

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DIPHERELINE 0,1 mg

prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje triptorelini acetat ekvivalentní triptorelinum 0,1 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Prášek: bílý až téměř bílý lyofilizát

Rozpouštědlo: čirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ženská infertilita.

Vedení ovariální stimulace ve spojení s gonadotropiny (hMG, hCG, FSH) pro *in vitro* fertilizaci a embryonální transfer (IVF/ET) a jiné techniky asistovaného početí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Krátký protokol:

Jedna lahvička Diphereline 0,1 mg má být podána subkutánní injekcí každý den od 2. dne cyklu (souběžně s iniciací ovariální stimulace) do dne přede dnem stanoveným k podání hCG, to znamená v průměru 10-12 dní na jeden pokus.

Dlouhý protokol:

Od 2. dne cyklu se podává 1 lahvička Diphereline 0,1 mg subkutánně. Po snížení citlivosti hypofýzy ($E_2 < 50$ pg/ml, to znamená zhruba 15. den po začátku léčby) se zahájí stimulace gonadotropiny a pokračuje se souběžně s Dipherelinem 0,1 mg do dne přede dnem stanoveným k podání hCG.

Pacientky s poruchou funkce ledvin nebo jater

U pacientek 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 střídat.

Návod k rekonstituci léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na GnRH, jeho analoga nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz též bod 4.8). Přípravek nesmí být podán v těhotenství a v době kojení. Ujistěte se, že pacientka není těhotná před zahájením léčby.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití agonistů GnRH může způsobit snížení kostní minerální denzity. Zvláštní pozornosti je třeba u pacientek 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).

Předtím, než se předepíše triptorelin, má být potvrzeno, že pacientka není těhotná.

Vzácně může léčba agonisty GnRH odhalit přítomnost předtím nezjištěného pituitárního adenomu z gonadotropních buněk. Tyto pacientky mohou mít pituitární apoplexii, charakterizovanou náhlou bolestí hlavy, poruchou zraku a oftalmoplegií.

U pacientek léčených agonisty GnRH, jako např. triptorelin, je zvýšené riziko rozvoje deprese, která může být i závažná. Pacientky mají být s ohledem na toto riziko informovány a v případě výskytu depresivních symptomů léčeni odpovídajícím způsobem.

Pacientky se známou depresí mají být během terapie pozorně sledovány.

Použití agonistů GnRH pravděpodobně způsobuje redukci 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.

V současnosti dostupná data naznačují, že u většiny žen dojde po skončení léčby k vyrovnání kostní ztráty.

Nejsou k dispozici žádné specifické údaje pro pacientky 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 pacientek 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 zvážet další opatření k zamezení ztráty kostní minerální denzity.

Ženská infertilita

Před předepsáním triptorelinu 0,1 mg má být potvrzeno, že pacientka není těhotná.

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 podáním triptorelinu v kombinaci s gonadotropiny.

Diphereline 0,1 mg obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Triptorelin se nemá během těhotenství používat, protože souběžné podávání 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 používat nehormonální metody kontracepce do návratu menses.

Před použitím triptorelinu k léčbě fertilizace je třeba vyloučit graviditu. Je-li triptorelin použit v tomto vymezení, není žádný klinický důkaz pro naznačování kauzálního spojení mezi triptorelinem a jakoukoli následnou abnormalitou vývoje oocytu nebo těhotenstvím nebo výsledkem.

Kojení

Triptorelin se nemá používat během kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly prováděny žádné studie na účinky ovlivňující schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů. Avšak vzhledem k farmakologickému profilu triptorelinu je pravděpodobné, že nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na pacientovu schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Zkušenosti z klinických studií

Dospělá populace zahrnutá do klinických studií a léčená triptorelinem s bezprostředním uvolněním zahrnovala okolo 1000 žen, které podstoupily protokoly In Vitro Fertilizace. Byly zahrnuty také další detailní bezpečnostní zkušenosti získané během klinických studií prováděných s 1měsíční a 3měsíční formou triptorelinu u žen.

Souhrnná analýza bezpečnosti hlášená během klinických studií zahrnovala farmakologickou třídu nežádoucích reakcí jako je výsledek hypogonadotropního hypogonadismu nebo příležitostně počáteční hypofyzárně-gonadální stimulace.

Frekvence těchto nežádoucích reakcí je klasifikována následovně:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $<1/1000$), velmi vzácné ($<1/10000$).

Všeobecná tolerance u žen

<i>Třídy orgánových systémů</i>	Velmi časté	Časté	Méně časté	<i>Další post-marketingové nežádoucí účinky Frekvence není známo</i>
<i>Srdeční poruchy</i>			Palpitace	
<i>Poruchy oka</i>			Suchost očí Zhoršení zraku	Poruchy zraku
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>			Vertigo	
<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</i>	Astenie	Reakce v místě injekce (zahrnující		Pyrexie Malátnost

<i>Třídy orgánových systémů</i>	Velmi časté	Časté	Méně časté	<i>Další post-marketingové nežádoucí účinky Frekvence není známo</i>
<i>aplikace</i>		erytém, zánět a bolest) Periferní edém		
<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	
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Snížené libido Změny nálady Poruchy spánku (zahrnující nespavost)	Deprese* Nervozita	Afektivní labilita Úzkost Deprese** Dezorientace	Stav zmatenosti
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	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
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>			Dyspnoe Epistaxe	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Akné Hyperhidróza Seborea		Alopecie Suchá kůže Hirsutismus Onychoklaze Pruritus Vyrážka	Angioneurotický edém Kopřivka
<i>Cévní poruchy</i>	Návaly horka			Hypertenze

* Dlouhodobá léčba

** Krátkodobá léčba

Velmi časté na začátku léčby: při použití v léčbě infertility může vést kombinace s gonadotropiny k ovariálnímu hyperstimulačnímu syndromu. Může být pozorována ovariální hypertrofie, dyspnoe, pánevní a/nebo abdominální bolest (viz bod 4.4).

Velmi časté na začátku léčby triptorelinem 1měsíční nebo 3měsíční formou: genitální hemoragie včetně menorigie nebo metroragie se mohou objevit během měsíce po první injekci.

Velmi časté během léčby triptorelinem 1měsíční nebo 3měsíční formou: tyto nežádoucí reakce ukazovaly obecný vzorec hypoestrogenních příhod spojených s hypofyzárně-ovariální blokádou jako je porucha spánku, bolest hlavy, změněná nálada, vulvovaginální suchost a dyspareunie, snížené libido.

Časté během léčby triptorelinem 1měsíční formou: bolest prsů, svalové spasmy, artralgie, nárůst tělesné hmotnosti, nauzea, abdominální bolest / nepohoda, astenie. Při dlouhodobém použití byly hlášeny deprese a změny nálady.

Méně často byly u jiných přípravků s obsahem triptorelinu po podkožní 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 na adresu:

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

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné nežádoucí reakce jako následek předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Triptorelin je syntetický deka-peptidový 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 ovariálních funkcí.

Ženská infertilita:

Prolongovaná léčba triptorelinem inhibuje sekreci gonadotropinů (FSH a LH). Léčba tak snižuje počet zrušených cyklů, chrání před předčasným peakem LH, vede k zisku většího počtu folikulů, umožňuje zvýšenou kvalitu folikulogeneze a následně zvyšuje počet těhotenství na 1 cyklus.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých dospělých dobrovolníků:

Po subkutánní injekci je resorpce 0,1 mg triptorelinu rychlá ($t_{\max} = 0,63 \pm 0,26$ hod.) s peakem plazmatické koncentrace ($C_{\max} = 1,85 \pm 0,23$ ng/ml). Eliminace je dosažena s biologickým poločasem $7,6 \pm 1,6$ hod. po 3 – 4 hodinách distribuční fáze.

Celková plazmatická clearance: 161 ± 28 ml/min.

Distribuční objem: 1562 ± 158 ml/kg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Látka nevykázala žádnou specifickou toxicitu v toxikologických studiích na zvířatech. Pozorované účinky byly spojeny s farmakologickými vlastnostmi látky na endokrinní systém.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

Mannitol.

Rozpouštědlo:

Chlorid sodný, voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po rozpuštění:

Chemická a fyzikální stabilita po otevření a následném rozpuštění před použitím byla prokázána na dobu 24 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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek: lahvička z čirého skla, zátka z halogenbutylové pryže, Al pertle.

Rozpouštědlo: ampule z čirého skla.

Plastikový přířez, krabička.

Balení obsahuje 7 lahviček s lyofilizátem a 7 ampulí s rozpouštědlem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

K rozpuštění prášku použijte přiložené rozpouštědlo. Protřepejte do úplného rozpuštění a ihned aplikujte.

Po použití odložte použité lahvičky, ampule a stříkačky do kontejneru na ostrý odpad. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma, Boulogne Billancourt, Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

56/182/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2.5.2001

Datum posledního prodloužení registrace: 22.7.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

18.8.2015