

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

DIPHERELINE 0,1 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 viala vsebuje 0,1 mg triptorelina v obliki triptorelinijevega acetata.

Pomožna snov z znanim učinkom: natrijev klorid

1 ampula vsebuje 9 mg/1 ml natrijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek je bele do rahlo rumene barve. Vehikel je bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Ženska neplodnost.

Dopolnilno zdravljenje ženske neplodnosti v kombinaciji z gonadotropini (hMG, FSH, hCG) za indukcijo ovulacije v postopku izventelesne oploditve (*in vitro* fertilizacije) in prenosa zarodka (I.V.F.E.T.).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Ženska neplodnost: v kombinaciji z gonadotropini.

Kratek protokol:

Ena subkutana injekcija dnevno (hkrati s pričetkom ovarijske stimulacije) od 2. dneva menstrualnega ciklusa dalje do dneva pred načrtovano indukcijo, to pomeni povprečno 10 do 12 dni na vsak poskus.

Dolg protokol:

Ena subkutana injekcija dnevno od 2. dneva menstrualnega ciklusa. Ob desenzibilizaciji hipofize ($E_2 < 50$ pg/ml, npr. približno okoli 15. dneva po začetku zdravljenja) se začne s stimulacijo z gonadotropini in nadaljuje sočasno z zdravilom DIPHERELINE 0,1 mg vse do enega dneva pred načrtovanim dnem dajanja hCG.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, gonadotropin sproščajoči hormon (GnRH), njegove analoge ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V redkih primerih se lahko pri zdravljenju z agonisti GnRH pokaže predhodno prikrita prisotnost adenoma hipofiznih gonadotropnih celic. Pri takšnih bolnicah se lahko pojavijo znaki hipofizne apopleksije, za katero so značilni nenaden glavobol, bruhanje, okvara vida in paraliza očesnih mišic.

Pri bolnicah, ki se zdravijo z agonisti GnRH, kot je triptorelin, obstaja povečano tveganje za pojav depresije, ki je lahko huda. Bolnice je o tem treba ustrezno poučiti in jih, če se pojavijo simptomi, primerno zdraviti. Bolnike z znano depresijo je treba med zdravljenjem skrbno spremljati.

Pri analogih GnRH so poročali o konvulzijah, zlasti pri ženskah. Nekateri od teh bolnikov so imeli dejavnike tveganja za epileptične napade, kot so epilepsija v anamnezi, intrakranialni tumorji ali sočasno zdravljenje z zdravili, za katera je znano, da predstavljajo tveganje za nastanek napadov. O konvulzijah so poročali tudi pri bolnikih brez takšnih dejavnikov tveganja.

Ženska neplodnost

Opozorilo:

Pred predpisovanjem zdravila DIPHERELINE 0,1 mg je treba potrditi, da bolnica ni noseča.

Uporaba agonistov GnRH je lahko povezana z zmanjšanjem mineralne gostote kosti, ki se lahko med šestmesečnim obdobjem zdravljenja v povprečju zmanjša za 1 % na mesec. Z vsakim 10-odstotnim zmanjšanjem mineralne gostote kosti se tveganje za zlome kosti poveča za približno dva- do trikrat.

Specifičnih podatkov pri bolnicah s potrjeno osteoporozo ali z dejavniki tveganja za razvoj osteoporoze, kot so kronična zloraba alkohola, kajenje, dolgotrajno zdravljenje z zdravili, ki zmanjšujejo mineralno gostoto kosti (npr. antikonvulzivi ali kortikosteroidi), družinska anamneza osteoporoze ali podhranjenost (npr. nervozna anoreksija), ni. Ker je pri teh bolnicah nadaljnje zmanjšanje mineralne gostote kosti lahko povezano s hujšimi škodljivimi posledicami, je treba upravičenost zdravljenja skrbno presoditi pri vsaki bolnici posebej. Zdravljenje se sme uvesti le, če koristi zdravljenja s triptorelinom nedvomno prevladajo nad tveganji. Razmisliti je treba o dodatnih ukrepih za preprečitev izgube mineralne gostote kosti.

Obnova foliklov, ki jo inducujemo z uporabo analogov GnRH in gonadotropinov, se lahko pri nekaterih dovzetnih bolnicah, predvsem bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov, izrazito poveča.

Odgovor jajčnikov na kombinacijo triptorelina in gonadotropinov se pri istih odmerkih lahko razlikuje od bolnice do bolnice, v določenih primerih pa tudi od enega cikla do drugega pri isti bolnici.

Previdnostni ukrepi:

Potreben je skrben zdravniški nadzor nad inducirano ovulacijo z natančnimi in rednimi biološkimi in kliničnimi kontrolami: plazemski estrogen na tešče in ultrazvočne kontrole (glejte poglavje 4.8).

Pri uporabi triptorelina v kombinaciji z gonadotropini so poročali o pojavu sindroma hiperstimulacije jajčnikov, ki se pojavi tudi pri uporabi drugih analogov GnRH. Če je odgovor jajčnikov prekomeren, je cikel stimulacije priporočljivo prekiniti, in sicer tako, da se preneha z uporabo gonadotropina.

Dolgotrajna uporaba analogov GnRH lahko povzroči izgubo kostnine, kar je dejavnik tveganja za pojav osteoporoze. Med kratkotrajnim zdravljenjem z zdravilom DIPHERELINE 0,1 mg teh učinkov niso opazili.

Srednja vrednost končnega razpolovnega časa triptorelina pri bolnicah z okvaro ledvic ali jeter znaša od 7 do 8 ur, pri zdravih osebah pa od 3 do 5 ur. Kljub tej podaljšani izpostavljenosti pa se ne pričakuje, da bo triptorelin v času prenosa zarodka prisoten v obtoku.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Če se triptorelin uporablja skupaj z zdravili, ki vplivajo na izločanje gonadotropinov iz hipofize, je potrebna previdnost. V tem primeru je priporočljivo spremljati bolnično hormonsko stanje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Trenutno se analogi GnRH v kombinaciji z gonadotropini uporabljajo za indukcijo ovulacije in s tem spodbudijo zanositev. Nosečnost zato ni indikacija za uporabo tega zdravila.

Med nosečnostjo se triptorelina ne sme uporabljati, saj je uporaba agonistov GnRH med nosečnostjo povezana s teoretičnim tveganjem za splav ali nepravilnosti pri plodu (glejte poglavje 4.3). Pri ženskah v rodni dobi je treba pred uvedbo zdravljenja zanesljivo izključiti nosečnost. Bolnice v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati nehormonsko obliko kontracepcije.

Dojenje

Med dojenjem se triptorelina ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Pred uvedbo zdravljenja neplodnosti s triptorelinom je treba izključiti nosečnost. Če se triptorelin uporablja za zdravljenje neplodnosti, ni kliničnih dokazov, ki bi kazali na vzročno povezavo med uporabo triptorelina in pojavom kakršnihkoli kasnejših nepravilnosti pri razvoju oocita. Prav tako ni kliničnih dokazov, ki bi kazali kakršenkoli vpliv triptorelina na kasnejši potek ali izid nosečnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev je lahko ovirana, če se pri bolniku pojavijo omotica, zaspanost in motnje vida. To so lahko neželeni učinki zdravljenja ali pa posledica osnovne bolezni.

4.8 Neželeni učinki

Podatki iz kliničnih preskušanj

Skupina odraslih, ki so se v kliničnih preskušanjih zdravili s triptorelinom v odmerku 0,1 mg, je vključevala 127 bolnikov z rakom prostate, ki so zdravilo prejeli dnevno 3 mesece, in približno 1.000 žensk, ki so bile vključene v procese izven telesne oploditve. Vključeni so tudi dodatni podatki o varnosti zdravila, ki so jih pridobili pri moških in ženskah v kliničnih študijah s triptorelinom z enomesečnim in trimesečnim podaljšanim sproščanjem.

Celotna analiza podatkov o varnosti je poleg podatkov, pridobljenih v kliničnih preskušanjih, zajela tudi podatke o neželenih farmakoloških učinkih zdravil iz te skupine, ki so posledica hipogonadotropnega hipogonadizma ali občasno začetne stimulacije osi hipofiza-jajčnik.

Splošno prenašanje pri ženskah (glejte poglavje 4.4)

Najpogostejši neželeni učinki, ki so posledica zmanjšanja vrednosti estrogenov in se lahko pojavijo pri 10 % bolnic ali več, so: glavobol, zmanjšanje libida, motnje spanja, spremembe razpoloženja, motnje dojk, disparevnija, genitalne krvavitve, sindrom hiperstimulacije jajčnikov, hipertrofija jajčnikov, pelvična bolečina, suhost vulve in nožnice, akne, čezmerno znojenje, seboreja, vročinski oblivi in astenija.

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, ki bi vsaj lahko bili povezani z uporabo triptorelina. Za večino teh neželenih učinkov je znano, da so povezani z biokemično ali s kirurško kastracijo.

Pogostnost neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: *zelo pogosti* ($\geq 1/10$), *pogosti* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in *občasni* ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$).

Organski sistem	Neželeni učinki, povezani z zdravljenjem			Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali med spremljanjem zdravila po začetku trženja
	<i>Zelo pogosti</i> $\geq 1/10$	<i>Pogosti</i> $\geq 1/100$ do $< 1/10$	<i>Občasni</i> $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$	<i>Neznana pogostnost</i>
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost		anafilaktični šok
Bolezni endokrinega sistema				hipofizna apopleksija***
Presnovne in prehranske motnje			zmanjšanje apetita, zastajanje tekočine	
Psihiatrične motnje	zmanjšanje libida, motnje razpoloženja, motnje spanja (vključno z nespečnostjo)	depresija*, živčnost	čustvena labilnost, tesnoba, depresija**, dezorientiranost	zmedenost
Bolezni živčevja	glavobol	omotica	paragevzija, hipestezija, sinkopa, motnje spomina, motnje pozornosti, parestezija, tremor	konvulzije****
Očesne bolezni			suhe oči, okvara vida	motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavlava	
Srčne bolezni			palpitacije	
Žilne bolezni	vročinski oblivi			hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja, epistaksa	
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu, neugodje v trebuhu, navzea	distenzija trebuha, suha usta, flatulenca, razjede v ustni votlini, bruhanje	driska
Bolezni kože in podkožja	akne, čezmerno znojenje, seboreja		alopecija, suha koža, hirzutizem, lomljenje nohtov, srbenje, izpuščaj	angionevrotični edem, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečina v sklepih, mišični krči, bolečina v okončinah	bolečina v hrbtu, bolečine v mišicah	mišična oslabeledost

Organski sistem	Neželeni učinki, povezani z zdravljenjem			Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali med spremljanjem zdravila po začetku trženja
	<i>Zelo pogosti</i> ≥ 1/10	<i>Pogosti</i> ≥1/100 do <1/10	<i>Občasni</i> ≥1/1.000 do <1/100	<i>Neznana pogostnost</i>
Motnje reprodukcije in dojk	motnje dojk, disparevnija, krvavitev iz spolovila (vključno z vaginalno krvavitvijo in odtegnitveno krvavitvijo), sindrom hiperstimulacije jajčnikov, hipertrofija jajčnikov, pelvična bolečina, suhost vulve in nožnice	bolečina v dojkah	krvavitev pri spolnem odnosu, cistokela, menstrualne motnje (vključno z dismenorejo, metroragijo in menoragijo), cista jajčnika, izcedek iz nožnice	amenoreja
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	reakcija na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklino, rdečino in vnetjem), periferni edem		splošno slabo počutje, zvišanje telesne temperature
Preiskave		povečanje telesne mase	zmanjšanje telesne mase	zvišanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi, zvišanje krvnega tlaka

* *Dolgotrajna uporaba.* Pogostnost neželenega učinka je določena na osnovi pogostnosti tega neželenega učinka pri vseh agonistih GnRH.

** *Kratkotrajna uporaba.* Pogostnost neželenega učinka je določena na osnovi pogostnosti tega neželenega učinka pri vseh agonistih GnRH.

***Poročali so po začetnem dajanju pri bolnikih z adenomom hipofize.

**** Med spremljanjem zdravila po začetku trženja so pri bolnikih, ki so prejeli analoge GnRH, vključno s triptorelinom, poročali o konvulzijah.

Na začetku zdravljenja se lahko med začetnim prehodnim zvišanjem vrednosti estradiola v plazmi poslabšajo simptomi endometrioze, vključno s pelvično bolečino in dismenorejo. Ti simptomi, ki so zelo pogosti (≥ 10 %), so prehodni in običajno izzvenijo v tednu ali dveh.

V mesecu po prvem injiciranju zdravila se lahko pojavi genitalna krvavitev, vključno z menoragijo in metroragijo.

Pri uporabi zdravila za zdravljenje neplodnosti v kombinaciji z gonadotropini se lahko pojavi sindrom hiperstimulacije jajčnikov, ki ga lahko spremlja hipertrofija jajčnikov ter pelvična in/ali abdominalna bolečina.

Lokalno prenašanje 0,1-mg formulacije

Zelo redki: rdečina, bolečina, vnetje na mestu injiciranja

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (8) 2000 500
Faks: +386 (8) 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analogi gonadotropin sproščajočih hormonov, oznaka ATC: L02AE04

Mehanizem delovanja

Triptorelin je sintetični decapeptidni analog naravnih GnRH (gonadotropin sproščajočih hormonov). Študije, izvedene na ljudeh in živalih so pokazale, da pri dolgotrajni uporabi triptorelina po začetni stimulaciji pride do zavrtja sekrecije gonadotropinov in posledične supresije testikularne in ovarijske funkcije.

Druge študije na živalih pa kažejo na drugačen mehanizem delovanja, in sicer na neposredne učinke na spolne žleze z zmanjšanjem občutljivosti perifernih receptorjev za GnRH.

Farmakodinamični učinki

Ženska neplodnost:

Dolgotrajno zdravljenje s triptorelinom zavira sekrecijo gonadotropinov (FSH in LH). Zdravljenje zato zagotavlja supresijo vmesnega endogenega vrha LH, kar poveča kvaliteto folikulogeneze in večjo količino obnovljenih foliklov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravi odrasli prostovoljci:

Po subkutani injekciji je resorpcija triptorelina (0,1 mg) hitra ($t_{\max} = 0,63 \pm 0,26$ ure) z najvišjo plazemsko koncentracijo ($C_{\max}$) $1,85 \pm 0,23$ ng/ml.

Biološki razpolovni čas izločanja je $7,6 \pm 1,6$ ure, po 3- do 4-urni fazi porazdelitve.

Celokupni plazemski očistek znaša 161 ± 28 ml/min, volumen porazdelitve pa 1.562 ± 158 ml/kg.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti na živalih učinkovina ni povzročala nobene specifične toksičnosti. Učinki, ki so jih opazili, so bili povezani s farmakološkim delovanjem zdravila na endokrini sistem.

Triptorelin in vitro ali in vivo ne deluje mutageno. Pri miših niso opazili onkogenih učinkov triptorelina pri uporabi odmerkov do 6.000 mikrogramov/kg po 18 mesecih zdravljenja. 23-mesečna študija kancerogenosti pri podganah je pokazala skoraj 100-odstotno pojavnost benignih tumorjev hipofize pri vseh jakostih odmerka, kar je vodilo do prezgodnjih poginov. Večja pojavnost tumorjev

hipofize pri podganah je pogost učinek, povezan z zdravljenjem z agonisti GnRH. Klinični pomen tega ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

manitol (E421)

Vehikel:

natrijev klorid

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Niso znane.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Raztopino je treba uporabiti takoj po pripravi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala s praškom: steklo tipa I (Ph. Eur.). Volumen vial je 3 ml.

Ampula z vehiklom: steklo tipa I (Ph. Eur.). Volumen ampule je 2 ml.

Škatla vsebuje 7 vial s praškom in 7 ampul z 1 ml vehikla.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vehikel prenesite v vialo s praškom in stresajte, dokler se prašek popolnoma ne raztopi, nato raztopino takoj injicirajte.

Uporabljene injekcijske igle zavrzite v posodo za odstranjevanje ostrih predmetov. Zavrzite tudi vse ostanke zdravila.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

IPSEN PHARMA

65 Quai Georges Gorse

92100 Boulogne Billancourt

Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/02/00478/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27.05.2002

Datum zadnjega podaljšanja: 21.11.2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18.10.2024