

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

DIPHERELINE 3,75 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2 ml suspenzije vsebujeta 3,75 mg triptorelina v obliki triptorelinijevega acetata.

Zaradi značilnosti farmacevtske oblike vsaka viala vsebuje količino triptorelinijevega acetata, ki ustreza 4,2 mg triptorelina, da se zagotovi odmerek 3,75 mg.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje

Prašek je v obliki belega drobljivega skupka. Prisotnost mehurčkov na vrhu praška je normalen pojav. Vehikel je bistra, brezbarvna raztopina z vrednostjo pH med 5,5 in 7,5. Po pripravi nastane suspenzija z 28-dnevnim podaljšanim sproščanjem.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Rak prostate

Zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega raka prostate.

Zdravljenje visokorizičnega lokaliziranega ali lokalno napredovalega raka prostate v kombinaciji z obsevanjem. Glejte poglavje 5.1.

Korist zdravljenja je izrazitejša in pogostejša pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili z nobenim drugim hormonskim zdravljenjem.

Genitalna in ekstragenitalna endometrijoza (I. do IV. stopnje)

Zdravljenje ne sme trajati dlje kot 6 mesecev (glejte poglavje 4.8). Še en krog zdravljenja s triptorelinom ali drugim analogom GnRH ni priporočljiv.

Ženska neplodnost

Dopolnilno zdravljenje ženske neplodnosti v kombinaciji z gonadotropini (hMG, FSH, hCG) za indukcijo ovulacije v postopku izventelesne oploditve (*in vitro* fertilizacije) in prenosa zarodka (I.V.F.E.T.).

Zdravljenje fibromiomov maternice pred kirurškim posegom

- povezanih z anemijo (hemoglobin \leq 80 g/l),

- če je za olajšanje ali prilagoditev kirurške tehnike, npr. endoskopski in transvaginalni kirurški poseg, potrebno zmanjšanje velikosti fibromiomov.

Zdravljenje ne sme trajati dlje kot 3 mesece.

Rak dojke

Adjuvantno zdravljenje v kombinaciji s tamoksifenom ali zaviralcem aromataze pri ženskah z endokrino odzivnim rakom dojke v zgodnjem stadiju, ki imajo veliko tveganje za ponovitev in so potrjeno v predmenopavzi po končani kemoterapiji (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.8 in 5.1).

Centralna prezgodnja puberteta (pred 8. letom starosti pri deklicah in pred 10. letom starosti pri dečkih).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Rak prostate

Ena intramuskularna injekcija zdravila DIPHERELINE 3,75 mg vsake 4 tedne.

Trajanje zdravljenja:

Klinične študije pri zdravljenju bolnikov z visokorizičnim lokaliziranim ali lokalno napredovalim rakom prostate sočasno z obsevanjem in po obsevanju so pokazale, da je zdravljenje z obsevanjem, ki mu sledi dolgotrajno zdravljenje z odtegnitvijo androgenov, boljše od zdravljenja z obsevanjem, ki mu sledi kratkotrajno zdravljenje z odtegnitvijo androgenov. Glejte poglavje 5.1.

Priporočeno trajanje zdravljenja z odtegnitvijo androgenov pri bolnikih z visokorizičnim lokaliziranim ali lokalno napredovalim rakom prostate, ki se zdravijo z obsevanjem, je glede na smernice zdravljenja 2 do 3 leta.

Pri bolnikih z na kastracijo odpornim metastatskim rakom prostate, ki niso bili kirurško kastrirani in so se zdravili s triptorelinom ter so primerni za zdravljenje z zaviralci biosinteze androgenov, je treba zdravljenje s triptorelinom nadaljevati.

Endometrioza

Intramuskularna uporaba po previdni pripravi suspenzije za injiciranje, brez izgube tekočine (natančno je treba slediti navodilu za uporabo, ki je priloženo vsaki škatli zdravila).

Zdravljenje je treba pričeti v prvih petih dneh menstrualnega ciklusa.

Schema injiciranja: ena intramuskularna injekcija zdravila DIPHERELINE 3,75 mg vsake 4 tedne.

Trajanje zdravljenja je odvisno od izraženosti endometrioze in kliničnih znakov (funkcionalnih in anatomskih), ki jih opazimo med zdravljenjem. Načeloma naj bi zdravljenje endometrioze trajalo najmanj 4 mesece in največ 6 mesecev. Še en krog zdravljenja s triptorelinom ali drugim analogom GnRH ni priporočljiv.

Pri bolnicah, ki se zaradi endometrioze zdravijo z analogi GnRH, se je izkazalo, da dodatno zdravljenje z dodajanjem estrogena in progestagena (ABT – *add-back therapy*) zmanjša izgubo mineralne gostote kosti in vazomotorične simptome. Če je primerno, je treba ABT uporabljati sočasno z analogom GnRH, pri čemer je treba upoštevati tveganja in koristi posameznega zdravljenja.

Ženska neplodnost

Običajni režim predstavlja ena intramuskularna injekcija zdravila DIPHERELINE 3,75 mg na drugi dan ciklusa. Gonadotropine nato apliciramo po desenzibilizaciji hipofize (koncentracija plazemskih estrogenov mora biti manjša od 50 pg/ml), običajno približno 15 dni po injiciranju zdravila DIPHERELINE 3,75 mg.

Zdravljenje fibromioma maternice pred kirurškim posegom

Zdravljenje je treba pričeti v prvih petih dneh menstrualnega ciklusa.

Schema injiciranja: ena intramuskularna injekcija zdravila DIPHERELINE 3,75 mg vsake 4 tedne.

Zdravljenje ne sme trajati dlje kot 3 mesece. Še en krog zdravljenja s triptorelinom ali z drugim analogom GnRH ni priporočljiv.

Rak dojke

Ena intramuskularna injekcija vsake 4 tedne v kombinaciji s tamoksifenom ali zaviralcem aromataze. Triptorelin je treba uvesti po končani kemoterapiji in potrditvi, da je bolnica v predmenopavzi (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje s triptorelinom je treba začeti vsaj od 6 do 8 tednov pred začetkom zdravljenja z zaviralcem aromataze. Bolnica mora pred začetkom zdravljenja z zaviralcem aromataze prejeti vsaj dve injekciji triptorelina (s 4-tedenskim presledkom med obema injekcijama).

Pri ženskah v predmenopavzi se med zdravljenjem z zaviralcem aromataze zdravljenja s triptorelinom ne sme prekiniti, da se prepreči ponovno povečanje vrednosti estrogenov v obtoku.

Priporočeno trajanje adjuvantnega zdravljenja v kombinaciji z drugim hormonskim zdravljenjem je do 5 let.

Centralna prezgodnja puberteta (pred 8. letom starosti pri deklicah in pred 10. letom starosti pri dečkih)

Zdravljenje otrok s triptorelinom mora potekati pod nadzorom zdravnika specialista iz pediatrične endokrinologije oziroma pediatra ali endokrinologa z izkušnjami na področju zdravljenja centralne oblike prezgodnje pubertete.

Otroci s telesno maso, večjo od 30 kg: ena intramuskularna injekcija vsake 4 tedne (28 dni).

Otroci s telesno maso od 20 do 30 kg: dve tretjini odmerka v obliki intramuskularne injekcije vsake 4 tedne (28 dni), kar pomeni aplikacijo dveh tretjin volumna suspenzije po njeni pripravi.

Otroci s telesno maso, manjšo od 20 kg: polovica odmerka v obliki intramuskularne injekcije vsake 4 tedne (28 dni), kar pomeni aplikacijo polovice volumna suspenzije po njeni pripravi.

Zdravljenje je treba prekiniti v času fiziološkega nastopa pubertete pri dečkih in deklicah. Zdravljenja se ne sme nadaljevati pri deklicah s kostno starostjo več kot 12 do 13 let. Podatkov o optimalnem času prekinitve zdravljenja glede na kostno starost pri dečkih je malo, vendar je priporočljivo, da se zdravljenje pri dečkih prekine v času kostne starosti 13-14 let.

Ker je zdravilo DIPHERELINE 3,75 mg suspenzija mikrodolcev, se je treba nenamernemu injiciranju v žilo strogo izogibati.

Način uporabe

Opomba: Zdravilo s podaljšanim sproščanjem je treba injicirati natančno v skladu z navodili (glejte poglavje 6.6). Vsako nepopolno injiciranje zdravila zaradi izgube volumna suspenzije, večjega od volumna, ki običajno ostane v injekcijski brizgi, je treba javiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, gonadotropin sproščajoči hormon (GnRH), njegove analoge ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

Pri zdravljenju raka dojke v predmenopavzi: Začetek zdravljenja z zaviralcem aromataze preden ni dosežena ustrezna supresija jajčnikov s triptorelinom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Uporaba agonistov GnRH lahko povzroči zmanjšanje mineralne gostote kosti. Preliminarni podatki pri moških kažejo, da se z uporabo bisfosfonatov v kombinaciji z agonisti GnRH izguba mineralne

gostote kosti lahko zmanjša. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja za osteoporozo (npr. kronična zloraba alkohola, kajenje, dolgotrajno zdravljenje z zdravili, ki zmanjšujejo mineralno gostoto kosti, kot so antikonvulzivi ali kortikosteroidi, družinska anamneza osteoporoze ali podhranjenost).

Pri bolnikih, ki se zdravijo z antihipertenzivi, bo morda treba prilagoditi odmere tovrstnih zdravil.

Pred uvedbo zdravljenja s triptorelinom je treba izključiti nosečnost.

V redkih primerih se lahko pri zdravljenju z agonisti GnRH pokaže predhodno prikrita prisotnost adenoma hipofiznih gonadotropnih celic. Pri takšnih bolnikih se lahko pojavijo znaki hipofizne apopleksije, za katero so značilni nenaden glavobol, bruhanje, okvara vida in paraliza očesnih mišic.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti GnRH, kot je triptorelin, obstaja večje tveganje za pojav depresije, ki je lahko huda. Bolnike je o tem treba ustrezno poučiti in jih, če se pojavijo simptomi, primerno zdraviti. Bolnike z znano depresijo je treba med zdravljenjem skrbno spremljati.

Rak prostate

Tako kot drugi agonisti GnRH tudi triptorelin povzroči začetno prehodno zvišanje koncentracije testosterona v serumu. Posledično se lahko v prvih tednih po uvedbi zdravljenja pri posameznih bolnikih znaki in simptomi raka prostate prehodno poslabšajo. Med uvodnim obdobjem zdravljenja je treba razmisliti o dodatnem zdravljenju z ustreznim antiandrogenom, ki bo preprečil začetno zvišanje serumskih vrednosti testosterona in s tem tudi poslabšanje kliničnih simptomov.

Pri majhnem številu bolnikov se lahko prehodno poslabšajo znaki in simptomi raka prostate (razrast tumorja), začasno pa se lahko okrepi tudi z rakom povezana bolečina (metastatska bolečina). Obe stanji se zdravi simptomatsko.

Kot pri uporabi drugih agonistov GnRH so tudi pri uporabi triptorelina opazili posamezne primere pojava kompresije hrbtenjače ali obstrukcije sečnice. V primeru pojava kompresije hrbtenjače ali okvare ledvic je treba uporabiti standardne postopke zdravljenja tovrstnih zapletov, v izjemnih primerih pa bo morda treba razmisliti celo o takojšnji orhidektomiji (kirurški kastraciji). V prvih tednih zdravljenja je potreben skrben zdravniški nadzor, še posebej pri bolnikih z metastazami v hrbtenici, pri katerih obstaja tveganje za pojav kompresije hrbtenjače, in pri bolnikih z obstrukcijo sečil.

Učinkovitost zdravljenja je mogoče spremljati z merjenjem serumskih vrednosti testosterona in za prostato specifičnega antigena.

Po opravljeni kirurški kastraciji triptorelin nima več nobenega učinka na nadaljnje zniževanje vrednosti testosterona v serumu.

Dolgotrajna odtegnitev androgenov, bodisi zaradi obojestranske orhidektomije bodisi zaradi zdravljenja z analogi GnRH, je povezana z večjim tveganjem za izgubo kostnine in lahko povzroči osteoporozo ter poveča tveganje za zlome kosti.

Zdravljenje z odtegnitvijo androgenov lahko podaljša interval QT.

Pri bolnikih s podaljšanjem intervala QT v anamnezi ali pri bolnikih z dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT in pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5), morajo zdravniki pred uvedbo zdravljenja z zdravilom DIPHERELINE 3,75 mg presoditi, če koristi zdravljenja prevladajo nad možnimi tveganji, vključno z možnostjo pojava *torsades de pointes*.

Poleg tega epidemiološki podatki kažejo, da se lahko pri bolnikih med zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov pojavijo presnovne spremembe (npr. intoleranca za glukozo, zamaščenost jeter) ali se poveča tveganje za pojav srčno-žilnih bolezni. Vendar pa prospektivni podatki niso potrdili povezave

med zdravljenjem z analogi GnRH in večjo umrljivostjo zaradi srčno-žilnih bolezni. Bolnike z večjim tveganjem za presnovne ali srčno-žilne bolezni je treba pred začetkom zdravljenja z odtegnitvijo androgenov skrbno pregledati, med zdravljenjem pa ustrezno spremljati.

Triptorelin v terapevtskih odmerkih zavre delovanje hipofizno-gonadne osi. Po prekinitvi zdravljenja se normalna funkcija običajno obnovi. Rezultati diagnostičnih preiskav delovanja hipofize na spolne žleze, izvedenih med zdravljenjem ali po ukinitvi zdravljenja z analogi GnRH, so zato lahko zavajajoči.

Ženske

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom DIPHERELINE 3,75 mg je treba izključiti nosečnost.

Zaradi uporabe agonistov GnRH se lahko zmanjša mineralna gostota kosti, ki se lahko med šestmesečnim obdobjem zdravljenja v povprečju zmanjša za 1 % na mesec. Z vsakim 10-odstotnim zmanjšanjem mineralne gostote kosti se tveganje za zlome kosti poveča za približno dva- do trikrat.

Specifičnih podatkov pri bolnicah s potrjeno osteoporozo ali z dejavniki tveganja za razvoj osteoporoze, kot so kronična zloraba alkohola, kajenje, dolgotrajno zdravljenje z zdravili, ki zmanjšujejo mineralno gostoto kosti (npr. antikonvulzivi ali kortikosteroidi), družinska anamneza osteoporoze ali podhranjenost (npr. nervozna anoreksija), ni. Ker je pri teh bolnicah nadaljnje zmanjšanje mineralne gostote kosti lahko povezano s hujšimi škodljivimi posledicami, je treba upravičenost zdravljenja skrbno presoditi pri vsaki bolnici posebej. Zdravljenje se sme uvesti le, če koristi zdravljenja s triptorelinom nedvomno prevladajo nad tveganji. Razmisliti je treba o dodatnih ukrepih za preprečitev izgube mineralne gostote kosti.

Fibromiomi maternice in endometrioza

Agonist GnRH ni priporočljiv za bolnice, mlajše od 18 let. Posebno pozornost je treba nameniti mladostnicam in mladim ženskam (zlasti mlajšim od 16 let), ki morda še niso dosegle največje kostne gostote.

Pri bolnicah, ki se zaradi endometrioze zdravijo z analogi GnRH, se je izkazalo, da dodatno zdravljenje z dodajanjem estrogena in progestagena (ABT – *add-back therapy*) zmanjša izgubo mineralne gostote kosti in vazomotorične simptome (za dodatne informacije glejte poglavje 4.2 "Odmerjanje in način uporabe").

Pri priporočenem odmerku triptorelin povzroča stalno hipogonadotropno amenorejo. Če se po prvem mesecu pojavi genitalna krvavitev, je treba določiti koncentracijo estradiola v plazmi. Če so vrednosti manjše od 50 pg/ml, je treba opraviti pregled na morebitno lezijo organa.

Po prekinitvi zdravljenja se delovanje jajčnikov obnovi. Do ovulacije pride približno 2 meseca po prejemu zadnje injekcije. Pojav menstruacije se pričakuje približno 2 tedna kasneje.

Med zdravljenjem in še 1 mesec po prejemu zadnje injekcije mora bolnica uporabljati nehormonsko metodo kontracepcije.

Ker menstruacija med zdravljenjem s triptorelinom preneha, je treba bolnico opozoriti, da mora v primeru, ko do prenehanja ne pride, o tem obvestiti zdravnika.

Med zdravljenjem fibromiomov maternice je priporočljivo redno spremljanje njihove velikosti. Obstaja nekaj poročil o krvavitvah pri bolnicah s submukoznimi fibromiomi, ki so se pojavile po zdravljenju z analogi GnRH. Krvavitev se je običajno pojavila od 6 do 10 tednov po začetku zdravljenja.

Ženska neplodnost

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom DIPHERELINE 3,75 mg je treba izključiti nosečnost.

Obnova foliklov, ki jo induciramo z uporabo analogov GnRH in gonadotropinov, se lahko pri nekaterih dovtetnih bolnicah, predvsem pri bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov, izrazito poveča.

Potreben je skrben zdravniški nadzor nad inducirano ovulacijo z natančnimi in rednimi biološkimi in kliničnimi kontrolami.

Pri uporabi triptorelina v kombinaciji z gonadotropini so poročali o pojavu sindroma hiperstimulacije jajčnikov, ki se pojavi tudi pri uporabi drugih analogov GnRH. Če je odgovor jajčnikov prekomeren, je cikel stimulacije priporočljivo prekiniti, in sicer tako, da se preneha z uporabo gonadotropina.

Odgovor jajčnikov na kombinacijo triptorelina in gonadotropinov se pri istih odmerkih lahko razlikuje od bolnice do bolnice, v določenih primerih pa tudi od enega cikla do drugega pri isti bolnici.

Srednja vrednost končnega razpolovnega časa triptorelina pri bolnicah z okvaro ledvic ali jeter znaša od 7 do 8 ur, pri zdravih osebah pa od 3 do 5 ur. Kljub tej podaljšanosti izpostavljenosti pa se ne pričakuje, da bo triptorelin v času prenosa zarodka prisoten v obtoku.

Rak dojke

Pri ženskah v predmenopavzi je za zagotovitev ustrezne supresije jajčnikov treba zdravljenje s triptorelinom začeti vsaj od 6 do 8 tednov pred začetkom zdravljenja z zaviralcem aromataze, bolnica pa mora nato ves čas zdravljenja z zaviralcem aromataze redno in brez prekinitev mesečno prejemati injekcijo triptorelina.

Pri ženskah, ki so v času diagnoze raka dojke v predmenopavzi in po zdravljenju s kemoterapijo postanejo amenoroične, se lahko sinteza estrogenov v jajčnikih nadaljuje ali ne. Ne glede na stanje menstruacije je predmenopavzalno stanje treba potrditi po zdravljenju s kemoterapijo in pred uvedbo triptorelina, in sicer s koncentracijami estradiola in folikle stimulirajočega hormona (FSH) v krvi znotraj referenčnih meja za ženske v predmenopavzi, da bi se izognili nepotrebnemu zdravljenju s triptorelinom v primeru menopavze, povzročene s kemoterapijo. Po uvedbi triptorelina je pomembno potrditi ustrezno supresijo jajčnikov (menopavza, povzročena z analogom gonadotropina) s serijskim vrednotenjem vrednosti FSH in estradiola v obtoku, če se takšne bolnice namerava zdraviti z zaviralcem aromataze, skladno s trenutnimi priporočili klinične prakse. Pred začetkom zdravljenja z zaviralcem aromataze je tako treba potrditi supresijo jajčnikov z nizkimi koncentracijami FSH in estradiola v krvi, med kombiniranim zdravljenjem s triptorelinom in zaviralcem aromataze pa je treba preiskave ponavljati vsake tri mesece. S tem se izognemo z zaviralcem aromataze povzročenemu ponovnemu povišanju estrogena v obtoku in posledičnemu vplivu na raka dojke. Poudariti je treba, da se pri supresiji jajčnikov, povzročeni z analogom gonadotropina (povzročena menopavza), vrednosti FSH v obtoku zmanjšajo, za razliko od naravne menopavze, kjer so vrednosti FSH povečane.

Uporaba triptorelina za adjuvantno zdravljenje v kombinaciji s tamoksifenom ali zaviralcem aromataze je povezana z velikim tveganjem za osteoporozo. O osteoporozi so poročali pogosteje pri uporabi triptorelina v kombinaciji z zaviralcem aromataze kot v kombinaciji s tamoksifenom (39 % v primerjavi s 25 %).

Pred začetkom zdravljenja s triptorelinom je treba oceniti mineralno gostoto kosti, še posebej pri ženskah, ki imajo več dejavnikov tveganja za osteoporozo. Takšne bolnice je treba skrbno spremljati in po potrebi uvesti zdravljenje ali ukrepe za preprečevanje osteoporoze.

Zdravljenje žensk v predmenopavzi z endokrino odzivnim rakom dojke v zgodnjem stadiju s triptorelinom v kombinaciji s tamoksifenom ali zaviralcem aromataze je treba uvesti po skrbni oceni tveganj in koristi pri vsaki bolnici posebej.

Pri bolnicah, pri katerih se zdravljenje s triptorelinom prekine, je treba prekiniti tudi zdravljenje z zaviralcem aromataze, in sicer v roku 1 meseca po zadnjem injiciranju triptorelina (1-mesečna farmacevtska oblika).

Tveganje za bolezni mišično-skeletnega sistema (vključno z bolečino v sklepih ali mišično-skeletno bolečino) je pri uporabi triptorelina v kombinaciji z zaviralcem aromataze približno 89 %, pri uporabi triptorelina v kombinaciji s tamoksifenom pa približno 76 %.

Pri uporabi triptorelina v kombinaciji z eksemestanom ali tamoksifenom so o hipertenziji kot tarčnem neželenem učinku poročali zelo pogosto (glejte poglavje 4.8). Pri ženskah v predmenopavzi z rakom dojke, ki se zdravijo s triptorelinom v kombinaciji z eksemestanom ali tamoksifenom, je treba redno spremljati dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni in krvni tlak.

Pri uporabi triptorelina v kombinaciji z eksemestanom ali tamoksifenom so o hiperglikemiji in sladkorni bolezni kot tarčnima neželenima učinkoma poročali pogosto (glejte poglavje 4.8). Pri ženskah v predmenopavzi z rakom dojke, ki se zdravijo s triptorelinom v kombinaciji z eksemestanom ali tamoksifenom, je treba redno spremljati dejavnike tveganja za sladkorno bolezen z rednim spremljanjem vrednosti glukoze v krvi in po potrebi uvesti ustrezno antidiabetično zdravljenje v skladu z nacionalnimi smernicami.

V študijah TEXT in SOFT se je depresija pojavila pri približno 50 % bolnic, ki so se zdravile s triptorelinom v kombinaciji s tamoksifenom ali eksemestanom, v vseh skupinah zdravljenja, vendar pa je bila depresija huda (stopnja 3-4) pri manj kot 5 % bolnic. Bolnice je o tem treba ustrezno poučiti in jih, če se pojavijo simptomi, primerno zdraviti. Bolnice z znano depresijo ali depresijo v anamnezi je treba med zdravljenjem še posebej skrbno spremljati.

Pri uporabi triptorelina v kombinaciji z eksemestanom ali tamoksifenom je treba posebno pozornost nameniti tudi ustreznim podatkom o varnosti teh dveh zdravil.

Kemoterapija lahko povzroči začasno amenorejo ali trajno izgubo ovarijske funkcije zaradi citotoksične poškodbe tkiva spolnih žlez. V skladu s kliničnimi smernicami je treba ohranitev predmenopavzalnega stanja po končani kemoterapiji potrditi s koncentracijami estradiola in FSH v krvi znotraj referenčnih meja za ženske v predmenopavzi.

Centralna prezgodnja puberteta

Pri deklicah je pred uvedbo zdravljenja s triptorelinom treba izključiti nosečnost.

Pri otrocih z napredujočim tumorjem možganov je treba pred uvedbo zdravljenja skrbno presoditi o vseh koristih in tveganjih zdravljenja.

Izključiti je treba navidezno prezgodnjo puberteto (tumor ali hiperplazijo spolnih žlez ali nadledvične žleze) in od gonadotropinov neodvisno prezgodnjo puberteto (toksikozo mod ali familiarno hiperplazijo Leydigovih celic).

Pri deklicah lahko začetna stimulacija jajčnikov na začetku zdravljenja, ki ji sledi z zdravljenjem povzročeno znižanje koncentracije estrogena, v prvem mesecu vodi do blagih ali zmernih vaginalnih krvavitev.

Po prekinitvi zdravljenja se bodo razvili značilni znaki pubertete.

Podatkov o nadaljnji plodnosti je še vedno malo ali so pomanjkljivi. Pri večini deklic se redna menstruacija začne v povprečju eno leto po prekinitvi zdravljenja.

Med zdravljenjem centralne oblike prezgodnje pubertete z GnRH se lahko zmanjša mineralna gostota kosti. Po prekinitvi zdravljenja pa se prirastek kostne mase ohrani. Kot kaže, zdravljenje ne vpliva na najvišjo vrednost kostne mase v pozni adolescenci.

Po prekinitvi zdravljenja z GnRH lahko pride do zdrsa epifize glavice stegenice. Predvideva se, da naj bi nizka koncentracija estrogenov med zdravljenjem z agonisti GnRH oslabil epifizni hrustanec. Po prekinitvi zdravljenja se hitrost rasti poveča, kar posledično oslabi odpornost rastnega hrustanca na strižne sile in privede do zdrsa epifize.

Idiopatična intrakranialna hipertenzija

Pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli triptorelin, so poročali o idiopatični intrakranialni hipertenziji (pseudotumor cerebri). Bolnike je treba opozoriti na pojav znakov in simptomov idiopatične intrakranialne hipertenzije, vključno s hudim ali ponavljajočim se glavobolom, motnjami vida in tinitusom. Če se pojavi idiopatična intrakranialna hipertenzija, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja s triptorelinom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Če se triptorelin uporablja skupaj z zdravili, ki vplivajo na izločanje gonadotropinov iz hipofize, je potrebna previdnost. V tem primeru je priporočljivo spremljati bolnikovo hormonsko stanje.

Zdravljenje z odtegnitvijo androgenov lahko podaljša interval QT. Zato je potrebna posebna previdnost pri sočasni uporabi zdravila DIPHERELINE 3,75 mg in zdravil, ki podaljšajo interval QT, ali zdravil, ki lahko povzročijo *torsades de pointes*, kot so antiaritmiki skupine IA (npr. kinidin, dizopiramid) ali skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotiki itd. (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Med nosečnostjo se triptorelina ne sme uporabljati, saj je uporaba agonistov GnRH med nosečnostjo povezana s teoretičnim tveganjem za splav ali nepravilnosti pri plodu (glejte poglavje 4.3). Pri ženskah v rodni dobi je treba pred uvedbo zdravljenja zanesljivo izključiti nosečnost. Bolnice v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati nehormonsko obliko kontracepcije.

Dojenje

Med dojenjem se triptorelina ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Pred uvedbo zdravljenja neplodnosti s triptorelinom je treba izključiti nosečnost. Če se triptorelin uporablja za zdravljenje neplodnosti, ni kliničnih dokazov, ki bi kazali na vzročno povezavo med uporabo triptorelina in pojavom kakršnihkoli kasnejših nepravilnosti pri razvoju oocita. Prav tako ni kliničnih dokazov, ki bi kazali kakršenkoli vpliv triptorelina na kasnejši potek ali izid nosečnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Pri bolniku se lahko pojavijo omotica, zaspanost in motnje vida, ki so lahko neželeni učinki zdravljenja ali pa posledica osnovne bolezni. Ta stanja lahko vplivajo na sposobnost bolnika za vožnjo ali upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Splošno prenašanje pri moških

Ker so bolniki z lokalno napredovalim ali metastatskim, hormonsko odvisnim rakom prostate običajno starejši in imajo običajno še druge bolezni, ki so pogoste v tej starostni skupini, so o pojavu neželenih učinkov poročali pri več kot 90 % bolnikov, ki so bili vključeni v klinična preskušanja. Vzročno povezavo je bilo pogosto težko ovrednotiti. Kot pri zdravljenju z drugimi agonisti GnRH ali po opravljeni kirurški kastraciji so bili pri zdravljenju s triptorelinom neželeni učinki najpogosteje posledica njegovih pričakovanih farmakoloških učinkov. Ti učinki vključujejo vročinske oblike in zmanjšanje libida.

Z izjemo imuno-alergijskih reakcij (redki) in reakcij na mestu injiciranja (< 5 %), je za vse neželene učinke znano, da so povezani s spremembami vrednosti testosterona.

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, ki bi vsaj lahko bili povezani z uporabo triptorelina. Za večino teh neželenih učinkov je znano, da so povezani z biokemično ali kirurško kastracijo.

Pogostnost neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: *zelo pogosti* ($\geq 1/10$), *pogosti* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *občasni* ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in *redki* ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).

Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali po začetku trženja zdravila, ni mogoče oceniti, zato je pogostnost teh neželenih učinkov »*neznana*«.

Organski sistem	<i>Zelo pogosti</i>	<i>Pogosti</i>	<i>Občasni</i>	<i>Redki</i>	<i>Neznana pogostnost</i>
Infekcijske in parazitske bolezni				nazofaringitis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			trombocitemija		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost		anafilaktična reakcija	anafilaktični šok
Bolezni endokrinega sistema					apopleksija hipofize**
Presnovne in prehranske motnje			anoreksija, sladkorna bolezen, protin, hiperlipidemija, povečanje apetita		
Psihiatrične motnje	zmanjšanje libida	izguba libida, depresija*, spremembe razpoloženja*	nespečnost, razdražljivost	zmedenost, zmanjšana aktivnost, evforičnost	tesnoba
Bolezni živčevja	parestezija v nogah	omotica, glavobol	parestezija	motnje spomina	
Očesne bolezni			okvara vida	nenormalni občutki v očesu, motnje vida	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus, vrtoglavica		
Srčne bolezni			palpitacije		podaljšanje intervala QT* (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Žilne bolezni	vročinski oblivi	hipertenzija		hipotenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja, epistaksa	ortopneja	
Bolezni prebavil		suha usta, navzea	bolečina v trebuhu, zaprtost, driska, bruhanje	distenzija trebuha, paragevzija, flatulenca	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja	čezmerno znojenje		akne, alopecija, rdečina, srbenje, izpuščaji, urtikarija	mehurji, purpura	angionevrotični edem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v hrbtu	mišično-skeletna bolečina, bolečina v okončinah	bolečine v sklepih, bolečina v kosteh, mišični krči, mišična oslabelost, bolečine v mišicah	okorelost sklepov, otekanje sklepov, mišično-skeletna okorelost, osteoartritis	
Bolezni sečil			nikturija, zastajanje urina		urinska inkontinenca
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija (vključno z nezmožnostjo ejakulacije in motnjami ejakulacije)	bolečine v medenici	ginekomastija, bolečina v dojkah, atrofija mod, bolečina v modih		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	reakcija na mestu injiciranja (vključno z rdečino, vnetjem in bolečino), edem	letargija, periferni edem, bolečina, okorelost, zaspanost	bolečina v prsnem košu, težave pri stanju na nogah, bolezen, podobna gripi, zvišana telesna temperatura	splošno slabo počutje
Preiskave		povečanje telesne mase	zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze, zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze, zvišanje vrednosti kreatinina v krvi, zvišanje vrednosti krvnega tlaka, zvišanje vrednosti sečnine v krvi, zvišanje vrednosti gama-glutamil-transferaze, zmanjšanje telesne mase	zvišanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi	

*Pogostnost neželenega učinka je določena na osnovi pogostnosti tega neželenega učinka pri vseh agonistih GnRH.

**Poročali so po začetnem dajanju pri bolnikih z adenomom hipofize.

V prvem tednu po uvodnem injiciranju triptorelina v farmacevtski obliki s podaljšanim sproščanjem se vrednosti testosterona v obtoku prehodno zvišajo. Zaradi tega začetnega zvišanja vrednosti testosterona v obtoku se lahko pri manjšem deležu bolnikov ($\leq 5\%$) znaki in simptomi raka prostate prehodno poslabšajo (razrast tumorja), kar se običajno kaže s poslabšanjem simptomov urinarnih težav ($< 2\%$) in pojavom metastatske bolečine (5%). Obe stanji se zdravi simptomatsko. Omenjeni simptomi so prehodni in običajno izzvenijo v tednu ali dveh.

Poročali so o posameznih primerih poslabšanja simptomov bolezni, bodisi o obstrukciji sečnice bodisi o pojavu kompresije hrbtenjače zaradi metastaz. Bolnike z metastazami v hrbtenici in/ali obstrukcijo zgornjega ali spodnjega dela sečil je treba med prvimi tedni zdravljenja skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Uporaba agonistov GnRH za zdravljenje raka prostate je lahko povezana z večjo izgubo kostnine in lahko povzroči osteoporozo ter poveča tveganje za zlome kosti.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z analogi GnRH, so poročali o zvišanju števila limfocitov. Ta sekundarna limfocitoza je očitno povezana s kastracijo, povzročeno z GnRH, in kaže, da spolni hormoni vplivajo na involucijo timusa.

Pri bolnikih, ki se dolgotrajno zdravijo z analogom GnRH v kombinaciji z obsevanjem, so neželeni učinki lahko pogostejši, še posebej neželeni učinki na prebavila, in povezani z obsevanjem.

Splošno prenašanje pri ženskah (glejte poglavje 4.4)

Najpogostejši neželeni učinki, ki so posledica zmanjšanja vrednosti estrogenov in se lahko pojavijo pri 10 % bolnic ali več, so: glavobol, zmanjšanje libida, motnje spanja, spremembe razpoloženja, motnje dojk, disparevnija, genitalne krvavitve, sindrom hiperstimulacije jajčnikov, hipertrofija jajčnikov, pelvična bolečina, suhost vulve in nožnice, akne, čezmerno znojenje, seboreja, vročinski oblivi in astenija.

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, ki bi vsaj lahko bili povezani z uporabo triptorelina. Za večino teh neželenih učinkov je znano, da so povezani z biokemično ali kirurško kastracijo.

Pogostnost neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: *zelo pogosti* ($\geq 1/10$), *pogosti* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in *občasni* ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali po začetku trženja zdravila, ni mogoče oceniti, zato je pogostnost teh neželenih učinkov »*neznana*«.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost		anafilaktični šok
Bolezni endokrinega sistema				apopleksija hipofize***
Presnovne in prehranske motnje			zmanjšanje apetita, zastajanje tekočine	
Psihiatrične motnje	zmanjšanje libida, motnje razpoloženja, motnje spanja (vključno z nespečnostjo)	depresija*, živčnost	čustvena labilnost, tesnoba, depresija**, dezorientiranost	zmedenost
Bolezni živčevja	glavobol	omotica	paragevzija, hipestezija, sinkopa, motnje spomina, motnje pozornosti, parestezija, tremor	
Očesne bolezni			suhe oči, okvara vida	motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavlava	
Srčne bolezni			palpitacije	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Žilne bolezni	vročinski oblivi			hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja, epistaksa	
Bolezni prebavil		navzea, bolečina v trebuhu, neugodje v trebuhu	distenzija trebuha, suha usta, flatulenca, razjede v ustni votlini, bruhanje	driska
Bolezni kože in podkožja	akne, čezmerno znojenje, seboreja		alopecija, suha koža, hirsutizem, lomljenje nohtov, srbenje, izpuščaj	angionevrotični edem, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečina v sklepih, mišični krči, bolečina v okončinah	bolečina v hrbtu, bolečine v mišicah	mišična oslabelost
Motnje reprodukcije in dojk	motnje dojk, disparevnija, krvavitev iz spolovila (vključno z vaginalno krvavitvijo in odtegnitveno krvavitvijo), sindrom hiperstimulacije jajčnikov, hipertrofija jajčnikov, pelvična bolečina, suhost vulve in nožnice	bolečina v dojkah	krvavitev pri spolnem odnosu, cistokela, menstrualne motnje (vključno z dismenorejo, metroragijo in menoragijo), cista jajčnika, izcedek iz nožnice	amenoreja
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	reakcija na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklino, rdečino in vnetjem), periferni edem		zvišanje telesne temperature, splošno slabo počutje
Preiskave		povečanje telesne mase	zmanjšanje telesne mase	zvišanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi, zvišanje krvnega tlaka

**Dolgotrajna uporaba.* Pogostnost neželenega učinka je določena na osnovi pogostnosti tega neželenega učinka pri vseh agonistih GnRH.

***Kratkotrajna uporaba.* Pogostnost neželenega učinka je določena na osnovi pogostnosti tega neželenega učinka pri vseh agonistih GnRH.

***Poročali so po začetnem dajanju pri bolnikih z adenomom hipofize

Na začetku zdravljenja se lahko med začetnim prehodnim zvišanjem vrednosti estradiola v plazmi poslabšajo simptomi endometrioze, vključno s pelvično bolečino in dismenorejo. Ti simptomi, ki so zelo pogosti ($\geq 10\%$), so prehodni in običajno izzvenijo v tednu ali dveh.

V mesecu po prvem injiciranju zdravila se lahko pojavi genitalna krvavitev, vključno z menoragijo in metroragijo.

Pri uporabi tega zdravila za zdravljenje neplodnosti se lahko v kombinaciji z gonadotropini pojavi sindrom hiperstimulacije jajčnikov, ki ga lahko spremlja hipertrofija jajčnikov ter pelvična in/ali abdominalna bolečina (glejte poglavje 4.4).

Dolgotrajna uporaba analogov GnRH lahko povzroči izgubo kostnine, ki je dejavnik tveganja za osteoporozo.

Rak dojke

Najpogostejši neželeni učinki, povezani z zdravljenjem s triptorelinom v trajanju do 5 let v kombinaciji s tamoksifenom ali zaviralcem aromataze v študijah TEXT in SOFT, so bili vročinski oblivi, boleznimi mišično-skeletnega sistema, utrujenost, nespečnost, čezmerno znojenje, suhost vulve in nožnice in depresija.

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi triptorelina v kombinaciji s tamoksifenom (N = 2325) ali eksemestanom (N = 2318). Pogostnost neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: *zelo pogosti* ($\geq 1/10$), *pogosti* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *občasni* ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in *redki* ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost		
Bolezni endokrinega sistema		sladkorna bolezen (intoleranca za glukozo), hiperglikemija		
Psihiatrične motnje	nespečnost, zmanjšanje libida, depresija			
Bolezni živčevja			cerebralna ishemija, krvavitev v centralnem živčevju	
Srčne bolezni			ishemija miokarda	podaljšanje intervala QT
Žilne bolezni	vročinski oblivi, hipertenzija	embolija		
Bolezni prebavil	navzea			
Bolezni kože in podkožja	čezmerno znojenje			
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolezen mišično-skeletnega sistema, osteoporozo	zlom		
Bolezni sečil	urinska inkontinenca			
Motnje reprodukcije in dojk	disparevnija, suhost vulve in nožnice			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	reakcija na mestu injiciranja		

Za popoln opis profila neželenih učinkov pri uporabi triptorelina za supresijo ovarijske funkcije (SOF) v kombinaciji z eksemestanom ali tamoksifenom je poleg zgoraj navedenih neželenih učinkov treba upoštevati tudi druge neželene učinke triptorelina, ki so bili ugotovljeni pri moških in ženskah (glejte ustrezni preglednici v predhodnem besedilu).

O osteoporozu so poročali pogosteje pri uporabi triptorelina v kombinaciji z eksemestanom kot v kombinaciji s tamoksifenom (39 % v primerjavi s 25 %) (glejte poglavje 4.4).

Tudi o boleznih mišično-skeletnega sistema so pogosteje poročali pri uporabi triptorelina v kombinaciji z eksemestanom kot v kombinaciji s tamoksifenom (89 % v primerjavi s 76 %), prav tako pa tudi o zlomih (6,8 % v primerjavi s 5,2 %).

Hipertenzija je bila zelo pogost usmerjeni neželeni učinek tako pri uporabi triptorelina v kombinaciji z eksemestanom (23 %) kot v kombinaciji s tamoksifenom (22 %).

Hiperglikemija in sladkorna bolezen sta bila pogosta usmerjena neželena učinka pri uporabi triptorelina v kombinaciji z eksemestanom ali tamoksifenom (hiperglikemija: 2,6 % in 3,4 %; sladkorna bolezen: 2,3 % in 2,3 %).

Splošno prenašanje pri otrocih (glejte poglavje 4.4)

Pogostnost neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: *zelo pogosti* ($\geq 1/10$), *pogosti* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in *občasni* ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali po začetku trženja zdravila, ni mogoče oceniti, zato je pogostnost teh neželenih učinkov »*neznana*«.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost		anafilaktični šok
Presnovne in prehranske motnje			debelost	
Psihiatrične motnje			spremembe razpoloženja	čustvena labilnost, depresija, živčnost
Bolezni živčevja		glavobol		idiopatična intrakranialna hipertenzija (pseudotumor cerebri) (glejte poglavje 4.4)
Očesne bolezni			okvara vida	motnje vida
Žilne bolezni		vročinski oblivi		hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			epistaksa	
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu	bruhanje, zaprtost, navzea	
Bolezni kože in podkožja		akne	srbenje, izpuščaj, urtikarija	angionevrotični edem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			bolečina v vratu	bolečine v mišicah
Motnje reprodukcije in dojk	krvavitev iz nožnice (vključno z vaginalno krvavitvijo, odtegnitveno krvavitvijo, maternično krvavitvijo in izcedkom iz nožnice, tudi krvavim)		bolečina v dojkah	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		reakcija na mestu injiciranja (vključno z bolečino, rdečino in vnetjem na mestu injiciranja)	splošno slabo počutje	
Preiskave		povečanje telesne mase		zvišanje vrednosti prolaktina v krvi, zvišanje krvnega tlaka

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analogi gonadotropin sproščajočih hormonov, oznaka ATC: L02AE04

Mehanizem delovanja

Triptorelin je sintetični dekapeptidni analog naravnega GnRH (gonadotropin sproščajočega hormona). Študije, izvedene na ljudeh in živalih so pokazale, da pri dolgotrajni uporabi triptorelina po začetni stimulaciji pride do zavrtja sekrecije gonadotropinov in posledične supresije testikularne in ovarijske funkcije.

Druge študije na živalih pa kažejo na drugačen mehanizem delovanja, in sicer na neposredne učinke na spolne žleze z zmanjšanjem občutljivosti perifernih receptorjev za GnRH.

Klinična učinkovitost in varnost

Rak prostate

Uporaba triptorelina lahko v začetku zviša nivo LH in FSH v krvi in posledično zviša nivo testosterona. Pri dolgotrajnem zdravljenju pride do znižanja nivoja LH in FSH do tistih koncentracij, ki v 2 do 3 tednih povzročijo kastracijski nivo steroidov, ki traja, dokler se zdravilo uporablja.

Na začetku zdravljenja se lahko pri moških prehodno zviša vrednost kisle fosfataze.

Zdravljenje lahko izboljša simptome in klinične znake raka prostate.

Pri bolnikih z lokalno napredovalim rakom prostate več randomiziranih dolgotrajnih kliničnih preskušanj kaže koristi zdravljenja z odtegnitvijo androgenov v kombinaciji z obsevanjem v primerjavi z obsevanjem samim (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico *in sod.*, JAMA, 2008).

V randomiziranem kliničnem preskušanju III. faze (EORTC 22961) so pri 970 bolnikih z lokalno napredovalim rakom prostate (predvsem T2c-T4 s posameznimi bolniki s stadijem T1C do T2B s patološko prizadetimi regionalnimi bezgavkami) raziskovali, če je zdravljenje z obsevanjem v povezavi s kratkotrajnim zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov (6 mesecev, n = 483) enakovredno zdravljenju z obsevanjem v povezavi z dolgotrajnim zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov (3 leta, n = 487). Triptorelin je prejelo 62,2 % bolnikov, druge agoniste GnRH pa 37,8 % bolnikov. Preskušanje ni bilo stratificirano glede na vrsto uporabljenega agonista. Skupna umrljivost po 5 letih je v skupini s kratkotrajnim hormonskim zdravljenjem znašala 19,0 %, v skupini z dolgotrajnim hormonskim zdravljenjem pa 15,2 %, z relativnim tveganjem 1,42 (95,71 % enostranski IZ = 1,79; 95,71 % IZ = [1,09; 1,85], p = 0,65 za enakovrednost in p = 0,0082 za post-hoc test razlik med skupinama zdravljenja). 5-letna umrljivost, posebej povezana z rakom prostate, je pri kratkotrajnem hormonskem zdravljenju znašala 4,78 %, pri dolgotrajnem hormonskem zdravljenju pa 3,2 %, z relativnim tveganjem 1,71 (95 % IZ = [1,14; 2,57], p = 0,002). Skupna kakovost življenja se na osnovi vprašalnika QLQ-C30 med obema skupinama zdravljenja ni pomembneje razlikovala (P = 0,37).

Post-hoc analiza podatkov, pridobljenih v podskupini bolnikov, ki so prejeli triptorelin, je pokazala enako prednost glede na trajanje zdravljenja, skupaj z majhnim vplivom na skupno umrljivost (relativno tveganje 1,28; 95,71 % IZ = [0,89; 1,84], p = 0,38 za post-hoc test za enakovrednost in p = 0,08 za razliko med obema skupinama zdravljenja).

Dokazi za indikacijo visokorizičnega lokaliziranega raka prostate temeljijo na objavljenih študijah zdravljenja z obsevanjem v kombinaciji z analogi GnRH. Pri analizi kliničnih podatkov iz petih objavljenih študij (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10 in D'Amico *in sod.*, JAMA, 2008) je bila v vseh študijah ugotovljena korist zdravljenja z analogom GnRH v kombinaciji z obsevanjem. Posameznih študijskih populacij za indikacijo lokalno napredovalega raka prostate in indikacijo visokorizičnega lokaliziranega raka prostate v objavljenih študijah ni bilo mogoče jasno razlikovati.

Klinične študije so pokazale, da je dodatno zdravljenje z zaviralci biosinteze androgenov, kot je abirateronacetat, ugodno za bolnike z na kastracijo odpornim metastatskim rakom prostate, ki se že zdravijo z analogi GnRH, kot je triptorelin.

Centralna prezgodnja puberteta

Zavora hipofizno-gonadotropne hiperaktivnosti se pri obeh spolih kaže z znižanjem najvišjih vrednosti LH pri LHRH stimulacijskem testu in posledično z manjšim izločanjem estradiola in testosterona, z izboljšanjem razmerja telesna višina glede na starost/kostna starost in z izboljšanjem končne telesne višine.

Endometrijoza

Dolgotrajno zdravljenje s triptorelinom zavira sekrecijo estradiola in s tem omogoča mirovanje ektopičnega endometrijskega tkiva.

Ženska neplodnost

Dolgotrajno zdravljenje s triptorelinom zavira sekrecijo gonadotropinov (FSH in LH). Zdravljenje zato zagotavlja supresijo vmesnega endogenega vrha LH, kar poveča kvaliteto folikulogeneze in večjo količino obnovljenih foliklov.

Fibromiomi maternice

Izvedene študije so pokazale enakomeren in izrazit upad volumna določenih fibromiomi maternice. Ta upad je največji v tretjem mesecu zdravljenja.

Zdravljenje s triptorelinom lahko pri večini bolnic povzroči amenorejo po prvem mesecu zdravljenja. Zdravljenje s triptorelinom lahko popravi morebitno anemijo, ki je posledica menoragije in/ali metroragije.

Rak dojke

Pri ženskah v predmenopavzi z endokrino odzivnim rakom dojke v zgodnjem stadiju so bile izvedene klinične študije z uporabo triptorelina za zavrtje sekrecije estradiola iz jajčnikov, ki je glavni vir estrogenov. Na osnovi študij, izvedenih pri zdravih ženskah in ženskah z endometriozo, je učinek triptorelina dosežen od 3 do 4 tedne po aplikaciji.

V dveh študijah 3. faze (SOFT in TEXT) so pri ženskah v predmenopavzi z endokrino odzivnim rakom dojke v zgodnjem stadiju raziskovali 5-letno korist supresije ovarijske funkcije (SOF) v kombinaciji s tamoksifenom (T) ali zaviralcem aromataze (eksemestan - E).

Triptorelin je bil glavno zdravilo, uporabljeno za doseg SOF (91,0 % randomiziranih oseb v študiji SOFT in 100 % randomiziranih oseb v študiji TEXT). Preostalih 9 % žensk v študiji SOFT je imelo opravljeno obojestransko ovariektomijo ali obojestransko obsevanje jajčnikov.

Rezultati študije SOFT

Študija SOFT je bila zasnovana za ugotovitev dodane vrednosti SOF kot adjuvantnega zdravljenja k zdravljenju s tamoksifenom pri ženskah v predmenopavzi z endokrino odzivnim rakom dojke v zgodnjem stadiju.

V celoti je bilo ovrednotenih 3047 žensk (1015 žensk v skupini T+SOF, 1018 žensk v skupini s T samim in 1014 žensk v skupini E+SOF).

Po mediani spremljanja 67 mesecev (5,6 let) je zdravljenje s T+SOF nepomembno zmanjšalo tveganje za dogodek preživetje brez bolezni (PBB) v primerjavi z zdravljenjem s T samim (HR=0,83; 95 % IZ, 0,66 do 1,04; p=0,10). Ocenjeno 5-letno PBB je pri ženskah v skupini zdravljenja s T+SOF znašalo 86,6 % (95 % IZ, 84,2 % do 88,7 %), pri ženskah v skupini zdravljenja s T samim pa 84,7 % (95 % IZ, 82,2 % do 86,9 %).

Vendar pa so po prilagoditvi za vnaprej opredeljene kovariate v multivariantnem Coxovem modelu ugotovili, da so ženske v skupini zdravljenja s T+SOF imele pomembno manjše tveganje za dogodek PBB v primerjavi z ženskami v skupini zdravljenja s T samim, z zmanjšanjem za 22 % (HR=0,78; 95 % IZ, 0,62 do 0,98; p=0,03).

Ženske v skupini zdravljenja s T+SOF so imele nepomembno manjše tveganje za dogodek rak dojke v primerjavi z ženskami v skupini zdravljenja s T samim (HR=0,81; 95 % IZ, 0,63 do 1,03; p=0,09).

Ocenjeni 5-letni interval brez raka dojke (IBRD) je pri ženskah v skupini zdravljenja s T+SOF znašal 88,4 % (95 % IZ, 86,1 % do 90,3 %), pri ženskah v skupini zdravljenja s T samim pa 86,4 % (95 % IZ, 84,0 % do 88,5 %).

Vendar pa so po prilagoditvi za vnaprej opredeljene kovariate v multivariantnem Coxovem modelu ugotovili, da so ženske v skupini zdravljenja s T+SOF imele pomembno manjše tveganje za dogodek IBRD v primerjavi z ženskami v skupini zdravljenja s T samim, z zmanjšanjem za 25 % (HR=0,75; 95 % IZ, 0,59 do 0,96; p=0,02).

Absolutna korist je večja pri ženskah, ki so prejemale adjuvantno kemoterapijo. Pri ženskah, ki so prejemale adjuvantno kemoterapijo, je delež PBB v 5. letu znašal 80,7 % v skupini zdravljenja s T+SOF in 77,1 % v skupini zdravljenja s T samim (HR=0,82; 95 % IZ, 0,64 do 1,07), z absolutno koristjo 3,6 % za zdravljenje s T+SOF.

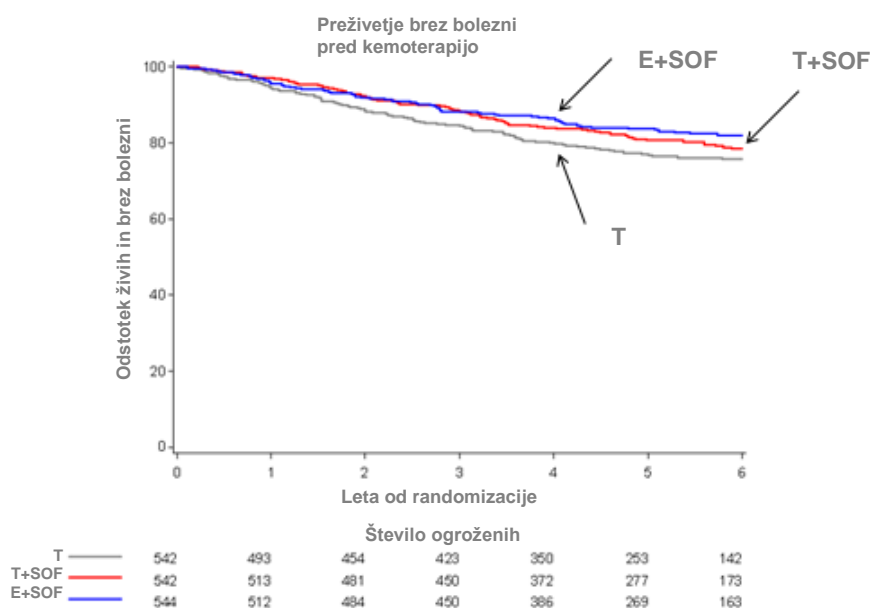
Korist dodatka SOF je bila še posebej očitna za 5-letno PBB pri post-hoc analizi za podskupino žensk, mlajših od 40 let (HR=0,74; 95 % IZ, 0,53, 1,03), z absolutno koristjo 4,4 % za zdravljenje s T+SOF v primerjavi z zdravljenjem s T samim.

V študiji SOFT so osebe v skupini zdravljenja z E+SOF imele statistično pomembno manjše tveganje za dogodek PBB v primerjavi z osebami v skupini zdravljenja s T samim (HR=0,68; 95 % IZ, 0,53 do 0,86). Ocenjeni delež 5-letnega PBB je pri osebah v skupini zdravljenja z E+SOF znašal 89,0 % (95 % IZ, 86,8 % do 90,9 %), pri osebah v skupini zdravljenja s T samim pa 84,7 % (95 % IZ, 82,2 % do 86,9 %).

Osebe v skupini zdravljenja z E+SOF so imele statistično pomembno manjše tveganje za dogodek rak dojke v primerjavi z osebami v skupini zdravljenja s T samim (HR=0,64; 95 % IZ, 0,49 do 0,83). Ocenjeni 5-letni IBRD je pri osebah v skupini zdravljenja z E+SOF znašal 90,9 % (95 % IZ; 88,9 % do 92,6 %), pri ženskah v skupini zdravljenja s T samim pa 86,4 % (95 % IZ, 84,0 % do 88,5 %). Osebe v skupini zdravljenja z E+SOF so imele statistično pomembno manjše tveganje za pojav metastaz v primerjavi z osebami v skupini zdravljenja s T samim (HR=0,71; 95 % IZ, 0,52 do 0,96). Ocenjeni 5-letni interval brez pojava metastaz (IBPM) je pri osebah v skupini zdravljenja z E+SOF znašal 93,0 % (95 % IZ; 91,2 % do 94,5 %) v primerjavi z 90,7 % (95 % IZ, 88,6 % do 92,4 %).

Absolutna korist je večja pri ženskah, ki so prejemale adjuvantno kemoterapijo. Pri ženskah, ki so prejemale adjuvantno kemoterapijo, je delež PBB v 5. letu znašal 83,8 % v skupini zdravljenja z E+SOF in 77,1 % v skupini zdravljenja s T samim (HR=0,70; 95 % IZ, 0,53 do 0,92), z absolutno koristjo 6,7 % za zdravljenje z E+SOF.

Kaplan-Meierjeve ocene preživetja brez boleznih (PBB) pri ženskah, ki so se predhodno zdravile s kemoterapijo



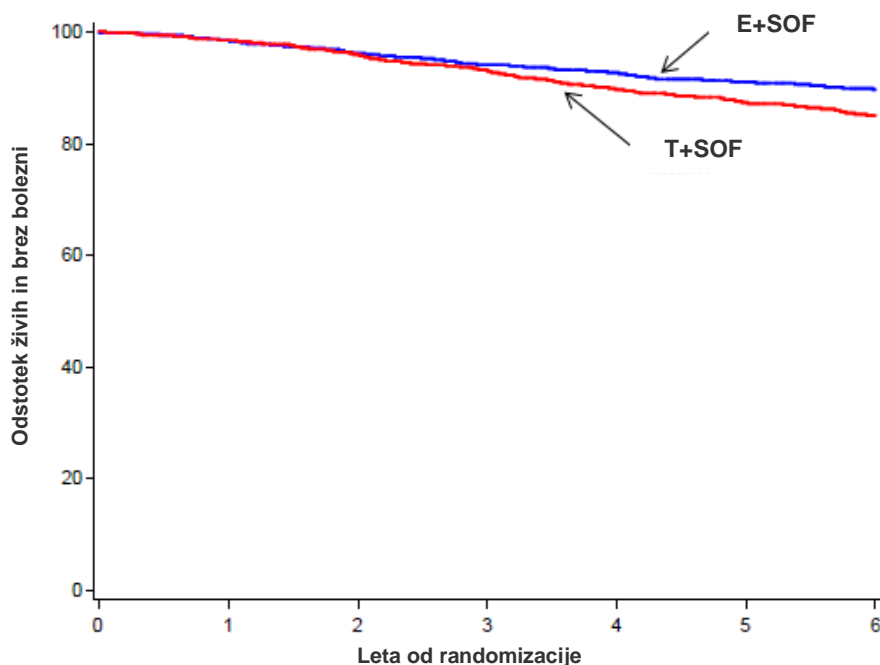
V 3-skupinski študiji SOFT so ženske, ki so se zdravile s kemoterapijo, imele večji delež kliničnih meril z visoko stopnjo tveganja za ponovitev: 49,3 % pod starostjo < 40, 56,9 % s pozitivnimi bezgavkami, 47,0 % z velikostjo tumorja dojke > 2 cm in 33,7 % s tumorjem v 3. stadiju.

Kombinirani rezultati študij SOFT in TEXT

Primarni cilj študije TEXT je bil ovrednotiti vlogo zaviralcev aromataze (eksemestan) pri ženskah, zdravljenih s SOF v primerjavi s T+SOF, vključno z vsemi ženskami iz študij SOFT in TEXT. V celoti je bilo ovrednotenih 4.690 žensk: 2346 žensk v skupini z E+SOF in 2344 žensk v skupini s T+SOF.

Po mediani spremljanja 68 mesecev (5,7 let) je zdravljenje z E+SOF statistično pomembno zmanjšalo tveganje za dogodek PBB v primerjavi z zdravljenjem s T+SOF (HR=0,72; 95 % IZ, 0,60 do 0,86; p=0,0002). Ocenjeno 5-letno PBB je pri ženskah v skupini z E+SOF znašalo 91,1 % (95 % IZ, 89,7 % do 92,3 %), pri ženskah v skupini s T+SOF pa 87,3 % (95 % IZ, 85,7 % do 88,7 %).

Kaplan-Meierjeve ocene preživetja brez bolezni (PBB): SOF+E v primerjavi s SOF+T



		Število ogroženih					
	0	1	2	3	4	5	6
E+SOF	2346	2217	2128	1848	1517	1289	866
T+SOF	2344	2247	2148	1845	1486	1261	834

Ženske v skupini zdravljenja z E+SOF so imele statistično pomembno manjše tveganje za dogodek rak dojke v primerjavi z ženskami v skupini zdravljenja s T+SOF (HR=0,66; 95 % IZ, 0,55 do 0,80; P<0,0001). Ocenjeni 5-letni IBRD se je pri ženskah v skupini zdravljenja z E+SOF izboljšal na 92,8 % (95 % IZ; 91,6 % do 93,9 %) v primerjavi z 88,8 % (95 % IZ, 87,3 % do 90,1 %) pri ženskah v skupini zdravljenja s T+SOF.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri moških:

Po intramuskularni injekciji se opazi začetno fazo sproščanja učinkovine na površini mikrodelcev, ki ji sledi faza enakomernega sproščanja triptorelina ($C_{max} = 0,32 \pm 0,12$ ng/ml) s srednjo hitrostjo $46,6 \pm 7,1$ mikrogramov/dan. Biološka uporabnost mikrodelcev v suspenziji je po enem mesecu približno 53 %.

Pri ženskah:

Po intramuskularni injekciji zdravila DIPHERELINE 3,75 mg je pri ženskah z endometriozo in fibromiomi maternice največja koncentracija triptorelina v krvi dosežena v 2 do 6 urah po injiciranju. Najvišja dosežena vrednost je 11 ng/ml. Po šestih mesečnih injekcijah ni znakov kopičenja zdravila.

Najmanjše koncentracije zdravila v plazmi pred aplikacijo naslednjega odmerka se gibljejo med 0,1 in 0,2 ng/ml. Biološka uporabnost zdravila s podaljšanim sproščanjem je približno 50 %.

Podatke, opažene pri bolnicah z endometriozo in fibromiomi maternice, se lahko ekstrapolira na bolnice z rakom dojke, saj se ne pričakuje, da bi bolezen vplivala na lastnosti podaljšanega sproščanja zdravila.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Triptorelin *in vitro* ali *in vivo* ne deluje mutageno. Pri miših niso opazili onkogenih učinkov triptorelina pri uporabi odmerkov do 6.000 mikrogramov/kg po 18 mesecih zdravljenja. 23-mesečna študija kancerogenosti pri podganah je pokazala skoraj 100-odstotno pojavnost benignih tumorjev hipofize pri vseh jakostih odmerka, kar je vodilo do prezgodnjih poginov. Večja pojavnost tumorjev hipofize pri podganah je pogost učinek, povezan z zdravljenjem z agonisti GnRH. Klinični pomen tega ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

poli(D,L-laktid-ko-glikolid)
manitol (E421)
natrijev karmelozat
polisorbat 80

Vehikel:

manitol (E421)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Suspenzijo je treba uporabiti takoj po pripravi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek v 4-ml viali (steklo tipa I) z zamaškom iz elastomera in aluminijsko zaporko. Ampula (steklo tipa I) vsebuje 2 ml vehikla.

Ena škatla vsebuje 1 vialo, 1 ampulo, 1 injekcijsko brizgo in 2 injekcijski igli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Suspenzijo za injiciranje pripravite z uporabo aseptične tehnike. Za pripravo suspenzije uporabite le priloženo ampulo z vehiklom.

Pri pripravi zdravila natančno upoštevajte navodila, ki so navedena v nadaljevanju in v navodilu za uporabo.


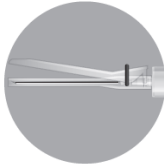


S pomočjo priložene igle za rekonstitucijo (20G, brez varovala) izvlecite ves vehikel v brizgo in ga prenesite v vialo s praškom. Pri rekonstituciji suspenzije vialo nežno vrtite v obe smeri tako dolgo, da nastane homogena mlečna suspenzija. Vialo ne obračajte na glavo.


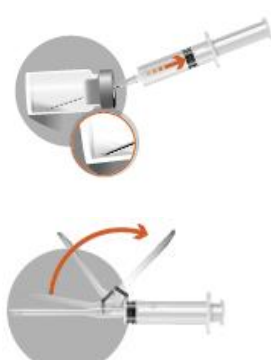
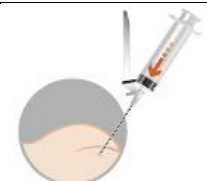
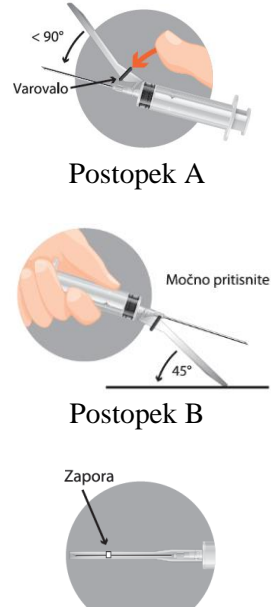
Pomembno je, da preverite morebitno prisotnost nesuspendiranega praška v viali. Tako pripravljeno suspenzijo nato izvlecite nazaj v brizgo, ne da bi pri tem vialo obrnili na glavo. Iglo za rekonstitucijo nato zamenjajte z iglo za injiciranje (20G, z varovalom), s katero zdravilo injicirajte bolniku.

Ker je zdravilo v obliki suspenzije, je potrebno zdravilo injicirati takoj po rekonstituciji, da se prepreči obarjanje.

Samo za enkratno uporabo.

Uporabljene igle, neuporabljeno suspenzijo ali drug odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

1 – PRIPRAVA BOLNIKA PRED REKONSTITUCIJO ZDRAVILA		
Bolnika pripravite tako, da na mestu injiciranja razkužite kožo zadnjične mišice že pred začetkom aplikacije zdravila, saj je zdravilo treba injicirati takoj po rekonstituciji.		
2 – PRIPRAVA INJEKCIJE		
V škatli sta dve igli:		
<ul style="list-style-type: none"> Igla 1: igla 20G (dolžine 38 mm) brez varovala, uporablja se za rekonstitucijo Igla 2: igla 20G (dolžine 38 mm) z varovalom, uporablja se za injiciranje 		
igla 1 - 38 mm	igla 2 - 38 mm	
		
Prisotnost mehurčkov na vrhu praška je normalen izgled zdravila.		
<p>2a</p> <ul style="list-style-type: none"> Iz škatle vzemite ampulo z vehiklom. Vehikel, ki je morda prisoten v vratu ampule, s trkanjem spravite nazaj v telo ampule. Na brizgo pritrдите iglo 1 (brez varovala). Zaščitni tulec igle pustite na igli. Odlomite vrat ampule, ravnajte se po piki, tako da bo le-ta obrnjena proti vam. Odstranite zaščitni tulec z igle 1. Vstavite iglo v ampulo in v brizgo izvlecite ves vehikel. Brizgo z vehiklom odložite na stran. 		
<p>2b</p> <ul style="list-style-type: none"> Iz škatle vzemite vialo s praškom. Prašek, ki je morda prisoten na vrhu vialo, s trkanjem spravite nazaj na dno vialo. Z vrha vialo odstranite plastični pokrovček. Ponovno vzemite brizgo z vehiklom in iglo zabodite navpično skozi gumijasti zamašek na viali. Vehikel počasi iztisnite, po možnosti tako, da boste pri tem izprali celoten zgornji del vialo. 		

<p>2c</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Iglo 1 izvlecite nad nivo tekočine. Igle ne odstranjajte iz vial. Suspenzijo rekunstituirajte z nežnim vrtenjem vial v obe smeri. Viale ne obračajte na glavo. ○ Prepričajte se, da ste stresali dovolj dolgo, da je nastala homogena in mlečna suspenzija. ○ Pomembno: Preverite morebitno prisotnost nesuspendiranega praška v viali (v primeru prisotnih grudic praška nadaljujte z vrtenjem, dokler le-te ne izginejo). 	
<p>2d</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ko dobite homogeno suspenzijo, potisnite iglo do dna in vso suspenzijo izvlecite, ne da bi pri tem preobračali vialo. V viali bo ostala manjša količina suspenzije, ki jo zavržete. Ta izguba je predvidena in računanana s prebitkom. ○ Injekcijsko iglo primite za obarvani spojni del. Z brizge odstranite iglo 1, ki ste jo uporabili za rekonstitucijo. Na brizgo namestite iglo 2. ○ Varovalo premaknite stran od igle in proti brizgi. Varovalo ostane v položaju, kot ste ga nastavili. ○ Z injekcijske igle odstranite zaščitni tulec. ○ Iz brizge iztisnite zrak in nemudoma injicirajte. 	
<p>3 – INJICIRANJE V MIŠICO</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Da se izognete obarjanju, nemudoma injicirajte v zadnjično mišico, ki ste jo predhodno razkužili. 	
<p>4 – PO UPORABI</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Aktiviranje varnostnega sistema s tehniko z eno roko. ○ Opomba: Prst ves čas držite za varovalom. <p>Obstajata dve možnosti za aktiviranje varnostnega sistema.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Postopek A: S prstom potisnite varovalo naprej. <p>ali</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Postopek B: Varovalo pritisnite na ravno površino. ○ V obeh primerih s krepkim hitrim gibom pritisnite navzdol, dokler ne zaslišite značilnega klika. ○ Poglejte, ali se igla popolnoma prilega v zaporo. <p>Uporabljene igle, neuporabljeno suspenzijo ali drugi odpadni material zavržete v skladu z lokalnimi predpisi.</p>	 <p>Postopek A</p> <p>Postopek B</p> <p>Zapora</p>

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

IPSEN PHARMA
65 Quai Georges Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/02/00478/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27.05.2002
Datum zadnjega podaljšanja: 21.11.2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27.03.2023