

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 0,1 mg triptorelinu (jako triptorelin-acetát).

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

Dávkování

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 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.

Porucha 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 střídát.

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.

Těhotenství a období kojení. Před zahájením léčby je třeba se ujistit, že pacientka není těhotná.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzácně může léčba agonisty GnRH odkryt 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.

U analogů GnRH byly hlášeny křeče, zejména u žen. Někteří z těchto pacientů měli rizikové faktory pro záchvaty křečí (jako je anamnéza epilepsie, intrakraniálních nádorů nebo současné užívání léků, o nichž je známo, že představují riziko záchvatových reakcí). Křeče byly hlášeny také u pacientů bez těchto rizikových faktorů.

Ženská infertilita

Před předepsáním přípravku má být potvrzeno, že pacientka není těhotná.

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

Nejsou k dispozici žádné specifické údaje pro 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.

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.

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

Opatření pro použití

Indukovaná ovulace má být monitorována pod přísným lékařským dohledem s přísnými a pravidelnými biologickými a klinickými kontrolami: plazmatický estradiol a ultrasonografie (viz bod 4.8).

Pokud je reakce vaječnicků nadměrná, doporučuje se přerušit stimulační cyklus přerušáním injekcí gonadotropinu.

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Kojení

Triptorelin se nesmí používat v období kojení.

Fertilita

Před použitím triptorelinu k léčbě fertilizace je třeba vyloučit těhotenství. 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.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly prováděny žádné studie na účinky ovlivňující schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů. Avšak pokud pacientka pocítí závrať, somnolenci a poruchy zraku jako možné nežádoucí účinky léčby nebo jako následek základního onemocnění, schopnost řídit a obsluhovat stroje může být narušena.

4.8 Nežádoucí účinky

Zkušenosti z klinických studií

Dospělá populace zahrnutá do klinických studií a léčená triptorelinem s bezprostředním uvolněním zahrnovala okolo 1 000 žen, které podstoupily protokoly *in vitro* fertilizace (IVF). 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 ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Všeobecná tolerance u žen

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky související s léčbou			Další post-marketingové nežádoucí účinky
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Frekvence není známo
<i>Srdeční poruchy</i>			Palpitace	
<i>Poruchy oka</i>			Suchost očí Zhoršení zraku	Poruchy zraku
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>			Vertigo	
<i>Endokrinní poruchy</i>				Pituitární apoplexie***

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky související s léčbou			Další post-marketingové nežádoucí účinky
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Frekvence není známo
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		Bolest břicha Břišní diskomfort Nauzea	Abdominální distenze Sucho v ústech Flatulence Ulcerace v ústech Zvracení	Průjem
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Astenie	Reakce v místě injekce (zahrnující erytém, zánět, otok a bolest) Periferní edém		Pyrexie Malátnost
<i>Poruchy imunitního systému</i>		Hypersenzitivita		Anafylaktický šok
<i>Vyšetření</i>		Zvýšení tělesné hmotnosti	Snížení tělesné hmotnosti	Zvýšení AP Zvýšený krevní tlak
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>			Snížená chuť k jídlu Retence tekutin	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>		Artralgie Svalové spasmy Bolest končetin	Bolest zad Myalgie	Svalová slabost
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolest hlavy	Závrať	Dysgeuzie Hypestezie Synkopa Poruchy paměti Poruchy pozornosti Parestezie Tremor	Křeče****
<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	Bolest prsů	Koitalní krvácení Cystokéla Poruchy menstruace (zahrnující dysmenoreu, metroragii a menoragii) Ovariální cysta Vaginální výtok	Amenorea

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky související s léčbou			Další post-marketingové nežádoucí účinky
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Frekvence není známo
	Vulvovaginální suchost			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dyspnoe Epistaxe	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Akné Hyperhidróza Seborea		Alopecie Suchá kůže Hirsutismus Onychoklaze Pruritus Vyrážka	Angioneurotický edém Kopřivka
Cévní poruchy	Návaly horka			Hypertenze

* Dlouhodobá léčba

** Krátkodobá léčba

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

**** Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny křeče u pacientů léčených GnRH analogy včetně triptorelinu.

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 menoragie nebo metroragie se mohou objevit během měsíce po první injekci.

Velmi časté během léčby triptorelinem 1měsíční nebo 3měsíční formou: tyto nežádoucí účinky ukazovaly obecný vzorec hypoestrogenních příhod spojených s hypofyzárně-ovariální bloádou 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-nejadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Jestliže se objeví předávkování, je indikována symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

Mannitol.

Rozpouštědlo:

Chlorid sodný, voda pro 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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek: injekční lahvička z čirého skla, zátka z halogenbutylové pryže, hliníkový uzávěr.

Rozpouštědlo: ampule z čirého skla.

Plastikový přířez, krabička.

Balení obsahuje 7 injekčních 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 injekční lahvičky, ampule a injekční stříkačky do nádoby na ostrý odpad.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma, 70 rue Balard, 75015 Paříž, Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

12. 9. 2025