

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Triptofem 0,1 мг/мл раствор за инјектирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАВЕН СОСТАВ

Претходно подготвен шприц од 1 мл раствор за инјектирање кој содржи 100 микрограми triptorelin acetate еквивалентен на 95.6 микрограми triptorelin.

За целосната листа на ексципиенси, погледнете го Делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање

Чист безбоен раствор.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Triptofem 0.1 мг/мл е индициран за надолна регулација и превенција на предвремениот пораст на лутеинизирачкиот хормон (LH) кај жени подложени на контролирана оваријална хиперстимулација при асистирана репродуктивна технологија (АРТ).

Во клиничките испитувања Triptofem 0.1 мг/мл е употребен во случаи кога при стимулацијата се користени уринарни и рекомбинантни хумани фоликулостимулирачки хормони (FSH) како и хумани менопаузални гонадотропини (HMG).

4.2 Дозирање и методи на администрација

Третманот со Triptofem 0.1 мг/мл треба да се води под надзор на лекар со искуство во третман на инфертилитет. Triptofem е наменет за субкутано инјектирање, еднаш дневно, во долниот абдоминален дел. По првата администрација, се препорачува пациентот да биде под лекарски надзор 30 минути за да се осигура дека нема алергиска/псеудо-алергиска реакција од инјекцијата. Простории за третман на вакви несакани реакции, треба да се достапни веднаш. Следните инјекции можат да се само-администрираат сè додека пациентот е свесен за знаците и симптомите кои можат да индицираат хиперсензитивност, за последиците кои можат да настанат како реакција, како и за потребата за итна медицинска интервенција. Местото на инјектирање треба да се менува, за да се избегне липоатрофија. За упатството за употреба и ракување, погледнете го Делот 6.6.

Третманот може да започне во раната фоликуларна фаза (2. или 3. ден од менструалниот циклус) или во средината на лутеалната фаза (21.- 23. ден од менструалниот циклус или 5.-7. ден пред очекуваниот почеток на менструалниот циклус). Контролираната оваријална хиперстимулација со



гонадотропини треба да биде започната по околу 2 - 4 недели од третманот со Triptofem. Оваријалната реакција треба да биде клинички следена (вклучувајќи само ултразвук на овариумите или по можност во комбинација со проверка на нивото на естрадиол) и дозата на гонадотропини да биде соодветно прилагодена. Кога соодветен број на фоликули ќе ја достигнат соодветната големина, третманот со Triptofem и гонадотропини се прекинува и се администрира само една инјекција hCG , како би се индуцирало финално фоликуларно созревање. Доколку надолната регулација не е потврдена по 4 недели (утврдена само со наоди од ултразвук за излеан ендометриум или по можност во комбинација со проверка на нивото на естрадиол), треба да се престане со Triptofem. Целосното траење на третманот вообичаено е 4-7 недели. При употреба на Triptofem, треба да се обезбеди подршка на лутеалната фаза согласно праксата на репродуктивниот медицински центар.

Нема конкретна препорака за дозирање кај пациенти со ренално или хепатално оштетување. Клиничките студии наведуваат дека е мал ризикот за акумулирање на triptorelin кај пациенти со тешки оштетувања на црниот дроб и бубрезите.

4.3 Контраиндикации

Triptofem 0.1 мг/мл е контраиндициран во случај на :

- Хиперсензитивност на активната супстанца или на некои од ексципиентите
- Хиперсензитивност на гонадотропно ослободувачки хормон GnRH или на некој друг GnRH
- Бременост, доење

4.4 Посебни предупредувања и претпазливост при употреба

Оваријалната стимулација треба се води под строг медицински надзор.

Кај пациенти со ренални или хепатални оштетувања, triptorelin има среден полуживот 7-8 часа споредено со 3-5 часа кај здрави пациенти. Наспроти оваа продолжена изложеност, triptorelin не се очекува да биде присатен во крвта за време на ембрио трансферот.

Третманот со GnRH-агонисти може да предизвика намалување на коскената густина. Прелиминарните податоци кај мажи укажуваат на тоа дека комбинираната употреба на бисфосфонати со GnRH-агонисти може да го намали губитокот на коскените минерали. Посебно внимание е неопходно кај пациенти со дополнителни остеопоротични ризик фактори (на пр. хронична употреба на алкохол, пушење, долготраен третман со лекови кои ја намалуваат коскената минерална густина, на пр. антиконвулзиви или кортикостероиди, остеопороза во семејството, неухранетост).

Губење на коскената минерална густина

Третманот со GnRH-агонисти може да предизвика намалување на коскената минерална густина просечно 1% месечно за време на третман од 6 месеци. Секои 10% намалување на коскената минерална густина е поврзано со двојно до тројно зголемување на ризикот од фрактури. Кај



повеќето жени, постоечките достапни податоци укажуваат на тоа дека закрепнувањето од коскениот губиток се јавува по престанок на терапијата.

Нема конкретни достапни податоци за пациенти со потврдена остеопороза или со ризик фактори за остеопороза(на пр. хронична употреба на алкохол, пушење, долготраен третман со лекови кои ја намалуваат коскената минерална густина, на пр. антиконвулзиви или кортикостероиди, фамилијарна историја за остеопороза, неухранетост, на пр. anorexia nervosa). Бидејќи намалувањето на коскената минерална густина е поштетна кај овие пациенти, третманот со triptorelin треба да се води индивидуално, по многу внимателна анализа и да биде инициран само доколку позитивните ефекти од третманот го надминуваат ризикот. Посебно внимание треба да се даде на дополнителните мерки, за да се отстрани губењето на коскената минерална густина.

Бременоста треба да биде исклучена пред започнувањето на третманот.

Во ретки случаи, третманот со GnRH-агонисти може да открие присуство на претходно непознат гонадотропен аденом на хипофизата. Кај овие пациенти може да има присуство на хипофизална апоплексија со ненадејни главоболки, повраќање, оштетување на видот и офталмоплегича.

Специјално внимание треба да се води кај жени со знаци и симптоми на активни алергии или позната историја на алергиски предиспозиции. Третманот со Triptofem не се препорачува кај жени со јаки алергии. Жените во репродуктивен период треба внимателно да бидат испитани пред третманот, за да се исклучи бременост. АРТ е придружена со зголемен ризик од мултипла бременост, абортус, ектопична бременост и конгенитални малформации. Овие ризици се исто така можни со употреба на Triptofem 0,1 мг/мл како асоцијативна терапија при контролирана оваријална хиперстимулација. Употребата на Triptofem при контролирана оваријална хиперстимулација може да го зголеми ризикот од оваријален хиперстимулирачки синдром (OHSS) и оваријални цисти.

Оваријален хиперстимулирачки синдром (OHSS):

OHSS е медицински случај поинаков од некомплицираниот оваријално зголемување. OHSS е синдром кој може да се манифестира со зголемен степен на сериозност. Тоа опфаќа значително оваријално зголемување, високи серумски полови стероиди и покачување во васкуларната пермеабилност, што може да резултира акумулирање на течности во перитонеалните, плевралните и ретко во перикардијалните шуплини.

Кај потешки случаи на OHSS, може да се забележат следниве симптоми: абдоминална болка, абдоминална дистензија, сериозно оваријално зголемување, покачување на телесната тежина, диспнеа(отежнато дишење), олигурија како и гастроинтестинални симптоми, вклучувајќи и гадење, повраќање и дијареа. Клиничката евалуација може да открие хиповолемија, хемоконцентрација, електролитен дисбаланс, асцит, хемоперитонеум, плеврални ефузии, хидроторакс, акутна пулмонална болка и тромбоемболија.



Прекумерниот оваријален одговор на гонадотропната терапија ретко дава покачување на OHSS, сем ако hCG е администриран за да предизвика овулација . Поради тоа, во случаи на OHSS претпазливо да се одолжи администрацијата на hCG и да се советува пациентот да се воздржува од односи или да се употребуваат методи на заштита најмалку 4 дена. OHSS може значително да напредува (во рок од 24 часа до неколку дена) и да стане сериозен медицински случај, па затоа пациентите треба да се следат барем две недели по администрирањето на hCG.

OHSS може да стане посериозен и подолготраен, доколку настапи бременост. Најчесто OHSS се јавува откако ќе биде прекината хормоналната терапија и го достигнува највисокиот интензитет за околу 7 до 10 дена по третманот. Вообичаено, OHSS се решава спонтано со започнувањето на менструалниот циклус.

Ако настане потежок облик на OHSS, гонадотропната терапија треба да биде прекината доколку сеуште е во тек, пациентот треба да биде хоспитализиран и да се започне со специфична терапија за OHSS како на пр. со одмор, интравенозна инфузија со електролитен раствор или колоиди и хепарин.

Овој синдром има висока инциденца кај пациенти со полицистични овариуми.

Ризикот од OHSS може да биде повисок при употреба на GnRH-агонисти во комбинација со гонадотропини, отколку при употреба само на гонадотропини.

Оваријални цисти:

Оваријалните цисти може да настанат за време на почетната фаза на третманот со GnRH-агонисти. Вообичаено, тие се асимптоматични и нефункционални.

Овој лек содржи помалку од 1 ммол натриум(23 мг) по доза, т.е. во суштина е „без натриум“.

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Интеракцијата на Triptofem 0.1 мг/мл со други лекови не е доволно испитана за оваа индикација. Можноста за интеракција со најчесто употребуваните лекови, вклучувајќи и производи кои ослободуваат хистамини, не може да се исклучи.

4.6 Фертилност, бременост и доење

Бременост

Triptofem 0.1 мг/мл не е индициран за време на бременост. Бременоста мора да биде исклучена пред започнувањето на третманот. Ако пациентката остане бремена додека прима triptorelin, терапијата треба да биде прекината. Кога triptorelin се дава при третман за оплодување, нема клинички докази за причинската поврзаност меѓу triptorelin и подоцнежните абнормалности во развојот на ооцитите, бременоста и исходот од бременоста. Има ограничен број на податоци за употребата на triptorelin за време на бременост, кои не укажуваат на зголемен ризик од



конгенитални малформации. Студиите на животни покажаа репродуктивна токсичност (погледнете го Делот 5.3). Базирано на фармаколошките ефекти не може да биде исклучено неповолното влијание врз бременоста и потомството.

Доење

Triptofem не е индициран за употреба за време на доење.

4.7 Влијание на способноста за возење и ракување со машини

Не се изведени студии за влијанието на лекот врз способноста за возење и ракување со машини. Сепак, според фармаколошкиот профил на Triptofem 0.1 мг/мл веројатно нема или занемарливо е влијанието на лекот врз способноста на пациентот за возење и ракување со машини.

4.8 Несакани ефекти

Во листата се наведени често ($\geq 2\%$) пријавените случаи на несакани ефекти за време на третманот со Triptofem 0.1 мг/мл во клиничките испитувања или пред или за време на истовремената администрација со гонадотропини. Најчести несакани ефекти се главоболка (27%), вагинално крварење / или траги од крварење (24%), абдоминална болка (15%), инфламација на местото на инјектирање (12%) и гадење (10%).

Може да настанат благи до сериозни напливи на топлина и хиперхидроза, поради кои вообичаено не е неопходно прекинување на третманот.

На почетокот на третманот со Triptofem, комбинацијата со гонадотропини може да предизвика оваријален хиперстимулачки синдром. Може да се јави оваријално зголемување, диспнеа, пелвична или абдоминална болка (погледнете го Делот 4.4 - Посебни предупредувања и претпазливост при употреба). На почетокот на третманот со Triptofem, може да настане генитална хеморагија, вклучително и менорагија и метрорагија.

Некои несакани ефекти за време на третманот со triptorelin покажаа општа хипо-естрогенична шема на одговор, резултирајќи од блокадата на хипофизалната/оваријалната оска, како несоница, главоболка, промени во расположението, вулвовагинална сувост, диспареунија и намалено либидо.

За време на третманот со Triptofem може да се појави болка во градите, мускулни болки, артралгија, покачување на телесната тежина, гадење, абдоминална болка, абдоминална нелагодност, астенија, заматен вид и визуелни нарушувања.



Органска класа	Многу чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $1/10$)	Непознати(не можат да бидат проценети од достапните податоци)
Инфекции и инфекстации	-	Инфекции на горниот респираторен тракт Фарингитис	
Нарушувања на имуниот систем			Алергиски реакции
Психијатриски нарушувања			Несоница Промени во расположението Намалено либидо
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка	Вртоглавица	
Нарушувања на видот			Оштетувања на видот Заматен вид
Васкуларни нарушувања	-	Топли бранови	Хипертензија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања			Диспнеа
Гастроинтестинални нарушувања	Абдоминална болка Гадење	Повраќање Абдоминална дистензија	Абдоминална нелагодност
Нарушувања на кожното и поткожното ткиво			Хиперхидроза Пруритус Осип Ангиедем (Quincke's oedema) Уртикарија
Нарушувања на мускулоскелетните и сврзните ткива	-	Болка во грбот	Артралгија Губење на коскената густина Мијалгија Грчеви во мускулите
Бременост, пуерпериум и перинатални состојби		Абортус	
Нарушувања во репродуктивниот систем и градите	Вагинално крварење / или траги од вагинално крварење	Пелвична болка Оваријална хиперстимулација Дисменореа Оваријални цисти	Зголемување на овариумите Менорагија Метрорагија Вулвовагинална сувост Диспареунија Болки во градите
Општи нарушувања и состојба на местото на инјектирање	Инфламација на местото на инјектирање	Болка на местото на инјектирање/Реакција на местото на инјектирање Замср Грип - како болест	Астенија Црвенило на местото на инјектирање Параестезија
Истражувања			Покачување на телесната тежина Покачување на трансминази како SGOT, SGPT и GGT

Оваријалните цисти се пријавени дека се случуваат често (1%) за време на почетната фаза



од третманот со Triptofem.

По третманот со Triptofem, пријавени се поединечни случаи на алергиски реакции, локализира или генерализирани.

4.9 Предозираност

Предозираноста кај луѓето може да резултира со пролонгирање на траењето на дејството. Во случаи на предозираност, третманот со Triptofem 0.1 мг/мл треба да биде прекинат(привремено).

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамички својства

Фармакотерапевтска група: Аналози на гонадотропин ослободувачки хормони, АТС код L02AEC. Triptorelin (acetate) е синтетички декапептид и аналог на природниот хормон на хипоталамусот GnRH. Triptorelin има подолго траење на дејството отколку природниот GnRH и има двофазен ефект на хипофизално ниво. По иницијалното ненадејно големо покачување на нивото на LH и FSH, циркулирачкото ниво на LH и FSH се намалува како резултат на десензибилизацијата на GnRH рецепторот, со последователно забележливо опаѓање во гонадалната продукција. Точното времетраење на дејството на Triptofem 0.1 мг/мл не е воспоставено, но хипофизалната супресија се одржува најмалку 6 дена по завршување со администрацијата. По прекилот на Triptofem, треба да се очекува натамошен пад на нивото на LH, за целосно да се врати во нормала по околу 2 недели.

Надолната регулација на хипофизата индуцирана со Triptofem, може да го превенира порастот на LH и со тоа предвремената овулација и/или фоликуларната лутеинизација. Надолната регулација со употреба на GnRH-агонисти ја намалува стапката на неуспешност, а ја зголемува стапката на успешна бременост при АРТ циклуси.

5.2 Фармакокинетички својства

Фармакокинетичките податоци укажуваат на тоа дека по субкутаното администрирање на Triptofem системската биорасположливост на triptorelin е скоро 100%. Елиминациониот полу-живот на triptorelin е околу 3-5 часа, покажувајќи дека triptorelin се елиминира во рок од 24 часа и поради тоа нема да биде присутен во крвта за време на ембрио трансферот. Метаболизмот до помали пептиди и аминокиселини првенствено се случува во црниот дроб и бубрезите. Triptorelin претежно се излажува преку урината.

Клиничките студии укажуваат на тоа дека мал е ризикот од акумулирање на triptorelin кај пациенти со тешки црно дробни и бубрежни оштетувања (на пр. полу-живот од околу 8 часа кај овие пациенти).

5.3 Претклинички безбедносни податоци

Кај стаорци третирани подолго време со triptorelin, детектиран е пораст на хипофизалните тумори. Аналозите на LHRH се познати како предизвикувачи на хипофизални тумори кај глодар поради специфичната регулација на ендокриниот систем кај глодарите кој е потполно различен од регулацијата кај луѓето. Влијанието на triptorelin на хипофизалните абнормалности кај луѓето е непознато и обсервацијата кај стаорците се смета за нерелевантна кај луѓето. Triptorelin не е тератоген, но има индикации за одложен фетален развој и породување кај стаорците.

Предклиничките податоци не откриваат некој специфичен ризик кај луѓето, базирано на повторна доза, во студиите за токсичност и генотоксичност.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

Натриум хлорид

Глацијална оцетна киселина (за рН адаптација)

Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилности

Во недостаток на студии за инкомпатибилност, лековите не смеат да се мешаат со други лекови.

6.3 Рок на траење

12 месеци

6.4 Посебни мерки на претпазливост за складирање

Да се чува во фрижидер (2°C - 8°C). Да не се замрзнува. Чувајте го во оригиналното пакување, заштитено од светлина.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

1 мл раствор за инјектирање, во единечно, претходно подготвено пакување за една употреба шприц од боросиликатно стакло тип 1 со интегрирана игла и ригиден поклопец за иглата. Шпр затворен со гумен затворац од хлоробутил со клип од полистирен.

Пакување:

6 x 1 мл претходно наполнети шприцеви

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување и ракување

Инјектирајте ја целата содржина субкутано од претходно подготвениот шприц за една употреба за една употреба.

Не се потребни специјални мерки за отстранување

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

СВН доо

Анкарска бр.23

1000 Скопје

Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТА НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА РЕШЕ

10. ДАТА НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

