

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

DIPHERELINE 11,25 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2 ml suspenzije vsebujeta 11,25 mg triptorelina v obliki triptorelinijevega embonata.

Zaradi značilnosti farmacevtske oblike vsaka viala vsebuje količino triptorelinijevega embonata, ki ustreza 15 mg triptorelina, da se zagotovi odmerek 11,25 mg.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje

Prašek je v obliki rahlo rumenega 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 s 3-mesečnim podaljšanim sproščanjem.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Rak prostate

Zdravljenje lokalno napredujelega ali metastatskega raka prostate.

Zdravljenje visokorizičnega lokaliziranega ali lokalno napredujelega 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 ekstraprostatna endometrioza (I. do IV. stopnje)

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

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Rak prostate

Ena intramuskularna injekcija zdravila DIPHERELINE 11,25 mg vsake 3 mesece.

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 napredujočim 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

Ena intramuskularna injekcija zdravila DIPHERELINE 11,25 mg vsake 3 mesece. Zdravljenje je treba pričeti v prvih petih dneh menstrualnega ciklusa.

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 3 mesece in največ 6 mesecev. Še en krog zdravljenja s triptorelinom ali z 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.

Opomba: Zdravilo s podaljšanim sproščanjem je treba injicirati natančno v skladu z navodilom za uporabo. Vsako nepopolno injiciranje zdravila zaradi izgube volumna suspenzije, večjega od volumna, ki običajno ostane v injekcijski brizgi, je treba javiti.

Centralna prezgodnja puberteta

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.

Odmerek: ena injekcija zdravila DIPHERELINE 11,25 mg intramuskularno vsake 3 mesece.

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.

Zdravilo DIPHERELINE 11,25 mg se ne sme injicirati v žilo. Subkutana aplikacija pri ženskah in otrocih ni bila raziskana.

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).

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 odmerek 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 povečano 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.

Pri analogih GnRH so poročali o konvulzijah, zlasti pri ženskah in otrocih. Nekateri od teh bolnikov so imeli dejavnike tveganja za epileptične napade, kot so epilepsija v anamnezi, intrakranialni tumorji ali sočasno zdravljenje z zdravili, za katera je znano, da predstavljajo tveganje za nastanek napadov. O konvulzijah so poročali tudi pri bolnikih brez takšnih dejavnikov tveganja.

Moški

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 11,25 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.

Zaradi odtegnitve androgenov lahko zdravljenje z analogi GnRH poveča tveganje za anemijo. To tveganje je treba oceniti pri zdravljenih bolnikih in ga ustrezno spremljati.

Ženske

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom DIPHERELINE 11,25 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, 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.

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 in do ovulacije pride približno 5 mesecev po prejemu zadnje injekcije.

Med zdravljenjem in še 3 mesece 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.

Pediatrična populacija

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 11,25 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

Klinični dokazi, ki bi kazali na vzročno povezavo med uporabo triptorelina in pojavom kakršnihkoli kasnejših nepravilnosti pri razvoju oocita, ne obstajajo. 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

Splošno prenašanje pri moških:

Ker so bolniki z lokalno napredujočim 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 najpogostejše 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 s 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 $< 1/100$), *redki* ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in *neznana* (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali med spremljanjem zdravljenja po začetku trženja Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni				nazofaringitis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			trombocitemija		anemija
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost		anafilačna reakcija	anafilačni 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	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali med spremljanjem zdravila po začetku trženja Neznana pogostnost
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	
Bolezni kože in podkožja	čezmerno znojenje		akne, alopecija, rdečina, srbenje, izpuščaj, 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		

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali med spremljanjem zdravila po začetku trženja Neznana pogostnost
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 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 s 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 *neznana* (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	<i>Zelo pogosti</i>	<i>Pogosti</i>	<i>Občasni</i>	<i>Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali med spremljanjem zdravlila po začetku trženja</i> <i>Neznana pogostnost</i>
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost		anafilaktični šok
Bolezni endokrinega sistema				apopleksija hipofize***
Presnovne in prehranske motnje			zmanjšanje apetita, zastajanje tekočine	
Psihiatrične motnje	motnje spanja (vključno z nespečnostjo), motnje razpoloženja, zmanjšanje libida	depresija*, živčnost	čustvena labilnost, tesnoba, depresija**, dezorientiranost	zmedenost
Bolezni živčevja	glavobol	omotica	paragevzija, hipestezija, sinkopa, motnje spomina, motnje pozornosti, parestezija, tremor	konvulzije****
Očesne bolezni			suhe oči, okvara vida	motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavlava	
Srčne bolezni			palpitacije	
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

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali med spremljanjem zdravila po začetku trženja Neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja	akne, čezmerno znojenje, seboreja		alopecija, suha koža, hirzutizem, 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.*

*****Med spremljanjem zdravila po začetku trženja so pri bolnikih, ki so prejeli analoge GnRH, vključno s triptorelinom, poročali o konvulzijah.*

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.

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 $< 1/10$), *občasni* ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in *neznana* (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Vaginalne krvavitve se lahko pojavijo v mesecu po prvi injekciji.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali med spremljanjem zdravila po začetku trženja 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) konvulzije*
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	Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali med spremljanjem zdravila po začetku trženja <i>Neznana pogostnost</i>
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

*Med spremljanjem zdravila po začetku trženja so pri bolnikih, ki so prejeli analoge GnRH, vključno s triptorelinom, poročali o konvulzijah.

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.

Dolgotrajna toleranca pri otrocih:

V dolgotrajni klinični študiji 2-54-52014-159 (NCT00909844) je sodelovalo 35 bolnikov, starih od 4 do 10,4 let, ki so prejeli zdravljenje s triptorelinom 11,25 mg (do 4 leta). Več kot polovica bolnikov (20 bolnikov: 57,1 %) je poročala o vsaj enem neželenem učinku tekom študije, od tega so bili najpogostejši bolečina v trebuhu (17,1 %), bolečina na mestu injiciranja (11,4 %), glavobol in vročinski oblivi (vsak po 8,6 %). V splošnem je varnostni profil podoben tistim, ki so jih opazili v drugih študijah pri centralni prezgodnji puberteti (CPP).

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 (8) 2000 500

Faks: +386 (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 decapeptidni analog naravnih GnRH (gonadotropin sproščajočih hormonov). 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.

Aplikacija zdravila DIPHERELINE 11,25 mg lahko v začetku zviša nivo LH in FSH v krvi in posledično zviša nivo testosterona ("flare up" učinek) pri moških in nivo estradiola pri ženskah. Pri nadaljevanju zdravljenja pride do znižanja nivoja LH in FSH do tistih koncentracij, ki v 20 dneh po injekciji povzročijo kastracijski nivo testosterona in estradiola, ki traja, dokler se učinkovina sprošča.

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

Farmakodinamični učinki

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.

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

Zavora hipofizno-gonadotropne hiperaktivnosti se pri obeh spolih kaže z manjšim izločanjem estradiola in testosterona, z znižanjem najvišjih vrednosti LH pri LHRH stimulacijskem testu, z izboljšanjem razmerja telesna višina glede na starost/starost kosti in z regresijo sekundarnih spolnih znakov.

V dolgotrajni klinični študiji 2-54-52014-159 (NCT00909844) je 34 deklic in 1 deček s centralno prezgodnjo puberteto (CPP) prejemalo triptorelinjev embonat 11,25 mg vsake 3 mesece v obdobju do 4 let. Zdravljenje se je zaključilo, ko se je raziskovalec odločil, da je bolnik končal zdravljenje, to je pri približno 11 letih pri deklicah in 13 letih pri dečkih, običajno po 1–3 letih zdravljenja. V tem času je 31/34 (91 %) deklet ohranilo stabilizacijo ali regresijo pubertetne stopnje prsi po Tanner-ju.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intramuskularni injekciji zdravila DIPHERELINE 11,25 mg pri bolnikih (moških in ženskah) opazimo najvišje plazemske koncentracije triptorelina približno 3 ure po injiciranju. Po fazi padanja koncentracije, ki traja prvi mesec, nivo triptorelina v obtoku ostane konstanten do konca tretjega meseca po injiciranju.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti na živalih učinkovina ni povzročala nobene specifične toksičnosti. Učinki, ki so jih opazili, so bili povezani s farmakološkim delovanjem zdravila na endokrini sistem. Resorpcija zdravila je popolna v 120 dneh.

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.

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

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje 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 drugi odpadni material zavrzite 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:

- **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

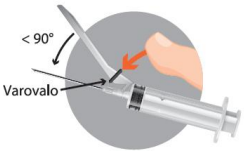


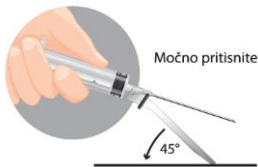
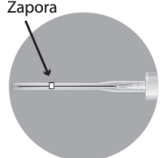
igla 2 - 38 mm



Prisotnost mehurčkov na vrhu praška je normalen izgled zdravila.

Naslednje korake je treba izvesti v neprekinjenem zaporedju.

2a ○ Iz škatle vzemite ampulo z vehiklom. Vehikel, ki je morda prisoten v vratu ampule, s trkanjem spravite nazaj v telo ampule. ○ Na brizgo pritrdite 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.	
2b ○ Iz škatle vzemite vialo s praškom. Prašek, ki je morda prisoten na vrhu viala, s trkanjem spravite nazaj na dno viala. ○ Z vrha viala 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 viala.	
2c ○ Iglo 1 izvlecite nad nivo tekočine. Igle ne odstranjujte iz viala. Suspenzijo rekunstituirajte z nežnim vrtenjem viala v obe smeri. Viala ne obračajte na glavo. ○ Prepričajte se, da ste stresali dovolj dolgo (vsaj 30 sekund), 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).	
2d ○ 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.	
3 – INJICIRANJE V MIŠICO	
○ Da se izognete sedimentaciji, nemudoma injicirajte v razkuženo območje čim hitreje (v 1 minuti po rekonstituciji).	
4 – PO UPORABI	
○ Aktiviranje varnostnega sistema s tehniko z eno roko. ○ Opomba: Prst ves čas držite za varovalom. Obstajata dve možnosti za aktiviranje varnostnega sistema. ○ Postopek A: S prstom potisnite varovalo naprej	

ali ○ 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. Uporabljene igle, neuporabljeno suspenzijo ali drugi odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.	Postopek A  Postopek B 
--	---

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

IPSEN PHARMA
70 rue Balard
75015 Pariz
Francija

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

H/02/00478/003

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

12.09.2025