

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DIPHERELINE S.R. 3 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje triptorelini acetat ekvivalentní triptorelinum 4,2 mg. Množství léčivé látky je uvedeno včetně nadsazení, počítaného na ztráty při rekonstituci. Aplikovaná dávka je minimálně 3 mg triptorelinu ve 2 ml rozpouštědla.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním

Popis přípravku:

- a) Prášek: bílý až téměř bílý lyofilizát
- b) Rozpouštědlo: čirý bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom prostaty

- Léčba lokálně pokročilého nebo metastatického karcinomu prostaty.
- Léčba vysoce rizikového lokalizovaného nebo lokálně pokročilého karcinomu prostaty v kombinaci s radioterapií. Viz bod 5.1.

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

Pubertas praecox centralis

Před 8 lety věku u dívek a 10 lety u chlapců.

Genitální a extragenitální endometrióza (stadium I až IV)

Léčba nemá být podávána déle než 6 měsíců (viz bod 4.8). Nedoporučuje se začínat druhou léčebnou kúru s triptorelinem nebo jinými analogy GnRH.

Fibromyomy dělohy:

Léčba uterinních fibromyomů buď před operací, nebo když je operace za daných okolností nevhodná.

Ženská infertilita:

Doplňková léčba v kombinaci s gonadotropiny (hMG, FSH, hCG) k indukci ovulace a za účelem *in vitro* fertilizace a embryonálního transferu (IVFET).

Rakovina prsu:

Jako adjuvantní léčba v kombinaci s tamoxifenem nebo inhibitorem aromatázy při časném stadiu endokrinně senzitivní rakoviny prsu u žen s vysokým rizikem recidivy, které jsou po dokončení chemoterapie potvrzeny jako premenopauzální (viz body 4.3, 4.4, 4.8 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Karcinom prostaty

Jedna intramuskulární injekce Diphereline S.R. 3 mg každé 4 týdny.

Při použití u vysoce rizikového lokalizovaného nebo lokálně pokročilého karcinomu prostaty jako doprovodné léčby k radiační terapii a po radiační terapii klinické údaje ukázaly, že radioterapie následovaná dlouhodobou androgenní deprivací je vhodnější než radioterapie následovaná krátkodobou androgenní deprivací. Viz bod 5.1. Délka léčby androgenní deprivací doporučená lékařskými postupy pro pacienty s vysoce rizikovým lokalizovaným nebo lokálně pokročilým karcinomem prostaty léčené radioterapií je 2-3 roky.

U pacientů s kastročně rezistentním metastatickým karcinomem prostaty bez chirurgické kastrace, kteří jsou léčeni triptorelinem a jsou současně vhodní pro léčbu inhibitory biosyntézy androgenů, je třeba v léčbě triptorelinem pokračovat.

Pubertas praecox centralis

Léčba dětí triptorelinem má probíhat pod povšechnou kontrolou dětského endokrinologa.

- děti s hmotností více než 30 kg: jedna intramuskulární injekce každé 4 týdny (28 dní).
- děti s hmotností mezi 20 a 30 kg: dvě třetiny dávky intramuskulárně každé 4 týdny (28 dní), tj. podat 2/3 objemu rekonstituované suspenze.
- děti s hmotností méně než 20 kg: polovina dávky Diphereline S.R. 3 mg intramuskulárně každé 4 týdny (28 dní), tedy podat polovinu rekonstituované suspenze.

Léčba má být ukončena zhruba ve věku fyziologické puberty u chlapců a dívek a doporučuje se nepokračovat v léčbě u dívek s kostním věkem více než 12 - 13 let. U chlapců jsou k dispozici omezená data týkající se optimální doby k ukončení léčby na základě kostního věku, avšak doporučuje se ukončit léčbu u chlapců s kostním věkem 13 – 14 let.

Endometrióza

- Podání pouze intramuskulárně po pečlivé přípravě injekce, bez ztráty tekutiny (řid'te se instrukcemi z příbalové informace).
Léčba musí začít v prvních pěti dnech menstruačního cyklu.
- Schéma injekcí: jedna injekce Diphereline S.R. 3 mg každé 4 týdny.
- Trvání léčby: *záleží* na počáteční závažnosti endometriózy a na změnách (funkčních a anatomických) pozorovaných v klinickém obraze během léčby. V zásadě by léčba měla být podávána alespoň 4 měsíce a nanejvýš 6 měsíců. Nedoporučuje se začínat druhou léčebnou kúru s triptorelinem nebo jiným analogem GnRH. U pacientek léčených analogy GnRH pro endometriózu bylo prokázáno, že přidání přídatné léčby (add-back therapy ABT - estrogen a progestogen) snižuje ztrátu kostní minerální denzity a vazomotorické symptomy. Proto, pokud je to vhodné, ABT má být podávána současně s analogem GnRH s přihlédnutím k rizikům a přínosům jednotlivých terapií.

Uterinní fibromyomy

- Podání pouze intramuskulárně po pečlivé přípravě injekce, bez ztráty tekutiny (řid'te se instrukcemi z příbalové informace).
Léčba musí začít v prvních pěti dnech menstruačního cyklu.
- Schéma injekcí: jedna injekce Diphereline S.R. 3 mg každé 4 týdny.
- Trvání léčby: léčba se doporučuje na 3 měsíce u pacientek plánovaných k operaci a je omezena na 6 měsíců u pacientek, pro něž je operace nevhodná.

Ženská infertilita

Obvyklý režim odpovídá jedné lahvičce Diphereline S.R. 3 mg podané intramuskulárně druhý den cyklu. S gonadotropiny se má začít po snížení citlivosti hypofýzy (plazmatické estrogény < 50 pg/ml), obecně asi 15 dní po injekci Diphereline S.R. 3 mg.

N.B.: Při podání formy s prodlouženým uvolňováním se musí přísně dodržet instrukce v příbalové informaci.

Rakovina prsu

Jedna intramuskulární injekce každé 4 týdny v kombinaci s tamoxifenem nebo inhibitorem aromatázy.

Léčbu triptorelinem je nutno zahajovat po dokončení chemoterapie, jakmile se potvrdí premenopauzální stav (viz bod 4.4).

Léčba triptorelinem se musí zahájit nejméně 6 až 8 týdnů před zahájením léčby inhibitorem aromatázy. Před zahájením léčby inhibitorem aromatázy se musí podat nejméně dvě injekce triptorelinu (mezi injekcemi musí uplynout 4 týdny).

Během léčby inhibitorem aromatázy se podávání triptorelinu nesmí přerušit, aby se zamezilo zvýšení hladiny estrogenů v oběhu premenopauzálních žen v důsledku rebound fenoménu.

Doporučená doba trvání adjuvantní léčby v kombinaci s jinou hormonální terapií je až 5 let.

Porucha funkce ledvin nebo jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater není nutné upravovat dávku.

Opatření, která musí být přijata před zacházením s přípravkem nebo před jeho podáním

Stejně jako u jiných přípravků podávaných injekčně se má místo injekce pravidelně střídát.

Jelikož je Diphereline S.R. 3 mg suspenze mikrogranulí, je třeba se striktně vyvarovat nechtěné intravaskulární aplikaci.

Diphereline S.R. 3 mg se musí podávat pod dohledem lékaře.

Pokud se stane, že pacientovi není aplikován celý obsah injekce, je třeba tuto skutečnost zaznamenat.

Návod k rekonstituci léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na GnRH, jeho analoga nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz též bod 4.8).

Těhotenství a období kojení.

V případě rakoviny prsu u premenopauzálních žen: zahájení léčby inhibitorem aromatázy dříve, než bylo dosaženo odpovídající suprese ovarií triptorelinem (viz body 4.2 a 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití agonistů GnRH může způsobit snížení kostní minerální denzity. Předběžná data u mužů naznačují, že použití bifosfonátů v kombinaci s agonisty GnRH mohou snížit ztrátu kostních minerálů. Zvláštní pozornosti je třeba u pacientů s dalšími rizikovými faktory pro osteoporózu (např. chronický abusus alkoholu, kouření, dlouhodobá terapie léčivými přípravky, které snižují kostní minerální denzitu, např. antikonvulziva nebo kortikoidy, rodinná anamnéza osteoporózy, malnutrice).

Vzácně může léčba agonisty GnRH odhalit přítomnost dříve nezjištěného adenomu hypofýzy z gonadotropních buněk. U těchto pacientů se může vyskytnout pituitární apoplexie, charakterizovaná náhlou bolestí hlavy, zvracením poruchou zraku a oftalmoplegií.

U pacientů léčených agonisty GnRH, jako je např. triptorelin, je zvýšené riziko rozvoje deprese, která může být i závažná. Pacienti mají být s ohledem na toto riziko informováni a v případě výskytu depresivních symptomů léčeni odpovídajícím způsobem. Pacienti se známou depresí mají být během terapie pozorně sledováni.

Karcinom prostaty

Triptorelin, tak jako jiná analoga GnRH, nejprve působí přechodné zvýšení hladiny sérového testosteronu. Jako následek může příležitostně dojít v prvních týdnech léčby v izolovaných případech k přechodnému zhoršení známek a symptomů spojených s karcinomem prostaty. Během iniciační fáze léčby by se mělo zvážit doplňkové podání vhodného antiandrogenu k zabránění iniciačního vzestupu sérových hladin testosteronu a k zamezení zhoršení klinických příznaků.

Malé množství pacientů může prodělat dočasné zhoršení známek a příznaků jejich karcinomu prostaty (vzplanutí tumoru) a dočasný vzestup bolestí souvisejících s tumorem (metastatická bolest), což může být zvládnuto symptomaticky.

Stejně jako u jiných analogů GnRH byly pozorovány izolované případy komprese míchy a uretrální obstrukce. Pokud se vyvine komprese míchy nebo renální poškození, měla by se zahájit standardní léčba těchto komplikací a v extrémních případech by se měla zvážit bezprostřední orchiektomie (chirurgická kastrace). Pozorné sledování je indikováno během prvních týdnů léčby zvláště u pacientů s metastázami obratlů, s rizikem komprese míchy a u pacientů s obstrukcí močových cest.

Po chirurgické kastraci nenavodí triptorelin žádný další pokles sérových hladin testosteronu. Účinnost léčby může být monitorována měřením sérových hladin testosteronu a prostatického specifického antigenu.

Dlouhodobá androgenní deprivace ať již bilaterální orchiektomií nebo podáváním analogů GnRH je spojena se zvýšeným rizikem ztráty kostní hmoty, což může vést k osteoporóze a zvýšenému riziku fraktury kostí.

Androgen-deprivační léčba může prodlužovat QT interval.

Před zahájením léčby přípravkem Diphereline S.R. 3 mg by měl lékař zvážit profil přínosů a rizik, včetně rizika torsade de pointes, u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu v anamnéze a u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které mohou prodlužovat QT interval (viz bod 4.5).

Kromě toho bylo z epidemiologických dat pozorováno, že pacienti mohou prodělat metabolické změny (například intoleranci glukózy, steatózu jater) nebo zvýšené riziko kardiovaskulární nemoci během léčebné androgenní deprivace. Avšak prospektivní data nepotvrdila vztah mezi léčbou analogy GnRH a zvýšením kardiovaskulární mortality. Pacienti s vysokým rizikem metabolických nebo kardiovaskulárních nemocí mají být pozorně vyhodnoceni před započítáním léčby a adekvátně monitorováni během léčebné androgenní deprivace.

Podání triptorelinu v terapeutických dávkách má za následek potlačení hypofyzárního – gonadálního systému. Normální funkce je obvykle obnovena po zastavení léčby. Diagnostické testy hypofyzárně – gonadálních funkcí prováděné během léčby a po přerušení léčby analogy GnRH mohou proto být zavádějící.

Ženy

Předtím, než se předepíše Diphereline S.R. 3 mg, má být potvrzeno, že pacientka není těhotná.

Použití agonistů GnRH pravděpodobně způsobuje redukcí kostní minerální denzity v průměru o 1 % za měsíc během 6měsíčního léčebného období. Každé snížení kostní minerální denzity o 10 % je spojeno se zhruba dvojnásobným až trojnásobným zvýšením rizika fraktury.

Nejsou k dispozici žádné specifické údaje pro pacienty se stanovenou osteoporózou nebo s rizikovými faktory osteoporózy (např. chronický abusus alkoholu, kouření, dlouhodobá terapie léčivými přípravky, které snižují kostní minerální denzitu, např. antikonvulziva nebo kortikoidy, rodinná anamnéza osteoporózy, malnutrice, např. anorexia nervosa). Protože redukce kostní minerální denzity je pravděpodobně u těchto pacientů škodlivější, léčba triptorelinem má být zvážena individuálně a má být zahájena po velmi pečlivém zvážení jen tehdy, pokud výhody léčby převažují nad rizikem. Mají se zvážít další opatření k zamezení ztráty kostní minerální denzity.

Uterinní fibromyomy a endometrióza

Použití agonistů GnRH se nedoporučuje u pacientek mladších 18 let. Opatrnou pozornost je třeba věnovat dospívajícím a mladým ženám (zejména mladším 16 let), u kterých je možné, že nedosáhly maximální hustoty kostí.

U pacientek léčených analogy GnRH pro endometriózu bylo prokázáno, že přidání ABT (estrogen a progestogen) snižuje ztrátu kostní minerální denzity a vazomotorické symptomy (další informace viz bod 4.2).

Při použití v doporučené dávce působí triptorelin konstantní hypogonadotropní amenoreu. Jestliže se po prvním měsíci objeví genitální hemoragie, má se změřit hladina plazmatického estradiolu a pokud je pod 50 pg/ml, má se pátrat po případných organických lézích.

Po vysazení léčby se ovariální funkce vrátí a ovulace se objeví zhruba 2 měsíce po poslední injekci. Nehormonální metoda antikoncepce se má používat během léčby včetně 1 měsíce po poslední injekci.

Protože by během léčby mělo dojít k zastavení menses, pacientka má být instruována, aby oznámila svému lékaři, pokud pravidelná menstruace přetrvává.

Doporučuje se, aby se během léčby uterinních myomů pravidelně určovala velikost myomů po léčbě GnRH analogem. Bylo hlášeno několik případů krvácení po terapii GnRH analogem u pacientek se submukózními myomy. V typickém případě se objevilo krvácení 6-10 týdnů po zahájení léčby.

Ženská infertilita

Folikulární nábor, indukovaný užitím GnRH analogů a gonadotropinů se může u menšiny predisponovaných pacientek značně zvýšit, zvláště v případech polycystického ovariálního syndromu.

Tak jako u jiných analogů GnRH byl hlášen ovariální hyperstimulační syndrom (OHSS) spojený s užitím triptorelinu v kombinaci s gonadotropiny.

Ovariální odpověď na kombinaci triptorelin-gonadotropin se může lišit při stejných dávkách u jednotlivých pacientek a v určitých případech i v různých cyklech u jedné pacientky.

U pacientů s renálním nebo jaterním poškozením má triptorelin průměrný terminální poločas 7 – 8 hodin ve srovnání se 3 -5 hodinami u zdravých subjektů. Navzdory tomuto prodlouženému vystavení se neočekává, že by byl triptorelin přítomen v cirkulaci v době embryotransferu.

Pokud je reakce vaječníků nadměrná, doporučuje se přerušit stimulační cyklus přerušením podávání gonadotropinu.

Rakovina prsu

K zajištění odpovídající suprese ovarií u premenopauzálních žen se léčba triptorelinem musí podávat nejméně 6 až 8 týdnů před nasazením inhibitoru aromatázy a během léčby inhibitory aromatázy se měsíční injekce triptorelinu musí podávat podle plánu a bez přerušení.

Ženy, které byly v okamžiku diagnózy rakoviny prsu premenopauzální a které jsou po chemoterapii bez menstruace, mohou nebo nemusí v ovariích nadále produkovat estrogen. Bez ohledu na stav menstruace má být premenopauzální stav potvrzen stanovením, zda jsou hladiny estradiolu a folikuly stimulujícího hormonu (FSH) v rozsahu referenčních hodnot pro ženy před menopauzou, a to po chemoterapii a před zahájením léčby triptorelinem, aby se zabránilo zbytečné léčbě triptorelinem v případě menopauzy vyvolané chemoterapií. Pokud se u tohoto podskupiny žen zvažuje léčba inhibitory aromatázy, po zahájení léčby triptorelinem je důležité v souladu se současnými doporučeními klinické praxe potvrdit adekvátní supresi ovarií (menopauzu vyvolanou analogem gonadotropinu) opakovaným vyhodnocením FSH a estradiolu v oběhu. Suprese ovarií tudíž musí být potvrzena nízkými koncentracemi FSH a estradiolu v krvi předtím, než se nasadí léčba inhibitory aromatázy, přičemž měření je během kombinované léčby triptorelinem a inhibitory aromatázy nutno opakovat každé 3 měsíce. To proto, aby se zamezilo inhibitory aromatázy vyvolanému zvýšení hladiny estrogenu v oběhu v důsledku rebound fenoménu, což by mohlo následně ovlivnit rakovinu prsu. Je nutno poznamenat, že hladiny FSH v oběhu jsou sníženy v důsledku suprese ovarií vyvolané analogem gonadotropinu (indukovaná menopauza), na rozdíl od přirozené menopauzy, kde jsou hladiny FSH zvýšeny.

Pokud se triptorelin, používá jako adjuvantní léčba v kombinaci s tamoxifenem nebo inhibitory aromatázy, je spojen s vysokým rizikem osteoporózy. Při užívání triptorelinu v kombinaci s inhibitory aromatázy byla osteoporóza hlášena častěji, než při užívání v kombinaci s tamoxifenem (39 % oproti 25 %).

Před zahájením léčby triptorelinem je nutno vyšetřit kostní minerální densitu, zvláště u žen s vícečetnými rizikovými faktory osteoporózy. Tyto pacientky je nutno pečlivě sledovat, a pokud je to vhodné, zahájit u nich profylaxi nebo léčbu osteoporózy.

Léčba žen před menopauzou s endokrinně senzitivní rakovinou prsu v časném stadiu pomocí triptorelinu v kombinaci s tamoxifenem nebo inhibitory aromatázy se musí řídit pečlivým individuálním vyhodnocením rizik a přínosů.

Pacientky, které ukončily léčbu triptorelinem, musí rovněž do 1 měsíce po posledním podání triptorelinu (1měsíční formulace) vysadit inhibitory aromatázy.

Riziko muskuloskeletálních poruch (včetně bolestí kloubů nebo svalů a kostí) při užívání triptorelinu v kombinaci buď s inhibitory aromatázy nebo s tamoxifenem je přibližně 89% u inhibitoru aromatázy a přibližně 76% u tamoxifenu.

U triptorelinu v kombinaci buď s exemestanem nebo tamoxifenem byla jako cíleně vyhledávaný nežádoucí účinek hlášena hypertenze s četností velmi časté (viz bod 4.8). Premenopauzální ženy s rakovinou prsu léčené triptorelinem v kombinaci s exemestanem nebo tamoxifenem musí být pravidelně sledovány s ohledem na kardiovaskulární rizikové faktory a krevní tlak.

U triptorelinu v kombinaci buď s exemestanem nebo tamoxifenem byla jako cíleně vyhledávaný nežádoucí účinek hlášena s četností časté hyperglykémie a diabetes (viz bod 4.8). Premenopauzální ženy s rakovinou prsu léčené triptorelinem v kombinaci s exemestanem nebo tamoxifenem musí být pravidelně sledovány s ohledem na rizikové faktory diabetu pomocí pravidelného sledování krevní glukózy a pokud

je to vhodné, musí u nich být v souladu s národními doporučeními zahájena příslušná antidiabetická léčba.

U přibližně 50 % pacientek léčených triptorelinem v kombinaci buď s tamoxifenem nebo exemestanem se ve studiích TEXT a SOFT ve všech léčených skupinách objevily deprese, nicméně méně než 5 % pacientek mělo deprese těžké (stupně 3 až 4). Pacientky musí být odpovídajícím způsobem informovány, a pokud se příznaky objeví, adekvátně léčeny. Pacientky s prokázanými depresemi nebo s depresemi v anamnéze musí být během léčby pečlivě sledovány.

Zvláštní pozornost při podávání s triptorelinem je rovněž nutno věnovat informacím o exemestanu a tamoxifenu týkajícím se bezpečnosti.

Chemoterapie může vyvolat dočasnou amenoreu nebo trvalou ztrátu ovariálních funkcí v důsledku cytotoxického poškození gonadální tkáně. Udržení premenopauzálního stavu po dokončení chemoterapie se musí potvrdit, jak je uvedeno v klinických doporučeních, a to tak, že koncentrace estradiolu a FSH v krvi jsou v referenčních rozmezích pro premenopauzální ženy.

Pediatrická populace

Pubertas praecox centralis

U dívek má být před předepsáním triptorelinu potvrzeno, že pacientka není těhotná.

Léčba dětí s progresivním mozkovým tumorem má následovat po pečlivém individuálním vyhodnocení prospěchu a rizika.

Předem má být vyloučena předčasná pseudopuberta (gonadální nebo adrenální tumor nebo hyperplazie) a gonadotropin-independentní předčasná puberta (testikulární toxikóza, familiární hyperplazie Leydigových buněk).

U dívek může vést iniciální ovariální stimulace následovaná snížením estrogenů vyvolaným léčbou k vaginálnímu krvácení mírné až středně závažné intenzity v prvním měsíci léčby.

Po vysazení léčby se objeví rozvoj pubertální charakteristiky.

Informace týkající se následné fertility jsou stále limitované. U většiny dívek začnou pravidelné menses v průměru 1 rok po ukončení léčby.

Během léčby centrální předčasné puberty GnRH se může snížit kostní minerální denzita. Avšak po ukončení léčby je zachován následný přírůstek kostní masy a vrchol kostní masy v pozdní adolescenci se nezdá být léčbou ovlivněn.

Po vysazení léčby GnRH je možné vidět sklouznutou hlavici femorální epifyzy. Je navržena teorie, že nízká koncentrace estrogenů během léčby agonisty GnRH oslabuje epifyzeální ploténku. Zvýšení rychlosti růstu po zastavení léčby má za následek snížení smykové síly potřebné pro posunutí epifyzy.

Idiopatická intrakraniální hypertenze

U pediatrických pacientů používajících triptorelin byla hlášena idiopatická intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri). Pacienti mají být upozorněni na známky a příznaky idiopatické intrakraniální hypertenze, včetně závažných nebo opakujících se bolestí hlavy, poruch vidění a tinitu. Pokud se objeví idiopatická intrakraniální hypertenze, je třeba zvážit vysazení triptorelinu.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pokud se triptorelin používá společně s léky, které ovlivňují hypofyzární sekreci gonadotropinů, má se postupovat s opatrností a je doporučeno, aby se dohlíželo na hormonální stav pacienta.

Kvůli souvislosti androgen-deprivační léčby a prodloužení QT intervalu má být pečlivě zvážena souběžná léčba přípravkem Diphereline S.R. 3 mg s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, a léčba přípravky, které mohou vyvolat torsade de pointes, jako antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid), třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsychotika a další (viz bod 4.4.).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Triptorelin se nesmí během těhotenství používat, protože souběžné používání agonistů GnRH je spojeno s teoretickým rizikem potratu nebo fetální abnormality. Před léčbou se mají potenciálně fertilní ženy pečlivě vyšetřit k vyloučení těhotenství. Během léčby se mají použít nehormonální metody kontracepce do návratu menstruace.

Kojení

Triptorelin se nesmí používat v období kojení.

Fertilita

Před použitím triptorelinu za účelem fertilizace je třeba vyloučit těhotenství. Pokud je triptorelin použit tímto způsobem, neexistují žádné klinické důkazy, které by naznačovaly příčinnou souvislost mezi triptorelinem a jakýmkoli následnými abnormalitami vývoje oocytů nebo těhotenstvím nebo výsledkem těhotenství.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly prováděny žádné studie na účinky ovlivňující schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů. Avšak závrať, somnolence, epileptické křeče a poruchy zraku jako určité nežádoucí účinky nebo jako následek základní nemoci by mohly narušit schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Zkušenosti z klinických studií

Všeobecná tolerance u mužů

Tak jak vidíme u léčby jinými analogy GnRH a po chirurgické kastraci, nejčastěji pozorované nežádoucí účinky spojené s triptorelinem byly v důsledku jeho očekávaných farmakologických účinků: iniciální vzestup hladin testosteronu, následovaný téměř kompletním potlačením testosteronu. Tyto účinky zahrnovaly návaly horka a snížené libido.

Následující nežádoucí reakce byly hlášeny jako přinejmenším možná související s léčbou triptorelinem. O většině z těchto nežádoucích účinků je známo, že souvisejí s biochemickou nebo chirurgickou kastrací.

Frekvence těchto nežádoucích reakcí je klasifikována následovně:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky související s léčbou				Další post-marketingové nežádoucí účinky
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Frekvence není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytóza		
Srdeční poruchy			Palpitace		Prodloužení QT intervalu* (viz bod 4.4 a 4.5)
Poruchy ucha a labyrintu			Tinnitus Vertigo		
Endokrinní poruchy					Pituitární apoplexie**
Poruchy oka			Zhoršení zraku	Abnormální pocit v oku Poruchy zraku	
Gastrointestinální poruchy		Sucho v ústech Nauzea	Bolest břicha Zácpa Průjem Zvracení	Abdominální distenze Dysgeuzie Flatulence	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Reakce v místě injekce (zahrnující erytém, zánět a bolest) Edém	Letargie Periferní edém Bolest Rigor Somnolence	Bolest na hrudi Poruchy stoje Onemocnění podobné chřipce Pyrexie	Malátnost
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita		Anafylaktická reakce	Anafylaktický šok
Infekce a infestace				Nazofaryngitida	
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti	Zvýšení ALT Zvýšení AST Zvýšení kreatininu v krvi Zvýšený krevní tlak Zvýšení urey v krvi Zvýšení GGT Snížení tělesné hmotnosti	Zvýšení AP v krvi	
Poruchy metabolismu a výživy			Anorexie Diabetes mellitus Dna Hyperlipidemie Zvýšená chuť k jídlu		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a	Bolest zad	Muskulo-skeletální bolest	Artralgie Bolest kostí Svalové křeče	Ztuhlost kloubu Otok kloubu Muskulo-	

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky související s léčbou				Další post-marketingové nežádoucí účinky
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Frekvence není známo
<i>pojivové tkáně</i>		Bolest končetin	Svalová slabost Myalgie	skeletální ztuhlost Osteoartritida	
<i>Poruchy nervového systému</i>	Parestezie dolních končetin	Závrať Bolest hlavy	Parestezie	Poruchy paměti	
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Snížené libido	Ztráta libida Deprese* Změny nálady*	Insomnie Iritabilita	Stav zmatenosti Snížená aktivita Euforická nálada	Úzkost
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>			Nykturie Retence moči		Močová inkontinence
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Erektilní dysfunkce (zahrnující selhání ejakulace, poruchy ejakulace)	Bolest v pánvi	Gynekomastie Bolest prsů Testikulární atrofie Bolest varlat		
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>			Dyspnoe Epistaxe	Ortopnoe	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Hyperhidróza		Akné Alopecie Erytém, Pruritus Vyrážka Kopřivka	Puchýře Purpura	Angio-neurotický edém
<i>Cévní poruchy</i>	Návaly horka	Hypertenze		Hypotenze	

*Tato frekvence je dána frekvencí skupinového efektu GnRH agonistů

**Hlášena po počátečním podání u pacientů s adenomem hypofýzy

Triptorelin způsobuje přechodné zvýšení cirkulujících hladin testosteronu během prvního týdne po iniciální injekci přípravku s prodlouženým uvolňováním. S tímto počátečním zvýšením cirkulujících hladin testosteronu může malé procento pacientů ($\leq 5\%$) prodělat zhoršení známek a symptomů jejich karcinomu prostaty (jeho relapsu), obvykle manifestované zvýšením močových příznaků ($< 2\%$) a metastatické bolesti (5%), jež může být zvládnuta symptomaticky. Tyto symptomy jsou přechodné a obvykle vymizí během jednoho nebo dvou týdnů.

Objevily se izolované případy exacerbace symptomů nemoci, buď uretrální obstrukce, nebo komprese míchy metastázami. Proto mají být pacienti s metastatickými obratlovými lézemi a/nebo s obstrukcí horního nebo dolního močového traktu důkladně sledováni během prvních několika týdnů léčby (viz bod 4.4).

Použití agonistů GnRH k léčbě karcinomu prostaty může být spojeno se zvýšenou ztrátou kostní hmoty, což může vést k osteoporóze a zvýšenému riziku fraktury kostí.

Zvýšený počet lymfocytů byl hlášen u pacientů podstupujících léčbu analogem GnRH. Tato sekundární lymfocytóza je očividně spojena s kastrací indukovanou GnRH a zdá se, že signalizuje že gonadální hormony jsou zapojeny do involuce thymu.

Pacienti, kteří jsou dlouhodobě léčeni analogem GnRH v kombinaci s radioterapií, mohou mít více nežádoucích účinků, většinou gastrointestinálních a souvisejících s radioterapií.

Všeobecná tolerance u žen (viz bod 4.4)

Jako následek poklesu hladin estrogenů byly nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (očekávané u 10 % žen nebo více) bolest hlavy, snížení libida, poruchy spánku, změna nálady, dyspareunie, dysmenorea, genitální hemoragie, ovariální hyperstimulační syndrom, pánevní bolest z ovariální hypertrofie, bolest břicha, vulvovaginální suchost, hyperhidróza, návaly horka a astenie.

Byly hlášeny následující nežádoucí reakce, považované za alespoň „možná spojené s léčbou triptorelinem“. O většině se ví, že jsou spojeny s biochemickou nebo chirurgickou kastrací.

Frekvence nežádoucích reakcí je klasifikována následovně:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<i>Třída orgánových systémů</i>	Nežádoucí účinky související s léčbou			<i>Další post-marketingové nežádoucí účinky</i>
	Velmi časté	Časté	Méně časté	<i>Frekvence není známa</i>
<i>Srdeční poruchy</i>			Palpitace	
<i>Poruchy oka</i>			Suchost očí Zhoršení zraku	Poruchy zraku
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>			Vertigo	
<i>Endokrinní poruchy</i>				Pituitární apoplexie***
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		Bolest břicha Břišní diskomfort Nauzea	Abdominální distenze Sucho v ústech Flatulence Ulcerace v ústech Zvracení	Průjem
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Astenie	Reakce v místě injekce (zahrnující bolest, otok, erytém a záněť) Periferní edém		Pyrexie Malátnost
<i>Poruchy imunitního systému</i>		Hypersenzitivita		Anafylaktický šok
<i>Vyšetření</i>		Zvýšení tělesné hmotnosti	Snížení tělesné hmotnosti	Zvýšení AP Zvýšený krevní tlak
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>			Snížená chuť k jídlu Retence tekutin	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>		Artralgie Svalové spasmy Bolest končetin	Bolest zad Myalgie	Svalová slabost
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolest hlavy	Závrať	Dysgeuzie Hypestezie Synkopa Poruchy paměti Poruchy pozornosti Parestezie Tremor	

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky související s léčbou			Další post-marketingové nežádoucí účinky
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Frekvence není známa
Psychiatrické poruchy	Snížené libido Změny nálady Poruchy spánku (zahrnující nespavost)	Deprese* Nervozita	Afektivní labilita Úzkost Deprese** Dezorientace	Stav zmatenosti
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Onemocnění prsu Dyspareunie Genitální krvácení (zahrnující vaginální krvácení, krvácení z vysazení) Ovariální hyperstimulační syndrom Ovariální hypertrofie Pánevní bolest Vulvovaginální suchost	Bolest prsů	Koitální krvácení Cystokéla Poruchy menstruace (zahrnující dysmenoreu, metroragii a menoragii) Ovariální cysta Vaginální výtok	Amenorea
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dyspnoe Epistaxe	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Akné Hyperhidróza Seborea		Alopecie Suchá kůže Hirsutismus Onychoklaze Pruritus Vyrážka	Angioneurotický edém Kopřivka
Cévní poruchy	Návaly horka			Hypertenze

* Dlouhodobá léčba

** Krátkodobá léčba

***Hlášena po počátečním podání u pacientů s adenomem hypofýzy

Na začátku léčby mohou být symptomy endometriózy včetně pánevní bolesti, dysmenorey velmi často zhoršeny ($\geq 10\%$) během iničiálního přechodného zvýšení plazmatických hladin estradiolu. Tyto příznaky jsou přechodné a vymizí během jednoho až dvou týdnů.

V prvním měsíci po injekci se může objevit genitální krvácení, včetně menoragie, metroragie. Kombinace s gonadotropiny může při léčbě infertility vyústit v ovariální hyperstimulační syndrom. Mohou být pozorovány ovariální hypertrofie, pánevní a/nebo břišní bolest.

Rakovina prsu

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky spojenými s léčbou triptorelinem po dobu až 5 let v kombinaci buď s tamoxifenem nebo inhibítorem aromatázy ve studiích TEXT a SOFT byly návaly horka, muskuloskeletální porucha, únava, nespavost, hyperhidróza, vulvovaginální suchost a deprese.

Frekvence nežádoucích účinků hlášených při podávání triptorelinu v kombinaci s tamoxifenem (n=2325) nebo exemestanem (n=2318) jsou uvedeny v následující tabulce. Klasifikace jsou následující: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$).

Všechny tyto zaměřené nežádoucí účinky jsou považovány za nežádoucí účinky léku	Frekvence všech nežádoucích účinků se zaměřením na kauzalitu (Causality Targeted Adverse Events - CTCAE stupně 1-5) z kombinované analýzy studií TEXT a SOFT			
<i>Třídy orgánových systémů</i>	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
<i>Srdeční poruchy</i>			Ischemie myokardu	Prodloužení QT intervalu
<i>Endokrinní poruchy</i>		Diabetes mellitus (intolerance glukózy) Hyperglykémie		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Nauzea			
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Únava	Reakce v místě injekce		
<i>Poruchy imunitního systému</i>		Hypersenzitivita		
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Muskuloskeletální porucha Osteoporóza	Zlomenina		
<i>Poruchy nervového systému</i>			Ischemie mozku Krvácení v centrálním nervovém systému	
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Nespavost Snížené libido Deprese			
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Inkontinence moči			
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Dyspareunie Vulvovaginální suchost			
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Hyperhidróza			
<i>Cévní poruchy</i>	Návaly horka Hypertenze	Embolismus		

Aby byl plně popsán profil nežádoucích účinků využití suprese ovariálních funkcí v kombinaci buď s exemestanem nebo tamoxifenem, musí se vedle výše definovaných nežádoucích účinků přihlížet i k nežádoucím účinkům triptorelinu zjištěným u mužů a žen ve výše uvedených tabulkách.

Osteoporóza byla hlášena s vyšší četností při používání triptorelinu v kombinaci s exemestanem, než v kombinaci s tamoxifenem (39 % oproti 25 %) (viz bod 4.4).

Muskuloskeletální poruchy a zlomeniny byly rovněž častěji hlášeny v kombinaci s exemestanem, než v kombinaci s tamoxifenem (89 % oproti 76 %, respektive 6,8 % oproti 5,2 %)

U triptorelinu v kombinaci buď s exemestanem nebo tamoxifenem byla jako cíleně vyhledávaný nežádoucí účinek s četností velmi časté hlášena hypertenze (23 %, respektive 22 %).

U triptorelinu v kombinaci buď s exemestanem nebo tamoxifenem byly jako cíleně vyhledávané nežádoucí účinky s četností časté hlášeny hyperglykémie a diabetes (hyperglykémie: 2,6 %, respektive 3,4 %; diabetes: 2,3 %, respektive 2,3 %).

Všeobecná tolerance u dětí (viz bod 4.4)

Frekvence nežádoucích účinků je klasifikována následovně:
velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky související s léčbou			Další post-marketingové nežádoucí účinky
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Frekvence není známo
Poruchy oka			Zhoršení zraku	Poruchy zraku
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha	Zvracení Zácpa Nauzea	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Reakce v místě injekce (zahrnující bolest, erytém a zánět v místě injekce)	Malátnost	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita		Anafylaktický šok
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti		Zvýšená hladina prolaktinu v krvi Zvýšený krevní tlak
Poruchy metabolismu a výživy			Obezita	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Bolest krční páteře	Myalgie
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy		Idiopatická intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri) (viz bod 4.4)
Psychiatrické poruchy			Změny nálady	Afektivní labilita Deprese Nervozita
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Vaginální krvácení (zahrnující vaginální krvácení, krvácení z vysazení, děložní krvácení, vaginální výtok, vaginální krvácení včetně špinění)		Bolest prsů	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Epistaxe	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Akné	Pruritus Vyrážka Kopřivka	Angioneurotický edém
Cévní poruchy		Návaly horka		Hypertenze

Méně často byly u jiných přípravků s obsahem triptorelinu po subkutánní injekci hlášeny infiltrace v místě vpichu citlivé na tlak.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10,
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Jestliže se objeví předávkování, je indikována symptomatická péče.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormony a příbuzné látky, analogy gonadotropin-releasing hormonu
ATC kód L02AE04

Triptorelin je syntetický decapeptidový analog přirozeného gonadotropin-releasing hormonu (GnRH). Studie prováděné u lidí a u zvířat ukázaly, že po iniciální stimulaci inhibuje prolongované podání triptorelinu sekreci gonadotropinů s následnou supresí testikulárních a ovariálních funkcí.

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

Karcinom prostaty:

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

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

Léčba může zlepšit klinické příznaky rakoviny prostaty.

Několik randomizovaných dlouhodobých klinických studií u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty poskytuje důkazy ve prospěch androgen-deprivační léčby (androgen deprivation therapy, ADT) v kombinaci s radioterapií (RT) ve srovnání s RT samotnou (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico a kol., JAMA, 2008).

Randomizovaná studie fáze III (EORTC 22961) zahrnující 970 pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty (zejména T2c-T4 a několik T1c-T2b pacientů s onemocněním s postiženými regionálními lymfatickými uzlinami) zkoumala non-inferioritu radiační terapie spojené s krátkodobou androgenní deprivační terapií (6 měsíců, n=483) vůči radioterapii spojené s dlouhodobou androgenní deprivační terapií (3 roky, n = 487). Triptorelin byl podáván v 62,2 % a jiní agonisté GnRH v 37,8 %. Studie nebyla stratifikována podle typu agonisty.

Souhrnně byla celková mortalita v 5 letech ve skupině “krátkodobá hormonální léčba” 19 % a ve skupině “dlouhodobá hormonální léčba” byla 15,2 %, s relativním rizikem 1,42 (CI-jednostranný 95, 71 % = 1,79; 95,71% CI = [1,09; 1,85], p = 0,65 pro non-inferioritu a p = 0,0082 pro post-hoc test na diferenci mezi skupinami léčby).

Pětiletá mortalita specificky související s prostatou byla ve skupině “krátkodobá hormonální léčba” 4,78 % a ve skupině “dlouhodobá hormonální léčba” 3,2 %, s relativním rizikem 1,71 (CI 95 % [1,14 až 2,57], $p = 0,002$).

Post hoc analýza v podskupině s triptorelinem rovněž prokázala přínos léčby dlouhodobé oproti léčbě krátkodobé na celkovou mortalitu (relativní riziko 1,28; CI 95,71% [0,89; 1,84], $p = 0,38$ resp. $p = 0,08$ pro post-hoc testy pro non-inferioritu a diferenci mezi skupinami léčby).

Celková kvalita života měřená pomocí QLQ-C30 se významně nelišila mezi oběma skupinami ($P = 0,37$).

Důkazy pro indikaci vysoce rizikového lokalizovaného karcinomu prostaty jsou založeny na publikovaných studiích radioterapie v kombinaci s analogy GnRH. Byly analyzovány klinické údaje z pěti publikovaných studií (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10 a D'Amico a kol., JAMA, 2008), které všechny prokázaly přínos pro kombinaci GnRH analogu s radioterapií. Jasná diferenciacie příslušných studovaných populací na indikaci lokálně pokročilého karcinomu prostaty a vysoce rizikového lokalizovaného karcinomu prostaty nebyla v publikovaných studiích možná.

Klinické studie provedené u pacientů s kastročně rezistentním metastatickým karcinomem prostaty ukázaly jako přínosné přidání inhibitorů biosyntézy androgenů, jako je acetát abirateronu, k současně podávaným analogům GnRH, jako je triptorelin.

Pubertas praecox centralis:

Inhibice hypofyzární gonadotropní hyperaktivity u obou pohlaví vede k supresi peaku LH po LHRH stimulačním testu a následně k supresi sekrece estradiolu nebo testosteronu a ke zlepšení poměru výškový věk/kostní věk a finální výšky.

Endometrióza:

Prolongovaná léčba triptorelinem potlačí sekreci estradiolu, a tak umožní uklidnění ektopické tkáně endometria.

Uterinní fibromyomy:

Provedené studie ukázaly pravidelnou a značnou redukci velikosti děložních fibromyomů. Tato redukce je nejzřetelnější během třetího měsíce léčby.

Po prvním měsíci léčby triptorelin rychle indukuje amenoreu u většiny pacientek a zbavuje příznaků obvykle spojených s uterinními fibromyomy. Také řeší anemii plynoucí z menoragie a/nebo metroragie.

Ženská infertilita:

Prolongovaná léčba triptorelinem inhibuje sekreci gonadotropinů (FSH a LH). Léčba tak zajišťuje supresi peaku endogenního LH umožňující zvýšenou kvalitu folikulogeneze a obnovení folikulárních funkcí.

Rakovina prsu:

Klinické studie s triptorelinem byly provedeny u premenopauzálních žen s časným stádiem endokrinně senzitivní rakoviny prsu s cílem potlačit ovariální sekreci estradiolu, což je hlavní zdroj estrogenů. Na základě studií provedených u zdravých žen a žen s endometriózou se účinku triptorelinu dosáhne za 3 až 4 týdny po podání.

Dvě studie fáze 3 (SOFT a TEXT) zkoumaly 5letý přínos suprese ovariálních funkcí (ovarian function suppression - OFS) v kombinaci s tamoxifenem (T) nebo inhibitorem aromatázy (exemestan - E) u premenopauzálních žen s časným stádiem endokrinně senzitivní rakoviny prsu.

Triptorelin byl hlavním způsobem léčby používaným k dosažení OFS (91,0 % randomizovaných subjektů ve studii SOFT a 100 % ve studii TEXT). Zbývajících 9 % žen ve studii SOFT bylo po bilaterální ooforektomii nebo bilaterálním ozáření vaječníků.

Výsledky studie SOFT

Studie SOFT byla navržena tak, aby poskytla odpověď na otázku týkající se přidané hodnoty OFS k tamoxifenu jako adjuvantní léčbě premenopauzálních žen s časným stádiem endokrinně senzitivní rakoviny prsu.

Celkem bylo analyzováno 3047 žen (1015 žen ve větvi léčené T+OFS, 1018 žen ve větvi léčené T samotným a 1014 že ve větvi léčené E+OFS).

Při mediánu následného sledování 67 měsíců (5,6 roku) léčba T+OFS v porovnání s léčbou T samotným nesignifikantně snižovala riziko příhody v období přežití bez nemoci (Disease Free Survival - DFS) (poměr rizik=0,83; 95% CI, 0,66 až 1,04; p=0,10). Odhadované 5leté DFS bylo 86,6 % (95% CI, 84,2 % až 88,7 %) u pacientek zařazených do skupiny léčené T+OFS v porovnání s 84,7 % (95% CI, 82,2 % až 86,9 %) u pacientek zařazených do skupiny léčené T samotným.

Nicméně po úpravě na předem specifikované proměnné v Coxově modelu s více proměnnými měly ženy zařazené do skupiny léčené T+OFS významně snížené riziko příhody v období DFS v porovnání se ženami zařazenými do skupiny léčené T samotným, přičemž snížení bylo o 22 % (poměr rizik=0,78; 95% CI, 0,62 až 0,98; p=0,03).

Ženy zařazené do skupiny léčené T+OFS měly nesignifikantně snížené riziko příhody rakoviny prsu v porovnání se ženami zařazenými do skupiny léčené T samotným (poměr rizik=0,81; 95% CI, 0,63 až 1,03; p=0,09). Odhadovaný 5letý interval bez rakoviny prsu (Breast Cancer Free Interval - BCFI) byl 88,4 % (95% CI, 86,1 % až 90,3 %) u žen zařazených do skupiny léčené T+OFS v porovnání s 86,4 % (95% CI, 84,0 % až 88,5 %) u žen zařazených do skupiny léčené T samotným.

Nicméně po úpravě na předem specifikované proměnné v Coxově modelu s více proměnnými měly ženy přiřazené do skupiny léčené T+OFS významně snížené riziko příhody v období BCFI v porovnání se ženami přiřazenými do skupiny léčené T se snížením o 25 % (poměr rizik=0,75; 95% CI, 0,59 až 0,96; p=0,02).

Absolutní přínos je vyšší u žen, které dostávaly adjuvantní chemoterapii. Míra DFS po 5 letech u žen léčených adjuvantní chemoterapií byla 80,7 % v rameni léčeném T + OFS a 77,1 % v rameni léčeném pouze T (HR=0,82; 95% CI, 0,64 až 1,07) s absolutním přínosem 3,6 % u T+OFS.

Přínos přidání OFS byl zřejmý zejména u 5letého DFS v post-hoc analýze podskupiny žen mladších než 40 let (poměr rizik=0,74; 95% CI, 0,53, 1,03) s absolutním přínosem 4,4 % u T+OFS v porovnání s T samotným.

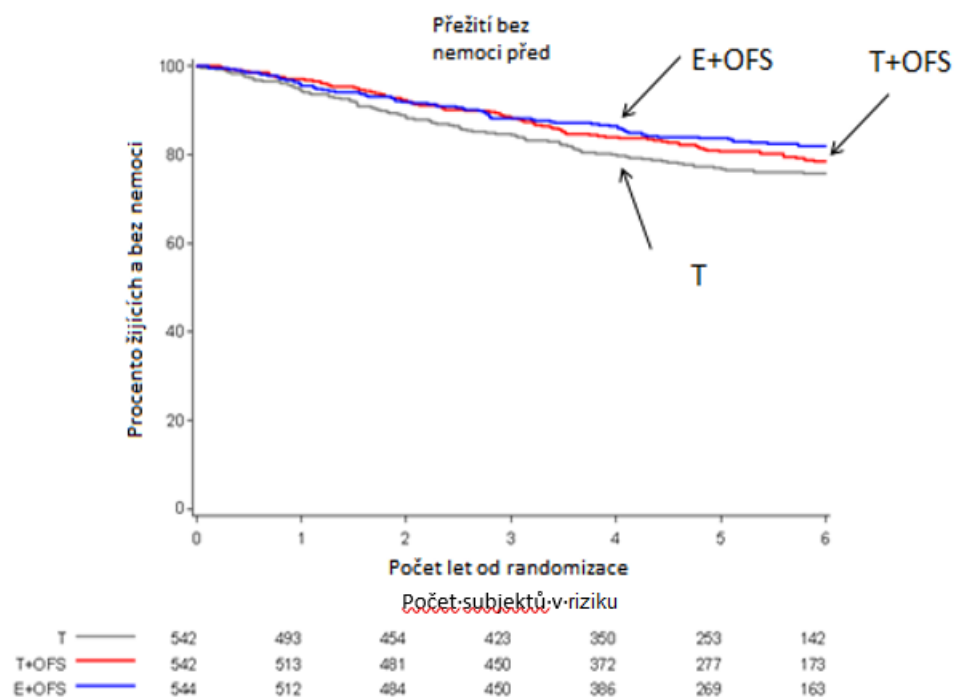
Ve studii SOFT měly subjekty zařazené do skupiny léčené E+OFS v porovnání se subjekty zařazenými do skupiny léčené T samotným statisticky významně snížené riziko příhody v období DFS (poměr rizik=0,68, 95% CI, 0,53 až 0,86). Odhadovaná míra 5letého DFS u subjektů zařazených do skupiny léčené E+OFS byla 89,0 % (95% CI, 86,8 % až 90,9 %) v porovnání s 84,7 % (95% CI, 82,2 % až 86,9 %) u subjektů zařazených do skupiny léčené T samotným.

Subjekty zařazené do skupiny léčené E+OFS měly v porovnání se subjekty zařazenými do skupiny léčené T samotným statisticky významně snížené riziko výskytu rakoviny prsu (poměr rizik=0,64; 95% CI, 0,49 až 0,83). Odhadovaná míra 5letého BCFI u subjektů zařazených do skupiny léčené E+OFS byla 90,9 % (95% CI, 88,9 % až 92,6%) v porovnání s 86,4 % (95% CI, 84,0 % až 88,5 %) u subjektů zařazených do skupiny léčené T samotným.

Subjekty zařazené do skupiny léčené E+OFS měly v porovnání se subjekty zařazenými do skupiny léčené T samotným statisticky významně snížené riziko recidivy na vzdáleném místě (poměr rizik=0,71; 95% CI, 0,52 až 0,96). Odhadovaná míra 5letého intervalu bez recidivy na vzdáleném místě (Distant Recurrence Free Interval - DRFI) byla 93,0 % (95% CI, 91,2 % až 94,5 %) u subjektů zařazených do skupiny léčené E+OFS v porovnání s 90,7 % (95% CI, 88,6 % až 92,4 %).

Absolutní přínos je vyšší u žen léčených adjuvantní chemoterapií. Míra DFS po 5 letech u žen léčených adjuvantní chemoterapií byla 83,8 % v rameni léčeném E + OFS a 77,1 % v rameni léčeném pouze T (poměr rizik=0,70, 95% CI, 0,53 až 0,92) s absolutním přínosem 6,7 % ve skupině léčené E+OFS.

Kaplan-Meirův odhad DFS u žen, které dříve dostávaly chemoterapii



V třiramenné studii SOFT měly ženy, které dostávaly chemoterapii, vyšší podíl vysoce rizikových kritérií recidivy: 49,3 % bylo mladších 40 let, 56,9 % s pozitivními lymfatickými uzlinami, 47,0 % s velikostí nádoru > 2 cm a 33,7 % s nádorem stádia 3.

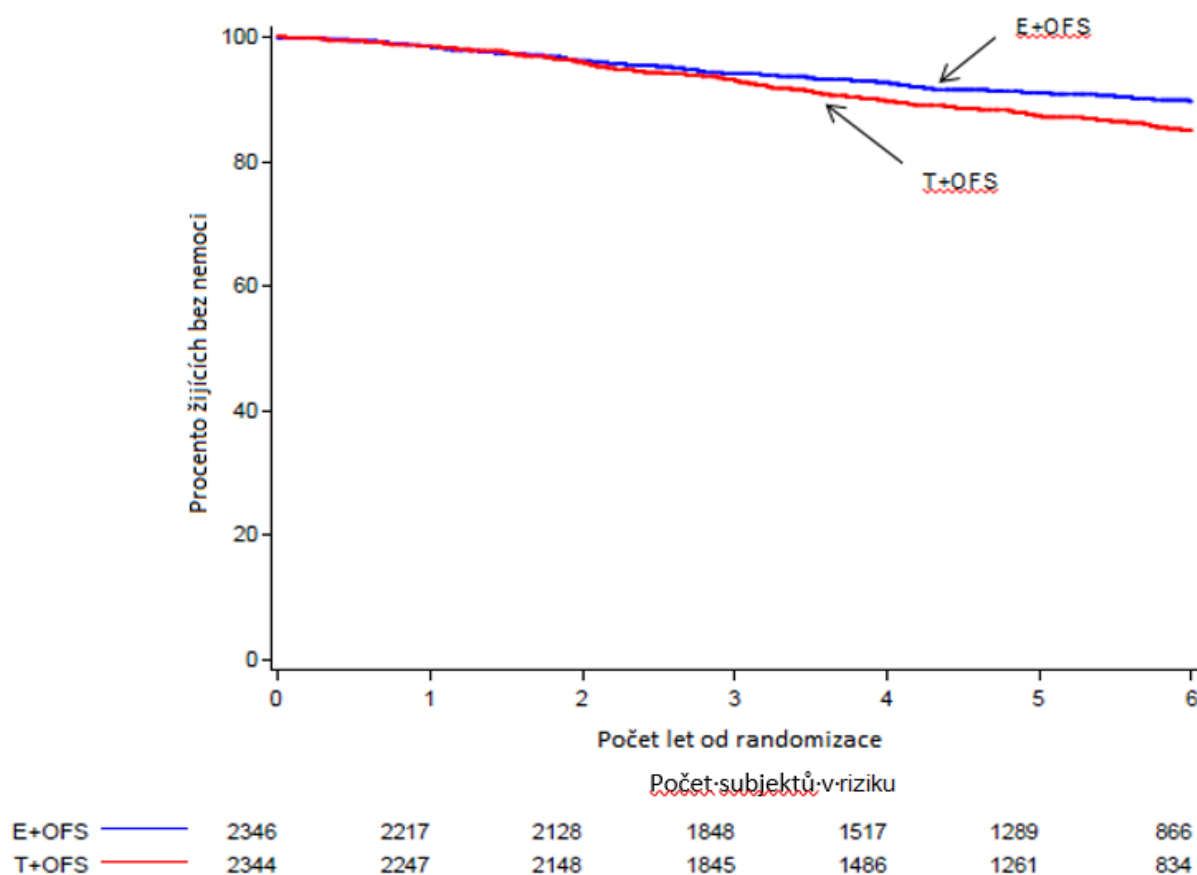
Kombinované výsledky studií SOFT a TEXT

Primárním cílem studie TEXT bylo vyhodnotit roli inhibitorů aromatázy (exemestan) u žen léčených OFS v porovnání s T+OFS. Tato studie zahrnovala všechny ženy ze studií SOFT a TEXT. Analyzováno bylo celkem 4 690 žen: 2 346 žen v rameni léčeném E+OFS a 2 344 žen v rameni léčeném T+OFS.

Při mediánu následného sledování 68 měsíců (5,7 roku) léčba E+OFS statisticky významně snižovala riziko příhody v porovnání s T+OFS (poměr rizik=0,72; 95% CI, 0,60 až 0,86; p=0,0002). Odhadovaná míra

5letého DFS byla 91,1 % (95% CI, 89,7 % až 92,3 %) u pacientek zařazených do skupiny léčené E+OFS v porovnání s 87,3 % (95% CI, 85,7 % až 88,7 %) u žen zařazených do skupiny léčené T+OFS.

Kaplan-Meirův odhad DFS OFS+E oproti OFS +T



Ženy zařazené do skupiny léčené E+OFS měly statisticky významně snížené riziko příhody rakoviny prsu v porovnání se ženami zařazenými do skupiny léčené T+OFS (poměr rizik=0,66; 95% CI, 0,55 až 0,80; $p < 0,0001$). Odhadovaná 5letá míra BCFI byla zlepšena na 92,8 % (95% CI, 91,6 % až 93,9 %) u žen zařazených do skupiny léčené E+OFS v porovnání s 88,8 % (95% CI, 87,3 % až 90,1 %) u žen zařazených do skupiny léčené T+OFS.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Tyto údaje pozorované u pacientek s endometriózou a děložními myomy lze extrapolovat na pacientky s rakovinou prsu, přičemž se nepředpokládá, že by onemocnění mělo vliv na prodloužené uvolňování přípravku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Triptorelin není mutagenní *in vitro* ani *in vivo*. U myši se neukázal žádný onkogenní účinek triptorelinu v dávce až do 6 000 µg/kg po 18 měsících léčby. 23měsíční studie karcinogenity u potkanů ukázala téměř 100% incidenci benigního hypofyzárního tumoru v každé dávkové hladině, vedoucí k předčasnému úmrtí. Zvýšená incidence hypofyzárních tumorů u potkanů je častý efekt spojený s léčbou analogem GnRH. Klinická relevance tohoto není známa.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

Polyglaktin, mannitol, sodná sůl karmelosy, polysorbát 80.

Rozpouštědlo:

Mannitol, voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Doba použitelnosti po rekonstituci:

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci byla prokázána na dobu 6 hodin při 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

a) prášek: lahvička z čirého, světle hnědého skla, zátka z halogenbutylové pryže, hliníkový uzávěr, plastický kryt.

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

Krabička.

Velikost balení

1 lahvička s práškem a 1 ampule s rozpouštědlem

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Suspenze pro injekci musí být rekonstituována za použití aseptických technik a pouze s použitím ampulky s rozpouštědlem pro injekci.

Je třeba přísně dodržet instrukce pro přípravu uvedené dále a v příbalové informaci.

Nasajte rozpouštědlo do přiložené injekční stříkačky za pomoci jehly určené k rekonstituci (20G, bez bezpečnostního systému) a přeneste do lahvičky obsahující prášek. Suspenze má být rekonstituována jemným kýváním ze strany na stranu až do vytvoření homogenní mléčné suspenze. Neobracejte lahvičku dnem vzhůru.

Je důležité zkontrolovat, zda se v lahvičce nenachází žádný nerozpuštěný prášek. Získanou suspenzi pak natáhněte zpět do stříkačky, aniž byste lahvičku obraceli dnem vzhůru.

Poté vyměňte jehlu použitou pro rekonstituci a použijte injekční jehlu (20G, s bezpečnostním systémem) pro podání přípravku.

Jelikož je přípravek ve formě suspenze, injekce má být podána bezprostředně po rekonstituci, aby se předešlo srážení suspenze.

Pouze pro jednorázové použití.

Použité jehly, veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma, 65 Quai Georges Gorse, 92100 Boulogne Billancourt, Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

56/214/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13.6.2001

Datum posledního prodloužení registrace: 14.1.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 4. 2023