

**ДИФЕРЕЛИН S.R. 11,25 mg**  
**прах и разтворител за инжекционна суспензия (I.M)**  
**(за мускулно приложение)**  
**форма с удължено освобождаване**

**DIPHERELINE S.R. 11,25 mg**  
**powder and solvent for suspension for injections (I.M)**  
**sustained release form**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**BEAUFOUR IPSEN INTERNATIONAL**

**СЕПТЕМВРИ 2007**

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ <u>Н553</u>	<u>25.03.09</u>
Одобрено: <u>31 / 10.02.09</u>	

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДИФЕРЕЛИН S.R. 11,25 mg прах и разтворител за инжекционна суспенсия (за мускулно приложение), форма с удължено освобождаване за 3 месеца

DIPHERELINE S.R. 11,25 mg powder and solvent for suspension for injections (I.M ) 3-month sustained release form

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

#### Лекарствено вещество

Трипторелин ..... 11,25mg\*

(Като трипторелин памоат)

Triptorelin ..... 11,25mg\*

\*Като се има предвид фармацевтичната форма, всеки флакон съдържа количество трипторелин памоат (triptorelin pamoate, отговарящо на 15 mg трипторелин).

Помощни вещества: за пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционна суспенсия (за мускулно приложение), форма с удължено освобождаване за три месеца.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

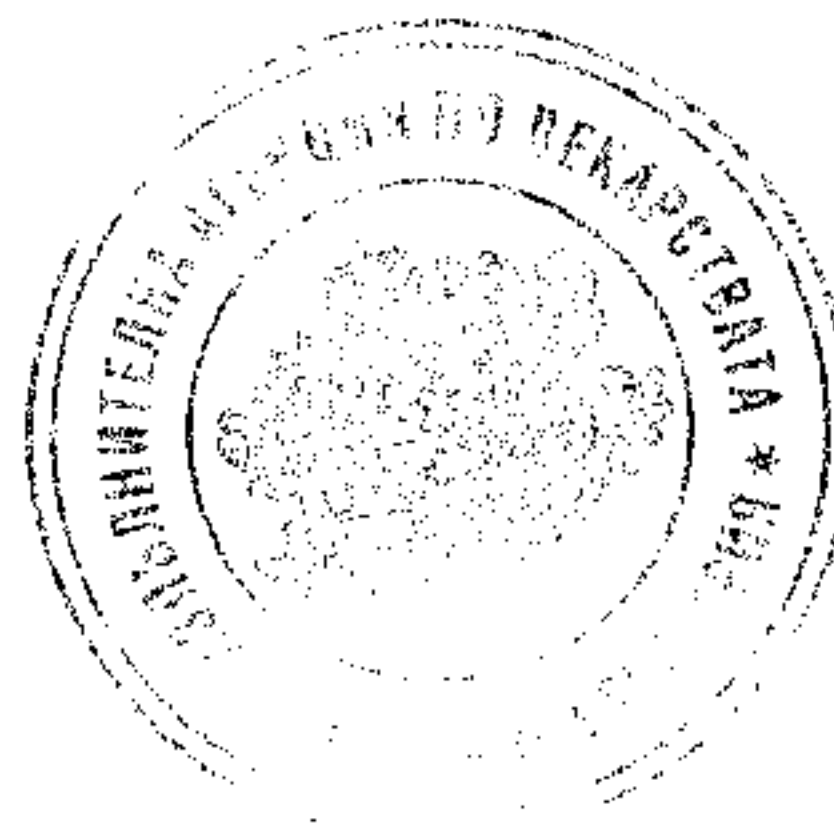
##### **Рак на простатата**

Лечение на рак на простатата в напреднал стадий или с метастази.

Благоприятният ефект на лечението е по-изразен и по-често, ако преди това пациентът не е получавал друго хормонално лечение.

##### **Генитална и екстрагенитална ендометриоза (I до IV степен )**

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



#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

##### **Рак на простатата:**

Една мускулна инжекция ДИФЕРЕЛИН S.R. 11,25mg, която се повтаря на всеки три месеца.

##### **Ендометриоза:**

Една мускулна инжекция ДИФЕРЕЛИН S.R. 11,25mg., която се повтаря на всеки три месеца  
Лечението трябва да започне през първите пет дни на менструалния цикъл.

Продължителността на лечението зависи: от началната степен 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 3 месеца и на най-много 6 месеца. Не се препоръчва да се предприема втори курс на лечение с трипторелин или с друг аналог на GnRH.

**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 суспенсията по-голяма от обикновено оставащия в спринцовката, трябва да се съобщава на лекуващия лекар.

#### 4.3. Противопоказания

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

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 противопоказания и специални предупреждения при употреба

##### 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. Това налага, обаче внимателно 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 реакции”).

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

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



### Предпазни мерки при употреба:

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

### **Рак на простатата:**

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 трябва да се оценява, чрез ехография и/или КТ в допълнение към клиничния преглед и ректалното туширане.

### **Ендометриоза:**

Редовното прилагане на един флакон ДИФЕРЕЛИН S.R. 11,25 mg води 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 първата менструация се появява средно 134 дни след последната инжекция. Ето защо, контрацепцията би трябвало да се предвиди през 15-те дни след края на лечението т.е три и половина месеца след последната инжекция.

### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

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. 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, трипторелин не трябва да се прилага по време на кърмене.



#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени 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.

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

**Много често** > 10%; **често** >1% и <10%; **нечесто** >0,1% и <1%; **рядко** >0,01% и <0,1%; **много рядко** <0,01%;

##### **Общо при възрастни**

**Много често**- 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 реакции (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.

-- **Много често по време на лечението**

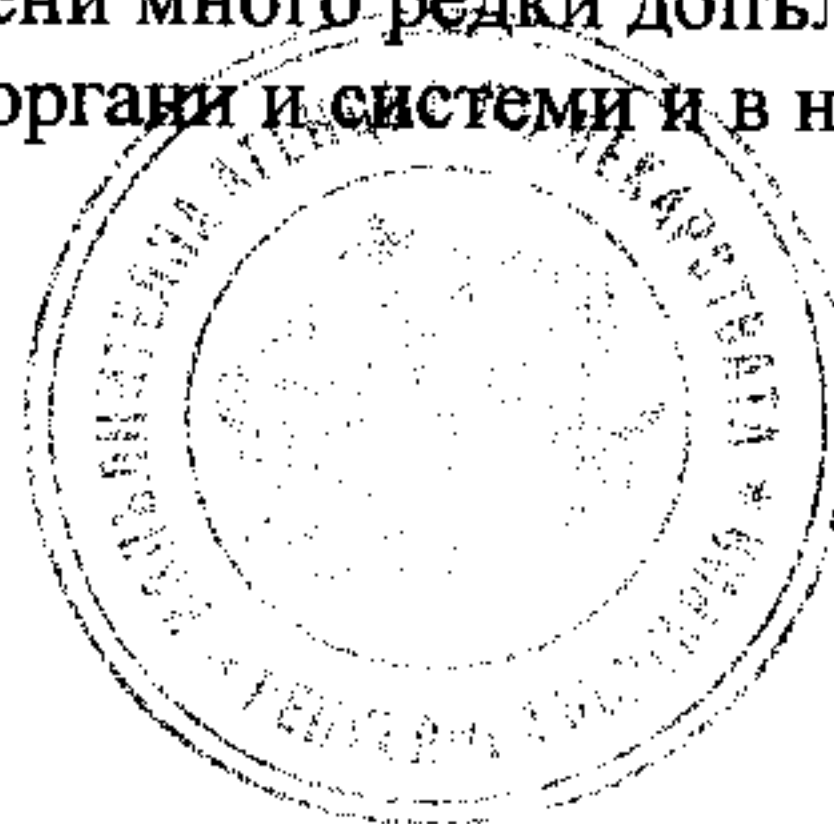
Най-често съобщаваните ефекти, като горещи вълни, вагинална сухота, намалено либидо и диспареуния са свързани с блокирането на хипофизо-овариалната ос.

##### **Локални реакции**

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

##### **Информация за нежеланите реакции от постмаркетингови проучвания:**

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





честотата на докладваните случаи:

**При възрастни:**

1. *Организмът като цяло*: алергични реакции включително едем на Квинке (виж. кожни увреждания и контраиндикации), температура, наддаване на тегло, неразположение, отоци, болка.
2. *Ендокринна система*: гинекомастия
3. *Психични промени*: депресия, промяна на личността
4. *Централна и периферна НС*: главоболие, замаяност, световъртеж, често свързан с гастроинтестинални симптоми, парестезия при мъжете
5. *Зрение*: епизоди на замъглено и ненормално виждане
6. *Сърдечно-съдова система*: хипертензия
7. *Дихателна система*: диспнея
8. *Гастро-интестинален тракт*: диария, гадене, повръщане, коремна болка
9. *Кожна*: уртикария, обриви, ангиоедем, пруритус (сърбеж).
10. *Опорно-двигателна система*: 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. *Полова система*: 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".

#### **4.9 Предозиране**

Няма съобщения за случаи на предозиране.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: АНАЛОГ НА ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЙЗИНГ ХОРМОН

АТС код: **L02AE04** (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, продължителното 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.

Прилагането на ДИФЕРЕЛИН S.R 11,25 mg. може първоначално да увеличи кръвните нива на LH и FSH и като следствие да увеличи първоначално нивата на тестостерона (flare up) при мъже, а при жени нивата на острадиола. Продължаването на лечението намалява нивата на LH и FSH до



концентрации, водещи до кастрационни нива на тестостерона и оестрадиола приблизително до 20 дни след инжекцията и през целия период на освобождаване на трипторелин. Продължителното лечение с трипторелин подтиска секрецията на естрадиола и по този начин осигурява покой на ектопичната ендометриална тъкан.

## **5.2. Фармакокинетични свойства**

След мускулно инжектиране на ДИФЕРЕЛИН S.R 11,25mg. форма с удължено освобождаване (при мъже и жени), максимума на плазмената концентрация (C<sub>max</sub>) се наблюдава около третия час след инжектирането. Тази начална фаза на освобождаване на активното вещество е с продължителност един месец, след което следва фаза на равномерно освобождаване, при което плазмените нива на трипторелин остават постоянни до края на третия месец след инжектирането. Абсорбцията на продукта завършва напълно до 120 ден.

## **5.3. Предклинични данни за безопасност**

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Състав на праха

D,L Лактид когликолид, 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 лекарства.

### **6.3. Срок на годност**

2 години

### **6.4. Специални условия на съхранение**

6.5.

Да се съхранява при температура под 25<sup>0</sup> C

Да се инжектира незабавно след приготвянето на суспенсията.

### **6.5 Данни за опаковката**

Прах във флакон 4ml. (стъкло ) със запушалка (еластомер) и капсула (алуминий).



ампула (стъкло), съдържаща 2 ml. разтворител.  
Картонена кутия, съдържаща 1 флакон и 1 ампула с 1 спринцовка и 2 игли.

#### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Непосредствено преди инжектирането, разтворителят се прехвърля във флакона, съдържащ праха за инжектиране. Разклаща се внимателно до получаването на хомогенна, млекоподобна суспенсия. Да се инжектира **незабавно** след приготвяне на суспенсията.

#### Инструкция за инжектиране

##### 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**

Beaufour IPSEN Pharma, 24, rue Erlanger 75016 Paris, Франция,  
Fax (33) 1 44 96 11 99 Tel. (33) 1 44 96 13 13

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20040234/19/05/2004

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ/**

19 МАЙ 2004

**10. ДАТА НА РЕДАКТИРАНЕ НА ТЕКСТА**

**Септември 2006**

