

H

## ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № ..... 20011173 .....

ПРОДУКТА ..... 25524 / 04-04-2014  
Разрешение № .....

Одобрение № ...../.....

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ДИФЕРЕЛИН S.R. 3,75 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване

DIPHERELINE S.R. 3,75 mg powder and solvent for prolonged-release suspension for injection

**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 с удължено освобождаване.

**4 КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Терапевтични показания****Рак на простатата**

- Лечение на локално напреднал рак на простатата, самостоятелно или като съпътстващо и адювантно лечение към лъчетерапия
- Лечение на рак на простата 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 екстра генитална 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, повтаря се през 4 седмици.

При пациенти с метастазирал кастрационно резистентен рак на простата, които не са хирургически кастрирани, приемащи трипторелин, подлежащи на лечение с инхибитори на андрогенната биосинтеза (антиандрогени), лечението с трипторелин трябва да бъде продължено.

Продължителност на лечението: вж. точка 5.1.

### Преждевременен пубертет (преди 8 години при момичета и 10 години при момчета)

Лечението на деца с трипторелин трябва да се провежда под общото наблюдение на педиатър-ендокринолог или на педиатър или ендокринолог с опит в лечението на централен преждевременен пубертет.

Деца с телесно тегло над 30 kg: една интрамускулна инжекция на всеки 4 седмици (28 дена).

Деца с телесно тегло между 20 и 30 kg: две трети от дозата по интрамускулен път, на всеки 4 седмици (28 дена), т.е., прилагане на две трети от обема на разтворената суспензия.

Деца с телесно тегло под 20 kg: половината от дозата по интрамускулен път, на всеки 4 седмици (28 дена), т.е., прилагане на половината от обема на разтворената суспензия.

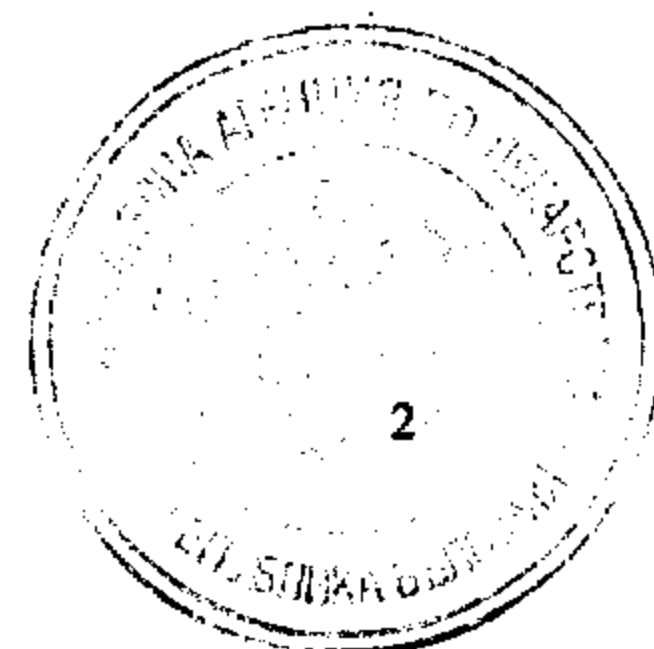
### - Ендометриоза:

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. 3,75 mg, 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.

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, към аналозите му и към някоя от другите съставки на лекарствения продукт (вж. точка 4.8).

Период на бременност и кърмене.

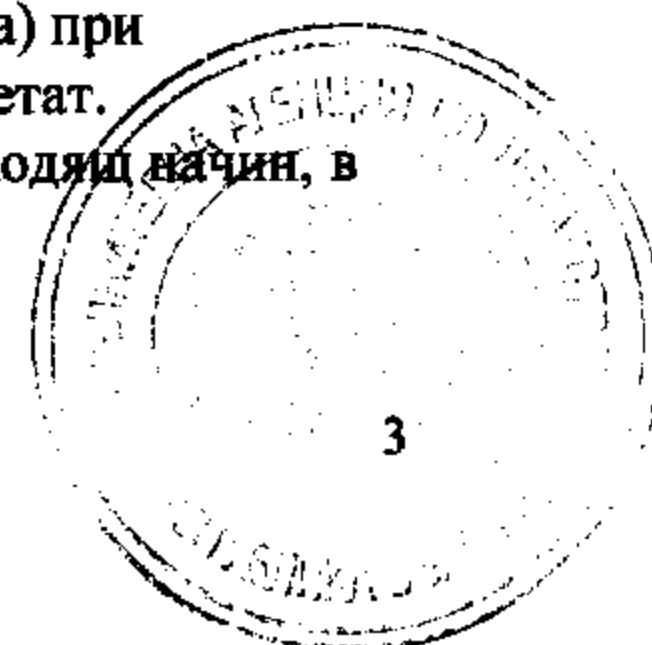
### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Употребата на GnRH-агонисти може да причини намаляване на костната минерална плътност. При мъже предварителните данни показват, че използването на бисфосфонат с комбинация с GnRH-агонисти може да намали загубата на минерали от костите. Особено внимание е необходимо при пациенти с допълнителни рискови фактори за остеопороза (например, при хронична злоупотреба с алкохол, пушачи, дългосрочно лечение с лекарства, които намаляват костната минерална плътност, като например антиконвулсанти или кортикостероиди, фамилна анамнеза за остеопороза, лошо хранене).

Преди да се назначи трипторелин, трябва да бъде потвърдено, че пациентката не е бременна.

В редки случаи лечението с GnRH-агонисти може да разкрие наличието на предходно неоткрит аденом на гонадотропните клетки на хипофизата. Тези пациенти може да развият апоплексия на хипофизата, която се характеризира с внезапно главоболие, повръщане, нарушения на зрението и офталмоплегия.

Съществува увеличен риск от поява на депресия (която може да бъде тежка) при пациенти, подложени на лечение с агонисти на GnRH като Трипторелин ацетат. Пациентите трябва да бъдат уведомени за това и да бъдат лекувани по подходящ начин, в



случай че се появят симптоми. Пациентите с потвърдена депресия трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на лечението.

### Рак на простатата

Първоначално трипторелин, подобно на другите GnRH-агонисти, причинява преходно увеличаване на серумните нива на тестостерон. Като последица е възможно понякога през първите седмици от лечението да се появят изолирани случаи на преходно влошаване на признаците и симптомите на рака на простатата. По време на началната фаза на лечението трябва да се обърне внимание на допълнително приемане на подходящ анти-андроген, за да се противодейства на първоначалното увеличаване на серумните нива на тестостерон и на влошаването на клиничните симптоми.

Малък брой пациенти могат да изпитат преходно влошаване на признаците и симптомите на рака на простата (туморни прояви) и временно увеличаване на болката, свързана с рака (метастатична болка), които могат да бъдат лекувани симптоматично.

Наблюдавани са изолирани случаи на компресия на гръбначния мозък или обструкция на уретрата, както и при употреба на други GnRH-агонисти. Ако се развие компресия на гръбначния мозък или бъбречно нарушение, трябва да се започне стандартно лечение на тези усложнения, а в екстремални случаи да се обмисли незабавна орхиектомия (хирургична кастрация). През първите седмици от лечението е показано внимателно наблюдение, особено на пациенти, страдащи от вертебрални метастази и с риск от компресия на гръбначния мозък, както и при пациенти с обструкция на пикочния тракт.

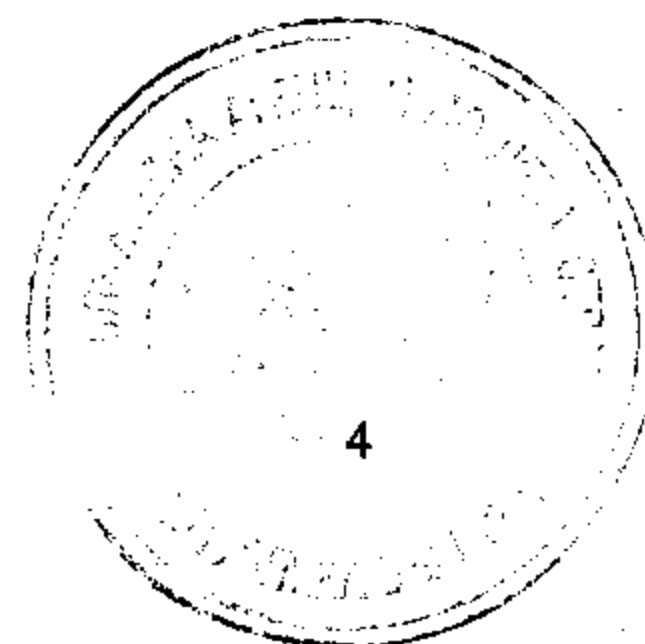
След хирургическа кастрация трипторелин не предизвиква по-нататъшно намаляване на серумните нива на тестостерон.

Дългосрочното отнемане на андрогени - поради двустранна орхиектомия, или поради приемане на GnRH аналози - е свързана с повишен риск от загуба на костна маса и може да доведе до остеопороза и повишен риск от костни фрактури.

Освен това от епидемиологични данни е констатирано, че пациентите могат да развият промени в метаболизма (например глюкозна нетолерантност), или повишен риск от сърдечно-съдови заболявания по време на лечението чрез отнемане на андрогени. Въпреки това, проспективните данни не потвърждават връзката между лечението с GnRH-аналози и увеличаване на смъртността при сърдечно-съдови заболявания. Пациентите с висок риск от метаболитни и сърдечно-съдови заболявания трябва да бъдат внимателно преценени преди започване на лечението и мониторирани по подходящ начин по време на лечението чрез отнемане на андрогени.

Приемането на трипторелин в терапевтични дози води до подтискане на хипофизо-гонадалната система. Нормалната функция обикновено се възстановява след прекратяване на лечението. Поради това диагностичните тестове на хипофизо-гонадалната функция, проведени по време на лечението и след прекратяване на лечението с GnRH-аналози, могат да бъдат подвеждащи.

### Жени



Възможно е използването на GnRH-агонисти да предизвика намаляване на костната минерална плътност средно с 1% на месец за период от лечение шест месеца. Намаляването на костната минерална плътност с всеки 10% се свързва с увеличаване на риска от фрактури около два до три пъти.

При по-голямата част от жените наличните към момента данни предполагат, че след прекратяване на лечението настъпва възстановяване на костната загуба.

Липсват конкретни данни за пациенти с остеопороза или с рискови фактори за остеопороза (например, при хронична злоупотреба с алкохол, пушачи, при дългосрочно лечение с лекарства, които намаляват костната минерална плътност, например антиконвулсанти или кортикостероиди, фамилна анамнеза за остеопороза, лошо хранене, например анорексия нервоза). Тъй като намаляването на костната минерална плътност може да бъде по-вредно при тези пациенти, лечението с трипторелин трябва да се обмисля на индивидуална основа и да се започне след много внимателна преценка само ако ползата от лечението надвишава риска. Трябва да се вземат допълнителни мерки, за да се противодейства на загубата на костна минерална плътност.

#### Фибромиоми на матката и ендометриоза

Използван при препоръчителната доза, трипторелин причинява постоянна хипогонадотропна аменорея. Ако след първия месец се появи генитално кървене, плазмените нива на естрадиол трябва да се измерват и ако нивата са по-ниски от 50 pg/ml, трябва да бъдат изследвани възможни органични увреждания.

След прекратяване на лечението, функциите на яйчниците се възобновяват и приблизително два месеца след последната инжекция се появява овулация. По време на лечението, включително 1 месец след последната инжекция, трябва да се използва нехормонален метод на контрацепция.

Тъй като менструацията трябва да спре по време на лечението с трипторелин, пациентката трябва да бъде инструктирана да уведомява своя лекар, ако редовната менструация продължава.

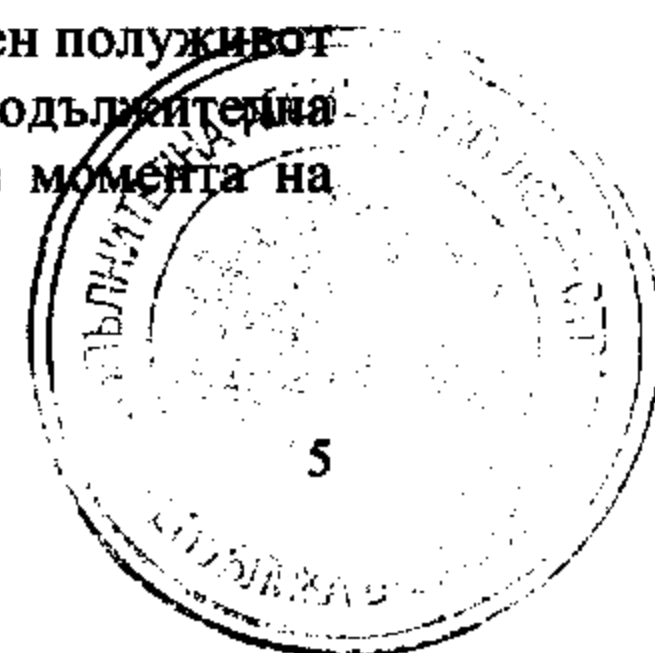
Препоръчва се по време на лечението на миома на матката да се определя редовно размера на фиброма. Има няколко съобщения за кървене при пациентки със субмукозна миома след лечение с GnRH-аналог. Обикновено кървенето се е появило 6-10 седмици след започване на лечението.

#### Безплодие при жените

Узряването на фоликулите, предизвикано от употребата на GnRH-аналози и гонадотропини, може да се увеличи забележимо при малък брой предразположени пациенти, особено в случай на поликистозен овариален синдром.

Както и при други GnRH-аналози са докладвани случаи на овариален синдром на свръхстимулация (OCC), свързани с използването на трипторелин в комбинация с гонадотропини.

При пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане, трипторелин има среден полуживот от 7-8 часа в сравнение с 3-5 часа при здрави пациенти. Въпреки това при продължителна експозиция, не се очаква трипторелин да присъства в кръвообращението в момента на трансфер на ембриони.



#### Преждевременен пубертет

Лечението на деца с прогресивни мозъчни тумори трябва да започне след внимателна индивидуална преценка на рисковете и ползите.

При момичета първоначалната овариална стимулация в началото на лечението, последвана от намаляване на естрогена поради лечението, може да доведе през първия месец до вагинално кръвотечение с лека или умерена интензивност.

След прекратяване на лечението се наблюдават появяване на характеристиките на пубертета.

Информацията по отношение на бъдещата раждаемост е все още ограничена. При повечето момичета редовна менструация ще започне средно една година след прекратяване на лечението.

Трябва да се предотврати развитието на псевдо-преждевременен пубертет (тумор или хиперплазия на половите или надбъбречната жлеза) и гонадотропин-независим преждевременен пубертет (токсикоза на тестисите, фамилна хиперплазия на Лайдиговите клетки).

Костната минерална плътност (КМП) може да бъде намалена по време на лечението на централния преждевременен пубертет с GnRH. Въпреки това, след прекратяване на лечението последващото натрупване на костната маса се запазва и достигането на пикова костна маса в края на юношеството не изглежда да е засегнато от лечението.

След прекратяване на лечението с GnRH може да се наблюдава епифизиолиза на главата на фемура. Теоретично се счита, че ниските концентрации на естроген по време на лечението с GnRH-агонисти отслабва плочките на епифизите. Увеличението на скоростта на растеж след спиране на лечението съответно води до намаляване на силата на съпротивление, необходима за изместване на епифизите.

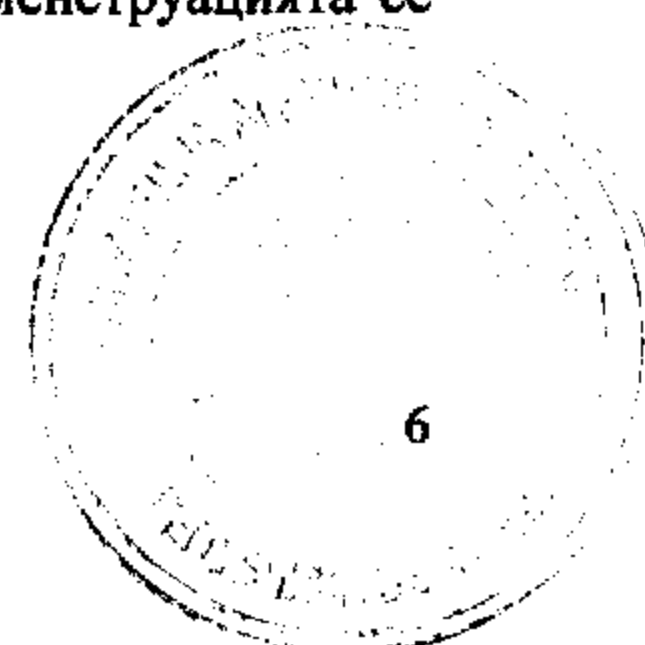
#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Когато трипторелин се приема едновременно с лекарствени продукти, които влияят върху хипофизната секреция на гонадотропини, трябва да се обръща особено внимание и е препоръчително да се наблюдава хормоналния статус на пациента.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### Бременност

Трипторелин не трябва да се използва по време на бременност, тъй като едновременната употреба на GnRH-агонисти е свързана с теоретичен риск от аборт или фетална малформация. Преди започване на лечението, потенциално фертилните жени трябва да бъдат изследвани внимателно, за да се изключи бременност. Трябва да се използват нехормонални методи на контрацепция по време на лечението, докато менструацията се възобнови.



Следва да се изключи бременност, преди употреба на трипторелин за предизвикване на фертилитет. Когато трипторелин се използва при тези условия, няма клинични доказателства, които предполагат причинно-следствена връзка между трипторелин и всички последващи нарушения на развитието на яйцеклетката или за бременността или за плода.

#### Кърмене

Трипторелин не трябва да се използва по време на кърмене.

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

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, способността за шофиране и работа с машини може да се наруши, ако пациентът изпитва виене на свят, сънливост и зрителни нарушения като възможни нежелани реакции на лечението или като резултат от основното заболяване.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### **Опит при клинични проучвания**

##### Обща поносимост при мъже

Както се наблюдава и при други терапии с GnRH-агонист или след хирургическа кастрация, най-често наблюдаваните нежелани реакции, свързани с лечение с трипторелин, се дължат на очакваните фармакологични действия: първоначално увеличение на нивата на тестостерон, последвано от почти пълното подтискане на тестостерона. Тези действия включват горещи вълни (50%), еректилна дисфункция (4%) и намалено либидо (3%).

Докладвани са следните нежелани лекарствени реакции, считани най-малко за възможно свързани с лечение с трипторелин. За повечето от тях е доказано, че са свързани с биохимична или хирургическа кастрация.

Честотата на нежеланите реакции е класифицирана както следва: *много често* ( $\geq 1/10$ ); *често* ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); *нечесто* ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); *редки* ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ).

| Системо-органна класификация      | Много често НР<br>$\geq 1/10$ | Често НР<br>$\geq 1/100 - < 1/10$ | Нечесто НР<br>$\geq 1/1000 < 1/100$                 | Редки НР<br>$\geq 1/10000 < 1/1000$                               | Допълнителни постмаркетингови нежелани реакции<br>С неизвестна честота |
|-----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения на ухото и лабиринта    |                               |                                   | Тинитус                                             | Световъртеж                                                       |                                                                        |
| Нарушения на ендокринната система |                               |                                   |                                                     | Захарен диабет                                                    |                                                                        |
| Нарушения на очите                |                               |                                   |                                                     | Аномално усещане в окото<br>Смущения в зрението                   | Замъглено зрение                                                       |
| Стомашно-чревни нарушения         |                               | Гадене                            | Коремна болка<br>Констипация<br>Диария<br>Повръщане | Раздуване на корема<br>Сухота в устата<br>Дисгеузия<br>Метеоризъм |                                                                        |

| Системо-органна класификация                                    | Много чести НР                 | Чести НР                                                                                                                        | Нечести НР                                                                                                                                                                             | Редки НР                                                                                                          | Допълнителни постмаркетингови нежелани реакции |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                                                 | $\geq 1/10$                    | $\geq 1/100 - < 1/10$                                                                                                           | $\geq 1/1000 < 1/100$                                                                                                                                                                  | $\geq 1/10000 < 1/1000$                                                                                           | С неизвестна честота                           |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение                | Астения                        | Умора<br>Еритема на мястото на инжектиране<br>Възпаление на мястото на инжектиране<br>Реакция на мястото на инжектиране<br>Едем | Летаргия<br>Болка<br>Ригор<br>Сънливост                                                                                                                                                | Болка в гърдите<br>Дистазия<br>Грипоподобно заболяване<br>Пирексия                                                | Неразположение                                 |
| Нарушения на имунната система                                   |                                |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                        | Анафилактична реакция<br>Свръхчувствителност                                                                      |                                                |
| Инфекции и инфестации                                           |                                |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                        | Назофарингит                                                                                                      |                                                |
| Изследвания                                                     |                                |                                                                                                                                 | Увеличаване на аланин-аминотрансфераза<br>Увеличаване на аспартат-аминотрансфераза<br>Увеличаване на кръвния креатинин<br>Увеличаване на кръвната уреа<br>Увеличаване на телесно тегло | Увеличаване на кръвната алкална фосфатаза<br>Повишаване на телесната температура<br>Намаляване на телесното тегло | Увеличаване на кръвното налягане               |
| Нарушения на метаболизма и храненето                            |                                |                                                                                                                                 | Анорексия<br>Подягра<br>Увеличен апетит                                                                                                                                                |                                                                                                                   |                                                |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Болка в гърба                  | Мускулно-скелетна болка<br>Болка в крайниците                                                                                   | Артралгия<br>Мускулна крампа<br>Мускулна слабост<br>Миалгия                                                                                                                            | Скованост в ставите<br>Подуване на ставите<br>Мускулно-скелетна скованост<br>Остеоартрит                          | Болка в костите                                |
| Нарушения на нервната система                                   | Парестезия на долните крайници | Замайване<br>Главоболие                                                                                                         | Парестезия                                                                                                                                                                             | Нарушения на паметта                                                                                              |                                                |
| Психични нарушения                                              |                                | Депресия*<br>Промени в настроението*<br>Загуба на либидо                                                                        | Безсъние<br>Раздразнителност                                                                                                                                                           | Състояние на обърканост<br>Намалена активност<br>Състояние на еуфория                                             | Състояние на тревожност                        |

| Системо-органна класификация                       | Много чести НР | Чести НР              | Нечести НР                                                                   | Редки НР                | Допълнителни постмаркетингови нежелани реакции |
|----------------------------------------------------|----------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------|
|                                                    | $\geq 1/10$    | $\geq 1/100 - < 1/10$ | $\geq 1/1000 < 1/100$                                                        | $\geq 1/10000 < 1/1000$ | С неизвестна честота                           |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата |                | Еректилна дисфункция  | Гинекомастия<br>Болка в гърдите<br>Атрофия на тестисите<br>Болка в тестисите | Неуспешна еякулация     |                                                |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения     |                |                       | Диспнея                                                                      | Ортопнея<br>Епистаксис  |                                                |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан             | Хиперхидроза   |                       | Акне<br>Алоpecia<br>Пруритус<br>Обрив                                        | Мехури<br>Пурпура       | Ангионевротичен едем<br>Уртикария              |
| Съдови нарушения                                   | Горещи вълни   |                       | Хипертония                                                                   | Хипотония               |                                                |

\* Тази честота се основава на клас-ефект честоти, общи за всички GnRH агонисти

Трипторелин причинява преходно увеличение на циркулиращите нива на тестостерон в рамките на първата седмица след първоначалното инжектиране на лекарствената форма с удължено освобождаване. При това първоначално увеличение на циркулиращите нива на тестостерон, малък процент от пациентите ( $\leq 5\%$ ) могат да почувстват временно влошаване на признаци и симптоми на рак на простатата (туморни прояви), което обикновено се изразява в симптоми на увеличаване на урината ( $< 2\%$ ) и метастатична болка (5%), което може да се лекува симптоматично. Тези симптоми са преходни и обикновено изчезват за една до две седмици.

Наблюдавани са отделни случаи на изостряне на симптомите на заболяването, както на обструкция на пикочните пътища, така и на компресия на гръбначния мозък от метастази. Поради това пациенти с метастатични гръбначни увреждания и / или с обструкция на горните или долните пикочни пътища трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на първите няколко седмици от лечението (вж. точка 4.4).

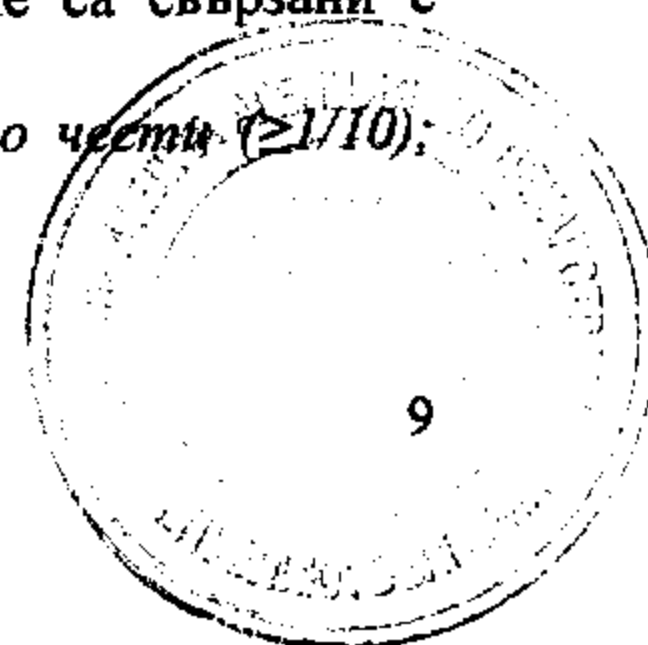
Използването на GnRH-агонисти за лечение на рак на простатата може да бъде свързано с по-голяма загуба на костна маса и може да доведе до остеопороза и увеличава риска от костни фрактури.

#### Обща поносимост при жени (вж. точка 4.4)

Като последица от намалените нива на естроген най-често докладваните нежелани реакции (изпитани от 10 % от жените или повече) са главоболие, намаляване на либидото, разстройване на съня, промени в настроението, диспареуния, дисменорея, генитално кръвотечение, синдром на овариалната хиперстимулация, овариална хипертрофия, болка в таза, коремна болка, вулвовагинална сухота, хиперхидроза, горещи вълни и астения.

Докладвани са следните нежелани лекарствени реакции, считани най-малко за възможно свързани с лечение с трипторелин. За повечето от тях е доказано, че са свързани с биохимична или хирургическа кастрация.

Честотата на нежеланите реакции е класифицирана както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ).



| Системо-органна<br>класификация                                          | Много чести НР                                                                                                                                                                                                              | Чести НР                                                                                                                         | Нечести<br>НР                | Допълнителни<br>постмаркетингови<br>нежелани реакции |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------|
|                                                                          | $\geq 1/10$                                                                                                                                                                                                                 | $\geq 1/100 - < 1/10$                                                                                                            | $\geq 1/1000$ -<br>$< 1/100$ | С неизвестна честота                                 |
| Нарушения на ухото и<br>лабиринта                                        |                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                  |                              | Световъртеж                                          |
| Нарушения на очите                                                       |                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                  |                              | Замъглено зрение<br>Визуални нарушения               |
| Стомашно-чревни<br>нарушения                                             |                                                                                                                                                                                                                             | Гадене<br>Коремна болка<br>Коремен<br>дискомфорт                                                                                 |                              | Диария<br>Повръщане                                  |
| Общи нарушения и<br>ефекти на мястото на<br>приложение                   |                                                                                                                                                                                                                             | Еритема на<br>мястото на<br>инжектиране<br>Възпаление на<br>мястото на<br>инжектиране<br>Реакция на<br>мястото на<br>инжектиране |                              | Пирексия<br>Неразположение                           |
| Нарушения на имунната<br>система                                         |                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                  |                              | Реакция на<br>свръхчувствителност                    |
| Изследвания                                                              |                                                                                                                                                                                                                             | Увеличаване на<br>телесното тегло                                                                                                |                              | Увеличаване на<br>кръвното налягане                  |
| Нарушения на<br>мускулно-скелетната<br>система<br>и съединителната тъкан |                                                                                                                                                                                                                             | Артралгия<br>Мускулни<br>спазми                                                                                                  |                              | Миалгия<br>Мускулна слабост                          |
| Нарушения на нервната<br>система                                         | Главоболие                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                  |                              | Замайване                                            |
| Психични нарушения                                                       | Разстройване на съня<br>Промени в<br>настроението<br>Намаляване на<br>либидото                                                                                                                                              | Депресия*                                                                                                                        | Депресия**                   | Състояние на<br>безпокойство и<br>объркване          |
| Нарушения на<br>възпроизводителната<br>система и гърдата                 | Диспареуния<br>Дисменорея<br>Генитално<br>кръвотечение<br>(включително<br>менорагия,<br>метрорагия)<br>Синдром на<br>овариалната<br>хиперстимулация<br>Овариална<br>хипертрофия<br>Болка в таза<br>Вулвовагинална<br>сухота | Болка в<br>гърдите                                                                                                               |                              | Аменорея                                             |

|                                                |              |  |  |                                                        |
|------------------------------------------------|--------------|--|--|--------------------------------------------------------|
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения |              |  |  | Диспнея                                                |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан         | Хиперхидроза |  |  | Ангioneвротичен едем<br>Пруритус<br>Обрив<br>Уртикария |
| Съдови нарушения                               | Горещи вълни |  |  |                                                        |

\*Дългосрочно приложение. Тази честота се основава на клас-ефект честоти, общи за всички GnRH агонисти

\*\*Краткосрочно приложение. Тази честота се основава на клас-ефект честоти, общи за всички GnRH агонисти

В началото на лечението много често ( $\geq 10\%$ ), може да се изострят симптомите на ендометриоза, включително болка в таза, дисменорея, по време на първоначалното временно повишение на плазмените нива на естрадиол. Тези симптоми са преходни и обикновено отшумяват за една или две седмици.

През месеца след първата инжекция може да се появи генитално кръвотечение, включително менорагия и метрорагия.

Когато се използва за лечение на фертилитет, комбинацията с гонадотропини може да доведе до синдром на овариалната хиперстимулация. Могат да се наблюдават овариална хипертрофия, болки в таза и / или корема.

Обща поносимост при деца (вж. точка 4.4.)

Честотата на нежеланите реакции е класифицирана както следва: много често ( $\geq 1/10$ ); често ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ).

| Системо-органна класификация                     | Много често<br>НР<br>$\geq 1/10$ | Често НР<br>$\geq 1/100$ $< 1/10$                                                                                                  | Допълнителни постмаркетингови нежелани реакции<br>С неизвестна честота |
|--------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                                                  |                                  |                                                                                                                                    |                                                                        |
| Нарушения на очите                               |                                  |                                                                                                                                    | Замъглено зрение<br>Визуални нарушения                                 |
| Стомашно-чревни нарушения                        |                                  |                                                                                                                                    | Повръщане<br>Коремна болка<br>Коремна дискомфорт                       |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение |                                  | Болка<br>Еритема<br>Еритема на мястото на инжектиране<br>Възпаление на мястото на инжектиране<br>Реакция на мястото на инжектиране | Неразположение                                                         |
| Нарушения на имунната система                    |                                  | Реакция на свръхчувствителност                                                                                                     |                                                                        |

|                                                                 |  |                                                |                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Изследвания                                                     |  |                                                | Увеличаване на кръвното налягане<br>Увеличаване на телесното тегло |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан |  |                                                | Миалгия                                                            |
| Нарушения на нервната система                                   |  | Главоболие                                     |                                                                    |
| Психични нарушения                                              |  |                                                | Лабилност<br>Нервност                                              |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата              |  | Генитално кръвотечение<br>Вагинален кръвоизлив |                                                                    |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения                  |  |                                                | Кървене от носа                                                    |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          |  |                                                | Ангioneвротичен едем<br>Обрив<br>Уртикария                         |
| Съдови нарушения                                                |  | Горещи вълни                                   |                                                                    |

Увеличение на броя на лимфоцитите е докладвано при пациенти, подложени на лечение с GnRH агонисти. Тази вторична лимфоцитоза е очевидно свързана с индуцирана GnRH кастрация и доказва, че гонадните хормони участват в тимусното обръщане (thymic involution).

#### 4.9 Предозиране

При предозиране е показано симптоматично лечение.

## 5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Аналог на гонадотропин-релийзинг хормон

(L02AE04: антинеопластично средство и имуномодулатор)

Трипторелинът е синтетичен декапептиден аналог на естествения GnRH (гонадотропин-релийзинг 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 "Ръстова 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 потиска 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 потискане 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.

Рандомизирано фаза III проучване на 970 пациенти с локално напреднал рак на простатата (T2c-T4) е изследвало дали лъчетерапията, комбинирана с краткосрочна андроген-депривационната терапия (6 месеца, n = 483) е в неинфериорна позиция спрямо лъчетерапия, комбинирана с дългосрочна андроген-депривационната терапия (3 години, N = 487). Трипторелин е прилаган до 62,2%, а други GnRH агонисти - до 37,8%. Проучването не е стратифицирано по тип агонист.

Като цяло, общата смъртност след 5 години в групите на "краткосрочно хормонално лечение" и "дългосрочно хормонално лечение" е съответно 19,0% и 15,2%, с относителен риск от 1,42 (CI едностранно 95, 71% = 1,79; 95,71% CI = [1.09, 1.85], p = 0,65 за неинфериорност и p = 0,0082 за последващ тест на разликата между групите на лечение). Смъртността след 5 години, конкретно свързана с простатата, в групите на "краткосрочно хормонално лечение" и "дългосрочно хормонално лечение" е съответно 4,78% и 3,2%, с относителен риск от 1,71 (95% [1, 14 до 2,57], p = 0,002).

Анализът, проведен след края на проучването в субгрупата на трипторелин е в същата посока на крайното лечение, заедно с краткосрочното лечение спрямо общата смъртност (относителен риск 1.28; 95.71% CI = [0.89 ; 1.84],  $p = 0.38$  и  $p = 0.08$  съответно за тестовете след приключването на проучването за неинфериорност и разлика между третираните групи).

Това проучване показва, че комбинацията от лъчетерапия и дългосрочна андроген-депривационната терапия (3 години) е за предпочитане пред комбинация от лъчетерапия и краткосрочна андроген-депривационната терапия (6 месеца).

При пациенти с метастазирал кастрационно резистентен рак на простата, клинични проучвания са показали ползата от добавяне на инхибитори на андрогенната биосинтеза (антиандрогени), като абиратеронов ацетат към аналози на GnRH като трипторелин.

## **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, ( $C_{max}=0.32\pm0.12$  ng/ml.). В steady state освобождаването на трипторелин е средно  $46,6\pm7,1$   $\mu$ g/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

D,L Лактид когликолипид,  
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**

3 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

**6.5 Данни за опаковката**

Прах във флакон (стъкло тип 1) 3,75 mg Triptorelin , като Triptorelin acetate, 2 ml разтворител в ампула (стъкло) със спринцовка и 2 игли (размери 0,90 x 40 mm).  
Кутия, съдържаща 1 флакон и 1 ампула с 1 спринцовка и 2 игли.

**6.6 Специални предпазни мерки при използване/работа**

Хомогенната млечна суспензия за инжектиране се разтваря с внимателно разклащане. Инструкциите за разтваряне, посочени по-надолу и в листовката, трябва да се спазват стриктно.

Само за еднократна употреба. Неизползваната суспензия трябва да се изхвърли.

Използвани игли за инжектиране трябва да се изхвърлят в определените контейнери. Всички неизползвани продукти трябва да се изхвърлят.

Прахът трябва да бъде разтворен в 2 ml разтвор на манитол:

Като се използва една от иглите за инжектиране, целият разтвор се изтегля в предоставената спринцовка за инжектиране и се прехвърля във флакона с праха. Флаконът трябва да се разклати внимателно, за да се разтвори напълно прахът и да се получи хомогенна млечна суспензия. Получената суспензия след това се изтегля обратно в спринцовката за инжектиране. Иглата за инжектиране трябва да се промени и суспензията трябва да се инжектира незабавно, като се използва игла за инжектиране.

Суспензията трябва да се изхвърли, ако не се използва веднага след разтваряне. Вижте също точка 6.3.

**7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

IPSEN PHARMA  
65, quai George Gorse  
92100, Boulogne  
Billancourt  
ФРАНЦИЯ

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20011173

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

03.12.2001/29.12.2006/11.06.2012

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

08/2013