


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-13479/27.05.08	
697/22.05.08	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДЕСАРЕПТУЛ ДЕРОТ / ДЕКАПЕПТИЛ ДЕПО

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ:

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 4.12 mg triptorelin acetate (1:1), отговарящ на 3,75 mg triptorelin за суспендиране в 1 ml разтворител за суспенсия.

За помощните вещества виж 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА:

Прах и разтворител за инжекционна суспенсия (с удължено освобождаване в предварително напълнени спринцовки).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1.Терапевтични показания

Деца:

Лечение на доказан централен ранен пубертет (момичета под 9-годишна възраст, момчета под 10 годишна възраст).

Жени:

Симптоматична маточна миоматоза, когато потискането на продукцията на хормона от яйчниците е показано като предоперативна мярка за намаление размера на миомата преди да се планира миомната нуклеация или хистеректомия.

Предоперативно намаление размера на миомата за да се намалят симптомите на кървене и болка при жени със симптоматична маточна миоматоза.

In-vitro фертилизация за предотвратяване на преждевременното освобождаване на лутеинизиращ хормон.

Мъже:

Лечение на напреднал хормонозависим карцином на простатата.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Продуктът трябва да се използва само под наблюдението на подходящ специалист, имащ необходимите познания за редовно мониториране на ефекта.

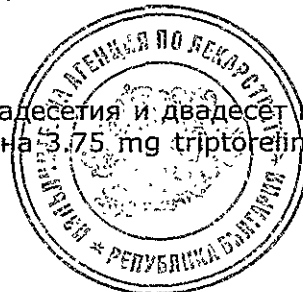
Важно е инжектирането на формата с удължено освобождаване да се извършва стриктно съгласно указанията дадени в раздел 6.6.

След приготвяне суспенсията трябва да се инжектира незабавно.

Дозата в една спринцовка, еквивалентна на 3.75 mg triptorelin, се инжектира веднъж на всеки 28 дни подкожно (напр. в кожата на корема, седалищната част или бедрото) или дълбоко интрамускулно. Мястото на инжектиране трябва да се променя всеки път.

Деца:

В началото на лечението в нулевия, четиринадесетия и двадесет и осмия ден се инжектира една спринцовка, отговаряща на 3.75 mg triptorelin. След това



се прилага по една инжекция на всеки 4 седмици. Ако няма достатъчен ефект, може да се прилага по една инжекция на всеки 3 седмици. Дозирането трябва да се определя от телесното тегло. На деца с телесно тегло под 20 kg се прилага доза от 1.875 mg (половин доза), деца с тегло от 20 и 30 kg получават 2.5 mg (2/3 доза), а деца с тегло над 30 kg получават 3.75 mg triptorelin (пълна доза).

Жени:

- *Маточна миоматоза и ендометриоза:*

Един път на всеки 4 седмици се инжектира една спринцовка еквивалентна на 3.75 mg triptorelin. Лечението трябва да започне в първите 5 дни на менструалния цикъл (около 3 ден на менструация).

- *Асистиран репродуктивни техники*

Еднократно приложение на ден 2/3 (фоликуларна фаза) или ден 22 (лутеална фаза) от цикъла.

Мъже:

Един път на всеки 4 седмици се инжектира една спринцовка еквивалентна на 3.75 mg triptorelin. С оглед продължително потискане нивата на тестостерона е важно да се спазва 4-седмичния цикъл на прилагане.

Информация за специфични групи пациенти:

- Не е необходимо да се приспособява дозата при пациенти в напреднала възраст
- Във връзка с настоящите данни не е необходимо намаляване на дозата или удължаване на дозовия интервал при пациенти с увредена бъбречна функция

Продължителност на приложение

- *Централен ранен пубертет:*

Лечението трябва да се прекрати, ако е достигната костната зрялост при момичета над 12 години и момчета над 13 години

- *Маточна миоматоза и ендометриоза:*

Продължителността на лечението зависи от степента и тежестта на ендометриозата, от еволюцията на нейните клинични прояви (функционални и анатомични) и от промените в обема на миомата на матката определени чрез ултразвуково изследване по време на лечението.

Нормално максималният ефект се постига след 3 до 4 инжекции.

С оглед на възможен ефект върху костната плътност продължителността на лечението не трябва да надвишава 6 месеца (виж 4.4.).

- *Карцином на простатата:*

Лечението с Decapeptyl Depot обикновено е продължително.

4.3. Противопоказания

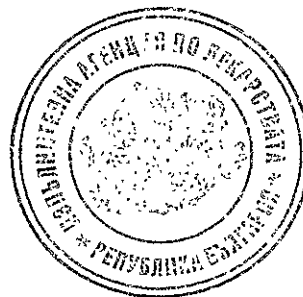
Общо:

Установена реакция на свръхчувствителност към трипторелин, поли (гликолова киселина, млечна киселина 1:1), декстран 70 или към някоя друга помощна съставка.

Деца:

Прогресиращи тумори на мозъка.

Жени:



- клинично проявена остеопороза
- бременност
- периода на кърмене

In-vitro фертилизация: особено при пациентки с поликистозни яйчници Decareptyl Depot трябва да се употребява много внимателно, когато броят на ултразвуково установените фоликули надвишава 10.

Мъже:

- хормононезависим карцином на простатата
- след орхиектомия (в случай на оперативна кастрация Decareptyl N не предизвиква по-нататъшно понижаване на серумния тестостерон)
- като самостоятелно лечение на карцином на простатата при пациенти с гръбначномозъчна компресия или при метастази в гръбначния стълб (виж също раздел 4.4.)

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Деца:

В началото на лечението хронологичната възраст трябва да е съответно под 9-години за момичетата и под 10- години за момчетата.

След приключване на лечението се появяват признаците характерни за пубертета. Съществува ограничена информация, относно бъдещ фертилитет. При повечето момичета менструацията започва около година след края на лечението и в повечето случаи тя е редовна.

Преди започване на лечението трябва да се изключи псевдоранен пубертет (тумори на половите или надбъбречните жлези или хиперплазия) и гонадотропин независим ранен пубертет (тестикуларна токсикоza, наследствена хиперплазия на клетките на Лайдиг).

Съобщава се за алергични и анафилактични реакции при деца и възрастни. Те включват локални реакции и системни симптоми. Патогенезата не може да се изясни. Наблюдава се по-висока честота на алергични реакции при деца.

Жени:

Decareptyl Depot трябва да се предписва само след внимателно поставена диагноза (напр. лапаротомия). Преди лечението трябва да се изключи наличието на бременност.

- *Маточна миоматоза и ендометриоза:*

По време на лечението не се наблюдава менструационен цикъл. Появата на менорагия по време на лечението е нетипично (отделно от първия месец) и трябва да води до проверяване на плазменото ниво на естрогени. Когато това ниво е по-малко от 50 pg/ml трябва да се мисли, че е вероятно свързано с органични лезии. След спиране на лечението овариалната функция се възстановява напр. менструалното кървене ще се поднови след 7-12 седмици след последната инжекция.

През първия месец на лечение трябва да се използва нехормонална контрацепция, тъй като може да се пусне овулацията от началното освобождаване на гонадотропини. То трябва да се използва също и от 4-та седмица на последната инжекция, докато се поднови менструацията или докато се използва друг контрацептивен метод.

При лечение на маточна миоматоза, размера на матката и миомата трябва да се измерват редовно, напр. посредством ултразвук. Непропорционалното бързо намаление на обема на матката в сравнение с този на миомата, в някои случаи причинява кървене и сепсис.

Лечение с Decareptyl Depot повече от няколко месеца може да доведе до намаление на костната плътност (виж 4.8.). По тази причина лечението не



трябва да надвишава продължителност от 6 месеца. След спиране на лечението костната загуба е обикновено обратима в течение на 6-9 месеца. Затова се налага специално внимание при пациенти с допълнителни рискови фактори с оглед развитието на остеопороза.

Мъже:

Началното преходно повишение на серумния тестостерон при някои пациенти е свързано с временно влошаване на симптомите на заболяването (виж 4.8.). Ако някои от тези симптоми се влошат, пациентът трябва да се посъветва да се консултира с лекаря.

По тази причина употребата на Decareptyl Depot трябва внимателно да се прецени при пациенти с прояви на притискане на гръбначния мозък и медицинското наблюдение трябва да бъде стриктно през първите седмици на лечението особено при пациенти с обструкции на ликочните пътища поради метастази и/или пациенти с метастази в гръбначния мозък.

В началната фаза на лечението с оглед да се предотврати влошаването на клиничните симптоми може да се приложи допълнително подходящ антиандроген.

С оглед контролиране на терапевтичния ефект по време на лечението трябва редовно да се мониторира простатноспецифичния антиген (PSA) и плазмените нива на тестостерона. Плазмените нива на тестостерона не трябва да надвишават 1 ng/ml.

Общо:

Повишено внимание се налага, когато трипторелин се прилага едновременно с лекарства, повлияващи секрецията на гонадотропини от хипофизата, като се мониторира хормоналния статус на пациентите.

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

Не трябва да се прилагат естроген съдържащи лекарствени продукти по време на лечение с Decareptyl Depot.

4.6. Бременност и кърмене

Много ограничените данни относно употребата на трипторелин по време на бременност не показват повишен риск от вродени малформации. Продължителните проучвания върху развитието на плода обаче са твърде ограничени. Данните от проучвания на експериментални животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на бременността или постнаталното развитие, но има данни за фетотоксичност и преносена бременност. Въз основа на фармакологичните ефекти не може да се изключи нежелано влияние върху бременността и потомството и затова Decareptyl Depot не трябва да се използва по време на бременност. Жените във фертилитетна възраст трябва да използват ефективна нехормонална контрацепция. Не е известно дали трипторелина се излъчва с човешката кърма. Поради възможността от нежелани реакции на трипторелина при кърмачета кърменето трябва да се прекрати преди и по време на прилагането му.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Decareptyl Depot не повлиява или незначително повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Наблюдаваните по време на клиничните и постмаркетинговите проучвания нежелани ефекти на пациентите лекувани с трипторелин са показани по-



долу. Като последица на понижените нива на тестостерон или естрогени при повечето пациенти се очакват да се наблюдават нежелани реакции като топли вълни, които са най-често наблюдавани (30% при мъже и 75-100% при жени). Допълнително трябва да се очаква импотенция и намалено либидо при 30-40% от пациентите мъже, докато при над 10% от пациентите жени се очакват кървене/петна, изпотяване, сухота във влагалището и/или болезнен полов акт, намаление на либидото и промени в настроението.

Поради факта, че нивата на тестостерона нормално се повишават през първата седмица на лечението могат да се наблюдават влошаване на симптомите (напр. обструкция на пикочните пътища, болки в костите поради метастази, притискане на гръбначния мозък, мускулна умора и лимфен оток на краката). В някои случаи обструкцията на пикочните пътища намалява бъбречната функция. Наблюдавани са неврологични оплаквания като слабост и парестезии на краката.

Орган Клас	Чести нежелани реакции (> 1/100, <1/10)	Нечести нежелани реакции (> 1/1,000, <1/100)
ДЕЦА		
Ендокринна система		Вагинално кървене
Стомашно-чревен тракт		Гадене, повръщане
Общи		Анафилаксия
ЖЕНИ		
Метаболизъм и хранене		Леко увеличение на серумния холестерол
Централна и периферна нервна система		Зрителни нарушения, парестезии
Общи		Болки в гърба
МЪЖЕ		
Нарушения от страна на тромбоцитите и кръвосъсирването		Тромбоемболични нарушения
Ендокринна система	Гинекомастия, главоболие, изпотяване	Атрофия на тестисите, намален растеж на брадата, загуба на косми върху гърдния кош ръцете и краката
Сърдечно-съдова система		Хипертония
Стомашно-чревен тракт		Загуба на апетит, гастралгия, сухота в устата
Нарушения на дихателната система		Рецидивираща астма
Общи		Промени в телесното тегло
МЪЖЕ И ЖЕНИ		
Ендокринна система	Потиснато настроение, възбуда	
Метаболизъм и хранене		Повишени ензимни нива (LDH, γ-GT, SGOT, SGPT)
Стомашно-чревен тракт	Гадене	
Скелетна мускулатура	Миалгия, атралгия	
Общи	Умора, нарушения на съня, реакции на свръхчувствителност (сърбеж, кожни обриви, втрисане)	Анафилаксия
Нарушения в мястото на прилагане	Временна болка в мястото на инжектиране	Реакция на чуждо тяло в мястото на инжектиране

Може да се наблюдава лека загуба на трабекуларна кост. Това е обикновено обратимо в течение на 6-9 месеца след прекратяване на лечението (виж раздел 4.4.).

Два случая на епифизиолиза на главата на бедрото са наблюдавани по време на използването на трипторелин. Не е известно дали съществува или не причинна взаимовръзка.

4.9. Предозиране

Няма достатъчен опит от предозиране с трипторелин за да направим заключения за възможни нежелани ефекти. Като се има предвид формата на опаковката и лекарствената форма предозиране не се очаква.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Аналози на гонадорелина
АТС код: L02AE04

Трипторелин е синтетичен декапептид и аналог на естествения гонадотропин рилизинг хормон (GnRH). GnRH е декапептид, който се синтезира в хипоталамуса и регулира биосинтезата и освобождаването на гонадотропините LH (лутеинизиращ хормон) и FSH (фоликулостимулиращ хормон) от хипофизата. Трипторелинът стимулира хипофизата по-силно да секретира LH и FSH, отколкото сравнима доза на гонадорелин, където продължителността на действие е по-дълга. Увеличението на нивата на LH и FSH ще доведе отначало до увеличение на серумните концентрации на тестостерон при мъже или на серумните концентрации на естрогени при жени. Хроничното прилагане на агонист на GnRH води до потискане секрецията на LH и FSH от хипофизата. Това потискане води до намаление на стероидогенезата при което серумната концентрация на естрадиол при жени и серумната концентрация на тестостерон при мъже се понижават до постменопаузални или кастрационни нива респ. т.е. до хипогонадотропно-хипогонадно състояние. При деца с ранен пубертет концентрацията на естрадиола или тестостерона ще се намали до нивото от преди пубертета.

Плазмените нива на дихидроепиандростендион (DHEAS) не са повлияни.

От терапевтична гледна точка това води до намаление на растежа на тестостерон-чувствителните тумори на простатата при мъже и до намаление на огнищата на ендометриоза и на естроген-зависимите миоми на матката при жени. По отношение на миомата на матката максимална полза от лечението е наблюдавано при жени с анемия (хемоглобин ≤ 8 g/dl). При деца, страдащи от централен ранен пубертет лечението с трипторелин води до потискане секрецията на гонадотропини, естрадиол и тестостерон до нива от преди пубертета. Това води до спиране или дори обратно развитие на признаците на пубертета и предвиждането е за по-висок ръст при зрелостта на тези деца.

5.2. Фармакокинетични свойства

След интрамускулно прилагане на Decapeptyl DEPOT плазмените концентрации на трипторелина са определяни чрез (бавното) разграждане на поли-(D,L)-лактид когликолид) полимер. Механизмът присъщ на тази форма на прилагане дава възможност за това бавно освобождаване на трипторелин от полимера.



След интрамускулното или подкожно прилагане на трипторелин депо (микрокапсули с удължено освобождаване) се наблюдава бързо повишение на концентрацията на трипторелина в плазмата с максимум през първите часове. След това концентрацията на трипторелина намалява забележимо в течение на 24 часа. На 4-я ден нивото достига своя втори максимум и се понижава под определената граница биекспоненциално след 44 дни. След подкожно инжектиране увеличението на трипторелина е по-плавно и в малко по-ниска концентрация, отколкото след интрамускулно инжектиране. След подкожно инжектиране намалението на концентрацията на трипторелина е по-дълго и с нива спадащи под определената граница след 65 дни.

По време на лечение за период над 6 месеца и приложение на всеки 28 дни няма данни за натрупване на трипторелин и при двата начина на приложение. Плазмените нива на трипторелин намаляват до около 100 pg/ml преди следващото инжектиране след интрамускулно или подкожно приложение (средни стойности). Предполага се, че несистемната налична част на трипторелин се метаболизира в мястото на инжектиране напр. от макрофагите.

В хипофизата трипторелина се инактивира чрез отцепване на N- крайна част от пироглутамил-пептидазата и неутралната ендопептидаза. В черния дроб и бъбреците трипторелина се разгражда до биологично неактивни пептиди и аминокиселини.

40 минути след края на инфузията на 100 µg трипторелин (над 1 час) 3-14% от приложената доза е вече елиминирана от бъбреците.

При пациенти с увредена бъбречна функция приспособяването и индивидуализирането на лечението с трипторелин депо изглежда не е необходимо, като се има предвид второстепенната значимост на бъбречния път на елиминиране и голямата терапевтична ширина на трипторелина като активна съставка.

Бионаличност:

Мъже:

Системната бионаличност на активната съставка трипторелин от мускулното депо е 38.3% през първите 13 дни. По-нататъшното освобождаване е линейно - средно 0.92% от дневната доза. Бионаличността след подкожно инжектиране е 69% от бионаличността след мускулно инжектиране.

Жени:

След 27 дневно изпитване, 35.7% от приложената доза може да се раздели средно на 25.5% - освободена през първите 13 дни и по-нататъшното освобождаване е линейно - средно 0.73% от дневната доза.

Общо:

Изчислението на зависещите от модела кинетични параметри ($t_{1/2}$, K_{el} и т.н.) е неприложимо при лекарствени форми със силно удължено освобождаване на активната съставка.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Наблюдава се увеличение на хипофизните тумори при плъхове, но не и при мишки, на които е прилаган triptorelin продължително време. Не е известно влиянието на triptorelin върху аномалиите на хипофизата при хора. Наблюденията показват, че те не са свързани с хора. Съобщава се за тумори на хипофизата при гризачи във връзка с други LHRH аналози.



Triptorelin е ембрио/фетотоксичен и причинява забавяне в ембрио/фетусното развитие, а също така и забавяне на раждането при плъхове. Предклиничните данни не откриват специални рискове при хора, основани върху повторна токсична доза и генотоксични проувания. Еднократното интрамускулно или подкожно инжектиране на Decapeptyl DEPOT или неговата суспенсия предизвикват забавени реакции на чуждо тяло в мястото на инжектиране. Тези късни реакции са почти обратими след 8 седмици от интрамускулното приложение, но само леко обратими след подкожно инжектиране. Локалната поносимост на Decapeptyl DEPOT след интравенозно инжектиране е ограничена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Една предварително напълнена спринцовка с прах съдържа:

Поли (гликолова киселина, млечна киселина) 1 : 1, пропиленгликол октаноат деканоат

Една предварително напълнена спринцовка с 1 ml разтворител съдържа:

Декстран 70, полисорбат 80, натриев хлорид, натриев дихидроген фосфат дихидрат, натриев хидроксид, вода за инжекции.

6.2. Несъвместимости

При липсата на проучвания за съвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3. Срок на годност

3 години

Готовата суспенсия: 3 минути

6.4. Специални предпазни мерки за съхранение

Да се съхранява при температура 2° - 8° C (в хладилник).

Да се съхранява опаковката в картонената кутия.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Прах: предварително напълнена спринцовка

Разтворител за приготвяне на суспенсия: предварително напълнена спринцовка

Предварително напълнени спринцовки (чисто боросиликатно стъкло, тип I) с конектор (полипропиленов), черна хлорбутилна гумена запушалка (плъзгаща се запушалка, тип I) и игла за инжектиране.

Размери на опаковката:

1 предварително напълнена спринцовка (прах)

1 предварително напълнена спринцовка (с разтворител за приготвяне на суспенсия)

6.6. Указания за употреба и манипулиране

Decapeptyl DEPOT е само за еднократна употреба и неизползваната суспенсия трябва да се изхвърли.

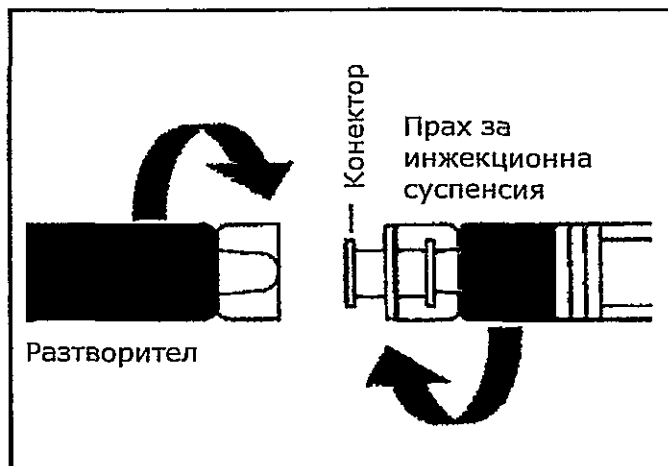
1. Приготвяне

Указания за лекаря за начина на приготвяне на суспенсията



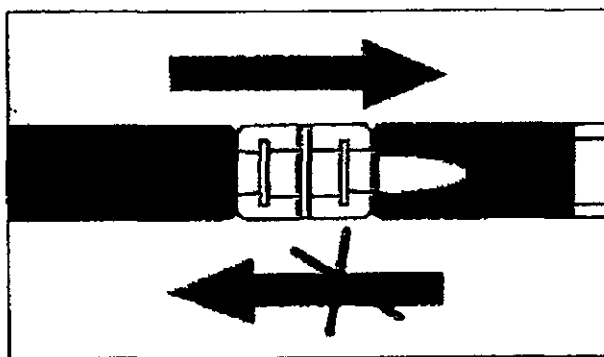
Тъй като успешното лечение зависи от правилното приготвяне на суспензията трябва да се спазват стриктно следните указания.

- извадете опаковката Decareptyl DEPOT от хладилника
- махнете запушалката на спринцовката съдържаща прах. Дръжте я изправена за да предотвратите разливане
- отворете опаковката с конектора без да го изваждате
- завинтете спринцовката, съдържаща микрокапсулите с удължено освобождаване към конектора в опаковката и след това я отстранете
- завинтете здраво свободния край на конектора към спринцовката, съдържаща суспензията и се уверете, че това да стане здраво



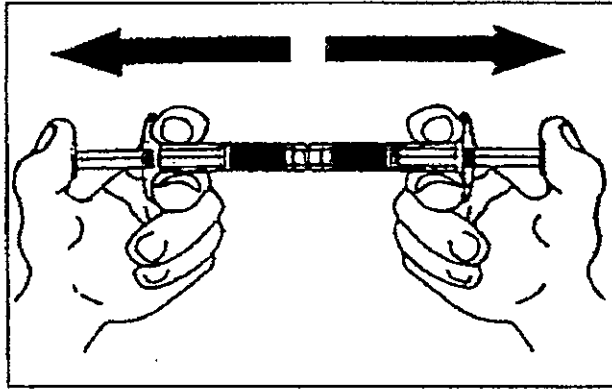
2. Приготвяне на суспензията

- впръскайте разтворителя в спринцовката с прах, след това получената смес се впръсква обратно в първата спринцовка - да не се вземат предвид първите 2 или 3 движения. Повторете това около 10 пъти или докато получите хомогенна млекоподобна суспензия. Докато приготвяте суспензията може да получите пяна. Много важно е пяната да се разтвори или отстрани от спринцовката преди инжектиране.



Смесване





Смесете приблизително 10 пъти

3. Инжектиране

- отстранете конектора заедно с празната спринцовка
- поставете инжекционната игла на спринцовката с готовата за употреба суспензия
- инжектирайте веднага подкожно или дълбоко мускулно

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

БОРОЛА ЕООД, Ул. Цар Самуил 125, 1202 София, България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА/ ДАТА НА ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА ИНФОРМАЦИЯ

BG04/2006

