SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Diphereline S.R. 3,75 mg
prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje triptorelín acetát ekvivalentný 3,75 mg triptorelínu.

Pomocná látka so známym účinkom: sodík.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním.
Prášok: biely až takmer biely prášok.
Disperzné prostredie: číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

- Centrálna predčasná puberta (pred 8. rokom života u dievčat a pred 10. rokom u chlapcov)

- Genitálna a extragenitálna endometrióza (I. až IV. štádium)
  - Liečba sa nemá podávať dlhšie ako 6 mesiacov (pozri časť 4.8). Neodporúča sa začínať druhý cyklus liečby triptorelínom alebo inými analógmi GnRH (analóg prirodzeného hormónu uvoľňujúceho gonadotropín).

- Fibromyóm maternice
  - spojený s anémiou (hladina hemoglobínu nižšia alebo rovnajúca sa 8 g/dl)
  - ak nastane zmenšenie fibromyómu, je potrebné zmierniť alebo zmeniť metódu liečby (postup): endoskopická chirurgia (zákrok), transvaginálny zákrok
  - doba liečby je obmedzená na 3 mesiace

- Ženská infertilita
  - Doplnková liečba v kombinácii s gonadotropínmi (hMG, FSH, hCG) počas indukcie ovulácie pri fertilizácii a prenose embrya *in vitro* (IVFET).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Rakovina prostaty
Sú možné dva režimy:
- každodenná subkutánna injekcia lieku Diphereline 0,1 mg s bezprostredným uvoľňovaním liečiva počas 7 dní, potom 8. deň intramuskulárna injekcia lieku Diphereline S.R. 3,75 mg, opakovaná každé 4 týždne,
- alebo od začiatku jedna intramuskulárna injekcia lieku Diphereline S.R. 3,75 mg každé 4 týždne.

Klinické údaje pri vysokorizikovej lokalizovanej alebo *lokálne pokročilej hormonálne dependentnej rakovine prostaty súbežne k rádioterapii a po rádioterapii* ukázali, že rádioterapia nasledovaná dlhodobou androgénovou deprivačnou terapiou (3 roky) je výhodnejšia ako rádioterapia nasledovaná krátkodobou androgénovou deprivačnou terapiou (6 mesiacov). Pozri časť 5.1.
Trvanie liečby androgénovou deprivačnou terapiou odporúčané medicínskymi usmerneniami pre pacientov s rakovinou prostaty T3 a T4 liečených rádioterapiu je 2-3 roky.

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

Endometrióza
Podanie výhradne intramuskulárne po starostlivej príprave injekcie, bez straty tekutiny (riaďte sa inštrukciami uvedenými v pokynoch pre použitie).
- Liečba sa musí začať v prvých piatich dňoch menštruačného cyklu. Schéma injekcií: jedna injekcia lieku Diphereline S.R. 3,75 mg každé 4 týždne.
- Trvanie liečby: záleží od počiatočnej závažnosti endometriózy a od zmien (funkčných a anatomických) pozorovaných v klinickom obraze v priebehu liečby. V zásade sa liečba má podávať aspoň 4 mesiace a najdlhšie 6 mesiacov. Neodporúča sa začať druhý liečebný cyklus triptorelínom alebo iným analógom GnRH.

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

Fibromyómy maternice
Podáva sa výhradne intramuskulárne po starostlivej príprave injekcie, bez straty tekutiny (riaďte sa inštrukciami podľa písomnej informácie pre používateľa).
Liečba sa musí začať v prvých piatich dňoch menštruačného cyklu.
- Schéma podávania: jedna injekcia lieku Diphereline S.R. 3,75 mg každé 4 týždne.
- Trvania liečby: liečba sa odporúča na 3 mesiace u pacientok plánovaných na operáciu a je obmedzená na 6 mesiacov u pacientok pre ktorých je operácia nevhodná.

Ženská infertilita
Bežný režim zodpovedá jednej injekčnej liekovke lieku Diphereline S.R. 3,75 mg podanej intramuskulárne druhý deň cyklu. S podávaním gonadotropínov sa má začať po znížení citlivosti hypofýzy (plazmatické estrogény < 50 pg/ml), všeobecne asi 15 dní po injekcii lieku Diphereline S.R.3,75 mg.
N.B.: Pri podaní liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním sa musia prísne dodržať inštrukcie v písomnej informácii pre používateľa.

Centrálna predčasná puberta (pred 8. rokom života u dievčat a pred 10. rokom u chlapcov)
Liečba detí triptorelínom má byť pod všeobecným dohľadom detského endokrinológa alebo pediatra alebo endokrinológa so skúsenosťami v liečbe centrálnej predčasnej puberty.

Deti s telesnom hmotnosťou menej ako 20 kg: polovičná dávka každé 4 týždne (28 dní) intramuskulárne t. j. má sa podať polovičný objem rekonštituovanej suspenzie.

Deti s telesnou hmotnosťou 20 až 30 kg: dvojtretinová dávka každé 4 týždne (28 dní) intramuskulárne t. j. majú sa podať dve tretiny objemu rekonštituovanej suspenzie.

Deti s telesnou hmotnosťou nad 30 kg: jedna intramuskulárna injekcia každé 4 týždne (28 dní).

Liečba sa má ukončiť približne vo veku fyziologickej puberty u chlapcov a dievčat a odporúča sa, aby sa v liečbe nepokračovalo u dievčat s dozrievajúcimi kosťami vo veku 12 až 13 rokov. U chlapcov sú k dispozícii obmedzené údaje týkajúce sa optimálneho času na ukončenie liečby na základe veku kostí, odporúča sa však ukončiť liečbu u chlapcov s dozrievajúcimi kosťami vo veku 13 až 14 rokov.

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

Spôsob podávania

Rovnako ako u iných injekčne podávaných liekov sa má miesto vpichu injekcie pravidelne striedať.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku
Keďže Diphereline S.R. 3,75 mg je suspenzia mikrogranúl, musí sa striktne predísť neúmyselnej intravaskulárnej injekcii.

Diphereline S.R. 3,75 mg sa musí podávať pod dohľadom lekára.
Akákoľvek nekompletná injekcia, pri ktorej dôjde k strate väčšieho objemu lieku, ako je obvyklý zvyšok v injekčnej striekačke, sa musí zaznamenať.
Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na GnRH, jeho analógy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri tiež časť 4.8).
Gravidita a obdobie dojčenia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Zriedkavo liečba analógmi GnRH môže odhaliť prítomnosť zatiaľ neznámeho hypofyzárneho adenómu z gonadotropínových buniek. U týchto pacientov sa môže prejaviť ako hypofyzárna mŕtvica charakterizovaná náhlymi bolesťami hlavy, vracaním, zhoršením zraku a oftalmoplégiou.

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

Počas liečby analógmi GnRH boli hlásené kŕče, obzvlášť u žien. U niektorých z týchto pacientov existovali rizikové faktory pre záchvaty (ako napríklad epilepsia v anamnéze, intrakraniálne nádory

alebo súbežná liečba liekmi, o ktorých je známe, že predstavujú riziko záchvatových reakcií). Kŕče boli hlásené aj u pacientov bez prítomnosti takýchto rizikových faktorov.

Muži

Rakovina prostaty
Triptorelín, ako aj iné analógy GnRH spočiatku spôsobujú prechodný nárast hladiny testosterónu v sére. V prvých týždňoch liečby sa môžu v izolovaných prípadoch objaviť aj exacerbácie vyplývajúce zo symptómov a prejavov vo všeobecnosti spojených s rakovinou prostaty.
Počas iniciálnej fázy liečby sa má zvážiť doplnkové podávanie vhodného antiandrogénu na zabránenie prvotného nárastu sérových hladín testosterónu a na zabránenie zhoršenia klinických príznakov.

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

Tak ako pri iných analógoch GnRH, boli pozorované izolované prípady kompresie miechy alebo obštrukcie močovej rúry. Ak sa rozvinie kompresia miechy alebo zhoršenie funkcie obličiek, má sa začať štandardná liečba týchto komplikácií a v extrémnych prípadoch zvážiť okamžitá orchiektómia (chirurgická kastrácia). Starostlivé monitorovanie je indikované počas prvých týždňov liečby, hlavne u pacientov trpiacich vertebrálnymi metastázami, pri riziku kompresie miechy a u pacientov s obštrukciou močových ciest.

Po chirurgickej kastrácii nenavodí triptorelín žiadny ďalší pokles sérových hladín testosterónu. Akonáhle sa do konca prvého mesiaca dosiahne kastračná hladina testosterónu, udržujú sa sérové hladiny testosterónu tak dlho, ako pacienti dostávajú každý mesiac (každé štyri týždne) svoju injekciu. Účinnosť liečby môže byť monitorovaná meraním sérovej hladiny testosterónu a prostatického špecifického antigénu.

Dlhodobý nedostatok androgénov vyvolaný buď bilaterálnou orchiektómiou alebo aplikáciou analógov GnRH je spojený so zvýšeným rizikom úbytku kostnej hmoty a môže viesť k osteoporóze a tvorbe zlomenín kostí.

Liečba formou androgénnej deprivácie môže predlžovať QT interval.
U pacientov s anamnézou alebo rizikovými faktormi pre predĺženie QT intervalu a pacientov užívajúcich súbežne lieky, ktoré môžu predĺžiť QT interval (pozri časť 4.5), majú lekári zvážiť pomer prínosu a rizika vrátane potenciálu pre vznik torsades de pointes pred začatím používania lieku Diphereline S.R. 3,75 mg.

Okrem toho sa z epidemiologických údajov zistilo, že pacienti môžu počas liečby androgénnou depriváciou mať metabolické zmeny (napr. intolerancia glukózy, stukovatenie pečene) a zvýšené riziko kardiovaskulátnych ochorení. Prospektívne údaje však nepotvrdili súvislosť medzi liečbou analógmi GnRH a zvýšenou kardiovaskulárnou úmrtnosťou. Pacienti s vysokým rizikom metabolických a kardiovaskulárnych ochorení majú byť starostlivo vyšetrení pred začatím liečby a počas liečby androgénnou depriváciou.

Zvýšená pozornosť pri intramuskulárnej injekcii je potrebná u pacientov liečených antikoagulanciami z dôvodu možného rizika hematómu v mieste vpichu injekcie. Podávanie triptorelínu v terapeutických dávkach má za následok potlačenie hypofýzárno-gonadotropínového systému. Normálna funkcia sa zvyčajne obnoví po ukončení liečby. Diagnostické testy hypofyzárno-gonadotropínovej funkcie vykonávané počas liečby a po vysadení liečby analógmi GnRH môžu byť preto zavádzajúce.

V dôsledku nedostatku androgénu môže liečba analógmi GnRH zvýšiť riziko anémie. Toto riziko sa má u liečených pacientov vyšetriť a primerane monitorovať.

Ženy

Pred predpísaním lieku Diphereline S.R. 3,75 mg je potrebné uistiť sa, že pacientka nie je gravidná. Použitie analógov GnRH môže spôsobiť zníženie denzity minerálov kostnej hmoty v priemere o 1 % za každý mesiac počas obdobia šiestich mesiacov liečby. Každá redukcia denzity kostnej minerálovej hmoty o 10 % je spojená s dvakrát až trikrát väčším rizikom zlomenín.

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

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

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

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

Po vysadení liečby, ovariálne funkcie sa vrátia a ovulácia sa znovu objaví približne po 2 mesiacoch od poslednej injekcie. Nehormonálna metóda antikoncepcie má byť nasadená už počas liečby a má pokračovať aspoň 1 mesiac po poslednej injekcii.

Vzhľadom na pozastavenie menštruácie v priebehu liečby triptorelínom, pacientka má byť poučená, aby informovala svojho lekára o pretrvávajúcej pravidelnej menštruácii.
Odporúča sa, aby sa počas liečby maternicových myómov pravidelne zisťovala veľkosť týchto myómov. Po liečbe analógmi GnRH sa zaznamenalo niekoľko správ o krvácaní u pacientiek so submukóznymi myómami. Zvyčajne sa krvácanie objaví 6 – 10 týždňov po začatí terapie.

Infertilita
Obnovená folikulárna funkcia spôsobená použitím analógov GnRH a gonadotropínov sa môže u predisponovaných pacientok značne zvýšiť, obzvlášť v prípadoch syndrómu polycystických vaječníkov.
Tak ako u iných analógov GnRH, boli hlásené prípady ovariálneho hyperstimulačného syndrómu (OHSS) spojeného s užívaním triptorelínu v kombinácii s gonadotropínmi.

Odpoveď vaječníkov na liečbu kombináciou triptorelínu a gonadotropínu sa môže pri rovnakých dávkach líšiť od jednej pacientky k druhej a v určitých prípadoch od jedného cyklu k druhému u tej istej pacientky.
U pacientok s poruchou funkcie obličiek alebo pečene má triptorelín priemerný terminálny polčas 7 – 8 hodín v porovnaní s 3 – 5 hodinami u zdravých jedincov. Napriek tejto predĺženej expozícii sa neočakáva jeho prítomnosť v obehu v čase prenosu embrya.
V prípade nadmernej odpovede vaječníkov sa odporúča prerušiť stimulačný cyklus ukončením podávania injekcií gonadotropínu.

Pediatrická populácia

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

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

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

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

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

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

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

Idiopatická intrakraniálna hypertenzia
U pediatrických pacientov liečených triptorelínom bola hlásená idiopatická intrakraniálna hypertenzia (pseudotumor cerebri). Pacienti majú byť upozornení na prejavy a symptómy idiopatickej intrakraniálnej hypertenzie, vrátane závažnej alebo opakujúcej sa bolesti hlavy, porúch videnia a tinitu. Ak sa vyskytne idiopatická intrakraniálna hypertenzia, je potrebné zvážiť ukončenie liečby triptorelínom.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

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

Dojčenie
Triptorelín sa nemá podávať počas dojčenia.

Fertilita
Treba vylúčiť graviditu skôr ako sa začne liečba plodnosti triptorelínom. Ak sa triptorelín použije v takejto situácii, neexistujú preň žiadne klinické dôkazy, ktoré by naznačovali kauzálnu súvislosť medzi triptorelínom a akýmikoľvek následnými abnormalitami vývoja oocytov alebo gravidity alebo výsledku gravidity.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neboli vykonané žiadne štúdie na účinky ovplyvňujúce schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje však môže byť narušená. Pacient môže pociťovať závrat, ospalosť a poruchy videnia ako možné nežiaduce účinky liečby alebo ako vyplývajúce zo základného ochorenia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Všeobecná znášanlivosť u mužov (pozri časť 4.4)

Vzhľadom k tomu, že pacienti trpiaci lokálne pokročilým alebo metastatickým, hormonálne závislým typom rakoviny prostaty, sú vo všeobecnosti starí a majú ďalšie sprievodné ochorenia, často vyskytujúce sa vo vyššom veku, viac ako 90 % pacientov zahrnutých do klinických skúšaní hlásilo nežiadúce udalosti, a často je ťažké posúdiť kauzálnosť. Ako sa pozorovalo pri iných liečbach analógmi GnRH alebo po chirurgickej kastrácii, najčastejšie pozorované nežiaduce udalosti spojené s liečbou triptorelínom v klinických skúšaniach boli spôsobené jeho očakávanými farmakologickými účinkami. Tieto účinky zahŕňali stratu libida a návaly tepla.

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

Boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky, ktoré sa považujú prinajmenšom za pravdepodobne súvisiace s liečbou triptorelínom. Je známe, že väčšina z týchto udalostí je spojených s biochemickou alebo chirurgickou kastráciou. Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov je klasifikovaná nasledovne: veľmi časté (> 1/10); časté (> 1/100 až < 1/10); menej časté (> 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (> 1/10 000 až < 1/1 000) (tabuľka 1).

Tabuľka 1 Tabuľka nežiaducich účinkov u mužov

Trieda orgánových systémov	**Nežiaduce účinky**				
	Veľmi časté ≥ 1/10	**Časté ≥ 1/100 až < 1/10**	**Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100**	**Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000**	**Neznáme**
Infekcie a nákazy				Nazofaryngitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému			Trombocytóza		Anémia
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť		Anafylaktická reakcia	Anafylaktický šok
Poruchy metabolizmu a výživy			Anorexia Diabetes mellitus Dna Hyperlipidémia Zvýšená chuť do jedla		
Psychické poruchy	Zníženie libida	Strata libida Depresia* Zmeny nálady*	Nespavosť Podráždenosť	Stav zmätenosti Znížená aktivita Euforická nálada	Úzkosť

Trieda orgánových systémov	**Nežiaduce účinky**				
	Veľmi časté ≥ 1/10	**Časté ≥ 1/100 až < 1/10**	**Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100**	**Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000**	**Neznáme**
Poruchy nervového systému	Parestézia v dolných končatinách	Závrat Bolesť hlavy	Parestézia	Porucha pamäti	
Poruchy ucha a labyrintu			Tinitus Vertigo		
Poruchy endokrinného systému					Pituitárna apoplexia **
Poruchy oka			Zhoršenie videnia	Abnormálny pocit v oku Poruchy videnia	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Palpitácie		Predĺženie intervalu QT* (pozri časti 4.4 a 4.5)
Poruchy ciev	Návaly tepla	Hypertenzia		Hypotenzia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Dyspnoe Epistaxa	Ortopnoe	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Sucho v ústach Nauzea	Bolesť brucha Zápcha Hnačka Vracanie	Abdominálna distenzia Dysgeúzia Flatulencia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Hyperhidróza		Akné Alopécia Erytém Pruritus Vyrážka Žihľavka	Pľuzgier Purpura	Angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta	Muskuloskeletálna bolesť Bolesť v končatinách	Artralgia Bolesť kostí Svalový kŕč Svalová slabosť Myalgia	Stuhnutosť kĺbov Opuch kĺbov Muskuloskeletálna stuhnutosť Osteoartritída	
Poruchy obličiek a močových ciest			Noktúria Retencia moču		Inkontinencia moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Erektilná dysfunkcia (vrátane zlyhania ejakulácie, poruchy ejakulácie)	Bolesť v panvovej časti	Gynekomastia Bolesť prsníkov Testikulárna atrofia Testikulárna bolesť		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Reakcia v mieste vpichu (vrátane erytému, zápalu a bolesti) Edém	Letargia Periférny edém Bolesť Rigor Somnolencia	Bolesť na hrudi Dysstázia Choroba podobná chrípke Pyrexia	Malátnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie telesnej hmotnosti	Zvýšenie hodnôt alanínamino-transferázy	Zvýšenie hodnôt alkalickej fosfatázy v krvi	

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky				
	Veľmi časté ≥ 1/10	**Časté ≥ 1/100 až < 1/10**	**Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100**	**Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000**	**Neznáme**
			Zvýšenie hodnôt aspartátamino-transferázy Zvýšený hodnôt kreatinínu v krvi Zvýšenie tlaku krvi Zvýšená hodnota urey v krvi Zvýšenie hodnôt gamaglutamyltans-ferázy Zníženie telesnej hmotnosti		

* Táto frekvencia je založená na frekvenciách skupinového účinku spoločného pre všetky analógy GnRH.
** Hlásené po počiatočnom podaní u pacientov s adenómom hypofýzy.

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

Objavili sa izolované prípady exacerbácie príznakov ochorenia, a to buď uretrálna obštrukcia alebo kompresia miechy metastázami. Preto pacienti s metastatickými léziami na stavcoch a/alebo s obštrukciou horných alebo dolných močových ciest majú byť dôkladne sledovaní počas prvých niekoľkých týždňov terapie (pozri časť 4.4).Používanie GnRH agonistov na liečbu rakoviny prostaty môže byť spojené so zvýšeným úbytkom kostnej hmoty a môže viesť ku osteoporóze a zvyšuje riziko zlomenín. Toto môže tiež viesť k nesprávnej diagnóze kostných metastáz.

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

Všeobecná znášanlivosť u žien (pozri časť 4.4)
najčastejšie pozorované nežiaduce udalosti (predpokladá sa u 10 % žien a viac) ako bolesť hlavy, pokles libida, poruchy spánku, zmeny nálad, dyspareunia, dysmenorea, krvácanie z genitálií, hyperstimulačný ovariálny syndróm, hypertrofia ovárií, bolesť v oblasti panvy, bolesť brucha, vulvovaginálna suchosť, hyperhidróza, návaly horúčavy a asténia.

Boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky, ktoré sa prinajmenšom považujú za pravdepodobne súvisiace s liečbou triptorelínom. Je známe, že väčšina z nich sa vzťahuje na biochemickú alebo chirurgickú kastráciu. Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov je klasifikovaná nasledovne: veľmi časté (> 1/10); časté (> 1/100 až <1/10); menej časté (> 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (> 1/10 000 až < 1/1 000) (tabuľka 2).

Tabuľka 2 Tabuľka nežiaducich účinkov u žien

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky			
	Veľmi časté ≥ 1/10	**Časté ≥ 1/100 až < 1/10**	**Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100**	**Neznáme**
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť		Anafylaktický šok

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky			
	Veľmi časté ≥ 1/10	**Časté ≥ 1/100 až < 1/10**	**Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100**	**Neznáme**
Poruchy metabolizmu a výživy			Znížená chuť do jedla Retencia tekutín	
Psychické poruchy	Poruchy spánku (vrátane nespavosti) Porucha nálady Znížené libido	Depresia* Nervozita	Afektívna labilita Úzkosť Depresia** Dezorientácia	Stav zmätenosti
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závrat	Dysgeúzia Hypestézia Synkopa Zhoršenie pamäti Porucha pozornosti Parestézia Tremor	Kŕče****
Poruchy oka			Suché oko Zhoršené videnie	Poruchy videnia
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	
Poruchy endokrinného systému				Pituitárna apoplexia***
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Palpitácie	
Poruchy ciev	Návaly horúčavy			Hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Dyspnoe Epistaxa	
Poruchy gastrointenstinálneho traktu		Nauzea Abdominálna bolesť Abdominálny diskomfort	Abdominálna distenzia Sucho v ústach Flatulencia Vred v ústach Vracanie	Hnačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Akné Hyperhidróza Seborea		Alopécia Suchá koža Hirzutizmus Onychoklázia Pruritus Vyrážka	Angioedém Žihľavka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Artralgia Svalové kŕče Bolesť v končatinách	Bolesť chrbta Myalgia	Svalová slabosť
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Ochorenie prsníkov Dyspareunia Ovariálny hyperstimulačný syndróm Hypertrofia ovárií Bolesť v panvovej oblasti Vulvovaginálna suchosť Krvácanie z genitálií (vrátane vaginálneho krvácania,	Bolesť na prsiach	Koitálne krvácanie Cystokéla Poruchy menštruácie (vrátane dysmenorey, metrorágie a menorágie) Cysta vaječníka Vaginálny výtok	Amenorea

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky			
	Veľmi časté ≥ 1/10	**Časté ≥ 1/100 až < 1/10**	**Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100**	**Neznáme**
	krvácania z prerušenia liečby)			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Reakcia v mieste vpichu (vrátane bolesti, opuchu, erytému a zápalu) Periférny edém		Pyrexia Malátnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie telesnej hmotnosti	Zníženie telesnej hmotnosti	Zvýšenie hodnôt alkalickej fosfatázy v krvi Zvýšenie krvného tlaku

* *Dlhodobé použitie. Táto frekvencia je založená na frekvenciách skupinového účinku spoločného pre všetky analógy GnRH*

** *Krátkodobé použitie. Táto frekvencia je založená na frekvenciách skupinového účinku spoločného pre všetky analógy GnRH*

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

**** *Počas sledovania po uvedení lieku na trh u pacientov dostávajúcich analógy GnRH vrátane triptorelínu boli hlásené kŕče.*

Na začiatku liečby sa môžu príznaky endometriózy vrátane panvovej bolesti, dysmenorey veľmi často zhoršiť (≥ 10 %) počas počiatočného prechodného zvýšenia plazmatických hladín estradiolu. Tieto príznaky sú prechodné a zvyčajne po týždni alebo dvoch vymiznú.
Genitálne krvácanie vrátane menorágie, metrorágie sa môže objaviť v mesiaci nasledujúcom po prvej injekcii.

Pri liečbe neplodnosti, môže kombinácia s gonadotropínmi spôsobiť ovariálny hyperstimulačný syndróm. Môžeme pozorovať ovariálnu hypertrofiu, panvovú bolesť a/alebo abdominálnu bolesť.

Všeobecná znášanlivosť u detí (pozri časť 4.4)

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

Tabuľka 3 Tabuľka nežiaducich účinkov v pediatrickej populácii

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky			trh
	Veľmi časté ≥ 1/10	**Časté ≥ 1/100 až < 1/10**	**Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100**	**Neznáme**
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť		Anafylaktický šok
Poruchy metabolizmu a výživy			Obezita	
Psychické poruchy			Zmeny nálady	Afektívna labilita Depresia Nervozita
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy		Idiopatická intrakraniálna hypertenzia (pseudotumor cerebri) (pozri časť 4.4)

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky			trh
	Veľmi časté ≥ 1/10	**Časté ≥ 1/100 až < 1/10**	**Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100**	**Neznáme**
				Kŕče*
Poruchy oka			Zhoršenie videnia	Porucha videnia
Poruchy ciev		Návaly horúčavy		Hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Epistaxa	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Bolesť brucha	Vracanie Zápcha Nauzea	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Akné	Pruritus Vyrážka Žihľavka	Angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Bolesť krku	Myalgia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Vaginálne krvácanie (vrátane vaginálnej hemorágie, krvácania z prerušenia liečby, maternicovej hemorágie, vaginálneho výtoku, vaginálneho krvácania vrátane špinenia)		Bolesť na prsiach	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Reakcia v mieste vpichu injekcie (vrátane bolesti, erytému a zápalu v mieste vpichu)	Malátnosť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie telesnej hmotnosti		Zvýšenie hodnôt prolaktínu v krvi Zvýšenie tlaku krvi

* *Počas sledovania po uvedení lieku na trh u pacientov dostávajúcich analógy GnRH vrátane triptorelínu boli hlásené kŕče*

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

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

Boli hlásené menej časté, na tlak citlivé infiltrácie v mieste vpichu po podkožnej injekcii iných produktov obsahujúcich triptorelín.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania je indikovaná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormóny a príbuzné liečivá. Analógy hormónu uvoľňujúceho gonadotropín.
ATC kód: L02AE04

Mechanizmus účinku
Triptorelín je syntetický dekapeptidový analóg prirodzeného hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH).

Štúdie vykonané u ľudí a u zvierat ukázali, že po iniciálnej stimulácii prolongované podávanie triptorelínu inhibuje sekréciu gonadotropínov s následnou supresiou testikulárnych a ovariálnych funkcií.
Iné štúdie na zvieratách preukázali ďalší mechanizmus účinku: priamy účinok na gonády znížením senzitivity periférnych receptorov na GnRH.

Rakovina prostaty
Podanie triptorelínu môže na začiatku zvýšiť krvné hladiny LH a FSH a následne zvýšiť hladiny testosterónu. Pokračovanie liečby zníži LH a FSH na koncentrácie, ktoré majú za následok kastračnú hladinu steroidov v priebehu 2-3 týždňov na dobu podávania lieku.
Sprievodné a prechodné zvýšenie kyslej fosfatázy sa pozoruje na začiatku liečby.
Liečba môže zlepšiť somatické a klinické príznaky rakoviny prostaty.

U pacientov s lokálne pokročilou rakovinou prostaty, viacero randomizovaných dlhodobých klinických štúdií poskytlo dôkaz o prínose androgénovej deprivačnej terapie (ADT) v kombinácii s rádioterapiou (RT) v porovnaní s rádioterapiou samotnou. (RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico at al., JAMA, 2008).

V randomizovanej klinickej štúdii fázy III (EORTC 22961) s 970 pacientmi s lokálne pokročilou rakovinou prostaty (hlavne T2c-T4 a u niektorých pacientov s T1C až T2B s patologickým ochorením regionálnych lymfatických uzlín), sa skúmalo, či rádioterapia spojená s krátkodobou deprivačnou androgénovou terapiou (6 mesiacov, n = 483) nebola horšia (bola „non-inferiórna") v porovnaní s rádioterapiou spojenou s dlhodobou deprivačnou androgénovou terapiou (3 roky, n = 487). Triptorelín sa podával 62,2 % a iné analógy GnRH 37,8 % pacientov. Štúdia nebola rozdelená podľa typu analógu.

Celková mortalita v skupine "krátkodobej hormonálnej liečby" bola 19 % a v skupine "dlhodobej hormonálnej liečby" bola 15,2 % za obdobie 5 rokov, s relatívnym rizikom 1,42 (horný jednostranný 95,71% CI = 1,79; alebo obojstranný 95,71% CI = [1,09; 1,85], p = 0,65 pre non-inferioritu a p = 0,0082 pre post-hoc test rozdielov medzi skupinami liečby). 5-ročná mortalita špecificky súvisiaca s karcinómom prostaty bola v skupine s „krátkodobou hormonálnou liečbou" 4,78 % a v skupine s „dlhodobou hormonálnou liečbou" 3,2 % , s relatívnym rizikom 1,71 (95% CI = [1,14 až 2,57], p = 0,002).

Celková kvalita života (meraná s použitím QLQ-C30) sa v oboch skupinách významne nelíšila (p = 0,37.)

Dôkazy pre indikáciu vysokorizikového lokalizovaného karcinómu prostaty sú založené na publikovaných štúdiách rádioterapie v kombinácii s analógmi GnRH. Analyzované boli klinické údaje

z piatich publikovaných štúdií (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 a D'Amico a kol., JAMA, 2008), všetky preukazujúce prínos kombinácie analógu GnRH s rádioterapiou. Jasná diferenciácia príslušných sledovaných populácií na indikácie lokálne pokročilého karcinómu prostaty a vysoko rizikového lokalizovaného karcinómu prostaty nebola v publikovaných štúdiách možná.

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

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

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

Fibromyómy maternice
Uskutočnené štúdie ukázali pravidelnú a významnú redukciu veľkosti maternicových fibromyómov. Táto redukcia je najvýraznejšia počas tretieho mesiaca liečby.
Po prvom mesiaci liečby triptorelín rýchlo indukuje amenoreu u väčšiny pacientok a znižuje príznaky obvykle spojené s maternicovými fibromyómami. Rieši aj anémiu vyplývajúcu z menorey a/alebo metroragie.

Ženská infertilita
Prolongovaná liečba triptorelínom inhibuje sekréciu gonadotropínov (FSH a LH). Liečba tak zaistí supresiu vrcholu sekrécie endogénneho LH, umožňujúcu zvýšenú kvalitu folikulogenézy a zlepšenie folikulárnych funkcií.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U mužov:
Po podaní intramuskulárnej injekcie s predĺženým uvoľňovaním nastáva iniciálna fáza uvoľňovania aktívnej substancie, nasledovaná ďalšou fázou pravidelného uvoľňovania (C_{max} = 0,32 ± 0,12 ng/ml), zaisťujúce priemerné, ustálené uvoľňovanie triptorelínu 46,6 ± 7,1 µg/deň. Mikročastice suspenzie majú biologickú dostupnosť približne 53% za mesiac.

U žien:
Po podaní vnútrosvalovej injekcie je dosiahnutá maximálna hladina triptorelínu v krvi 2 až 6 hodín po injekcii, najvyššia dosiahnutá hodnota je 11 ng/ml. Nie je zaznamenaný žiadny nárast produktu po 6 injekciách mesačne. Minimálna hladina v krvi sa pohybuje medzi 0,1 a 0,2 ng/ml. Stupeň akým sa absorbuje nepretržite uvoľňovaný liek je približne 50%.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách na zvieratách sa pri triptorelíne nepreukázala žiadna špecifická toxicita. Pozorované účinky súviseli s farmakologickými vlastnosťami liečiva na endokrinný systém. K úplnej resorpcii lieku dochádza počas 40 – 45 dní.

Triptorelín nie je mutagénny *in vitro* ani *in vivo*. U myší sa nepreukázal žiadny onkogénny účinok triptorelínu v dávkach do 6 000 µg/kg po 18 mesiacoch liečby. 23-mesačná štúdia karcinogenity na potkanoch preukázala takmer 100 % výskyt benígnych nádorov hypofýzy pri každej dávke, čo viedlo k predčasnej smrti. Častým účinkom spojeným s liečbou analógom GnRH je zvýšený výskyt nádorov hypofýzy u potkanov. Klinický význam tohto nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok:
polyglaktín
manitol
sodná soľ karmelózy
polysorbát 80

Rozpúšťadlo:
manitol
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok v injekčnej liekovke (sklo typ I) a sklenená ampulka (sklo typ I) s disperzným prostredím na injekčnú suspenziu.

Balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku a 1 ampulku s 1 injekčnou striekačkou, 2 ihlami, papierovú škatuľku a písomnú informáciu pre používateľa.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

Keďže liek je suspenzia, injekcia sa má podať okamžite po rekonštitúcii, aby sa zabránilo vyzrážaniu. Len na jednorazové použitie. Použité ihly, akákoľvek nepoužitá suspenzia alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paríž
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0194/00-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. mája 2000
Dátum predĺženia registrácie: 27. apríla 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2026