

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU (SPC)

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DIPHERELINE 0,1 mg

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 lahvička obsahuje:

Léčivá látka:

Triptorelinum 0,1 mg

ve formě Triptorelini acetat 0,1045 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekční suspenze s rozpouštědlem

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 by měla být podána subkutánní injekcí každý den od 2. dne cyklu (souběžně s iniciací ovariální stimulace) do dne přede dnem stanovaným 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 stanovaným k podání hCG.

4.3. Kontraindikace

Přecitlivělosti na GnRH, jeho analoga nebo na kteroukoli ze složek přípravku (viz 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 zvláštní opatření pro použití

Použití agonistů GnRH může způsobit snížení kostní minerální denzity. Zvláštní pozornosti je třeba u pacientů s dalšími rizikovými faktory pro osteoporózu (např. chronický abusus alkoholu, kouření, dlouhodobá terapie léčivými přípravky, které snižují kostní minerální denzitu, např. antikonvulziva nebo kortikoidy, rodinná anamnéza osteoporózy, malnutrice).

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

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

Byly hlášeny změny nálady, včetně deprese. Pacienti se známou depresí by měli být během terapie pozorně sledováni.

Použití agonistů GnRH pravděpodobně způsobuje redukci kostní minerální denzity v průměru o 1 % za měsíc během 6-měsíčního léčebného období. Každé snížení kostní minerální denzity o 10 % je spojeno se zhruba dvojnásobným 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 pacienty se stanovenou osteoporózou nebo s rizikovými faktory osteoporózy (např. chronický abusus alkoholu, kouření, dlouhodobá terapie léčivými přípravky, které snižují kostní minerální denzitu, např. antikonvulziva nebo kortikoidy, rodinná anamnéza osteoporózy, malnutrice, např. anorexia nervosa). Protože redukce kostní minerální denzity je pravděpodobně u těchto pacientů více škodlivá, léčba triptorelinem by měla být zvážena individuálně a měla by být zahájena po velmi pečlivém zvážení jen tehdy, pokud výhody léčby převažují nad rizikem. Měla by se zvážit další opatření k zamezení ztráty kostní minerální denzity.

Ženská infertilita

Před předepsáním triptorelinu 0,1 mg by mělo 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 užitím triptorelinu v kombinaci s gonadotropiny.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

4.6. Těhotenství a kojení

Těhotenství

Triptorelin by se neměl během těhotenství používat, protože souběžné užívání agonistů GnRH je spojeno s teoretickým rizikem potratu nebo fetální abnormality. Před léčbou by se měly potenciálně fertillní ženy pečlivě vyšetřit k vyloučení těhotenství. Během léčby se měly použít 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 oocyty nebo těhotenstvím nebo výsledkem.

Laktace

Triptorelin by se neměl 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 1-měsíční a 3-měsíční 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 ($\geq 1/100$, $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$, $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), velmi vzácné ($<1/10000$).

Všeobecná tolerance u dospělých

Velmi časté: mírné až závažné návaly horka a hyperhidróza, která obvykle nevyžaduje přerušování léčby.

Všeobecná tolerance u žen

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 oddíl 4.4).

Velmi časté na začátku léčby triptorelinem 1-měsíční nebo 3-měsíční formou: genitální hemorrhagie včetně menorrhagie nebo metrorrhagie se mohou objevit během měsíce po první injekci.

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

Časté během léčby triptorelinem 1-měsíční formou: bolest ňader, svalové spasmy, artralgie, nárůst hmotnosti, nauzea, abdominální bolest / nepohoda, astenie.

Lokální tolerance

Velmi vzácné: bolest, zarudnutí a zánět v místě injekce.

Post-marketingová informace

Během postmarketingového sledování byly hlášeny další nežádoucí účinky u žen léčených pro IVF. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle třídy orgánových systémů a podle frekvence hlášených příhod sestupně:

Poruchy kůže a podkožní tkáň: reakce přecitlivělosti včetně pruritu, kopřivky, vyrážky, angioneurotického edému (s odkazem na oddíl Kontraindikace).

Poruchy nervového systému: bolest hlavy

Poruchy oka: epizody rozmazaného vidění nebo zrakové poruchy

4.9. Předávkování

Nebyly hlášeny žádné nežádoucí reakce jako následek předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Indikační skupina: Hormon. Analog 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 uváděny.

6.3. Doba použitelnosti

2 roky

Po rozpuštění: fyz.-chem. stabilita prokázána na 24 hodin při teplotě 25°C, z mikrobiologického hlediska použit okamžitě.

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Lyofilizát: lahvička z čírého skla, zátka z halogenbutylové pryže, Al pertle.

Rozpouštědlo: ampule z čírého skla.

Plastikový přířez, krabička.

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

6.6. Návod k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci

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. Veškeré zbytky léku by měly být znehodnoceny.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma, Boulogne Billancourt, Francie

8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO

56/182/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

2.5.2001

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 1. 2012