

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Decapeptyl depot 3,75 mg/ml** prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním

### 2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční stříkačka obsahuje 3,75 mg triptorelinu (D-Trp<sup>6</sup>-LHRH) (ve formě 4,12 mg triptorelin-acetátu) enkapsulovaného do biodegradabilního kopolymeru kyseliny mléčné a glykolové v poměru 1:1.

Pomocná látka se známým účinkem: polysorbát 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3 LÉKOVÁ FORMA

prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním

- a) bílé až světle žluté mikrotobolky
- b) čirá bezbarvá tekutina

### 4 KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Muži

Symptomatická léčba pokročilého, hormonálně závislého karcinomu prostaty, „farmakologická orchidektomie“ jako alternativa chirurgické, neoadjuvantní terapie před radikální prostatektomií k usnadnění operačního výkonu, adjuvantní terapie po radikální prostatektomii.

Test hormonální citlivosti karcinomu prostaty k posouzení nutnosti hormonální suprese nebo kastrace.

##### Ženy

Symptomatické děložní myomy, děložní myomy spojené se sterilitou nebo infertilitou a výskyt myomů v mladém věku.

Dále při indikaci potlačení produkce ovariálních hormonů jako preoperativní opatření pro zmenšení jednotlivých myomů v případě jejich předpokládané enukleace nebo v případě hysterektomie.

Symptomatická, laparoskopicky ověřená endometrióza, při indikaci potlačení produkce ovariálních hormonů, pokud onemocnění primárně nevyžaduje chirurgickou terapii. Léčba přípravkem Decapeptyl Depot je vhodná i před plánovanou endoskopickou chirurgickou léčbou.

Asistovaná reprodukce - IVF a ET metodika.

##### Děti

Léčba prokázané centrální pubertas praecox (u dívek mladších 9 let a u chlapců mladších 10 let).

#### 4.2 Dávkování a způsob podávání

Přípravek se má používat pouze pod dohledem lékaře, který má k dispozici nezbytné zařízení pro pravidelnou monitoraci reakce na léčbu.

Léčba triptorelinem u dětí musí probíhat pod dohledem pediatrického endokrinologa, pediatra nebo endokrinologa se zkušenostmi léčby centrální puberty praecox.

Je nutné, aby příprava suspenze k aplikaci probíhala podle instrukcí popsaných v bodě 6. 6 .

Decapeptyl depot se podává injekčně jednou za 28 dní (dávka 3, 75 mg triptorelinu). Aplikuje se buď subkutánně - např. do oblasti břicha, hýždí, příp. do stehna - nebo hluboko do svalu. Místo injekce se každý měsíc střídá.

Pokud je známo, není třeba u pacientů s poruchou funkce ledvin snižovat dávku nebo prodlužovat interval mezi aplikacemi.

#### Karcinom prostaty

Pro trvalou supresi hladin testosteronu je důležité dodržovat čtyřtýdenní intervaly v podávání. Po jednorázové aplikaci lze při úspěšné supresi testosteronu počítat s jeho opětovným vzestupem nad hladinu po kastraci zpravidla nejdříve po 40 dnech.

V iniciační fázi se má zvážit doplnění léčby vhodným antiandrogenem, aby se oslabil vliv počátečního vzestupu testosteronu a zhoršení klinické symptomatologie.

Terapie hormonálně závislého karcinomu prostaty přípravkem Decapeptyl depot je zpravidla léčbou dlouhodobou. V léčbě přípravkem Decapeptyl depot se pokračuje tak dlouho, dokud lze prokázat hormonální závislost onemocnění.

Úspěšnost léčby (remise, stabilizace onemocnění) se kontroluje pravidelnými klinickými vyšetřeními (sonografie, rentgen, scintigrafie skeletu) a pomocí stanovení pro prostatu specifických antigenů (PSA) a sérového testosteronu.

Při použití přípravku Decapeptyl depot k určení hormonální závislosti nádoru lze tuto závislost zpravidla objasnit za tři měsíce.

#### Děložní myomy a endometrióza

Obvykle se podává jedna injekce přípravku Decapeptyl depot každé 4 týdny po dobu ne delší než 6 měsíců. Léčba se musí zahájit během prvních 5 dní den menstruace.

#### Asistovaná reprodukce

Aplikuje se jednorázově, obvykle 2-3 den cyklu (folikulární fáze) nebo 22. den cyklu (luteální fáze).

#### Centrální pubertas praecox

Na začátku léčby se v nultém, čtrnáctém a osmadvacátém dni podá obsah jedné injekční stříkačky odpovídající 3,75 mg triptorelinu. Poté se aplikuje po jedné injekci každé další 4 týdny. Pokud je efekt nedostatečný, je možno injekce aplikovat každé tři týdny. Dávkování se řídí tělesnou hmotností. Dětem o hmotnosti pod 20 kg se aplikuje dávka 1,875 mg triptorelinu (poloviční dávka), dětem o hmotnosti 20 kg až 30 kg se aplikuje dávka 2,5 mg (2/3 plné dávky) a dětem o hmotnosti nad 30 kg se aplikuje dávka 3,75 mg triptorelinu (plná dávka).

Léčba se ukončuje po dosažení kostního věku u dívek starších 12 let a u chlapců starších 13 let.

Léčba dětí s centrální pubertas praecox vyžaduje individuální přístup a její délku určuje odborný lékař (dětský endokrinolog nebo dětský gynekolog).

### **4.3 Kontraindikace**

Přípravek je obecně kontraindikován v následujících případech:

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
- hypersenzitivita na gonadotropin uvolňující hormon (GnRH) nebo na analoga GnRH

U žen je přípravek kontraindikován při:

- během těhotenství
- v období kojení

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

## **Obecně:**

Používání agonistů hormonu GnRH může vést ke snížení hustoty kostních minerálů.

Z předběžných informací vyplývá, že u mužů může podávání bisfosfonátu v kombinaci s některým z agonistů GnRH snížit úbytek kostních minerálů.

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí u pacientů vystavených dalším rizikovým faktorům osteoporózy (např. chronický alkoholismus, kouření, dlouhodobá terapie pomocí léků, které snižují hustotu kostních minerálů, jako jsou antikonvulziva nebo kortikoidy, osteoporóza v rodinné anamnéze, podvýživa).

Ve vzácných případech se při léčbě pomocí agonistů GnRH může objevit přítomnost dříve neznámých gonadotropních buněk hypofyzárního adenomu. Takoví pacienti mohou jevit známky hypofyzární apoplexie, pro kterou jsou charakteristické náhlé bolesti hlavy, zvracení, zhoršení zraku a oftalmoplegie.

U pacientů léčených agonisty GnRH, jako 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.

## **Muži:**

Zpočátku Triptorelin způsobuje, jako jiní agonisté GnRH, přechodné zvýšení hladiny testosteronů v séru. V důsledku toho může v prvních týdnech léčby příležitostně dojít ke zhoršení známek a příznaků rakoviny prostaty. Během počáteční fáze léčby je třeba zvážit další podávání vhodného antiandrogenu pro potlačení počátečního zvýšení hladin testosteronů a zhoršení klinických příznaků.

Malý počet pacientů může pocítit dočasné zhoršení známek a příznaků rakoviny prostaty (vzplanutí tumoru) a dočasné zvýšení bolestí souvisejících s rakovinou (metastatická bolest), což lze řešit symptomaticky.

Jako u jiných agonistů GnRH, byly pozorovány ojedinělé případy komprese míchy nebo obstrukce močové trubice. Pokud se rozvine komprese míchy nebo selhání ledvin, je třeba zahájit standardní léčbu těchto komplikací a v extrémních případech je třeba zvážit možnost okamžité orchiektomie (chirurgická kastrace). V prvních týdnech léčby se doporučuje pečlivé sledování, zejména u pacientů trpících vertebrální metastázou, při riziku komprese míchy a u pacientů s obstrukcí urinárního traktu.

Po chirurgické kastraci triptorelin nepůsobí žádné další snížení hladiny testosteronů v séru.

Dlouhodobý nedostatek androgenů způsobený buď bilaterální orchiektomií nebo podáváním analogů GnRH je spojeno se zvýšeným rizikem úbytku kostní hmoty a může vést k osteoporóze a rovněž ke zvýšenému riziku lámavosti kostí.

Androgen deprivační léčba může prodlužovat QT interval.

Před zahájením léčby přípravkem Decapetyl depot má lékař zvážit poměr 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).

Dále bylo, na základě epidemiologických údajů, pozorováno, že u pacientů může v průběhu léčby nedostatku androgenů docházet k metabolickým změnám (např. nesnášenlivost glukózy, steatózu jater) nebo ke zvýšenému riziku kardiovaskulárního onemocnění. Prospektivní údaje však nepotvrdily souvislost mezi léčbou analogy GnRH a zvýšením úmrtnosti na kardiovaskulární onemocnění. Pacienti s vysokým rizikem metabolických nebo kardiovaskulárních onemocnění mají být před zahájením léčby pečlivě vyšetřeni a během léčby nedostatku androgenů adekvátně sledováni.

Podávání triptorelinu v léčebných dávkách má za následek potlačení hypofyzárně-gonádového systému. Po přerušení léčby dochází obvykle k obnovení normální funkce. Diagnostické testy hypofyzárně-gonádové funkce prováděné během léčby a po ukončení terapie analogy GnRH mohou být tudíž zavádějící.

## **Ženy:**

Léčba přípravkem Decapeptyl depot má být zahájena po pečlivé diagnóze (např. laparoskopie).

Před zahájením léčby triptorelinem je třeba se ujistit, že pacientka není těhotná.

Vzhledem k tomu, že během léčby ustává menstruace, pacientka má informovat svého lékaře v případě, že menstruace bude přetrvávat.

### Úbytek hustoty kostních minerálů.

Používání agonistů hormonu GnRH pravděpodobně vyvolá snížení hustoty kostních minerálů v průměru o jedno procento měsíčně po dobu šesti měsíců léčení. Každé snížení hustoty kostní tkáně o 10 % má za následek zhruba dvojnásobné až trojnásobné zvýšení rizika zlomenin.

Z aktuálně dosažitelných dat vyplývá, že po vysazení přípravku dochází u většiny žen k obnově ztracené kostní tkáně.

Nejsou k dispozici specifické údaje pro pacienty se zjištěnou osteoporózou ani pro pacienty s rizikovými faktory pro rozvoj osteoporózy (např. chronický alkoholismus, kouření, dlouhodobá terapie pomocí léků, které snižují hustotu kostních minerálů, jako jsou antikonvulziva nebo kortikoidy, osteoporóza v rodinné anamnéze, podvýživa, např. mentální anorexia). Vzhledem k tomu, že snížení hustoty kostních minerálů nejspíš více ohrozí právě tyto pacienty, je nutno posuzovat léčbu triptorelinem případ od případu a zahajovat ji pouze po pečlivém zvážení, zda přínos léčby bude větší než její rizika. Rovněž je třeba zvážit použití dalších opatření ke kompenzaci úbytku hustoty kostních minerálů

### Děložní fibromyomy a endometrióza

Triptorelin používaný v doporučených dávkách působí konstantní hypogonadotrofickou amenoreu. Pokud po prvním měsíci dojde ke genitálnímu krvácení, mají být změřeny hladiny estradiolu v plazmě. Jestliže jsou tyto hodnoty nižší než 50 pg/ml, mají být vyšetřeny možné organické léze.

Po ukončení léčby se obnoví funkce ovarií tzn. krvácení se obnoví po 7 - 12 týdnech po poslední injekci. V průběhu léčby a ještě 1 měsíc po poslední injekci má být používána nehormonální antikoncepce.

Protože během léčby triptorelinem by měla ustat menstruace, je třeba pacientku poučit, aby informovala svého lékaře, pokud pravidelná menstruace přetrvává.

Během léčby děložních myomů má být velikost dělohy a myomů pravidelně sledována např. sonograficky. Neúměrně rychlé zmenšení objemu dělohy ve srovnání s objemem myomu mělo v několika případech za následek krvácení a sepsi.

Bylo hlášeno několik případů krvácení po léčbě analogy GnRH u pacientek s podslizničními fibroidy. Ke krvácení docházelo obvykle 6 – 10 týdnů po zahájení léčby.

### Asistovaná reprodukce

Downregulace a prevence předčasného uvolnění LH

Asistovaná reprodukce je spojená se zvýšením rizik mnohočetného těhotenství, ektopického těhotenství a vrozené malformace. Tato rizika platí i při používání přípravku Decapeptyl jako doplnění terapie při kontrolované ovariální stimulaci.

Aplikace agonisty GnRH při kontrolované ovariální stimulaci může zvýšit nebezpečí ovariálního hyperstimulačního syndromu. (OHSS) a ovariálních cyst.

U menšiny predisponovaných pacientek, zejména v případě syndromu polycystických ovarií, se může výrazně zvýšit folikulární nábor vyvolaný používáním analogů GnRH a gonadotropinů.

Tak jako v případě jiných GnRH analogů byly i zde hlášeny případy ovariálního hyperstimulačního syndromu v souvislosti s používáním triptorelinu souběžně s gonadotropiny.

### Zvláštní skupiny pacientů

Při asistované reprodukci se navzdory prodloužené expozici neočekává přítomnost triptorelinu v krevním oběhu v okamžiku přenosu embrya.

### **Ovariální hyperstimulační syndrom (OHSS)**

OHSS je lékařský případ odlišný od nekomplikovaného zvětšení vaječníků. OHSS je syndrom, který se může projevit zvýšeným stupněm obtíží. To zahrnuje znatelné zvětšení vaječníků, vysoké hladiny pohlavních steroidů v séru a zvýšenou cévní propustnost, která může mít za následek hromadění tekutiny v peritoneální, pleurální a vzácně v perikardiální dutině.

V závažných případech OHSS lze pozorovat následující symptomatologii: bolest břicha, abdominální distenzi, závažné zvětšení vaječníků, nárůst tělesné hmotnosti, dušnost, oligurii a gastrointestinální symptomy včetně nauzey, zvracení a průjmu. Klinické vyšetření může odhalit hypovolemii, hemokoncentraci, nerovnováhu elektrolytů, ascites, hemoperitoneum, pleurální výpotek, hydrothorax, akutní plicní potíže a případy tromboembolismu.

Nadměrná reakce vaječníků na léčbu gonadotropiny vzácně způsobí OHSS, pokud není podán hCG, aby spustil ovulaci. Proto je v případě ovariální hyperstimulace zapotřebí zastavit podání hCG a doporučit pacientce, aby se zdržela pohlavního styku nebo používala bariérové metody nejméně po dobu 4 dnů. OHSS se může rychle rozvinout (během 24 hodin až do několika dnů) ve vážný zdravotnický případ, a proto je třeba sledovat pacientky po dobu nejméně 2 týdnů po podání hCG.

OHSS může být vážnější a prodloužený v případě těhotenství. Velmi často se OHSS vyskytuje po přerušení hormonální léčby a dosahuje svůj vrchol po 7-10 dnech po léčbě. OHSS obvykle vymizí spontánně na počátku menstruace.

V případě výskytu závažného OHSS musí být léčba gonadotropiny zastavena, pacientka hospitalizována a je třeba zahájit specifickou léčbu OHSS např. odpočinek, intravenózní infuze elektrolytického nebo koloidního roztoku nebo heparinu.

Nebezpečí OHSS může být vyšší při použití GnRH agonistů v kombinaci s gonadotropiny než při použití samostatných gonadotropinů.

#### **Ovariální cysty**

Během počáteční fáze léčby GnRH agonisty se mohou objevit ovariální cysty. Tyto cysty jsou obvykle asymptomatické a nefunkční.

#### **Děti:**

Na počátku léčby má být věk dívek nižší než 9 let a chlapců nižší než 10 let.

U dívek může při zahájení léčby dojít v prvním měsíci k počáteční stimulaci ovarii následované úbytkem estrogenů vyvolaným léčbou a následně k vaginálnímu krvácení s mírnou až střední intenzitou.

Po ukončení léčby dojde k rozvoji charakteristických znaků puberty. Informace týkající se budoucí fertility jsou dosud omezené. U většiny dívek začíná menstruace v průměru rok po ukončení léčby a je ve většině případů pravidelná.

Používání agonistů hormonu GnRH při terapii centrální pubertas praecox může vyvolat snížení hustoty kostních minerálů. Nicméně po ukončení léčby dojde k obnově kostní tkáně a zdá se, že maximum kostní tkáně během pozdní puberty není touto léčbou nijak ovlivněno.

Po ukončení léčby GnRH lze pozorovat skluz femorální epifýzy. Existuje teorie, že nízké koncentrace estrogenů během léčby agonisty GnRH oslabují epifyzální destičku. Zvýšená rychlost růstu po ukončení léčby následně vede k omezení smykových sil potřebných pro potlačení epifýzy.

Léčba dětí s progresivními nádory mozku má následovat po pečlivém individuálním vyhodnocení rizik a prospěchu.

#### **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.

Před započítím terapie je nutno vyloučit pseudopubertas praecox (tumory nebo hyperplazie pohlavních žláz nebo nadledvin) a gonadotropin-independentní pubertas praecox (testikulární toxikóza, familiární hyperplazie Leydigových buňek).

U dospělých i u dětí byly hlášeny alergické a anafylaktické reakce. Jedná se o lokální reakce i o celkové příznaky. Patogeneze nebyla objasněna. Více případů bylo pozorováno u dětí.

Tento léčivý přípravek obsahuje 10,4 mg polysorbátu 80 v jedné dávce, což odpovídá 0,4 mg/den. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte Vy nebo Vaše dítě jakékoli alergie.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Opatrnost je na místě tam, kde triptorelin je podáván současně s léky, které ovlivňují hypofyzární sekreci gonadotropinů; proto se doporučuje kontrolovat pacientův hormonální status.

Kvůli souvislosti androgen-deprivační léčby a prodloužení QT intervalu má být pečlivě zvážena souběžná léčba přípravkem Decapeptyl depot s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, a léčba přípravky, které mohou vyvolat Torsade de pointes, jako antiarytmika třídy I A (např. chinidin, disopyramid), třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsychotika a další (viz bod 4.4.).

Studie interakcí nebyly provedeny pro tyto indikace.

Možnost interakce s běžně užívanými léky, včetně léků uvolňujících histamin, nemůže být vyloučena.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

*Těhotenství:*

Ženy ve fertilním věku mají být před léčbou pečlivě vyšetřeny pro vyloučení těhotenství. Po dobu léčby je třeba používat nehormonální metody antikoncepce, dokud se neobnoví menstruace.

Triptorelin se nesmí používat během těhotenství, protože souběžné podávání s agonisty hormonu GnHR je spojeno s teoretickým rizikem potratu nebo abnormality plodu.

Velmi omezená data týkající se použití triptorelinu během těhotenství nenaznačují zvýšené nebezpečí vrozených malformací. Nicméně údaje z dlouhodobých následných studií jsou příliš omezené.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky v souvislosti s těhotenstvím nebo postnatálním vývojem, ale existují náznaky opožděného vývoje plodu a porodu (viz bod 5.3).

Na základě farmakologických dat nelze vyloučit nepříznivý vliv na těhotenství a novorozence a Decapeptyl depot nesmí být podáván během těhotenství.

*Kojení:*

Není známo, zda se triptorelin vylučuje do lidského mateřského mléka. Kojení musí být přerušeno před zahájením a během léčby kvůli možným nežádoucím účinkům u kojených dětí.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Avšak schopnost řídit a obsluhovat stroje může být zhoršená, jestliže pacient pociťuje závrať, ospalost a poruchy vidění, které jsou možnými nežádoucími účinky léčby nebo jsou důsledkem základního onemocnění.

## 4. 8 Nežádoucí účinky

### Muži

Jak bylo pozorováno u léčby jinými agonisty GnRH nebo po chirurgické kastraci, byly nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky spojené s léčbou triptorelinem způsobeny jeho předpokládanými farmakologickými účinky: počáteční zvýšení hladin testosteronu následované téměř úplným potlačením testosteronu. Tyto účinky zahrnovaly návaly horka, erektilní dysfunkci a snížené libido.

### **Tabulkové shrnutí nežádoucích účinků**

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky, považované za pravděpodobně související s léčbou triptorelinem. O většině z nich je známo, že jsou spojeny s biochemickou nebo chirurgickou kastrací.

<i>Vyjadřování frekvence podle MedDRA</i>	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
<b>Infekce a infestace</b>				Nasofaryngitida
<b>Poruchy imunitního systému</b>		Hypersenzitivita	Anafylaktická reakce	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>			Snížená chuť k jídlu	Zvýšená chuť k jídlu, dna, diabetes mellitus
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Snížené libido	Změny nálady**, deprese ** Depresivní nálada Poruchy spánku		Nespavost, deprese, výkyvy nálad, stavy zmatenosti, snížená aktivita, ztráta libida, euforická nálada, úzkost
<b>Poruchy nervového systému</b>		Bolest hlavy		Závrať, parestezie, poruchy paměti, dysgeuzie, somnolence, dysfázie
<b>Poruchy oka</b>				Abnormální citlivost oka, poruchy vidění, rozmazané vidění
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>				Tinnitus, vertigo
<b>Cévní poruchy</b>	Návaly horka		Embolie, hypertenze	Hypotenze
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			Zhoršení astmatu	Dyspnoe, ortopnoe, epistaxe
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		Nauzea	Bolest v horní části břicha, sucho v ústech	Žaludeční diskomfort, zácpa, průjem, zvracení, distenze břicha, nadýmání, gastralgie

<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		Hyperhidróza	Hypotrichóza, alopecie	Akné, pruritus, vyrážka, puchýře, angioedém, kopřivka, purpura
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Bolest kostí	Myalgie, artralgie		Bolest v zádech, muskuloskeletální bolest, bolest končetin, svalové křeče, svalová slabost, ztuhlost kloubů, otoky kloubů, muskuloskeletální ztuhlost, osteoartróza
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Dysurie			
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Erektivní dysfunkce	Gynekomastie	Testikulární atrofie	Bolest prsů, bolest varlat, neschopnost ejakulace
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Únava, reakce v místě vpichu, bolest v místě vpichu, podrážděnost		Astenie, otok, bolest, třesavka, bolest na hrudi, onemocnění podobné chřipce, horečka, malátnost
<b>Vyšetření</b>			Zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšení gama-glutamyltransferázy, zvýšení aspartát-aminotransferázy, zvýšení alanin-aminotransferázy, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi, zvýšení krevního tlaku, zvýšení obsahu močoviny v krvi, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení tělesné teploty, Prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu <sup>1</sup>

\*Frekvenci těchto nežádoucích účinků nelze z dostupných údajů odhadnout.

\*\* Tato frekvence je společná pro celou skupinu léčiv - GnRH agonistů.

I Viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití a 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

### Popis vybraných nežádoucích účinků

Triptorelin způsobuje během prvního týdne po počáteční injekci přípravku s postupným uvolňováním přechodné zvýšení hladiny testosteronu v krevním oběhu. Při tomto počátečním zvýšení hladiny testosteronu v krevním oběhu může u malého procenta pacientů ( $\leq 5\%$ ) dojít k dočasnému zhoršení známek a příznaků rakoviny prostaty (vzplanutí tumoru), projevujícím se obvykle zhoršením urinárních

příznaků ( $\leq 2\%$ ) a metastatickými bolestmi ( $\leq 5\%$ ), které lze symptomaticky řešit. Tyto příznaky jsou přechodné a obvykle vymizí po jednom až dvou týdnech.

Vyskytly se ojedinělé případy zhoršení příznaků onemocnění, buď jako obstrukce močové trubice nebo komprese míchy metastázami. Proto mají být pacienti s metastatickými vertebrálními lézemi a/nebo obstrukcí horního či dolního močového traktu během prvních týdnů léčby přísně sledováni (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Používání agonistů GnRH k léčbě rakoviny prostaty může být spojeno se zvýšenou ztrátou kostní hmoty a může vést k osteoporóze a zvýšení rizika lámavosti kostí. Může dojít k mírnému úbytku trabekulární kosti. To je obvykle reverzibilní během 6-9 měsíců po ukončení léčby viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

### Ženy:

Celková snášenlivost u žen (viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“).

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v klinickém hodnocení byla bolest hlavy. Při použití k léčbě neplodnosti byl pozorován ovariální hyperstimulační syndrom (viz bod 4.4. „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“) projevující se příznaky jako zvětšení vaječníků, bolest v oblasti pánve a/nebo břicha.

V klinických studiích nebyly pozorovány žádné anafylaktické reakce

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

na základě frekvence nežádoucích účinků hlášených v klinickém hodnocení s přípravkem Decapa depot u žen pro downregulaci a prevenci předčasných nárůstů LH (n=466) byly hlášeny následující nežádoucí účinky.

<i><b>Vyjadřování frekvence podle MedDRA</b></i>	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)*
<b>Poruchy imunitního systému</b>		Hypersenzitiv- vita	Anafylaktická reakce	
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Snížené libido, náladovost, poruchy spánku	Změny náladu, deprese (**)		Stavy zmatenosti, úzkost
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy		Parestezie	Závrať
<b>Poruchy oka</b>			Poruchy vidění	Rozmazané vidění
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>				Vertigo
<b>Cévní poruchy</b>	Návaly horka			
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>				Dušnost
<b>Gastrointestinální</b>	Bolest břicha	Nauzea		Žaludeční

<b>poruchy</b>				diskomfort, průjem, zvracení
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Hyperhidróza		Pruritus, vyrážka,	angioedém, kopřivka,
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Bolest kostí	Myalgie, artralgie	Bolest v zádech	Onemocnění kostí, svalové křeče, svalová slabost
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Vaginální krvácení, vulvovaginální suchost, dyspareunie, dysmenorea, zvětšení vaječníku, bolest v oblasti pánve		metroragie, ovariální cysty, vaginální výtok	Bolest prsů, menoragie, amenorea, Ovariální hyperstimulační syndrom <sup>1</sup>
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Astenie	Únava, reakce v místě vpichu, bolest v místě vpichu, podrážděnost		Zarudnutí v místě vpichu, zánět v místě vpichu, horečka, malátnost
<b>Vyšetření</b>			Zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšení gamaglutamyltransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení cholesterolu v krvi	Zvýšení krevního tlaku, snížení tělesné hmotnosti

\* Frekvenci těchto nežádoucích účinků nelze z dostupných údajů odhadnout

\*\* Tato frekvence je společná pro celou skupinu léčiv – GnRH agonistů.

<sup>1</sup> V klinických studiích s přípravkem Decapeptyl Depot používaným pro řízenou ovariální stimulaci byl ovariální hyperstimulační syndrom (OHSS) pozorován u pacientek pouze po podání gonadotropinů.

Na počátku léčby mohou zesílit příznaky endometriózy včetně bolesti v oblasti pánve, velmi často se může během počátečního přechodného zvýšení hladin estradiolu v plazmě vyskytnout dysmenorea (≥ 10 %). Tyto příznaky jsou přechodné a obvykle vymizí během jednoho nebo dvou týdnů.

V měsíci po aplikaci první injekce se může objevit krvácení z genitálu včetně menstruačního a krvácení mimo cyklus.

Při použití k léčbu infertility může kombinace s gonadotropiny vyvolat hyperstimulační ovariální syndrom. Také může být pozorována hypertrofie ovarií a bolest v oblasti pánve nebo břicha.

### **Děti:**

Celková snášenlivost u dětí (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

### **Tabulkový přehled nežádoucích účinků**

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky, považované za pravděpodobně související s léčbou triptorelinem.

<b><i>Vyjadřování frekvence podle MedDRA</i></b>	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*
<b>Poruchy imunitního systému</b>		Anafylaktická reakce	Hypersenzitivita
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Změny nálady, deprese *		Emoční labilita, nervozita
<b>Poruchy nervového systému</b>			Bolest hlavy, idiopatická intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri) <sup>1</sup>
<b>Poruchy oka</b>			Rozmazané vidění, poruchy vidění
<b>Cévní poruchy</b>			Návaly horka
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			Epistaxe, dyspnoe
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		Nauzea, zvracení	Žaludeční diskomfort, bolest břicha
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			Vyrážka, angioedém, kopřivka, alopecie, erythém
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			Epifyzeolýza**, myalgie, artralgie
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>		Vaginální krvácení, výtok	Krvácení z genitálií
<b>Celkové poruchy a</b>			Zarudnutí v místě vpichu, zánět v

<b>reakce v místě aplikace</b>			místě vpichu, malátnost, bolest, bolest v místě vpichu
<b>Vyšetření</b>			Zvýšení krevního tlaku, zvýšení tělesné hmotnosti

\* Tato frekvence je společná pro celou skupinu léčiv – GnRH agonistů.

\*\* Při léčbě triptorelinem bylo hlášeno několik případů juvenilní proximální femorální epifyzeolýzy.

<sup>1</sup> (viz bod 4.4)

Při léčbě LH-RH agonisty byly hlášeny případy zvětšení hypofyzárních adenomů, nicméně tyto případy nebyly pozorovány při léčbě triptorelinem.

### 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## 4.9 Předávkování

Zkušeností s předávkováním triptorelinu nejsou. Vzhledem k způsobu balení a lékové formě se neočekává předávkování triptorelinem.

V případě předávkování se doporučuje symptomatická léčba.

## 5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analoga gonadorelinu

ATC kód: L02AE04

Triptorelin je syntetický analog gonadorelinu (gonadotropin releasing hormon, GnRH, gonadoliberin), velmi podobný přirozenému GnRH, od něhož se liší pouze jedinou aminokyselinou v poloze 6 peptidového řetězce. Touto aminokyselinou je v molekule přirozeného GnRH L - glycin, v molekule triptorelinu D - tryptofan.

Touto záměnou dochází k prodloužení biologického poločasu triptorelinu a ke zvýraznění jeho účinku, který je stejný jako u přirozeného hormonu.

Jednorázové podání triptorelinu stimuluje v adenohipofýze sekreci FSH a LH. Po aplikaci depotní formy dochází k dlouhodobé stimulaci GnRH receptorů hypofýzy, které se postupně stávají refrakterními (přestávají odpovídat na podněty). Tím klesá uvolňování gonadotropinů (FSH a LH) z hypofýzy a následně dochází k poklesu hladin testosteronu a estrogenů na úroveň odpovídající prepubertálnímu období. Další dávka přípravku Decapeptyl Depot vede k dalšímu prodloužení suprese bez úvodního stimulačního efektu. Útlum sekrece gonadotropinů a pohlavních hormonů je reverzibilní a po vysazení přípravku se hormonální sekrece postupně obnoví.

Suprese tvorby testosteronu u mužů na úroveň kastrace tlumí růst hormonálně závislého karcinomu prostaty.

Snížení hladin estrogenů u žen je žádoucí při estrogenově závislých onemocněních, jako jsou děložní myomy a endometrióza.

Časový profil poklesu hladiny estradiolu v séru byl stejný u žen, které dostávaly injekce ve fázi zrání folikulu, i u žen, jimž byla injekce podána v luteálním období. U žen, které obdržely dávku přípravku v luteálním období, se menstruace dostavila 9 dnů po jednorázové aplikaci a pak až přibližně po 85 dnech, při podání ve fázi zrání folikulu se menstruace dostavila znovu po uplynutí 81 dnů po injekci.

U dětí s centrální pubertas praecox vede léčba triptorelinem k potlačení sekrece gonadotropinů, estradiolu a testosteronu na předpubertální úroveň. To má za následek pozastavení nebo dokonce ústup příznaků puberty a prognózu vyšší tělesné výšky v dospělosti u těchto dětí.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický výzkum byl prováděn u žen s prokazatelnou endometriózou nebo myomatózním onemocněním dělohy, u pacientů s karcinomem prostaty a u zdravých mužů. Po intramuskulární aplikaci přípravku Decapeptyl Depot došlo k velmi rychlému zvýšení koncentrace triptorelinu v séru, přičemž maximální hodnoty byly zaznamenány v prvních hodinách. Nato dochází ke 24 hodinovému biexponenciálnímu poklesu koncentrací. Poté hladina triptorelinu v séru během 4 dní stoupá ke druhému maximu a po něm opět biexponenciálně klesá až pod hladinu průkaznosti, které dosáhne 44. den. Po subkutánní injekci probíhá vzestup pomaleji a dosahuje poněkud nižších koncentrací, než po intramuskulárním podání přípravku. Pokles koncentrace trvá déle, pod hladinu průkaznosti se dostává po 65 dnech.

Biologická dostupnost:

Systémová biologická dostupnost aktivní látky z intramuskulárního depa činila 38,3 % v prvních 13 dnech. Další uvolňování probíhalo lineárně v hodnotě průměrně 0,92 % dávky každý den. Biologická dostupnost po subkutánní aplikaci činila 69 % hodnoty při intramuskulární aplikaci.

Ženy: Po 27 dnech sledování bylo možno prokázat průměrně 35,7 % aplikované dávky. Přitom došlo v průběhu prvních 13 dnů k uvolnění 25,5 % a další uvolňování probíhalo lineárně v hodnotě průměrně 0,73 % dávky každý den.

Výpočty modelově závislých kinetických parametrů ( $t_{1/2}$ ,  $K_{el}$  atd.) nejsou u forem se silně protražovaným uvolňováním léčivé látky použitelné.

Při opakované aplikaci přípravku v intervalech 28 dní po dobu 6 měsíců nedochází k žádným signifikantním známkám kumulace. Po intramuskulární aplikaci klesla plazmatická hladina triptorelinu před další aplikací na asi 85 pg/ml a u subkutánního podání asi na 100 pg/ml. Lze předpokládat, že systémově nepoužitá část triptorelinu byla metabolizována v místě injekce např. makrofágy. U pacientů s rakovinou prostaty a s věkově podmíněnou sníženou funkcí ledvin byla celková clearance Decapeptylu v depotní formě v poměru k mladým probandům přibližně o 27 % nižší a rovněž rozptyl jednotlivých zjištěných hodnot byl větší. Vzhledem k malému významu vylučování triptorelinu ledvinami a jeho velké terapeutické šíři není nutné provádět přizpůsobení dávky ani uplatňovat individuální přístup v rámci terapie u pacientů se sníženými ledvinnými funkcemi.

## 5.3 Preklinická data ve vztahu k bezpečnosti přípravku

Krátkodobé a dlouhodobé neklinické studie neodhalily žádná zvláštní rizika pro člověka. Změny hmotnosti orgánů a snížení plazmatických koncentrací hormonů souvisely s farmakologickým účinkem triptorelinu. Celoživotní expozice triptorelinu neměla žádný karcinogenní účinek na myši a způsobila druhově specifické adenomy hypofýzy u potkanů. Zjištění u potkanů se považovalo za související se specifickým farmakologickým účinkem triptorelinu na hlodavce a není relevantní pro člověka; u triptorelinu nebyly zaznamenány žádné známky mutagenity, klastogenity nebo karcinogenity.

Studie reprodukční toxicity u potkanů, králíků a opic neprokázaly žádné toxické účinky léčby triptorelinem na fertilitu, embryo-fetální a pre- a postnatální vývoj. Triptorelin není teratogenní, ale existují náznaky opožděného vývoje plodu a porodu u potkanů.

## 6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Prášek obsahuje:

polyglaktin (1:1), propylenglykol-dioktanodidekanoát

Rozpouštědlo obsahuje:

polysorbát 80, dextran 70, chlorid sodný, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, roztok hydroxidu sodného 1mol/l, voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

Údaje dosud nejsou k dispozici. K ředění použít přiložené rozpouštědlo.

### 6.3 Doba použitelnosti

Mikrotobolky: 3 roky

Rozpouštědlo: 3 roky

Hotově připravená suspenze s mikrotobolkami: 3 minuty, po řádně provedené přípravě je nutno suspenzi ihned aplikovat.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chránit před mrazem. Decapeptyl depot musí být přepravován pouze v chladicím obalu.

### 6.5 Druh obalu

Předplněná injekční stříkačka s práškem a předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem, obě injekční stříkačky ze skla třídy I, uzavřené pryžovými zátkami, 2 injekční jehly ( pro s.c. nebo i.m. podání), Luer lok spojovací díl, vše zatavené v PE blistru

### 6.6 Návod k užití

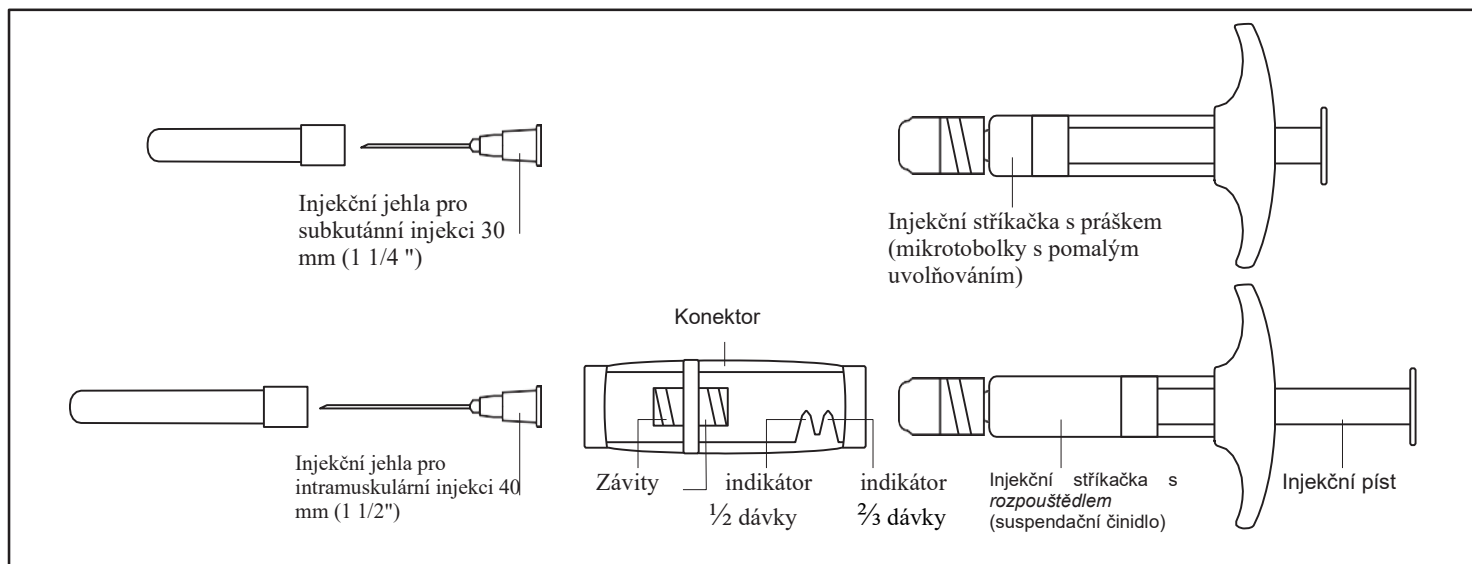
Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

#### NÁVOD K POUŽITÍ

##### ⚠ Důležité informace:

1. Uchovávejte balení přípravku Decapeptyl depot v chladničce.
2. Zajistěte, aby byl Decapeptyl depot injikován do 3 minut od rekonstituce.

#### Přehled částí Decapeptyl Depot:



## 1. Příprava

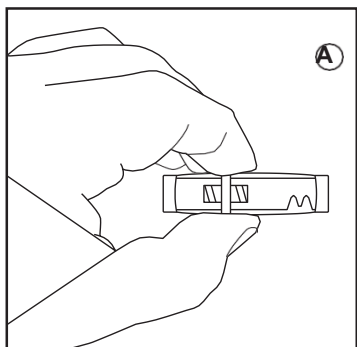
Pro zajištění správné přípravy suspenze musí být striktně dodržovány následující pokyny:

Ⓐ

- Vyjměte balení Decapetyl depot z chladničky.
- Otevřete obal konektoru a vyjměte konektor.



Dbejte, abyste se nedotkli závitů v konektoru.

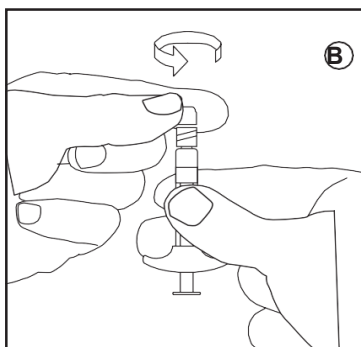


Ⓑ

- Otočením otevřete uzávěr injekční stříkačky s práškem. Držte injekční stříkačku špičkou směrem nahoru, abyste zabránili vysypání prášku.



Dávejte pozor, abyste nestlačili injekční píst.

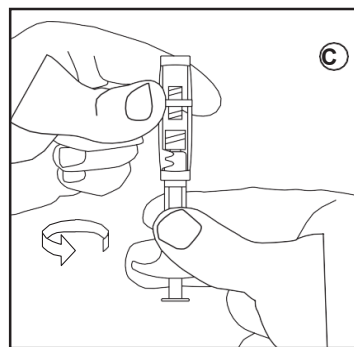


Ⓒ

- Našroubujte nadoraz injekční stříkačku s práškem na jeden ze závitů v konektoru.



Před připojením injekční stříkačky s rozpouštědlem vždy připojte ke konektoru stříkačku s práškem.

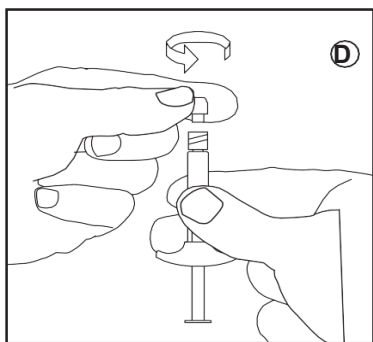


Ⓓ

- Otočením otevřete uzávěr injekční stříkačky s rozpouštědlem. Držte injekční stříkačku špičkou směrem nahoru, abyste zabránili vylití kapaliny.

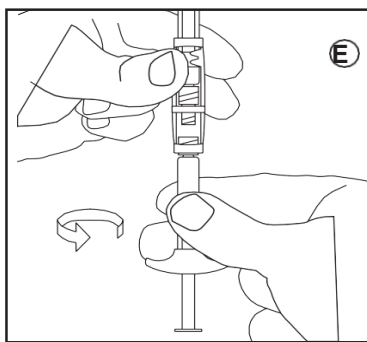


Dávejte pozor, abyste nestlačili injekční píst.



Ⓔ

- Našroubujte nadoraz injekční stříkačku s rozpouštědlem na druhý závit v konektoru.



**POKRAČOVÁNÍ NA  
ZADNÍ STRANĚ  
OTOČTE**



**Pokud dojde k úniku prášku nebo kapaliny, je třeba přípravek zlikvidovat a nesmí být pacientovi podán.**

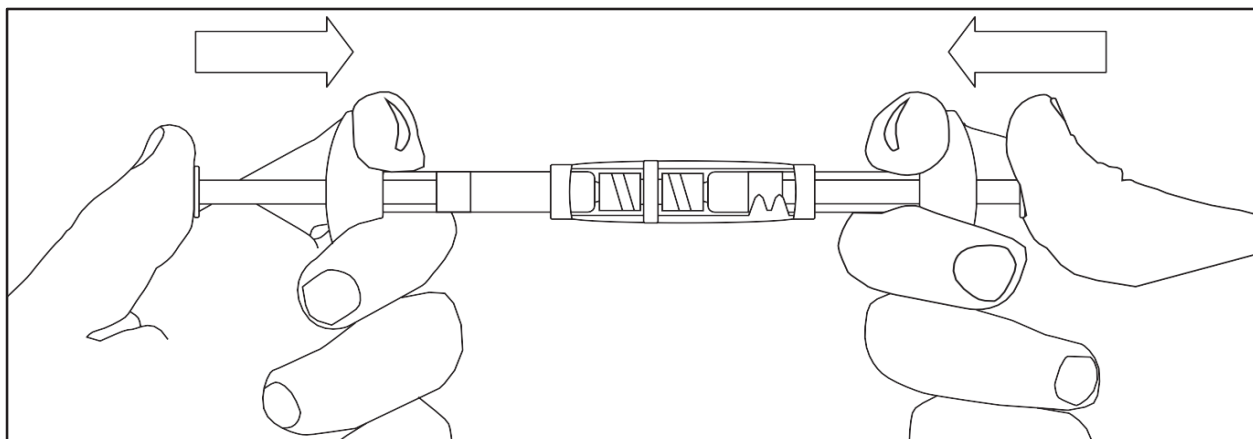
Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

## 2. Rekonstituce

Pro namíchání suspenze:

- Vstříkněte veškerou tekutinu do injekční stříkačky s práškem.
- Pomalu zatlačte suspenzi dozadu a dopředu do dvou stříkaček, dokud nebude homogenně mléčně bílá

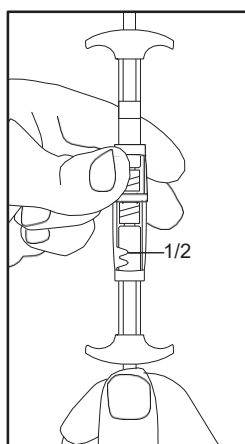
až slabě žlutá. Dávejte pozor, abyste injekční stříkačky drželi rovně; neohýbat.



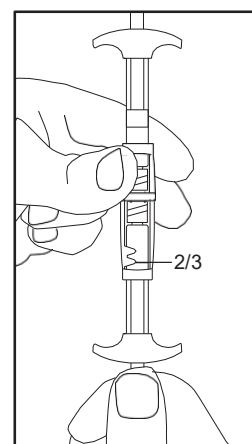
### $\frac{1}{2}$ nebo $\frac{2}{3}$ dávky pro děti:

Pomocí indikátorů dávky na konektoru naměřte dávky  $\frac{1}{2}$  nebo  $\frac{2}{3}$ :

- Ujistěte se, že suspenze je v injekční stříkačce připojené ke straně konektoru **bez** indikátorů dávky.
- Otočte stříkačky do svislé polohy tak, aby stříkačka obsahující suspenzi byla nahoře.
- Počkejte několik sekund, než se pěna oddělí.
- Pomalu táhněte injekční píst prázdné stříkačky dolů, dokud suspenze nedosáhne indikátoru  $\frac{1}{2}$  nebo  $\frac{2}{3}$ .



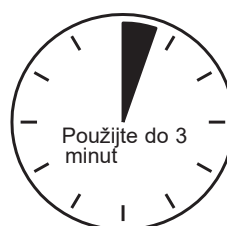
$\frac{1}{2}$  DÁVKA



$\frac{2}{3}$  DÁVKA

### 3. Injekce

- Odšroubujte stříkačku se suspenzí připravenou k injekci z konektoru.
- Našroubujte injekční jehlu na stříkačku.
- Vstříkněte suspenzi do 3 minut.



**Decapetyl depot je určen pouze k jednorázovému použití a veškerá nepoužitá suspenze má být zlikvidována.**

## 7 DRŽITEL REGISTRAČNÍHO ROZHODNUTÍ

FERRING Pharmaceuticals CZ s.r.o.  
K Rybníku 475  
252 42 Jesenice u Prahy  
Česká republika

## 8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO

56/162/88-C/C

**9 DATUM REGISTRACE / DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 1. 9. 1988

Datum posledního prodloužení registrace: 25. 7. 2012

**10 DATUM REVIZE TEXTU**

18. 3. 2025