

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ДЕКАПЕПТИЛ ДЕПОТ

3.75 mg

Прашок и вехикулум за суспензија за инјектирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Еден подготвен шприц содржи 3.75 mg трипторелин (како ацетат) за да се суспендира во 1 ml агенс за суспензија кој содржи натриум.

По реконституција, медицинскиот производ содржи 3.69 mg/ml натриум кој одговара на 0.160 mmol/ml.

За комплетна листа на ексципиенси видете 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок и вехикулум за суспензија за инјекции, формулација со продолжено ослободување во наполнети шприцеви.

Изглед:

Пред реконституција: бел до светло жолт прашок и бистра безбојна водена течност.

По реконституција: хомогена млечно-бела до светло жолта суспензија.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБИНИ

4.1 Терапевтски индикации

Маж:

Третман на хормон-зависен, локално напреднат или метастазиран карцином на простата.

Жени:

Преоперативна редукција на големината на миомот, за да се редуцираат симптомите на крварење и болка кај жените со симптоматични миоми на утерус.

Симптоматична ендометриоза, потврдена со лапароскопија кога супресијата на овариумската хормоногенеза е индицирана до таа крајност да хируршката терапија не е примарно индицирана.

Деца:

Третман на потврден централен предвремен пубертет (девојчиња под 9 години, момчиња под 10 години).

4.2 Дозирање и начин на администрација

Производот треба да се употребува само под надзор на соодветен специјалист кој има потребна апаратура за следење на одговорот на пациентот.

Третманот на трипторелин кај деца треба да биде под целосен надзор на педијатриски ендокринолог или педијатар или ендокринолог со искуство во третманот на централен предвремен пубертет.



Важно е инјектирањето на формулација со продолжено ослободување да се изведува стриктно во согласност со инструкциите дадени во делот 6.6.

По реконституција, суспензијата мора да се инјектира веднаш.

Дозирање и начин на администрација

Дозата во еден шприц, еквивалентна на 3.75 mg трипторелин, се инјектира на секои 28 дена, или субкутано (пр. во кожата на абдоменот, бутот или бедрото) или длабоко интрамускулно. Местото за инјектирање треба да се промени со секое следно давање.

Маж:

Еднаш на секои четири недели инјекција со еден шприц, еквивалентно на 3.75 mg трипторелин. Заради континуирана супресија на нивоата на тестостерон, важно е да се почитува 4-неделната администрација.

Жени:

- *Миоми на утерусот и ендометриоза:*

Еднаш на секои четири недели инјекција со еден шприц, еквивалентно на 3.75 mg трипторелин. Третманот мора да се започне во првите 5 дена од циклусот.

Деца:

На почетокот на третманот, дозирањето треба да биде базирано на телесната тежина. Една инјекција трипторелин, треба да се дава на деновите 0, 14 и 28. Потоа една инјекција на секои 4 недели. Доколку ефектот е незадоволителен, инјекцијата може да се дава на секои 3 недели. Дозирањето треба да е базирано на телесната тежина, согласно табелата.

Телесна тежина	Доза
< 20 kg	1.875 mg (пола доза)
20 – 30 kg	2.5 mg (2/3 доза)
> 30 kg	3.75 mg (цела доза)

Забелешка за поедини групи пациенти:

- Нема потреба за прилагодување на дозата кај постари пациенти.
- Според досегашните податоци, не е потребно редукција на дозата или продолжување на дозниот интервал кај пациенти со оштетена бубрежна функција.

Времетраење на администрацијата

- *Карцином на простата:*

Третманот со ДЕКАПЕПТИЛ ДЕПОТ вообичаено е долготрајна терапија.

- *Миоми на утерус и ендометриози:*

Времетраењето на третманот зависи од иницијалниот степен на тежина на ендометриозата и еволуцијата на нејзините клинички манифестации (функционални и анатомски) и еволуцијата на волуменот на миомот на утерусот, одреден ултрасонографски за време на третманот. Нормално, максимум резултат може да се достигне по 3 до 4 инјекции.

Во поглед на можни ефекти на коскената густина, терапијата не треба да премине времетраење од 6 месеци (видете 4.4).

- *Централен предвремен пубертет (CPP):*

Третманот треба да се прекине, доколку е постигната зрелост на коскеното ткиво, кај девојчиња постари од 12 години и постари од 13 години кај момчиња.



4.3 Контраиндикации

Општи:

Позната преосетливост кон трипторелин, poly-(d,l lactide coglycolide), декстран, или некој од ексципиентите.

Преосетливост кон гонадотропин ослободувачките хормони (GnRH) или некој друг GnRH аналог.

Кај жени:

- Бременост
- Период на лактација

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Општи:

Употребата на GnRH агонисти може да предизвика редукција на густината на коскените минерали.

Кај мажи, прелиминарните податоци покажуваат дека употребата на бифосфонати во комбинација со GnRH агонист може да го редуцира губењето на коскените минерали.

Посебна претпазливост е потребна кај пациенти со додатни ризик фактори за остеопороза (пр. хронична злоупотреба на алкохол, пушачи, долготрајна терапија со лекови кои ја редуцираат густината на коскените минерали, пр. антиконвулзиви или кортикостероиди, фамилијарна историја на остеопороза, малнутриција).

Ретко, третманот со GnRH агонисти може да открие присуство на предходно непознат аденом на хипофизна жлезда составен од клетки кои лачат гонадотропин. Овие пациенти може да пројават хипофизна апоплексија, која се карактеризира со ненадејна главоболка, повраќање, нарушен вид и офталмоплегја.

Постои зголемен ризик од инцидентна депресија (која може да биде тешка) кај пациенти подложени на третман со GnRH агонисти, како што е трипторелин. Пациентите треба соодветно да се информираат и третираат доколку се појават симптоми.

Пријавени се промени во расположението. Пациентите со позната депресија треба внимателно да се мониторираат за време на терапијата.

Мажи:

Иницијално, трипторелинот, како и останатите GnRH агонисти, предизвикува транзитно зголемување на серумскиот тестостерон. Како последица изолирани случаи на транзитно влошување на знаците и симптомите на канцерот на простата може повремено да се развијат за време на првите недели на третманот. За време на иницијалната фаза од третманот, треба да се размисли за додатна администрација на соодветен анти-андроген за неутрализација на иницијалното покачување на серумскиот тестостерон и влошувањето на клиничките симптоми.

Мал број на пациенти може да искушат моментално влошување на знаците и симптомите на канцерот на простата (влошување на туморот) и моментално зголемување на болката поврзана со канцерот (метастатска болка), која може да биде третирана симптоматски.

Како и со другите GnRH агонисти, биле забележани изолирани случаи на компресија на 'рбетниот мозок или уретрална опструкција. Ако се развије компресија на 'рбетниот мозок или дојде до ренално оштетување, ваквите компликации треба да се третираат со стандарден третман и во екстремни случаи треба да се земе во обзир итна орхиектомија (хируршка



кастрација). За време од првите недели од третманот потребно е внимателно следење, посебно кај пациенти кои страдаат од вертебрални метастази, при ризик од компресија на 'рбетниот мозок и кај пациенти со обструкција на уринарниот тракт.

По хируршка кастрација, трипторелинот не индуцира понатамошно намалување на серумскиот тестостерон.

Долготрајната андрогенска депривација било преку билатерална орхиектомија или администрација на GnRH аналози е поврзана со зголемен ризик од губиток на коските и може да доведе до остеопороза и зголемен ризик од фрактури на коските.

Андрогенската терапија за депривација може да го продолжи QT интервалот.

Кај пациенти со историја за ризик фактори за продолжување на QT и кај пациенти кои имаат истовремена примена на медицински продукти кои може да го продолжат QT интервалот (видете дел 4.5) лекарите треба да направат проценка за односот бенефит-ризик вклучувајќи го потенцијалот за Torsade de pointes пред почеток на терапија со Декапептил.

Додатно, од епидемиолошките податоци, било забележано дека пациентите може да искушат метаболни промени (пр. нетолеранција на глукоза) или зголемен ризик од кардиоваскуларни болести за време на андрогенската депривациона терапија. Како и да е, евентуалните податоци не потврдиле поврзаност помеѓу третманот со GnRH аналози и зголемување на кардиоваскуларниот морталитет. Пациентите со висок ризик за метаболни или кардиоваскуларни болести треба внимателно да се испитаат пред започнување на третманот и соодветно да се мониторираат за време на андрогенската депривациона терапија.

Администрацијата на трипторелин во терапевтски дози резултира со супресија на хипофизниот гонаден систем. Нормалната функција вообичаено се враќа по прекин на третманот. Затоа дијагностичките тестови на хипофизната гонадна функција изведени за време на третманот и по прекин на терапијата со GnRH аналози може да се неточни.

Жени:

ДЕКАПЕПТИЛ ДЕПОТ треба да се препишува само по внимателна дијагноза (пр. лапароскопија).

Пред третманот, бременост треба да се исклучи.

Бидејќи менструалните циклуси треба да запрат за време на третманот со ДЕКАПЕПТИЛ ДЕПОТ, пациентот треба да се советува да го информира својот лекар доколку регуларниот циклус и понатаму се јавува.

Губење на густината на коскените минерали

Употребата на GnRH агонисти веројатно ќе предизвика редукција на густината на коскените минерали во просек 1% за еден месец за време од шестмесечен период од третманот. Секоја 10% редукција на густината на коскените минерали е поврзана со отприлика два до три пати зголемен ризик од фрактури. Заради оваа причина, терапијата без додатен третман не треба да премине траење од 6 месеци. По повлекување на третманот, губењето на коските генерално е реверзибилно во време од 6-9 месеци.

Кај најголем број од жените моментално достапните податоци сугерираат дека закрепнувањето од губитокот на коските се јавува по прекин на терапијата.

Не се достапни специфични податоци за пациенти со докажана остеопороза или со ризик фактори за остеопороза (пр. хронична злоупотреба на алкохол, пушачи, долготрајна терапија со лекови кои ја редуцираат густината на коскените минерали, пр. антиконвулзиви или



кортикостероиди, фамилијарна историја на остеопороза, малнутриција, пр. anorexia nervosa). Бидејќи редукцијата на густината на коскените минерали се очекува да биде повеќе штетна кај овие пациенти, третманот со трипторелин треба да се одреди на индивидуална база и единствено да се започне само ако при внимателна евалуација се одреди дека бенефитот од третманот преовладува над ризикот. Треба да се размисли и за додатни мерки заради неутрализирање на губењето на густината на коскените минерали.

Миоми на утерус и ендометриози:

Појава на менорагија за време на третманот е абнормална појава (освен во првиот месец) и треба да води кон верификација на нивоата на естроген во плазма. Доколку нивото е помало од 50 pg/ml, можни се поврзани органски лезии. По повлекување на третманот, функцијата на овариумите се враќа во нормала, пр. менструалното крварење ќе се врати во нормала после 7-12 недели по крајната инјекција.

Треба да се употребува нехормонална контрацепција за време на првиот месец од третманот, бидејќи овулацијата може да биде активирана од иницијалното ослободување на гонадотропините. Исто така треба да се употребува и 4 недели по последната инјекција до продолжување на менструацијата или додека не се почне со употреба на друг контрацептивен метод.

За време на третманот на миоми на утерус, големината и на утерусот и на миомот треба да се одредува регуларно, пр ултрасонографски. Диспропорционално брза редукција на големината на утерусот во споредба со редукцијата на ткивото на миомот, во изолирани случаи доведува до крварење и сепса.

Имало неколку пријави на крварење кај пациенти со субмукозни фиброиди по терапијата со GnRH аналог. Типично крварењето се појавило 6-10 недели по почетокот на терапијата.

Деца:

Хронолошката возраст на почетокот на терапијата треба да биде под 9 години кај девојчиња и под 10 години кај момчиња.

Кај девојчиња почетната овариумска стимулација при започнување на третманот, проследено со индуцираното естрогенско повлекување во склоп на третманот, може да доведе во првиот месец до вагинално крварење со благ до умерен интензитет.

По завршување на терапијата, ќе се појави развој на пубертетски карактеристики. Информациите во однос на идниот фертилитет се сеуште лимитирани. Кај повеќето девојчиња, менструацијата ќе започне приближно една година по завршување на терапијата, што во најголем број случаи е регуларно.

Густината на коскените минерали може да се намали за време на терапијата со GnRH за третман на централен предвремен пубертет. Како и да е, по прекин на третманот последователниот прираст на коскена маса се зачувува и максимумот на коскената маса во доцната адолесценција изгледа дека не е засегнат од третманот.

По завршување на GnRH третманот, може да се појави поместување на феморалната епифиза. Причината може да е во ослабување на епифизалниот диск поради ниската концентрација на естроген за време на третманот со GnRH агонисти. Зголемувањата брзина на раст по завршување на третманот резултира со редукција на прекинувачките сили потребни за епифизалното поместување.

Третманот кај деца со прогресивни мозочни тумори треба да се одреди по внимателна индивидуална евалуација на ризиците и бенефитот.



Псеудо-предвремен пубертет (гонадални или адrenalни тумори или хиперплазија) и гонадотропин-независен предвремен пубертет (тестикуларна токсикоza, наследна хиперплазија на Leydig-ови клетки), треба да се исклучи.

Биле пријавени алергиски и анафилактични реакции кај возрасни и деца. Ова вклучува и локални реакции на местото на инјектирање и системски симптоми. Патогенезата не може да се разјасни. Повисок степен на пријавување е забележан кај деца.

4.5 Интеракции со други медицински производи и други видови интеракции

Кога трипторелин се ко-администрира со лекови кои влијаат на хипофизната секреција на гонадотропини, треба да се биде претпазлив и се препорачува следење на хормоналниот статус на пациентот.

Бидејќи адрогениот депривациски третман може да го продолжи QT интервалот, треба внимателно да се следи истовремената примена на Декапептил со медицински производи кои го продолжуваат QT интервалот или медицински производи способни да индуцираат Torsade de pointes како класа IA (пр. кинидин, дисопирамид) или класа III (пр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид) антиаритмички медицински производи, метадон, моксифлоксацин, антипсихотици, и т.н. (видете дел 4.4).

Не се изведени формални лек-лек интеракциски студии. Не може да се исклучи можноста од интеракции со вообичаено користените лекови, вклучувајќи хистамин ослободувачки лекови.

4.6 Бременост и лактација

Пред третманот, потенцијално фертилните жени треба внимателно да се прегледаат за да се исклучи бременост.

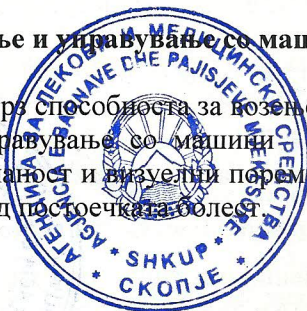
Ограничените податоци за употребата на трипторелин за време на бременост, не индицираат зголемен ризик од конгенитални малформации. Како и да е, долготрајните студии за развојот се исто така лимитирани. Податоци од животински студии не индицираат директни или индиректни штетни ефекти во однос на бременоста и постнаталниот развој, но има индикации за фетотоксичност и одложено породување. Базирано на фармаколошките ефекти, штетното влијание врз бременоста и детето, не може да се исклучи и ДЕКАПЕПТИЛ ДЕПОТ не треба да се употребува за време на бременост.

Жени со потенцијал за раѓање треба да употребуваат ефективна нехормонална контрацепција за време на терапијата додека менструалните циклуси не се вратат.

Не е познато дали трипторелинот се екскретира во мајчиното млеко. Поради потенцијалниот ризик од несакани ефекти од трипторелин кај доенчиња, доењето треба да се прекине пред и за време на администрацијата.

4.7 Ефекти на способноста за возење и управување со машини

Не се изведени студии за ефектите врз способноста за возење и управување со машини. Како и да е, способноста за возење и управување со машини може да биде оштетена доколку пациентот искуси вртоглавица, поспаност и визуелни перметувања кои може да се возможни несакани ефекти од третманот или од постоечката болест.



4.8 Несакани ефекти

Несаканите искуства пријавени меѓу пациенти третирани со трипторелин, за време на клинички студии и постмаркетиншко истражување, се прикажани подолу. Како последица на намалените тестостеронски или естрогенски нивоа, кај најголем број од пациентите се очекува да се јават несакани реакции, при што најмногу пријавувани биле топли бранови (30% кај мажи и 75-100% кај жени). Додатно, може да се очекува импотенција и намалено либидо кај 30-40% од машките пациенти, додека крварење/крварење во трагови, потење, вагинална сувост и/или диспареунија, намалување на либидото, главоболка и промени во расположението се очекуваат кај повеќе од 10% од жените.

Поради фактот што тестостеронските нивоа нормално се зголемуваат за време на првата недела од третманот, може да се појави влошување на симптомите (пр. уринарна опструкција, коскена болка поради метастази, компресија на рбетниот мозок, мускулна слабост и лимфатични едеми на нозете). Во некои случаи опструкцијата на уринарниот тракт ја намалува функцијата на бубрезите. Забележани се невролошка компресија со астенија и парестезија на нозете.

Генерална толеранција кај мажи (видете во Посебни предупредувања и мерка на претпазливост при употреба)

Како и при терапијата со останатите GnRH агонисти или при хируршка кастрација, најчесто забележани несакани реакции поврзани со третманот со трипторелин биле поради очекуваните фармаколошки ефекти: иницијално зголемување на тестостеронските нивоа, проследено со скоро целосна супресија на тестостеронот. Овие ефекти вклучуваат и топли бранови (50%) еректилна дисфункција и намалено либидо.

Биле пријавени следниве несакани реакции, кои во секој случај се сметаат за возможно поврзани со третманот со трипторелин. Повеќето од нив е познато дека се поврзани со биохемиската или хируршка кастрација.

MedDRA систем на орган/класа	Многу чести (>1/10)	Чести (>1/100 до <1/10)	Невообичаени (>1/1000 до <1/100)	Непозната инциденца
Мажи				
Инфекции и инфестации				Назофарингитис
Нарушувања на имуниот систем		Преосетливост	Анафилактична реакција	
Метаболни и нутритивни нарушувања			Намален апетит	Зголемен апетит, гихт, дијабетес мелитус
Психијатриски нарушувања	Намалено либидо	Променливо расположение, депресивно расположение, депресија, нарушувања на спиењето		Инсомнија, конфузна состојба, намалена активност, еуфорично расположение, анксиозност, губење на либидото
Нарушувања на нервниот систем		Главоболка		Вртоглавица, парестезија, оштетување на меморијата, дисгеузија, спананост, тешкотии во стоењето
Нарушувања на очите				Абнормална сензација во очите, оштетување на видот, замаглен вид



Нарушувања на увото и лабиринтот				Тинитус, вертиго
Васкуларни нарушувања	Топли бранови		Емболизам, хипертензија	Хипотензија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања			Влошување на астмата	Диспнеа, ортопнеа, крварење од носот
Гастроинтестинални и нарушувања		Наузеа	Абдоминална болка во горниот дел, сува уста	Абдоминална болка, констипација, дијареа, повраќање, абдоминално истегнување, подуеност, гастралгија
Нарушувања на кожата и подкожното ткиво		Хиперхидроза	Хипотрихоза, алопеција	Акни, чешање, осип, пликови, ангиоедем, уртикарија, пурпура
Нарушувања на мускулоскелетен систем и сврзно ткиво	Коскени болки	Миалгија, артралгија		Болки во грбот, мускулоскелетни болки, болки во екстремитетите, мускулни грчеви, мускулна слабост, вкочанетост на зглобовите, отечени зглобови, мускулоскелетна укоченост, остеоартритис
Ренални и уринарни нарушувања	Дисурија			
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките	Еректилна дисфункција	Гинекомастија	Тестикуларна атрофија	Болки во градите, тестикуларна болка, неуспешна ејакулација
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација		Умор, реакции на местото на инјектирање, болка на местото на инјектирање, иритабилност		Астенија, еритема на инјекционото место, инфламација на инјекционото место, едем, болка, морници, болки во градниот кош, болест слична на настинка, зголемена треска, слабост
Испитувања			Зголемена крвна лактат дехидрогеназа, зголемена гамаглутамил трансфераза, зголемена аспартат аминотрансфераза, зголемена аланин аминотрансфераза, зголемена тежина, намалена тежина	Зголемен крвен креатинин, зголемен крвен притисок, зголемена крвна уреа, зголемена крвна алкална фосфатаза, зголемена телесна температура, продолжен QT (видете дел 4.4 и 4.5)

Трипторелинот предизвикува транзитно зголемување на циркуирачките нивоа на тестостерон во тек на првата недела по иницијалната инјекција на формулацијата со продолжено ослободување. Со ова иницијално покачување на нивоата на циркуирачкиот тестостерон, мал процент на пациентите ($\leq 5\%$) може да искушат моментално влошување на знаците и симптомите на нивниот канцер на простата (пламнување на туморот), вообичаено

манифестирано со покачување на уринарните симптоми (< 2%) и метастатска болка (5%), што може да биде третирано симптоматски. Овие симптоми се транзитни и вообичаено исчезнуваат за една до две недели.

Се појавиле изолирани случаи на егзацербација на симптомите на болеста, било да се работи за уретрална обструкција или компресија на 'рбетниот мозок од метастазите. Затоа, пациентите со метастатски вертебрални лезии и/или со обструкции на горниот или долниот уринарен тракт, треба внимателно да се следат за време на првите неколку недели на терапијата (видете Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба).

Употребата на GnRH агонисти, за третман на канцерот на простата може да биде поврзана со покачено губење на коските и може да доведе до остеопороза и зголемување на ризикот од фрактури на коските.

Генерална толеранција кај жени (видете во Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба)

Како последица на намалените естрогенски нивоа, најчесто пријавувани несакани ефекти (кои се очекуваат кај 10% од жените или повеќе) биле главоболка, намалено либидо, пореметување во спиењето, промени во расположението, диспареунија, дисменореа, генитална хеморагија, синдром на овариумска хиперстимулација, карлична болка од овариумска хипертрофија, абдоминална болка, вулвовагинална сувост, хиперхидроза, топли бранови и астенија.

Биле пријавени следниве несакани реакции, кои во секој случај се сметаат за возможно поврзани со третманот со трипторелин. Повеќето од нив е познато дека се поврзани со биохемиска или хируршка кастрација.

MedDRA систем на орган/класа	Многу чести (>1/10)	Чести (>1/100 до <1/10)	Невообичаени (>1/1000 до <1/100)	Непозната инциденца
Жени				
Нарушувања на имуниот систем		Преосетливост	Анафилактична реакција	
Психијатриски нарушувања	Намалено либидо, промени во расположението, пореметувања во спиењето	Депресивно расположение, депресија		Конфузна состојба, анксиозност
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка		Парестезија	Вртоглавица
Нарушувања на очите			Оштетување на видот	Замаглен вид
Нарушувања на увото и лабиринтот				Вертиго
Васкуларни нарушувања	Топли бранови			
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања				Диспнеа
Гастроинтестинални нарушувања	Абдоминална болка	Наузеа		Абдоминална неудобност, дијареа, повраќање
Нарушувања на кожата и подкожното ткиво	Хиперхидроза			Чешање, осип, ангиоедем, уртикарија



Нарушувања на мускулоскелетен систем и сврзно ткиво	Коскени болки	Миалгија, артралгија	Болки во грбот	Пореметувања коските(*), мускулни грчеви, мускулна слабост,
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките	Вагинална хеморагија, вулвовагинална сувост, диспареунија, дисменореа, синдром на овариумска хиперстимулација, овариумска хипертрофија, карлична болка			Болки во дојките, менорагија, метрорагија, аменореа
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Астенија	Умор, реакции на местото на инјектирање, болка на местото на инјектирање, иритабилност		Еритема на инјекционото место, инфламација на инјекционото место, треска, слабост
Испитувања			Зголемена крвна лактат дехидрогеназа, зголемена гамаглутамил трансфераза, зголемена аспартат аминотрансфераза, зголемена аланин аминотрансфераза, зголемен холестерол во крвта	Зголемен крвен притисок, зголемена тежина, намалена тежина

(*) Може да се појави лесно трабекуларно губење на коските. Ова е генерално реверзибилно во тек на 6-9 месеци по прекин на третманот (видете дел 4.4).

На почетокот на третманот, симптомите на ендометриоза вклучувајќи карлична болка, дисменореа, може да се влошат многу често ($\geq 10\%$) за време на почетното транзитно покачување на нивоата на плазматскиот естрадиол. Овие симптоми се транзитни и вообичаено исчезнуваат за една до две недели.

Гениталната хеморагија вклучувајќи менорагија, метрорагија може да се појави во месецот после првата инјекција. Може да се забележат овариумска хипертрофија, карлична и/или абдоминална болка.

Генерална толеранција кај деца (видете во Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба)

MedDRA систем на орган/класа	Многу често (>1/10)	Често (>1/100 до <1/10)	Невообичаени (>1/1000 до <1/100)	Непозната инциденца
Нарушувања на имуниот систем			Деца Анафилактични реакции	Реакции на преосетливост

Психијатриски нарушувања		Променливо расположение, депресија		Афектна лабилност, нервоза
Нарушувања на нервниот систем				Главоболка
Нарушувања на очите				Замаглен вид, оштетување на видот
Васкуларни нарушувања				Топли бранови
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања				Крварење од носот
Гастроинтестинални нарушувања			Наузеа, повраќање	Абдоминална неудобност, абдоминална болка
Нарушувања на кожата и подкожното ткиво				Осип, ангионевротичен едем, уртикарија, алопеција, еритема
Нарушувања на мускулоскелетен систем и сврзно ткиво				Епифизиолиза(*), мијалгија
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките			Вагинална хеморагија, вагинален исцедок	Генитална хеморагија
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација				Еритема на инјекционото место, инфламација на инјекционото место, слабост, болка, болка на инјекционото место
Испитувања				Зголемен крвен притисок, зголемена тежина

(*) Неколку случаи на поместување на главата на феморалната епифиза биле пријавени за време на третманот со трипторелин.

Случаи на зголемени предходно постоечки хипофизни аденоми биле пријавени за време на третманот со LH-RH агонисти, како и да е досега не се забележани со терапијата со трипторелин.

Пријавување на можни несакани реакции

Пријавувањето на можни несакани реакции по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е важно. Тоа овозможува континуирано мониторирање на бенефит/ризик балансот на медицинскиот производ. Несаканите ефекти од лекот можете да ги пријавите и директно во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Нема доволно искуство со предозирање со трипторелин за да се извлечат заклучоци за можните несакани ефекти. Земајќи го во обзир пакувањето и фармацевтската форма, предозирање не се очекува.

Доколку дојде до предозирање, се индицира симптоматски третман.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБИНИ

5.1 Фармакодинамски особини



Фармакотерапевтска група: Аналог на гонадорелин
АТЦ код: L02AE04

Трипторелинот е синтетски декапептиден аналог на природниот гонадотропин ослободувачки хормон (GnRH). GnRH е декапептид, кој се синтетизира во хипофизата и ја регулира биосинтезата и ослободувањето на гонадотропините LH (лутеинизирачки хормон) и FSH (фоликулостимулирачки хормон) од хипофизата. Трипторелинот го стимулира хипофизата појакно до секреција на LH и FSH отколку споредлива доза на гонадорелин, каде траењето на делувањето е подолго. Зголемувањето на нивоата на LH и FSH иницијално ќе доведе до зголемување на серумскиот тестостерон кај мажи или серумските естрогенски концентрации кај жени. Хронична администрација на GnRH агонист, резултира со инхибиција на секрецијата на LH и FSH од хипофизата. Оваа инхибиција води до редукција на стероидогенезата, со што серумската концентрација на естрадиол кај жени и серумската концентрација на тестостерон кај мажи опаѓа до постменопаузален или ранг на кастрација, соодветно, т.е. хипогонадотропна хипогонадална состојба. Кај деца со предвремен пубертет, концентрацијата на естроген или тестостерон, ќе се намали до предпубертетно ниво. Плазма DHEAS (dihydroepiandrosterone sulphate) нивоата не се засегнати. Терапевтски, ова води до намалување на развојот на тестостерон осетливи тумори на простата кај мажи и редукција на ендометриозата и естроген зависните миоми на утерус кај жени. Во однос на миом на утерус, максимум беневит од третманот е забележан кај жени со анемија (хемоглобин ≤ 8 g/dl). Кај деца кои страдаат од CPP, третманот со трипторелин води до супресија на секрецијата на гонадотропини, естрадиол и тестостерон до предпубертетско ниво. Ова резултира со запирање или дури и регресија на пубертетските знаци и со зголемување на адултната предикција кај CPP пациентите.

5.2 Фармакокинетски особини

По интравенска администрација на ДЕКАПЕПТИЛ ДЕПОТ, плазма концентрациите на трипторелин се одредуваат со (бавна) деградација на poly-(d,l lactide coglycolide) полимерот. Механизмот вграден во оваа администрациона форма овозможува бавно ослободување на трипторелинот од полимерот.

По i.m. или s.c. администрација на трипторелин депо формулацијата (микрокапсули со континуирано ослободување), се постигнува брзо зголемување на концентрацијата на трипторелин во плазмата, со максимум во првите часа. Потоа концентрацијата на трипторелин забележително опаѓа во тек на 24 часа. На 4 ден, вредноста го достигнува вториот максимум, паѓајќи под детекциониот лимит во биекспоненционален курс по 44 дена. По s.c. инјекција, зголемувањето на трипторелин е поспоро и е со пониска концентрација отколку по i.m. инјекција. По s.c. инјекција, намалувањето на концентрацијата на трипторелин трае подолго, со вредности кои паѓаат под детекциониот лимит по 65 дена.

За време на третманот и во период од 6 месеци и администрација на секои 28 дена, немало евиденција за акумулација на трипторелин, при двата начина на администрација. Вредностите на трипторелин во плазма, биле намалени приближно 100 pg/ml пред следната апликација, по i.m. или s.c. апликација (средни вредности). Може да се заклучи дека несистемската достапна пропорција на трипторелин се метаболизира на местото на инјекција, пр. преку макрофагите.

Во хипофизата, системски достапниот трипторелин се инактивира преку Н-терминално раздвојување преку пироглутамил-пептидаза и неутрална ендопептидаза. Во црниот дроб и бубрезите, трипторелинот се деградира до биолошки неактивни пептиди и аминокиселини.

40 минути по завршетокот на инфузијата од 100 μ g трипторелин (преку 1 час), 3-14% од администрираната доза е елиминирана од бубрезите. За пациенти со оштетена ренална функција, адаптацијата и индивидуализацијата на терапијата со трипторелин депо формулацијата, изгледа дека е непотребна, за сметка на субординатната

сигнификантност на реналниот елиминационен пат и широкиот терапевтски ранг на трипторелин како активна компонента.

Биорасположивост:

Маж:

Системската биорасположивост на активната компонента трипторелин од интрамускулно депо, е 38.3% во првите 13 дена. Понатамошното ослободување е линеарно на 0.92% од дозата дневно во просек. Биорасположивоста по субкутана апликација е 69% од i.m. расположивост.

Жени:

По тестирање од 27 дена, 35.7% од аплицирана доза може да се најде во просек, со 25.5% ослободување во првите 13 дена и понатамошно ослободување кое е линеарно на 0.73% од дозата дневно во просек.

Опито:

Калкулацијата на модел-зависни кинетички параметри ($t_{1/2}$, K_{el} , и т.н.) е неапликабилна кај презентации со јако продолжено ослободување на активната компонента.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Кај стаорци, но не и кај глувци третирани долг период со трипторелин, било пронајдено зголемување на хипофизните тумори. Влијанието на трипторелин врз хипофизните абнормалности кај луѓето е непознато. Овој заклучок нема значење кога станува збор за луѓе. Познато е дека исто така се појавуваат хипофизни тумори кај глодари со примена на други LHRH аналози. Трипторелин се покажал ембрио/фетотоксичен и предизвикува одложување на ембрио/феталниот развој како и одложување на породувањето кај стаорци. Предклиничките податоци не покажуваат посебно оштетување кај луѓето базирано на токсичност од повторени дози и генотоксични студии. Единечна i.m. или s.c. инјекција на ДЕКАПЕПТИЛ ДЕПОТ или неговиот суспендиран агенс, довела до продолжени реакции на туѓи тела на местото на инјектирање. Во време од 8 недели, овие доцни реакции биле скоро повратени по i.m. инјекција, но слабо по s.c. инјекција. Локалната толеранција на ДЕКАПЕПТИЛ ДЕПОТ по i.v. инјекција била лимитирана.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБИНИ

6.1 Листа на ексципиенси

Еден подготвен шприц со прашок содржи:

Poly-(d,l lactide coglycolide)

Пропилен гликол дикаприлокапрат.

Еден подготвен шприц со еден ml суспензионен агенс содржи:

Декстран 70

Полисорбат 80

Натриум хлорид

Натриум хидроген фосфат дихидрат

Натриум хидроксид

Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибили

Во одсуство на студии за компатибилност, овој медицински производ не треба да се меша со други медицински производи.

6.3 Рок на употреба



3 години

Реконституирана суспензија: 3 минути

6.4 Посебни услови на чување

Да се чува на температура од 2°C - 8°C (во фрижидер). Чувајте го пакувањето во надворешната кутија.

6.5 Природа и содржина на надворешното пакување

Прашок: Предходно наполнет шприц

Вехикулум: Предходно наполнет шприц

Предходно наполнетите шприцеви (чисто боросиликатно стакло, тип I) со конектор (полипропилен), црн хлоробутилен гумен затварач (гумен затварач, тип I) и инјекциона игла.

Големина на пакување:

1 подготвен шприц (прашок) и

1 подготвен шприц (вехикулум)

6.6 Инструкции за употреба и ракување

Следниве информации се наменети само за здравствените работници:

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

Важни информации:

1. Чувајте го ДЕКАПЕПТИЛ ДЕПОТ во пакувањето во фрижидер.
2. Инјектирајте го ДЕКАПЕПТИЛ ДЕПОТ во период од 3 минути по реконструкцијата

Преглед на составните делови на ДЕКАПЕПТИЛ ДЕПОТ



1. Подготовка

За да се обезбеди правилна подготовка на суспензијата, мора строго да се следат следниве упатства

A

- Земете го Десареptyl Depot пакувањето од фрижидерот
- Отворете го пакувањето со конекторот и извадете го конекторот



Осигурете се да не ги допирате нишките во приклучокот

B

- Свртете го капачето од шприцот со прашок. Држете го шприцот со врвот насочен нагоре за да спречите истурање на прашок.



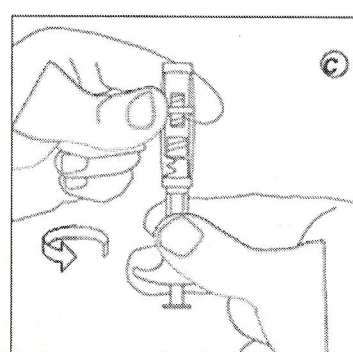
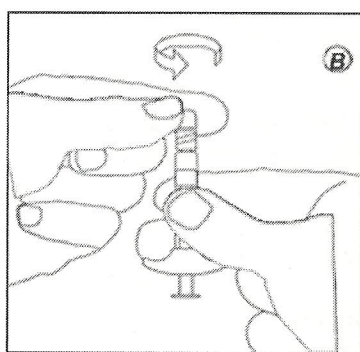
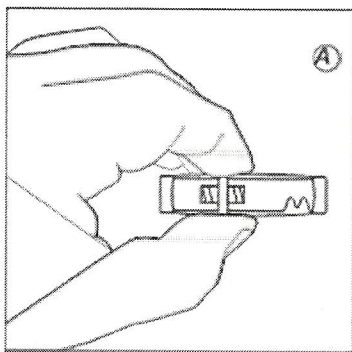
Осигурете се да не ја туркате инјекционата шипка

C

- Поврзете го шприцот со прашок со една од нишките во приклучокот додека не застане.



Секогаш закачувајте го шприцот со прашок на приклучокот пред да го закачите шприцот со течност



D

- Извртете го капачето од шприцот со течноста. Држете го шприцот со врвот насочен нагоре за да спречите истурање на каква било течност.

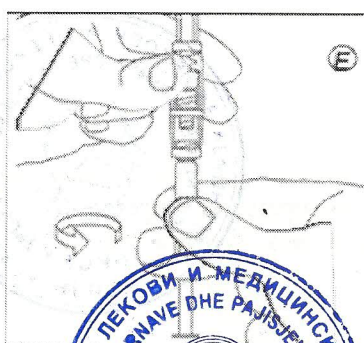
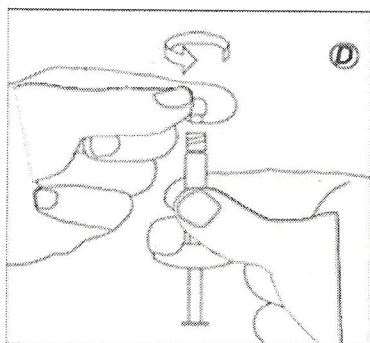
E

- Зашрафете го шприцот со течноста на другата нишка во приклучокот додека не застане.

ПРОДОЛЖУВА НА ЗАДНА СТРАНИЦА
Свртете



Осигурете се да не ја туркате шипката за инјектирање.



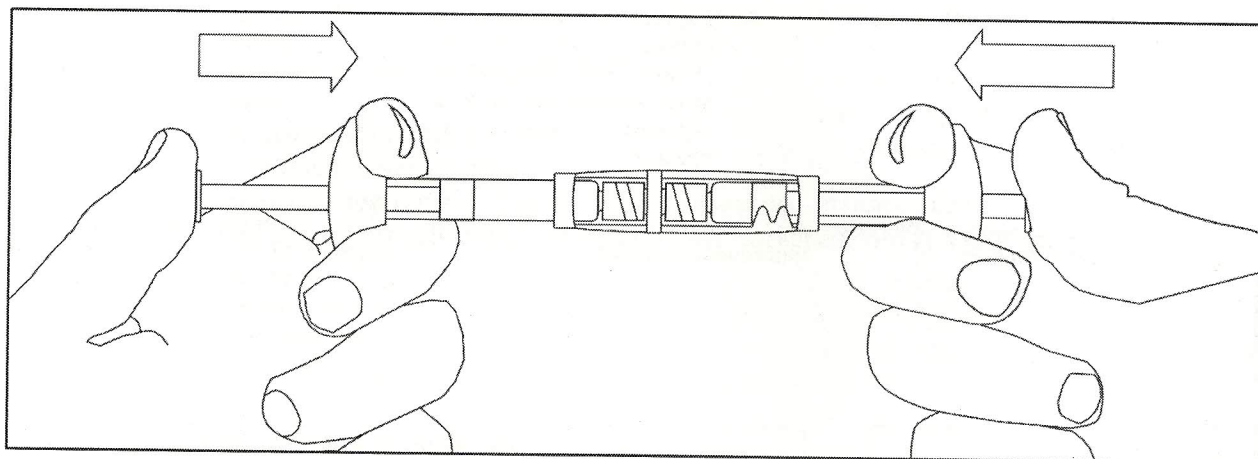
Следните информации се наменети само за здравствени работници



2. Реконституција

За мешање на суспензијата:

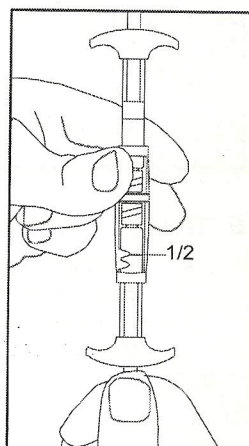
- Инјектирајте ја целата течност во шприцот со прав.
- Полека туркајте ја суспензија напред и назад во двата шприца се додека не стане хомогена, млечно бела до слабо жолта. Држете ги шприцовите исправени; не се наведнуваат



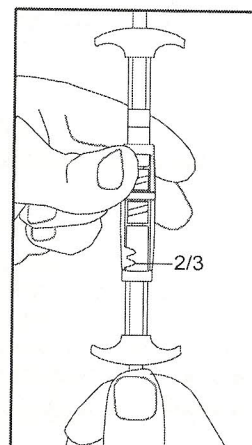
1/2 или 2/3 дози за деца:

Користете ги индикаторите за доза на конекторот за да измерите 1/2 или 2/3 дози:

- Проверете дали суспензијата е во шприцот поврзан на страната на приклучокот без индикатори за доза.
- Свртете ги шприцевите во вертикална положба со шприцот кој ја содржи суспензијата на врвот.
- Почекајте неколку секунди за пената да се издвои.
- Полека повлечете ја шипката за инјектирање од празниот шприц надолу додека суспензијата не достигне индикатор за 1/2 или 2/3.



1/2 ДОЗА

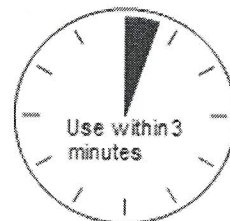


2/3 ДОЗА

3. Инјектирање

- Зашрафете го шприцот со суспензијата подготвена за инјектирање од конекторот.
- Зашрафете ја иглата за инјектирање на шприцот.
- Инјектирајте ја суспензија во рок од 4 минути.





ДЕКАПЕПТИЛ Депот е за единечна употреба и секоја неискористена суспензија треба да се исфрли

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Фарма Трејд дооел
Антон Попов 1/1-3
1000, Скопје
Република Северна Македонија
Тел: +389 2 3298 782

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-8977/4

9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ /ОБНОВА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

28.09.2005//25.04.2016

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври 2020

11. ДОЗИМЕТРИЈА

12. ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИПРЕМАЊЕ НА РАДИОИЗОТОПИ

