

847-44

DIPHERELINE S.R. 3.75 mg
powder and solvent for suspension for injections (LM)
sustained release form

ДИФЕРЕЛИН S.R. 3.75 mg
прах и разтворител за инжекционна суспензия
(за мускулно приложение)
форма с удължено освобождаване

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	3097 / 08.10.08
Одобрено:	22 / 16.09.08

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DIPHERELINE S.R. 3.75 mg powder and solvent for suspension for injections
(I.M) 28-day sustained release form

ДИФЕРЕЛИН S.R. 3.75 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия
(за мускулно приложение), форма с удължено освобождаване за 28 дни.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

TRIPTORELIN като triptorelin acetate 3.75 mg

за една доза

ТРИПТОРЕЛИН като трипторелин ацетат..... 3.75 mg

за една доза

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционна суспензия (за мускулно приложение), с удължено освобождаване.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Рак на простатата

Лечение на локализиран рак на простатата в **напреднал стадий** или с метастази. Благоприятният ефект на лечението е по-изразен и по-чест, ако пациентът не е получавал преди това друго хормонално лечение.

Ранен пубертет (преди 8 години при момичетата и 10 години при момчетата)

Генитална и екстрагенитална ендометриоза (стадии от I до IV)

Лечението не трябва да се прилага за повече от 6 месеца (виж нежелани ефекти). Не се препоръчва предприемането на втори курс лечение с triptoreline или друг GnRH аналог.

Инфертилитет при жената

Допълнително лечение във връзка с приложението на гонадотропини (hMG, hCG, FSH) по време индукция на овулация с оглед на оплождане *in vitro* и имплантиране на ембриона.



Лечение на маточни миоми преди операция:

- свързани с анемия (хемоглобин под или равен на 8gr/dl),
- когато е необходимо намаляване на размера на миомите, за да се улесни или модифицира оперативния метод: ендоскопска операция, трансвагинална операция,
- удължеността на лечението е ограничена до 3 месеца.

4.2. Дозировка и начин на приложение

- Рак на простатата:

Възможни са две схеми:

- една подкожна инжекция с ДИФЕРЕЛИН 0.1 mg. дневно в продължение на 7 дни, след това една мускулна инжекция ДИФЕРЕЛИН S.R. 3.75 mg. в ден 8, повтаря се през 4 седмици,
- или от началото - една мускулна инжекция ДИФЕРЕЛИН S.R. 3.75 mg в ден 8, повтаря се през 4 седмици.

- Ранен пубертет:

Препоръчаната доза е мускулна инжекция като 50µg/kg на всеки 4 седмици или:

- при деца с телесно тегло над 20kg : една мускулна инжекция на всеки 4 седмици (28 дни)
- при деца с телесно тегло под 20kg,: полвин доза Dipherelin S.R , т.е прилага се полвината от обема на приготвената суспензия интрамускулно всеки 4 седмици (28 дни)

- Ендометриоза:

Прилагане само мускулно, след внимателно приготвяне на инжекцията, без загуба на течност (да се следват точно указанията, дадени в листовката, налична във всяка кутия).

Лечението трябва да започне през първите пет дни на менструалния цикъл.

Схема на инжектиране: една инжекция ДИФЕРЕЛИН S.R. 3.75mg , повтаряща се през 4 седмици.

Удълженост на лечението: това зависи от началната тежест на ендометриозата и от наблюдаваните промени в клиничните характеристики (функционални и анатомични) по време на лечението. По правило, ендометриозата трябва да се лекува в продължение на най-малко 4 месеца и най-много 6 месеца. Не се препоръчва да се предприема втори курс на лечение с трипторелин или с друг аналог на GnRH.

- Инфертилитет при жената

Обичайната схема отговаря на един флакон ДИФЕРЕЛИН S.R. 3.75 mg, приложен мускулно, на втория ден от цикъла. Комбинирането с гонадотропини се прави след десенситизиране на хипофизата (плазмени естрогени под 50 pg/ml), обикновено около 15 дни след инжектирането на ДИФЕРЕЛИН.

- **Лечение на маточни миоми преди операция:**



Прилагане само като мускулна инжекция!

Лечението трябва да се започне през първите пет дни от менструалния цикъл.

Схема на инжектиране: една инжекция, повтаряща се през 4 седмици.

Удължеността на лечението не трябва да надхвърля 3 месеца.

Внимание: Формата с удължено освобождаване трябва да се инжектира в строго съответствие с указанията, дадени в листовката. Всяко непълно инжектиране, водещо до загуба на обем на суспензията, по-голяма от обикновено оставащия в спринцовката, трябва да се съобщава на лекуващия лекар.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към GnRH и неговите аналози или към други съставки на лекарствения продукт (виж нежелани ефекти).

Този медикамент **НЕ ТРЯБВА НИКОГА** да се използва по време на бременост. Преди започване на лечението трябва да се потвърди, че пациентката не е бременна!

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

При възрастни пациенти удълженото използване на аналози на GnRH може да доведе до загуба на костно вещество и увеличаване на риска от остеопороза.

- Рак на простатата:

Предупреждения при започване на лечението:

Съобщава се, че клиничните симптоми (особено болката в костите) може да се влошат в началото на лечението, но тези случаи са изолирани и обикновено преходни.

Тези случаи оправдават внимателното лекарско наблюдение през първите няколко седмици от лечението, особено при пациенти с обструкция на пикочните пътища и тези с метастази в гръбначния стълб (виж "Нежелани ефекти").

Поради същата причина с особено внимание трябва да се започне лечението на пациенти със симптоми, подозрителни за компресия на гръбначния мозък.

Понякога може да се наблюдава преходно увеличение на киселата фосфатаза

Предпазни мерки при употреба:

- Може да бъде от полза да се проверяват периодично нивата на тестостерона в кръвта, тъй като те не трябва да надхвърлят 1 ng/ml
- Отговорът на лечението може да бъде оценен чрез сцинтиграфия на костите и/или КТ, а отговорът на простатата ще се оценява чрез ехография и/или КТ в допълнение към клиничния преглед и ректалното туширане

При жени



Този медикамент **НЕ ТРЯБВА НИКОГА** да се използва по време на бременост. Преди започване на лечението трябва да се потвърди, че пациентката не е бременна!

- **Инфертилитет при жената**

Предупреждения

Получаването на фоликули, индуцирани от инжектирането на трипторелин в комбинация с гонадотропини, може подчертано да се увеличи при някои предразположени пациентки и особено в случай на поликистозни яйчници. Овариалният отговор на комбинацията трипторелин – гонадотропин при една и съща доза може да се различава между отделните пациентки, а в някои случаи – от един цикъл до друг при една и съща пациентка.

Предпазни мерки при употреба:

Индуцираната овулация трябва да бъде подложена на строго медицинско наблюдение при стриктно и редовно контролиране на биологичните и клиничните показатели: бърза проба за оценка на естроген в плазмата и ехография (виж “Нежелани ефекти”).

Ако се получи прекомерен овариален отговор, препоръчва се да се прекрати цикъла на стимулиране чрез преустановяване на инжекциите с гонадотропин.

- **Ендометриоза:**

Предпазни мерки при употреба:

Редовното прилагане на един флакон ДИФЕРЕЛИН S.R. 3.75 mg на всеки 4 седмици може да доведе до трайна хипогонадотропна аменорея. Метрорагия, появяваща се в хода на лечението, с изключение на първия месец, е абнормна и трябва да предизвика измерване на плазмените нива на естрадиола. Ако това ниво е под 50pg/ml, трябва да се търси вероятна връзка с органично увреждане.

Овариалната функция се възстановява след преустановяване на лечението и овулация настъпва средно 58 дни след последната инжекция. Първата менструация се появява средно 70 дни след последната инжекция и поради това може да се наложи контрацепция.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са съобщени клинично значими взаимодействия с други лекарствени продукти.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

- изследвания върху животни не са показали каквито и да са тератогенни ефекти. Ето защо не се очакват малформации при човека предизвикани от този продукт, тъй като досега веществата, които са причинили малформации при хора, са



показали тератогенност при добре проведени проучвания върху два вида животни.

- досега при клиничните изпитвания употребата на аналози на GnRH при
- ограничен брой бременни жени не е причинила малформации или фетотоксичност.
- По време на постмаркетинговите наблюдения, малък брой бременни и по невнимание са приемали Triptorelin, при което няма съобщения за малформации и фетотоксичност, свързани с продукта,
- Тъй като броят на данните е ограничен, за избягване на риска от малформации и фетотоксичност, терапията се спира веднага, ако пациентката забременее.

Кърмене:

Тъй като няма налична информация относно преминаването на този лекарствен продукт в майчиното мляко, или възможните му ефекти върху кърмачетата, Triptorelin не трябва да се прилага по време на кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е релевантно

4.8 Нежелани реакции

Посочените по-долу нежелани реакции са оценени като резултат от обширен анализ на експериментални резултати от клинични изследвания върху лекарствената безопасност, включващи както нежеланите реакции за фармакологичния клас (резултат от хипогонадотропен хипогонадизъм), така също и случайно предизвикани ефекти свързани с първоначално стимулиране на хипофизата. Популацията наблюдавана в това изследване (около 3000 пациенти), включва главно мъже лекувани за рак на простатата, жени лекувани за гинекологични заболявания и деца лекувани за ранен пубертет.

Класификацията използвана за честотата (разпространението) на нежеланите реакции е както следва:

Много чести (> 1/10) >; чести (>1/100 до <1/10) >; не чести (>1/1000 до <1/100) > рядки (>1/10 000 до <1/1 000) > много рядки (< 1/10 000), вкл. Отделни съобщения>>

Общо при възрастни

Много чести- слабо до силно зачервяване и изпотяване, което обикновено не изисква прекъсване на терапията

При мъже:

-Много често в началото на лечението

Симптомите от страна на пикочните пътища, болката в костите, дължаща се на метастази и симптомите, свързани с компресия на гръбначния мозък от метастази в гръбначния стълб (болка в гърба, слабост, парастезия на долните крайници) може да се обострят, когато плазменият тестостерон се повиши преходно в началото на



лечението. Тези симптоми изчезват след една до две седмици. (виж “Предупреждения и предпазни мерки при употреба”)

-Често по време на лечението

Най- често съобщаваните нежелани ефекти (горещи вълни, намалено либидо и импотентност) са свързани с намаляването на нивата на плазмения тестостерон в резултат от фармакологичното действие на веществото и са подобни на тези, наблюдавани при другите аналози на GnRH.

При жени:

- Много често в началото на лечението

Симптомите на ендометриозата (болка в таза, дисменорея) може да се обострят, когато в началото плазмените нива на естрадиола се повишат преходно. Тези симптоми трябва да изчезнат след една до две седмици.

През месеца след първата инжекция може да се появи метрорагия.

Когато се използва за лечение на инфертилитет, комбинацията с гонадотропини може да доведе до овариална хиперстимулация. Може да се наблюдава хипертрофия на яйчниците, болки в таза и/или корема (виж Предпазни мерки при употреба).

– Много често по време на лечението

Най често съобщаваните ефекти, като горещи вълни, вагинална сухота, намалено либидо и диспареуния са свързани с блокирането на хипофизо-овариалната ос.

Локални реакции

-Често :преминаваща болка, зачервяване и възпаление на мястото на инжектиране

При деца:

Първоначалното стимулиране на яйчниците може да предизвика слабо кървене от гениталиите при момичета.

Възможни са алергични реакции и главоболие.

Информация за нежеланите реакции от постмаркетингови проучвания:

По време на постмаркетинговите проучвания, са съобщени много редки допълнителни нежелани ефекти. По- долу те са класифицирани в категории по органи и системи и в низходящ ред на честотата на докладваните случаи:

При възрастни:

1.Общи нарушения и ефекти на мястото на прилагане: алергични реакции включително едем на Квинке(виж. кожни увреждания и контраиндикации), температура, наддаване на тегло, неразположение, отоци, болка.

2.Нарушения на ендокринна система: гинекомастия

3.Психични нарушения: депресия, промяна на личността

4. Нарушения на нервната система : главоболие, замаяност, световъртеж, често свързан с гастроинтестинални симптоми, парестезия при мъжете

5.Нарушения на очите: епизоди на замъглено и ненормално виждане

6.Сърдечни и съдови-нарушения: хипертензия

7.Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: диспнея

8.Стомашно-чревни нарушения: диария, гадена, повръщане, коремна болка



9. *Нарушения на кожата и подкожната тъкан:* уртикария, обриви, ангиоедем, пруритус (сърбеж).

10. *Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:* болки в ставите и мускулите, мускулна слабост при мъже и при жени, епизодични болки в костите при мъже усилващи се по време на терапията, свързани с риска от остеопороза. Вж. също раздела “Специални предупреждения” и “Предпазни мерки при употреба”.

11. *Нарушения на възпроизводителната система и гърдата при жени,* продължителни менструални смущения като пост-терапевтична аменорея, менорагия, метрорагия. Вж. “Специални предупреждения” и “Предпазни мерки при употреба в частта за фибромиома на матката и ендометриоза”.

При деца:

Установени са следните редки нежелани ефекти:

Алергични реакции, включващи ангиоедем, уртикария, или обриви, надаване на тегло. Хипертензия, загуба на зрителна острота или замъглено виждане, главоболие, гастро-интестинален дискомфорт с коремна болка и повръщане, епистаксис, топли вълни, общо неразположение, астения, миалгия, емоционална лабилност, нервност.

4.9. Предозиране

Няма съобщени странични действия в резултат на предозиране

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

АНАЛОГ НА ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЙЗИНГ ХОРМОН
(L02AE: антинеопластично средство и имуномодулатор)

Трипторелинът е синтетичен декапептиден аналог на естествения GnRH (гонадотропин-рилийзинг хормон).

Изследванията, проведени при хора и животни, са показали, че след първоначално стимулиране, удълженото приложение на трипторелин инхибира гонадотропната секреция с последващо подтискане на тестикуларната и овариалната функция.

Допълнителни изследвания са показали друг механизъм на действие: преки ефекти върху гонадите чрез намаляване чувствителността на периферните рецептори към GnRH.

- Рак на простатата:

Ежедневното въвеждане на трипторелин може първоначално да увеличи кръвните нива на LH и FSH (flare up) и следователно може да увеличи първоначално нивата на тестостерона. Продължението на лечението намалява нивата на LH и FSH до



концентрации, водещи до кастрационни нива на стероидите до 2-3 седмици и докато се прилага продукта.

Едновременно и преходно увеличение на киселата фосфатаза може да се наблюдава в началото на лечението.

Лечението може да подобри функционалните и обективните симптоми.

- Ранен пубертет:

Инхибирането на хипофизната гонадотропна хиперактивност в двата пола се проявява с подтискане на секрецията на естрадиола и тестостерона, с понижаване на пика на LH и с подобряване на съотношението "Ръсгова възраст/ Костна възраст".

Първоначалното гонадно стимулиране може да предизвика слабо кървене от гениталиите, налагащо лечение с медроксипрогестерон или ципротерон ацетат.

- Ендометриоза:

Удълженото лечение с трипторелин подтиска секрецията на естрадиола и по този начин осигурява покой на ектопичната ендометриална тъкан.

- Инфертилитет при жената:

Удължено лечение с трипторелин инхибира гонадотропната секреция (FSH и LH). Поради това лечението осигурява подтискане на ендогенния пик на LH, като дава възможност за подобряване на качеството на фоликулогенезата, увеличаване на броя на фоликулите, които могат да се получат.

- Маточни миоми:

Проведените изследвания са показали регулярно и подчертано намаление на обема на някои маточни миоми. Това намаление е максимално по време на третия месец от лечението.

Лечението с трипторелин може да индуцира аменорея след първия месец от лечението при повечето пациентки. То може да коригира евентуална анемия, получена в резултат от менорагия и/или метрорагия

5.2. Фармакокинетични свойства

След мускулно инжектиране на формата с удължено освобождаване се наблюдава начална фаза на освобождаване на активното вещество, последвана от фаза на равномерно освобождаване, ($C_{max}=0.32\pm 0.12$ ng/ml.). В steady state освобождаването на Triptorilin е средно 46.6 ± 7.1 µg/дневно, със сумарна бионаличност за един месец 53%

5.3. Предклинични данни за безопасност

Съединението не е показало специфична токсичност при токсикологичните изследвания върху животни. Наблюдаваните ефекти са били свързани с фармакологичните свойства на веществото върху ендокринната система.

Резорбцията на праха се извършва до 40-45 дни.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Състав на праха

Състав на праха

D,L Лактид когликоolid, Манитол, Натриева кармелоза, Полисорбат 80

Състав на разтворителя

Манитол, Вода за инжекции.

6.2. Несъвместимости

Поради липса на изследвания за несъвместимост, този лекарствен продукт не трябва да се употребява съвместно с други лекарствени продукти.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Няма специални мерки за съхранение.

6.5. Естество и съдържание на опаковката

Прах във флакон (стъкло тип I) 3.75 mg Triptorilin , като Triptorilin acetate, 2 ml разтворител в ампула (стъкло) със спринцовка и 2 игли.

Кутия, съдържаща 1 флакон и 1 ампула с 1 спринцовка и 2 игли.

6.6. Указания за употреба / работа с лекарствения продукт

Непосредствено преди инжектирането, разтворителят се прехвърля във флакона, съдържащ праха за инжектиране. Разклаща се внимателно до получаването на хомогенна смес.

ПРОЧЕТЕТЕ ИНСТРУКЦИИТЕ ЗА УПОТРЕБА В ЛИСТОВКАТА!

ПОДГОТОВКА НА ПАЦИЕНТА

- Пациента трябва да бъде в легнало положение, кожата на хълбока да се дезинфекцира.

ПОДГОТОВКА ЗА ИНЖЕКТИРАНЕ (розова игла с диаметър 1,20mm)

- Наличието на мехурчета на повърхността на лиофилизата е нормално явление за този продукт.
- Счупете гърлото на ампулата (марката да сочи нагоре).
- Изтеглете цялото количество в спринцовката с помощта на розовата игла.
- Отстранете зелената капачка на флакона



- Прехвърлете разтворителя във флакона с праха. Изтеглете иглата над нивото на течността. Не изваждайте иглата от флакона.
- Разклатете без да обръщате флакона до получаването на хомогенна смес. Уверете се, че не са останали агломерати преди да изтеглите суспенсията (в случай, че са останали агломерати, продължете разклащането до пълно хомогенизиране на сместа).
- Изтеглете цялото количество суспенсия без да обръщате флакона.
- Отстранете розовата игла. Прикрепете зелената игла на върха на спринцовката (завъртете здраво). Само с едно натискане върху оцветената марка съединете иглата със спринцовката.
- Изтеглете въздуха от спринцовката.

ПОСТАВЯНЕ НА МУСКУЛНАТА ИНЖЕКЦИЯ (зелена игла с диаметър 0,80mm)

- Инжектирайте незабавно в мускул глутеус с зелената игла.

СЛЕД УПОТРЕБА

Непосредствено след инжектирането заключете защитния предпазител на иглата по един от следните начини:

- Избутайте защитния предпазител напред с една ръка за да покрие иглата и заключете предпазителя. През цялото време трябва да държите вашия пръст или палец зад острието на иглата.

ИЛИ

- Насочете надолу и натиснете защитния предпазител върху плоска повърхност(например масата), за да покрие иглата и заключете предпазителя.
- Веднаж зключена защитената игла е напълно безопасна. Проверете, че сте обезопасили напълно, чрез звукова , тактилна и визуална проверка.
- Само с натиск върху оцветената марка разчленете иглата от спринцовката.
- Поставете иглата в специализиран контейнер.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BEAUFOR IPSEN PHARMA
24, rue Erlanger
75016 PARIS
ФРАНЦИЯ

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА 20011173/03.12.2001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА 03.12.2001

ПОДНОВЯВАНЕ 29.12.2006

10. ДАТА НА РЕДАКТИРАНЕ НА ТЕКСТА Септември 2006

