

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Diphereline 0,1 mg
prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje triptorelín acetát ekvivaletný 0,1 mg triptorelínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ženská infertilita v doplnkovej liečbe v kombinácii s gonadotropínmi (hMG, FSH, hCG) na vyvolanie ovulácie s cieľom *in vitro* fertilizácie a prenosu embryí (IVFET) a iných techník asistovanej reprodukcie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Krátkodobý protokol:

Subkutánnou injekciou každý deň od 2. dňa cyklu sa má podať jedna injekčná liekovka lieku Diphereline 0,1 mg (súbežne s iniciáciou ovariálnej stimulácie) do dňa pred dňom stanoveným na podanie hCG, to znamená v priemere 10-12 dní na jeden pokus.

Dlhodobý protokol:

Od 2. dňa cyklu sa podáva 1 injekčná liekovka lieku Diphereline 0,1 mg subkutánne. Po znížení citlivosti hypofýzy ($E_2 < 50$ pg/ml, to znamená zhruba v 15. deň od začiatku liečby) sa začne stimulácia gonadotropínmi a pokračuje sa súbežne s liekom Diphereline 0,1 mg do dňa pred dňom stanoveným k podaniu hCG.

Pediatrická populácia

Použitie lieku Diphereline 0,1 mg sa netýka pediatrickej populácie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na GnRH, jeho analógy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Gravidita a obdobie dojčenia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zriedkavo môže liečba analógmi GnRH odhaliť prítomnosť dovtedy nezisteného adenómu hypofýzy z gonadotropínových buniek. U týchto pacientok sa môže prejaviť ako hypofyzárna mrtvica charakterizovaná náhlou bolesťou hlavy, vracaním, zhoršením zraku a oftalmoplégiou.

U pacientok podstupujúcich liečbu analógmi GnRH ako je triptorelín, existuje zvýšené riziko výskytu depresie (ktorá môže byť závažná). Ak sa tieto príznaky objavujú, pacientky majú byť informované a primerane liečené. Pacientky so známou depresiou majú byť prísne pozorované počas liečby.

Používanie analógov GnRH môže spôsobiť zníženie denzity minerálov kostnej hmoty v priemere o 1% za každý mesiac počas obdobia šiestich mesiacov liečby. Každé zníženie denzity minerálov kostnej hmoty o 10 % je spojené s dvakrát až trikrát väčším rizikom zlomenín.

U väčšiny žien, v súčasnosti dostupné údaje naznačujú, že regenerácia stratenej kostnej hmoty sa objavuje po skončení liečby. Nie sú k dispozícii žiadne špecifické dáta pre pacientky s diagnostikovanou osteoporózou alebo s rizikovými faktormi osteoporózy (napr. chronický príjem alkoholu, fajčiarky, dlhodobá terapia liekmi znižujúcimi kostnú minerálovú denzitu, napr. antikonvulzíva alebo kortikoidy, osteoporóza v rodinnej anamnéze, podvýživa, napr. anorexia). Vzhľadom k tomu, že zníženie denzity minerálov kostnej hmoty môže byť viac škodlivé u týchto pacientok, liečba triptorelínom sa má veľmi starostlivo a individuálne zvážiť a začať iba v prípade, že prínos liečby preváži riziko. Majú sa zvážiť ďalšie opatrenia s cieľom zabrániť strate denzity minerálov kostnej hmoty.

Predtým ako sa predpíše triptorelín, overte, že pacientka nie je gravidná. Nábor folikulov indukovaný podaním GnRH analógov a gonadotropínov sa môže u menšej časti predisponovaných pacientok zvýšiť, obzvlášť pri polycystickom ovariálnom syndróme.

Tak ako u iných analógov GnRH, bol hlásený ovariálny hyperstimulačný syndróm spojený s užívaním gonadotropínov v kombinácii s triptorelínom.

Odpoveď vaječníkov na liečbu kombináciou triptorelín-gonadotropín sa môže líšiť pri rovnakých dávkach u jednotlivých pacientok a v niektorých prípadoch aj pri jednotlivých cykloch u rovnakej pacientky.

Opatrenia pri používaní

Indukovaná ovulácia sa má sledovať pod prísny lekársky dohľadom s prísny a pravidelnými biologickými a klinickými kontrolami: plazmatický estradiol, ultrasonografia (pozri časť 4.8).

Ak je odpoveď vaječníkov nadmerná, odporúča sa prerušiť stimulačný cyklus ukončením podávania injekcií gonadotropínu.

U pacientok s poruchou funkcie obličiek alebo pečene má triptorelín priemerný terminálny polčas 7-8 hodín v porovnaní s 3 až 5 hodinami u zdravých jedincov. Napriek tejto predĺženej expozícii sa neočakáva, že triptorelín bude prítomný v obehu v čase prenosu embrya.

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

Opatrnosť je potrebná pri aplikácii triptorelínu s inými liekmi ovplyvňujúcimi sekréciu gonadotropínov z hypofýzy a odporúča sa kontrolovať hladinu hormónov u pacientky.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Triptorelín sa nemá používať počas gravidity, pretože súbežné podávanie analógov GnRH je spojené s možným rizikom potratu alebo abnormality plodu. Potenciálne plodné ženy je potrebné pred liečbou dôkladne vyšetriť, aby sa vylúčila gravidita. Počas liečby sa majú používať nehormonálne metódy antikoncepcie až kým sa neobnoví menštruácia.

Dojčenie

Triptorelín sa nemá podávať v období dojčenia.

Fertilita

Pred začatím liečby neplodnosti triptorelínom je potrebné vylúčiť graviditu. Nie sú k dispozícii žiadne klinické dôkazy naznačujúce príčinnú spojitosť medzi triptorelínom a abnormalitami v rozvoji oocytov alebo abnormalitami gravidity alebo jej výsledkom.

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. Pacientka 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.

Dospelá populácia zahrnutá do klinických skúšaní a liečená triptorelínom zahŕňovala okolo 1000 žien, ktoré podstúpili protokoly ivf. Počas klinických skúšaní vykonaných s 1 mesačnou alebo 3 mesačnou formou triptorelínu u žien sa získali ďalšie bezpečnostné skúsenosti, ktoré boli tiež zahrnuté.

Súhrnná analýza bezpečnosti hlásená počas klinických skúšaní zahŕňala farmakologickú triedu nežiaducich účinkov ako je výsledok hypogonadotropného hypogonadizmu alebo počiatkovej hypofyzárno-gonadotropnej stimulácie.

Všeobecná tolerancia u žien (pozri časť 4.4)

V dôsledku zníženej hladiny estrogénov sú najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti (predpokladá sa u 10 % žien alebo viac): bolesť hlavy, znížené libido, poruchy spánku, zmeny nálady, dyspareunia, dysmenorea, genitálna hemorágia, ovariálny hyperstimulačný syndróm, hypertrofia ovárií, bolesť v panvovej oblasti, bolesť brucha, vulvovaginálna suchosť, hyperhidróza, návaly horúčavy a asténia. Boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky pozorované pri liekových formách s okamžitým alebo predĺženým uvoľňovaním, ktoré sa prinajmenšom považujú za pravdepodobne súvisiace s liečbou triptorelínom.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Klasifikácia frekvencií nežiaducich účinkov: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky			Neznáme
	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100 - < 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Palpitácie	
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	
Poruchy endokrinného systému				***Pituitárna apoplexia
Poruchy oka			Suché oko Zhoršené videnie	Poruchy videnia
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Abdominálna bolesť Abdominálny diskomfort Nauzea	Abdominálna distenzia Sucho v ústach Flatulencia Vred v ústach Vracanie	Hnačka

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Reakcia v mieste vpichu (vrátane bolesti, opuchu, erytému a zápalu) Periférny edém		Malátnosť Pyrexia
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita		Anafylaktický šok
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie hmotnosti	Zníženie hmotnosti	Zvýšenie ALP v krvi Zvýšenie krvného tlaku
Poruchy metabolizmu a výživy			Znížená chuť do jedla Retencia tekutín	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Artralgia Svalové kŕče Bolesť v končatinách	Bolesť chrbta Myalgia	Svalová slabosť
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závrat	Dysgeúzia Hypestézia Synkopa Zhoršenie pamäte Porucha pozornosti Parestézia Tremor	
Psychické poruchy	Poruchy spánku (vrátane nespavosti) Porucha nálady Znížené libido	Depresia* Nervozita	Afektívna labilita Úzkosť Depresia** Dezorientácia	Stav zmätenosti
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, krvácania z prerušenia liečby)	Bolesť na prsiach	Koitálne krvácanie Cystokéla Poruchy menštruácie (vrátane dysmenorey, metrorágie and menorágie) Cysta vaječníka Vaginálny výtok	Amenorea
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Dyspnoe Epistaxa	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Akné Hyperhidróza Seborea		Alopécia Suchá koža Hirzutizmus Onychoklázia Pruritus Vyrážka	Angioedém Urtikária
Poruchy ciev	Návaly horúčavy			Hypertenzia

* Dlhodobé použitie. Táto frekvencia je založená na frekvencii účinku spoločného pre celú skupinu analógov GnRH.

** Krátkodobé použitie. Táto frekvencia je založená na frekvencii účinku spoločného pre celú skupinu analógov GnRH.

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

Pri liečbe neplodnosti, môže kombinácia s gonadotropínmi spôsobiť ovariálny hyperstimulačný syndróm. Môže sa objaviť ovariálna hypertrofia, panvová bolesť a/alebo abdominálna bolesť.

Menej často boli po subkutánnej injekcii u iných liekov obsahujúcich triptorelín hlásené infiltrácie citlivé na tlak v mieste vpichu injekcie.

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: Endokrinná liečba. Analógy hormónu uvoľňujúceho gonadotropín.
ATC kód: L02AE04

Mechanizmus účinku

Triptorelín je syntetický decapeptidový analóg prirodzeného hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH). Štúdie uskutočnené u ľudí a u zvierat ukázali, že po iniciálnej stimulácii inhibuje prolongované podávanie triptorelínu sekréciu gonadotropínov s následnou supresiou testikulárnych a ovariálnych funkcií.

Prolongovaná liečba triptorelínom inhibuje sekréciu gonadotropínov (FSH a LH). Liečba tak zaisťuje supresiu vrcholu sekrécie interkurentného endogénneho LH umožňujúcu zvýšenú kvalitu folikulogenézy, zvýšenie kvality folikulov a ako následok lepší pomer gravidity na 1 cyklus.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých dospelých dobrovoľníkov:

Po subkutánnej injekcii je absorpcia 0,1 mg triptorelínu rýchla ($T_{max} = 0,63 \pm 0,26$ hod.) s vrcholom sekrécie plazmatickej koncentrácie ($C_{max} = 1,85 \pm 0,23$ ng/ml). Eliminácia je dosiahnutá s biologickým polčasom $7,6 \pm 1,6$ hod. po 3 – 4 hodinách distribučnej fázy.

Celkový plazmatický klírens: 161 ± 28 ml/min.

Distribučný objem: 1562 ± 158 ml/kg.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Triptorelín nevykazoval žiadnu špecifickú toxicitu v toxikologických štúdiách na zvieratách. Pozorované účinky boli spojené s farmakologickými vlastnosťami triptorelínu na endokrinný systém.

Triptorelín nie je mutagénny *in vitro* ani *in vivo*. U myší sa nepreukázal žiadny onkogénny účinok triptorelínu v dávke do 6 000 µg/kg po 18 mesiacoch liečby. V 23-mesačnej štúdiu karcinogenity na potkanoch sa preukázal 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 na injekciu

manitol

Rozpúšťadlo na injekčný roztok

chlorid sodný
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

24 mesiacov

Čas použiteľnosti po nariadení:

Fyzikálno-chemická stabilita pre rekonštituovaný roztok bola preukázaná na 24 hodín pri teplote 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok použiť okamžite.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok na injekciu v injekčnej liekovke a sklenená ampulka s rozpúšťadlom na injekčný roztok.

Balenie obsahuje 7 injekčných liekoviek s práškom na injekciu a 7 sklenených ampuliek s rozpúšťadlom na injekčný roztok.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Preneste rozpúšťadlo zo sklenenej ampulky do injekčnej liekovky s práškom. Premiešajte potrasením do úplného rozpustenia a ihneď aplikujte.

Po použití odložte použité injekčné liekovky, sklenené ampulky a injekčné striekačky do kontajnera na ostrý odpad. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
Boulogne Billancourt
92100 Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0193/00-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. mája 2000

Dátum predĺženia registrácie: 6. júna 2007

10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE

03/2024