

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕСОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 9664/21.09.04 г.	
660/13.07.04	<i>Менц</i>

DIPHERELINE 0.1 mg
powder and solvent for solution for injections (s.c.)

ДИФЕРЕЛИН 0.1 mg
прах и разтворител за инжекционен разтвор (s.c.)

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

BEAUFOUR IPSEN INTERNATIONAL

МАЙ 2003



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DIPHERELINE 0.1 mg powder and solvent for solution for injections (s.c.)

ДИФЕРЕЛИН 0.1 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор (s.c.)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Състав на праха:

TRIPTORELIN като triptorelin acetate 0.1 mg
за една доза

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор (s.c.)

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Инфертилитет при жената

За овариално стимулиране при приложение с гонадотропини (hMG, hCG, FSH) в рамките на програма за асистирана репродукция.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Кратка схема

Един флакон DIPHERELINE 0.1 mg трябва да се инжектира подкожно, като се започне от ден 2 на цикъла (едновременно със започването на овариалното стимулиране) до един ден преди деня, заплануван за прилагане на hCG, т.е. средна продължителност от 10 до 12 дни за един опит.

Продължителна схема

DIPHERELINE 0.1 mg трябва да се инжектира ежедневно подкожно, като се започне от ден 2 на цикъла. При десензитизиране на хипофизата ($E_2 < 50 \text{ pg/ml}$, т.е. приблизително около 15-ия ден след началото на лечението) се започва



стимулиране с гонадотропини и се продължава едновременно с инжектирането на DIPHERELINE до един ден преди деня, заплануван за прилагане на hCG.

4.3 Противопоказания

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

Това лекарство НЕ ТРЯБВА НИКОГА да се използва по време на бременност. Преди началото на лечението трябва да се потвърди, че пациентката не е бременна.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Получаването на фоликули, индуцирани от инжектирането на DIPHERELINE 0.1 mg в комбинация с гонадотропини, може подчертано да се увеличи при някои предразположени пациентки и особено в случай на поликистозни яйчници. Овариалният отговор на комбинацията DIPHERELINE 0.1 mg – 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

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

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

4.5 Взаимодействия с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие

Не са съобщени клинично значими взаимодействия с други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Понастоящем, аналозите на GnRH се използват в комбинация с гонадотропини за индуциране на овулация като по този начин се подпомага забременяването. Следователно бременността не е показание за тези продукти.

Опитът е показал обаче, че след индуцирането на овулация в предхождащ цикъл, някои жени забременяват, без да разберат това и продължават да се подлагат на лечение за стимулиране на овулацията.

По-долу са дадени наличните данни относно ефектите на този вид продукти по време на 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, ако пациентката забременее по време на лечение с triptorelin, терапията трябва веднага да бъде спряна..

Кърмене:

Според терапевтичните показания лечението с DIPHERELINE 0,1 не се очаква да бъде провеждано по време на кърмене, но като се има предвид, че: 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 са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

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.

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

Много често > 10%; *често* >1% и <10%; *средно* >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
Локални реакции-Често :преминаваща болка, зачервяване и възпаление на мястото на инжектиране

При жени

В началото на лечението

Когато се **triptorelin** използва за лечение на инфертилитет, **много често** комбинацията с гонадотропини може да доведе до овариална хиперстимулация. Може да се наблюдават овариална хипертрофия, болка в таза и/или корема (виж "Предупреждения и предпазни мерки при употреба").

По време на лечението

Много често са съобщаваните ефекти, като топли вълни, сухота на влагалището, намалено либидо и диспареуния, които са свързани с блокирането на хипофизо-овариалната ос.

Продължителна употреба на аналози на GnRH може да доведе до загуба на костно вещество, рисков фактор за евентуална остеопороза.

Тези ефекти **не са наблюдавани** по време на краткотрайно лечение с DIPHERELINE 0.1 mg.

Рядко има съобщения за алергични реакции като уртикария, обрив и сърбеж и много рядко едем на Quincke.

Има няколко съобщения за гадене, повръщане, наддаване на тегло, хипертензия, нарушения на настроението, зрителни смущения, болка на мястото на инжектиране и фебрилитет.

Съобщени са случаи на главоболие, артралгия и миалгия.

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.Организмът като цяло: алергични реакции включително едем на Квинке(виж. кожни увреждания и контраиндикации), температура, наддаване на тегло, неразположение,отоции,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, гадена, повръщане, коремна болка

9. **Кожа:** 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".

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

Данните от опитите с животни не предполагат никакви ефекти освен тези, свързани с недостига на полови хормони и съответните последствия върху репродуктивния тракт. В случай на предозиране е показано симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

АНАЛОГ НА ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЙЗИНГ ХОРМОН
(L02AE04: антинеопластично средство и имуномодулатор)

Triptorelin 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 DIPHERELINE 0.1 mg инхибира гонадотропната секреция с последващо подтискане на овариалната функция.

Инфертилитет при жената

Продължително лечение с DIPHERELINE 0.1 mg инхибира гонадотропната секреция (FSH и LH). Поради това лечението осигурява подтискане на ендогенния пик на LH, като дава възможност за подобряване на качеството



фоликулогенезата, увеличаване на броя на фоликулите, които могат да се получат, по-висока степен на забременяване за цикъл.

5.2. Фармакокинетични свойства

Клинични изследвания на здрави, възрастни доброволци след подкожно инжектиране на triptorelin са показали, че : резорбцията е бърза ($t_{max} = 0.63 \pm 0.26$ h); максималната плазмена концентрация $C_{max} = 1.85 \pm 0.23$ ng/ml.; биологичното време на полуелиминиране е 7.6 ± 1.6 h, определено от фазата на елиминиране, която се достига след фаза на разпределение (от 3 до 4 часа); общият плазмен клирънс е 161 ± 28 ml/min.; обемът на разпределение е 1562 ± 158 ml/kg..

5.3. Предклинични данни за безопасност

Съединението не е показало специфична токсичност при токсикологичните изследвания. 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

mannitol

Състав на разтворителя

Sodium chloride, water for injections

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

1 година

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява при температура под 25° C

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

Да се инжектира незабавно след приготвянето на суспенсията.



6.5 Естество и съдържание на опаковката

Флакони . (стъкло), съдържащи праха и
ампули (стъкло), съдържащи разтворителя

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 пълното разтваряне и се инжектира **незабавно**.

Използваните игли трябва да се изхвърлят в определен за целта контейнер. Всичкото останало количество от продукта трябва да се изхвърли.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BEAUFOR IPSEN INTERNATIONAL
37, rue Spontini
75116 PARIS
FRANCE

7. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П4458/03.12.2001

**8. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА 03.12.2001
/ ПОДНОВЯВАНЕ / НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

10. ДАТА НА РЕДАКТИРАНЕ НА ТЕКСТА МАЙ 2003

