rodinnej anamnéze, podvýživa, napr. mentálna anorexia). Vzhľadom k tomu, že zníženie minerálovej kostnej denzity môže byť viac škodlivé u týchto pacientov, liečba triptorelínom sa má veľmi starostlivo zvážiť individuálne a začať iba v prípade, že prínos liečby preváži riziko. Majú sa zvážiť ďalšie opatrenia s cieľom zabrániť strate kostnej minerálovej denzity.

Endometrióza

Použitie analógov GnRH sa neodporúča u pacientok mladších ako 18 rokov. Osobitná pozornosť sa má venovať dospievajúcim a mladým ženám (najmä mladším ako 16 rokov), ktoré nemuseli dosiahnuť maximálnu kostnú denzitu.

Preukázalo sa, že pridanie ABT (obsahujúcej estrogén a gestagén) u pacientok liečených analógmi GnRH pri endometrióze, znižuje úbytok kostnej denzity a vazomotorické príznaky (ďalšie informácie, pozri časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania).

Pri podávaní odporúčanej dávky, triptorelín spôsobuje konštantnú hypogonadotropnú amenoreu. Výskyt genitálnej hemorágie po prvom mesiaci liečby nie je normálny a má sa skontrolovať plazmatická hladina estradiolu. Pokiaľ je menšia ako 50 pg/ml, majú sa hľadať možné pridružené orgánové lézie.

Po vysadení liečby, ovariálne funkcie sa vrátia a ovulácia sa znovu objaví približne po 5 mesiacoch od poslednej injekcie. Nehormonálna metóda antikoncepcie má byť nasadená už počas liečby a má pokračovať aspoň 3 mesiace po poslednej injekcii.

Vzhľadom na pozastavenie menštruácie v priebehu liečby triptorelínom, pacientka má byť poučená, aby informovala svojho lekára o pretrvávajúcej pravidelnej menštruácii.

Pediatrická populácia

Centrálna predčasná puberta

U dievčat sa má pred predpísaním triptorelínu potvrdiť, že pacientka nie je gravidná.

Liečba detí s pokročilým mozgovým tumorom má pokračovať po dôkladnom a individuálnom vyhodnotení prínosu a rizika.

Je potrebné vylúčiť pseudopredčasnú pubertu (gonadálny alebo adrenálny tumor alebo hyperpláziu) a predčasnú pubertu nezávislú od gonadotropínu (testikulárna toxikóza, familiárna hyperplázia Leydigových buniek).

U dievčat môže počiatočná stimulácia ovárií na začiatku liečby nasledovaná znížením hladiny estrogénov indukovaná liečbou, viesť k vaginálnemu krvácaniu miernej alebo strednej intenzity v prvom mesiaci liečby.

Po vysadení liečby sa objaví rozvoj pubertálnej charakteristiky. Informácie ohľadom budúcej plodnosti sú obmedzené. U väčšiny dievčat začne pravidelná menštruácia v priemere jeden rok po ukončení liečby.

Počas liečby centrálnej predčasnej puberty pomocou GnRH sa môže znížiť minerálová kostná denzita. (bone mineral density, BMD). Avšak po ukončení liečby je zachovaný ďalší nárast kostnej hmoty a nezdá sa, že by bol vrchol kostnej hmoty v neskoršom dospievaní ovplyvnený liečbou.

Po ukončení liečby GnRH je možné pozorovať skĺznutú hlavičku femorálnej epifýzy. Navrhovanou teóriou je, že nízka koncentrácia estrogénov počas liečby analógmi GnRH oslabí epifyzárnú platničku. Zvýšenie rýchlosti rastu po ukončení liečby následne vedie k zníženiu strižnej sily potrebnej na posunutie epifýzy.

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.

Pomocná látka so známym účinkom: Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné užívanie triptorelínu s liekmi ovplyvňujúcimi hypofyzárnú sekréciu gonadotropínov, vyžaduje opatrnosť a odporúča sa, aby hormonálny stav pacienta bol pod dohľadom.

Muži

Vzhľadom k tomu, že liečba androgénnou depriváciou môže predĺžiť QT interval, má sa starostlivo zvážiť súbežné používanie lieku Diphereline S.R. 11,25 mg s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval alebo liekmi, ktoré môžu vyvolať Torsade de pointes, akými sú antiarytmické lieky v triede IA (napr. chinidín, dizopyramid) alebo v triede III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid, metadón, moxifloxacín, antipsychotiká, atď.) (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Triptorelín sa nemá používať počas tehotenstva, pretože súčasné podávanie analógov GnRH je spojené s teoretickým rizikom potratu alebo abnormalít plodu. Pred liečbou sa majú potenciálne plodné ženy dôkladne vyšetriť, aby sa vylúčila gravidita. Nehormonálne metódy antikoncepcie sa majú používať počas liečby a až do obnovenia menštruácie.

Dojčenie

Triptorelín sa nemá podávať počas dojčenia.

Fertilita

Neexistujú žiadne klinické dôkazy, ktoré by naznačovali kauzálnu súvislosť medzi triptorelínom a akýmkoľvek následnými abnormalitami vývoja oocytov alebo gravidity alebo výsledku gravidity.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neboli vykonávané žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje môže byť znížená tým, že pacient pociťuje závrat, ospalosť a poruchy videnia ako možné nežiaduce účinky liečby alebo ako dôsledok základného ochorenia.

4.8 Nežiaduce účinky

Skúsenosti z klinických štúdií

Súhrn bezpečnostného profilu

Všeobecná znášanlivosť u mužov (pozri časť 4.4)

Vzhľadom k tomu, že pacienti trpiaci lokálne pokročilým alebo metastatickým, hormonálne závislým typom rakoviny prostaty, sú vo všeobecnosti starí a majú ďalšie sprievodné ochorenia, často vyskytujúce sa v tomto veku populácie, viac ako 90 % pacientov zahrnutých do klinických skúšaní hlásilo nežiaduce udalosti, a často je ťažké posúdiť kauzálnosť. Ako je vidieť z terapie s inými analógmi GnRH alebo po chirurgickej kastrácii, najčastejšie pozorované nežiaduce udalosti spojené s liečbou triptorelínom boli vzhľadom k jeho očakávaným farmakologickým účinkom. Tieto účinky zahŕňali návaly tepla a znížené libido.

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

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

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov je klasifikovaná nasledovne: veľmi časté (> 1/10); časté (> 1/100 až < 1/10); menej časté (> 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (> 1/10 000 až < 1/1 000) a neznáme (z dostupných údajov) (tabuľka 1).

Tabuľka 1 Nežiaduce účinky u mužov

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky				
	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Neznáme
Infekcie a nákazy				Nazofaryngitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému			Trombocytóza		
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť		Anafylaktická reakcia	Anafylaktický šok
Poruchy metabolizmu a výživy			Anorexia Diabetes mellitus Dna Hyperlipidémia Zvýšená chuť do		

			jedla		
Psychické poruchy	Zníženie libida	Strata libida Depresia* Zmeny nálady*	Nespavosť Podráždenosť	Stav zmätenosti Znížená aktivita Euforická nálada	Úzkosť
Poruchy nervového systému	Parestézia v dolných končatinách	Závrat Bolesť hlavy	Parestézia	Porucha pamäti	
Poruchy ucha a labyrintu			Tinitus Vertigo		
Poruchy endokrinného systému					Pituitárna apoplexia**
Poruchy oka			Zhoršenie videnia	Abnormálny pocit v oku Poruchy videnia	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Palpitácie		Predĺženie intervalu QT* (pozri časti 4.4 a 4.5)
Poruchy ciev	Návaly tepla	Hypertenzia		Hypotenzia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Dyspnoe Epistaxa	Ortopnoe	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Sucho v ústach Nauzea	Abdominálna bolesť Zápcha Hnačka Vracanie	Abdominálna distenzia Dysgeúzia Flatulencia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Hyperhidróza		Akné Alopécia Erytém Pruritus Vyrážka Žihľavka	Pluzgier Purpura	Angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta	Muskuloskele- tálna bolesť Bolesť v končatinách	Artralgia Bolesť kostí Svalový kŕč Svalová slabosť Myalgia	Stuhnutosť kĺbov Opuch kĺbov Muskuloskeletálna stuhnutosť Osteoartritída	
Poruchy obličiek a močových ciest			Noktúria Retencia moču		Inkontinencia moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Erektilná dysfunkcia (vrátane zlyhania ejakulácie, poruchy ejakulácie)	Bolesť v panvovej časti	Gynekomastia Bolesť prsníkov Testikulárna atrofia Testikulárna bolesť		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Reakcia v mieste vpichu (vrátane erytému, zápalu a bolesti) Edém	Letargia Periférny edém Bolesť Rigor Somnolencia	Bolesť na hrudi Dysstázia Choroba podobná chrípke Pyrexia	Malátnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie telesnej hmotnosti	Zvýšenie hodnôt alanínaminotrans- ferázy Zvýšenie hodnôt aspartátaminotrans- ferázy	Zvýšenie hodnôt alkalickej fosfatázy v krvi	

			Zvýšený hodnot kreatinínu v krvi Zvýšenie tlaku krvi Zvýšená hodnota urey v krvi Zvýšenie hodnot gamaglutamyltans- ferázy Zníženie telesnej hmotnosti		
--	--	--	--	--	--

* Táto frekvencia je založená na frekvenciách skupinového účinku spoločného pre všetkých analógov GnRH.

** Hlásené po počiatocnom podaní u pacientov s adenómom hypofýzy.

Triptorelín spôsobuje prechodné zvýšenie hladiny testosterónu v cirkulácii v prvom týždni po začiatocnej dávke liekovej formy s postupným uvoľňovaním. S počiatocným zvýšením hladiny testosterónu v cirkulácii, malé percento pacientov ($\leq 5\%$) môže zaznamenať dočasné zhoršenie prejavov a symptómov rakoviny prostaty (vzplanutie rakoviny), zvyčajne sa prejavujúce zvýraznením močových príznakov ($< 2\%$) a metastázovou bolesťou (5%), ktoré môžu byť zvládnuté symptomaticky. Tieto príznaky sú prechodné a zvyčajne vymiznú do 1 – 2 týždňov.

Objavili sa izolované prípady exacerbácie príznakov ochorenia, a to 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 terapie (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. Toto môže tiež viesť k nesprávnej diagnóze kostných metastáz.

U pacientov podstupujúcich dlhodobú liečbu analógmi GnRH v kombinácii s radiačnou terapiou sa môžu nežiaduce účinky vyskytovať vo väčšej miere, najmä gastrointestinálne problémy súvisiace s rádioterapiou.

Všeobecná znášanlivosť u žien (pozri časť 4.4)

V dôsledku zníženej hladiny estrogénov boli najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti (predpokladá sa u 10 % žien a viac) ako bolesť hlavy, pokles libida, poruchy spánku, zmeny nálad, dyspareunia, dysmenorea, krvácanie z genitálií, hyperstimulačný ovariálny syndróm, hypertrofia ovárií, bolesť v oblasti panvy, bolesť brucha, vulvovaginálna suchosť, hyperhidróza, návaly horúčavy a asténia.

Boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky, ktoré sa prinajmenšom považujú za pravdepodobne súvisiace s liečbou triptorelínom. Je známe, že väčšina z nich sa vzťahuje na biochemickú alebo chirurgickú kastráciu.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov je klasifikovaná nasledovne: veľmi časté ($> 1/10$); časté ($> 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($> 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($> 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a neznáme (z dostupných údajov) (tabuľka 2).

Tabuľka 2 Nežiaduce účinky u žien

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky			Neznáme
	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť		Anafylaktický šok
Poruchy metabolizmu a výživy			Znížená chuť do jedla Retencia tekutín	
Psychické poruchy	Poruchy spánku (vrátane nespavosti) Porucha nálady Znížené libido	Depresia* Nervozita	Afektívna labilita Úzkosť Depresia** Dezorientácia	Stav zmätenosti

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky			Neznáme
	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závrat	Dysgeuzia Hypestézia Synkopa Zhoršenie pamäti Porucha pozornosti Parestézia Tremor	
Poruchy oka			Suché oko Zhoršené videnie	Poruchy videnia
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	
Poruchy endokrinného systému				Pituitárna apoplexia***
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Palpitácie	
Poruchy ciev	Nával horúčavy			Hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Dyspnoe Epistaxa	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nauzea Abdominálna bolesť Abdominálny diskomfort	Abdominálna distenzia Sucho v ústach Flatulencia Vred v ústach Vracanie	Hnačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Akné Hyperhidróza Seborea		Alopécia Suchá koža Hirzutizmus Onychoklázia Pruritus Vyrážka	Angioedém Žihľavka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Artralgia Svalové kŕče Bolesť v končatinách	Bolesť chrbta Myalgia	Svalová slabosť
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Ochorenie prsníkov Dyspareunia Ovariálny hyperstimulačný syndróm Hypertrofia ovárií Bolesť v panvovej oblasti Vulvovaginálna suchosť Krvácanie z genitálií (vrátane vaginálneho krvácania, krvácania z prerušenia liečby)	Bolesť prsníkov	Koitálne krvácanie Cystokéla Poruchy menštruácie (vrátane dysmenorey, metrorágie a menorágie) Cysta vaječníka Vaginálny výtok	Amenorea
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Reakcia v mieste podania (vrátane bolesti, opuchu, erytému a zápalu) Periférny edém		Pyrexia malátnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie telesnej hmotnosti	Zníženie telesnej hmotnosti	Zvýšenie ALP v krvi

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky			Neznáme
	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	
				Zvýšenie tlaku krvi

* Dlhodobé použitie. Táto frekvencia je založená na frekvenciách skupinového účinku spoločného pre všetkých analógov GnRH

** Krátkodobé použitie. Táto frekvencia je založená na frekvenciách skupinového účinku spoločného pre všetkých analógov GnRH

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

Na začiatku liečby sa môžu príznaky endometriózy vrátane panvovej bolesti, dysmenorey veľmi často zhoršiť (≥ 10 %) počas počiatočného prechodného zvýšenia plazmatických hladín estradiolu. Tieto príznaky sú prechodné a zvyčajne po týždni alebo dvoch vymiznú.

Genitálne krvácanie vrátane menorágie, metrorágie sa môže objaviť v mesiaci nasledujúcom po prvej injekcii.

Všeobecná znášanlivosť u detí (pozri časť 4.4)

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov je klasifikovaná nasledovne: veľmi časté (> 1/10); časté (> 1/100 až < 1/10); menej časté (> 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (> 1/10 000 až < 1/1 000) a neznáme (z dostupných údajov) (tabuľka 3).

Tabuľka 3 Nežiaduce účinky v pediatrickej populácii

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky			Frekvencia neznáma
	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť		Anafylaktický šok
Poruchy metabolizmu a výživy			Obezita	
Psychické poruchy			Zmeny nálady	Afektívna labilita Depresia Nervozita
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy		Idiopatická intrakraniálna hypertenzia (pseudotumor cerebri)
Poruchy oka			Zhoršenie videnia	Porucha videnia
Poruchy ciev		Návaly horúčavy		Hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Epistaxa	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Bolesť brucha	Vracanie Zápcha Nauzea	

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky			Frekvencia neznáma
	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až <1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Akné	Pruritus Vyrážka Žihľavka	Angioneurotický edém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Bolesť krku	Myalgia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Vaginálne krvácanie (vrátane vaginálnej hemorágie, krvácania z prerušenia liečby, vaginálneho výtoku, vaginálneho krvácania vrátane špinenia)		Bolesť na prsiach	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Reakcia v mieste vpichu injekcie (vrátane bolesti, erytému a zápalu v mieste vpichu)	Malátnosť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie hmotnosti		Zvýšenie prolaktínu v krvi

V mesiaci nasledujúcom po prvej injekcii sa môže objaviť vaginálne krvácanie.

Všeobecne

U pacientov liečených GnRH analógmi bol hlásený zvýšený počet lymfocytov. Uvedená sekundárna lymfocytóza podľa všetkého súvisí s kastráciou vyvolanou GnRH a pravdepodobne indikuje zapojenie gonádových 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

V prípade predávkovania je indikovaná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

ATC kód: L02AE04

Mechanizmus účinku

Triptorelín je syntetický deka-peptidový analóg prirodzeného hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH).

Štúdie vykonané u ľudí a u zvierat ukázali, že po iniciálnej stimulácii prolongované podávanie triptorelínu inhibuje sekréciu gonadotropínov s následnou supresiou testikulárnych a ovariálnych funkcií.

Iné štúdie na zvieratách preukázali ďalší mechanizmus účinku: priamy účinok na gonády znížením senzitivity periférnych receptorov na GnRH.

Podanie lieku Diphereline S.R. 11,25 mg môže na začiatku zvýšiť krvné hladiny LH a FSH a následne zvýšiť hladiny testosterónu u mužov a estradiolu u žien (flare-up fenomén). Pokračovanie liečby zníži LH a FSH na koncentrácie, ktoré majú za následok kastráciu hladinu testosterónu a estrogénov behom asi 20 dní na dobu podávania lieku.

Prechodné zvýšenie kyslej fosfatázy sa môže pozorovať u mužov na začiatku liečby.

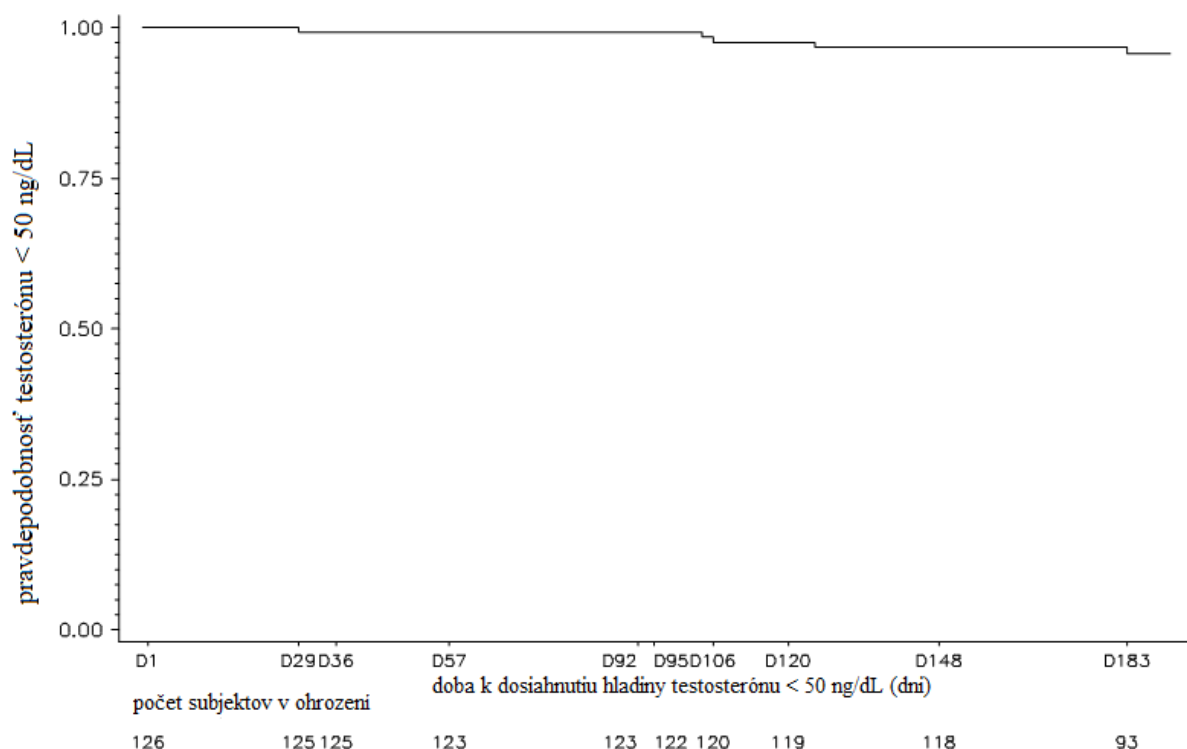
Rakovina prostaty

V štúdií s 126 mužmi sa dosiahli podaním Dipherelinu S.R. 11,25 mg subkutánnou cestou podobné výsledky ako podaním intramuskulárne (asi 20 dní k dosiahnutiu kastrácie hladiny testosterónu (< 50 ng/dl) a kastrácia stále udržaná 3 mesiace po podaní).

Podanie lieku Diphereline S.R. 11,25 mg pacientom s pokročilou rakovinou prostaty subkutánnou injekciou v celkovej výške 2 dávky (6 mesiacov) viedlo k dosiahnutiu kastrácie hladiny testosterónu počas prvého mesiaca a k udržaniu kastrácie počas šiestich mesiacov. Po štyroch týždňoch bolo kastrovaných 97,6 % účastníkov štúdie (hladiny testosterónu < 50 ng/dl (95 % CI: [93,2; 99,5]) a kastrácia bola udržaná po dobu šiestich mesiacov u 96,6 % účastníkov (95 % CI: [91,6; 99,1]).

Pravdepodobnosť, že pacient bude kastrovaný počas prvého mesiaca liečby a zostane kastrovaný pri každom meraní po dobu 6. mesiacov bola 96 % (95 % CI [0,92, 0,99]) (pozri obrázok 1).

Obrázok 1: Kaplanova-Meierová krivka pre pravdepodobnosť udržania testosterónu < 50 ng/dl od 29. dňa do 183. dňa po subkutánnom podaní.



Diphereline S.R. 11.25 mg je účinný v dosiahnutí supresie testosterónu (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1: Sérové hladiny testosterónu po subkutánnom podaní

	priemer $\pm$ SD (ng/dl)
Bazálna hodnota	341.68 $\pm$ 150.19
1. mesiac	18.43 $\pm$ 16.75
3. mesiac	10.69 $\pm$ 7.42
6. mesiac	8.40 $\pm$ 5.98

Ďalej bol sledovaný podiel účastníkov štúdie s hladinou testosterónu < 20 ng/dl. Od 2. mesiaca do 6. mesiaca bol podiel účastníkov s hladinou sérového testosterónu < 20 ng/dl vyšší ako 90 %. Pravdepodobnosť hladiny testosterónu < 20 ng/dl po dobu šiestich mesiacov bola 90 % (95 % CI: [0,85, 0,95]) v ITT populácii. Medián hladín PSA signifikantne klesol po prvom podaní triptorelínu. Hladiny PSA boli znížené o 64,2 % v 1. mesiaci a o 96,0 % v 6. mesiaci. Medián hodnôt PSA sa udržal v normálnom rozmedzí (0-4 ng/ml) od 2. mesiaca až do konca štúdie.

U pacientov s lokálne pokročilou rakovinou prostaty, viacero randomizovaných dlhodobých klinických štúdií poskytlo dôkaz o prínose androgénovej deprivácie terapie (ADT) v kombinácii s rádioterapiou (RT) v porovnaní s rádioterapiou samotnou. (RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico at 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) sa skúmalo, či rádioterapia spojená s krátkodobou deprivácnou androgénovou terapiou (6 mesiacov, $n = 483$) nebola horšia (bola „non-inferior“) v porovnaní s rádioterapiou spojenou s dlhodobou deprivácnou androgénovou terapiou (3 roky, $n = 487$). Triptorelín sa podával 62,2 % a analógy GnRH 37,8 % pacientov. Štúdia nebola rozdelená podľa typu analógu.

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 %, 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 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 a D'Amico a kol., 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.

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

Centrálna predčasná puberta

Inhibícia hypofyzárnej gonadotropnej hyperaktivity v prípade oboch pohlaví vedie k supresii vrcholu sekrécie LH po LHRH stimulačnom teste a následne k supresii sekrécie estradiolu alebo testosterónu a k zlepšeniu pomeru výškový vek/kostný vek a finálnej výšky.

Endometrióza

Prolongovaná liečba triptorelínom potlačí sekréciu estradiolu a tak umožní upokojenie ektopického tkaniva endometria.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intramuskulárnej injekcii lieku Diphereline S.R. 11,25 mg sa pozoruje maximum plazmatickej koncentrácie triptorelínu asi 3 hodiny po podaní injekcie. Po poklese tzv. koncentračnej fázy, ktorá pokračuje počas prvého mesiaca, zostávajú hladiny cirkulujúceho triptorelínu konštantné aspoň do 90 dňa.

Farmakokinetické vlastnosti po subkutánnej injekcii lieku Diphereline S.R. 11,25 mg u mužov sú podobné tým, ktoré boli pozorované po intramuskulárnej injekcii: vrchol plazmatickej koncentrácie triptorelínu sa rýchlo dosiahne po podaní (medián T_{max} sa pohybuje v rozmedzí od 2,0 do 4,5 hodiny, a to bez ohľadu na spôsob podania subkutánne alebo intramuskulárne) a triptorelín sa kontinuálne uvoľňuje počas 91-dňového obdobia. Tri mesiace po subkutánnom alebo intramuskulárnom podaní boli zvyškové hladiny triptorelínu (C_{min}) podobné (0,062 ng/ml pre subkutánne podanie, 0,032-0,063 ng/ml pre intramuskulárne podanie).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách na zvieratách sa pri triptorelíne nepreukázala žiadna špecifická toxicita. Pozorované účinky súviseli s farmakologickými vlastnosťami liečiva na endokrinný systém. K úplnej resorpcii lieku dochádza počas 120 dní.

Triptorelín nie je mutagénny *in vitro* ani *in vivo*. U myši sa nepreukázal žiadny onkogénny účinok triptorelínu v dávkach do 6 000 µg/kg po 18 mesiacoch liečby. 23-mesačná štúdia karcinogenity na potkanoch preukázala 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. Klinický význam tohto nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok:

polyglaktín
manitol
sodná soľ karmelózy
polysorbát 80

Disperzné prostredie:

manitol
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Čas použiteľnosti po nariedení:

Fyzikálno-chemická stabilita bola preukázaná na 6 hodín pri teplote 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravená suspenzia použiť okamžite.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajújte pri teplote do 25 °C.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok v injekčnej liekovke (4 ml) a sklenená ampulka (2 ml) s disperzným prostredím na prípravu injekčnej suspenzie.

Balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku a 1 sklenenú ampulku, sterilné príslušenstvo obsahujúce 1 injekčnú striekačku, 3 injekčné ihly – ihla na rekonštitúciu prášku s disperzným prostredím, ihla na intramuskulárne podanie a ihla na subkutánne podanie, papierovú škatuľku a písomnú informáciu pre používateľa.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Suspenzia sa musí rekonštituovať použitím aseptickkej techniky a iba použitím ampulky s disperzným prostredím na injekčnú suspenziu a priloženej ihly na rekonštitúciu. Prísne dodržujte návod na prípravu injekčnej suspenzie uvedený nižšie a v písomnej informácii pre používateľa.

Návod na prípravu injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním:

Disperzné prostredie v sklenenej ampulke sa má natiahnuť do priloženej injekčnej striekačky pomocou ihly na rekonštitúciu (ihla 20 G bez bezpečnostného zariadenia s dĺžkou 38 mm) a presunúť do injekčnej liekovky obsahujúcej prášok. Suspenzia sa má rekonštituovať jemným krúžením injekčnej liekovky zo strany na stranu dostatočne dlhú dobu, kým sa nevytvorí homogénna mliečnobiela suspenzia. Neobracajte pritom injekčnú liekovku. Je dôležité skontrolovať, či v injekčnej liekovke nezostal nerozsuspenzovaný prášok. Získaná suspenzia sa potom natiahne späť do injekčnej striekačky, bez obrátenia injekčnej liekovky. Ihla na rekonštitúciu má byť potom vymenená a získaná suspenzia sa má aplikovať okamžite pomocou špecifickej ihly na injekciu:

- ihla 20G s bezpečnostným zariadením s dĺžkou 38 mm je určená **na intramuskulárnu injekciu** do gluteálneho svalu (pacienti liečení na karcinóm prostaty, endometriózu alebo predčasnú pubertu),
- ihla 20G s bezpečnostným zariadením s dĺžkou 25 mm je určená **IBA na subkutánnu injekciu** do brucha alebo stehna (pacienti liečení na karcinóm prostaty).

Keďže liek je suspenzia, injekcia sa má podať okamžite po rekonštitúcii, aby sa zabránilo vyzrážaniu. Suspenzia musí byť zlikvidovaná ak nie je podaná okamžite po rekonštitúcii. Pozri tiež časť 6.3.

Len na jednorazové použitie.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0069/01-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. februára 2001

Dátum predĺženia registrácie: 6. júna 2007

10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE

05/2023