



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДИФЕРЕЛИН® (DIPHERELINE®)

Регистрационный номер: П N011452/02

Торговое наименование: Диферелин®

Международное непатентованное наименование: Трипторелин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для
подкожного введения

Состав:

Ллиофилизат (1 флакон)

Действующее вещество:

Трипторелина ацетат,
в пересчете на трипторелин 0,1 мг

Вспомогательное вещество:

Маннитол 10,0 мг

Растворитель (1 ампула)

Натрия хлорид 9,0 мг

Вода для инъекций до 1000,0 мг

Описание

Ллиофилизат: Ллиофилизированный порошок белого или почти белого цвета, диспергирующийся в прилагаемом растворителе с образованием прозрачного раствора, практически свободного от частиц.

Восстановленный раствор: Прозрачный раствор, практически свободный от частиц.

Растворитель: Прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство - гонадотропин - релизинг гормона аналог.

Код АТХ: L02AE04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика:

Трипторелин является синтетическим декапептидом, аналогом природного ГнРГ (высвобождающего гонадотропин).

Исследования на животных и клинические исследования показали, что после начального периода стимуляции, длительное применение препарата Диферелин® 0,1 мг подавляет секрецию гонадотропина с последующим подавлением функции яичников.

Постоянное применение препарата Диферелин® 0,1 мг подавляет секрецию гонадотропина (фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона). Подавление промежуточных эндогенных пиков лютеинизирующего гормона позволяет повысить качество фолликулогенеза, увеличивая количество созревающих фолликулов, и как следствие, повысить вероятность беременности за цикл.

Дальнейшие исследования на животных дали основание предположить о наличии другого механизма действия: прямого воздействия на гонады путем уменьшения чувствительности периферических рецепторов к ГнРГ.

Фармакокинетика:

У здоровых взрослых добровольцев.

После подкожной инъекции в дозе 0,1 мг трипторелин быстро всасывается (время достижения максимальной концентрации $0,63 \pm 0,26$ часа) с максимальной концентрацией в плазме $1,85 \pm 0,23$ нг/мл. Период

полувыведения составляет $7,6 \pm 1,6$ часа, спустя 3 – 4 часа заканчивается фаза распределения.

Общий плазменный клиренс: 161 ± 28 мл/мин.

Объем распределения: 1562 ± 158 мл/кг.

У особых групп пациентов.

У пациенток с почечной или печеночной недостаточностью средний период полувыведения трипторелина в 1,4 - 2,7 раз длиннее, чем у здоровых людей.

Показания к применению

Женское бесплодие. Проведение стимуляции яичников совместно с гонадотропинами [чМГ (человеческий менопаузальный гонадотропин), чХГ (человеческий хорионический гонадотропин), ФСГ (фолликулостимулирующий гормон)] в программах экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона, а также других вспомогательных репродуктивных технологиях.

Противопоказания

Беременность и период грудного вскармливания: необходимо исключить беременность до начала терапии препаратом.

Гиперчувствительность к ГнРГ, препарату Диферелин[®], его компонентам или другим аналогам ГнРГ.

С осторожностью

С осторожностью препарат следует применять при синдроме поликистозных яичников, депрессии.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Беременность должна быть исключена до начала терапии препаратом Диферелин[®] 0,1 мг.

Трипторелин противопоказан во время беременности, поскольку одновременное применение агонистов ГнРГ связано с теоретическим риском аборта и отклонениями в развитии плода. До начала лечения потенциально фертильные женщины должны быть тщательно обследованы с целью исключения беременности. Во время терапии должны применяться негормональные методы контрацепции до возобновления менструаций.

Нет клинических доказательств отсутствия причинной связи между приемом трипторелина во время беременности и любыми последующими аномалиями развития яйцеклетки или течением беременности, или исходом беременности.

Тем не менее, необходимо дальнейшее изучение последствий воздействия препарата на беременность.

Период грудного вскармливания

Трипторелин противопоказан в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Короткий протокол: Препарат Диферелин® 0,1 мг вводят подкожно, начиная со 2-го дня цикла (одновременно начиная стимуляцию яичников), и заканчивают лечение за 1 день до запланированного введения человеческого хорионического гонадотропина.

Курс лечения составляет 10 – 12 дней.

Длинный протокол: Ежедневные подкожные инъекции препарата Диферелин® 0,1 мг начинают со 2-го дня цикла. При десенсибилизации гипофиза ($E_2 < 50$ пг/мл, то есть примерно на 15 день после начала лечения) начинают стимуляцию гонадотропинами и продолжают инъекции препарата Диферелин® в дозе 0,1 мг, заканчивая их за день до запланированного введения человеческого хорионического гонадотропина.

Продолжительность лечения определяется врачом индивидуально.

Правила приготовления раствора.

Непосредственно перед инъекцией перенести растворитель во флакон с лиофилизатом. Взболтать до полного растворения. Использованные иглы должны быть помещены в выделенный для острых предметов контейнер.

Побочное действие

Как следствие снижения концентрации эстрогенов, наиболее частыми побочными эффектами (ожидаемо у 10% женщин и более) были головная боль, снижение либидо, нарушения сна, изменения настроения, диспареуния, дисменорея, генитальные кровотечения, синдром гиперстимуляции яичников, увеличение яичников, тазовая боль, боль в животе, сухость слизистой оболочки влагалища и вульвы, гипергидроз, «приливы» и астения. Сообщалось о следующих побочных реакциях, возможно связанных с применением трипторелина. Большинство из них известно при химической или хирургической кастрации.

Частота нежелательных реакций классифицируется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$). Частота нежелательных реакций, сообщение о которых было получено после регистрации, не может быть определена. Следовательно, они представлены с частотой «неизвестно».

Системно-органный класс	<u>Очень часто</u>	<u>Часто</u>	<u>Нечасто</u>	<u>Частота неизвестна</u> (дополнительные постмаркетинговые данные)
Нарушения со стороны иммунной системы		Гиперчувствительность		Анафилактический шок
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			Снижение аппетита, задержка жидкости	
Нарушения психики	Нарушения сна (включая бессонницу),	Депрессия*, нервозность	Депрессия**, чувство тревоги,	Спутанность сознания

	изменения настроения, снижение либидо		аффективная лабильность, дезориентация	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение	Дисгевзия, гипестезия, обморок, нарушения памяти, расстройства внимания, парестезии, тремор	
Нарушения со стороны органа зрения			Нарушение зрения, сухость в глазах	Расстройства зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения			Вертиго	
Нарушения со стороны сердца			Усиление сердцебиения	
Нарушения со стороны сосудов	«Приливы» жара			Повышение артериального давления
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Диспноэ, носовое кровотечение	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Тошнота, боль в животе, чувство дискомфорта в животе	Метеоризм, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, флатуленция, язвенный стоматит, рвота	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Гипергидроз, акне, себорея		Алопеция, сухость кожи, гирсутизм, онихоклазия, зуд, сыпь	Ангioneвротический отёк, крапивница
Нарушения со		Артралгия,	Боль в спине,	

стороны скелетно- мышечной и соединительной ткани		спазм мышц, боль в конечностях	миалгия	Мышечная слабость
Нарушения со стороны половых органов и грудной железы	Заболевание молочных желез, диспареуния, кровотечение из вагалища (включая вагинальное кровотечение и кровотечение отмены), синдром гиперстимуляции яичников, увеличение яичников, боль в области малого таза, сухость слизистой оболочки вагалища и вульвы	Боль в молочных железах	Кровотечение во время полового акта, грыжа мочевого пузыря, расстройства менструаций (включая дисменорею, метроррагию и меноррагию), киста яичника, выделения из вагалища	Аменорея
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Астения	Эритема в месте инъекции, воспаление в месте инъекции, припухание в месте инъекции, боль в месте инъекции, периферический отек		Лихорадка, недомогание
Лабораторные и инструмен- тальные данные		Увеличение массы тела	Снижение массы тела	Повышение кровенного давления, повышение активности щелочной фосфатазы в крови

*длительное применение. Частота представлена на основе данных класс-эффект, полученных при применении у всех аналогов ГнРГ.

**краткосрочное применение. Частота представлена на основе данных класс-эффект, полученных при применении у всех аналогов ГнРГ.

Маточные кровотечения, включая меноррагии, метроррагии могут возникнуть в течение одного месяца после первой инъекции.

При применении трипторелина для лечения бесплодия в сочетании с гонадотропинами может привести к синдрому гиперстимуляции яичников. Могут наблюдаться увеличение яичников, боль в области малого таза и/или боль в животе.

Длительное применение аналогов ГнРГ может привести к потере костной массы, что является фактором риска развития остеопороза.

Передозировка

Случаи передозировки препаратом неизвестны.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Рекомендуется принятие специальных мер предосторожности и проведение контроля концентрации половых гормонов в плазме крови при применении трипторелина в комбинации с препаратами, которые влияют на секрецию гипофизом гонадотропинов.

Особые указания

Перед началом терапии необходимо исключить наличие беременности.

Продолжительное применение аналогов ГнРГ может привести к снижению минеральной плотности костной ткани, риску развития остеопороза. Применение агонистов ГнРГ может вызвать снижение минеральной плотности костной ткани в среднем на 1 % в месяц в течение 6 месячного периода лечения. Снижение минеральной плотности костной ткани на каждые 10 % приводит к увеличению риска переломов примерно в два-три раза.

Имеющиеся данные подтверждают восстановление костной ткани после прекращения лечения у большинства женщин.

Не имеется специфических данных по пациентам с диагностированным остеопорозом или имеющим фактор риска развития остеопороза (например, хроническая алкогольная зависимость, курение, длительная терапия препаратами, снижающими минеральную плотность костной ткани (например, спазмолитические препараты или кортикоиды), остеопороз в семейном анамнезе, нарушения питания, например, нервная анорексия).

Поскольку снижение минеральной плотности костной ткани, вероятно, будет более серьезным у этих пациентов, лечение трипторелином должно назначаться индивидуально и только в случае, если после очень тщательной оценки польза от лечения будет превышать риск. Внимание должно быть уделено дополнительным мерам с целью противодействия снижению минеральной плотности костной ткани.

Вышеописанное побочное действие не наблюдалось при применении препарата Диферелин® 0,1 мг при лечении женского бесплодия, т.к. терапия не предполагает длительного курса лечения.

Редко лечение агонистами ГнРГ может выявить наличие не диагностированной ранее гонадотропной аденомы гипофиза. У данных пациентов возможно развитие синдрома апоплексии гипофиза, характеризующегося внезапной головной болью, рвотой, нарушением зрения и офтальмоплегией.

Ответная реакция яичников на введение препарата Диферелин® 0,1 мг в сочетании с гонадотропинами может заметно увеличиться у предрасположенных к этому пациенток и, в частности, в случаях синдрома поликистозных яичников.

Ответная реакция яичников на введение препарата в сочетании с гонадотропинами может различаться у пациенток, также реакция может быть различной у одних и тех же пациенток при различных циклах.

У пациентов, получающих терапию агонистами ГнРГ, таких как трипторелин, существует повышенный риск развития депрессии (в том

числе, тяжелой). Пациенты должны быть проинформированы о возможном развитии депрессии, и в случае развития депрессии должны получать соответствующую терапию. Пациенты с уже известной депрессией должны находиться под тщательным наблюдением во время терапии.

У пациенток с почечной или печеночной недостаточностью средний период полувыведения трипторелина в 1,4 - 2,7 раз длиннее, чем у здоровых людей. Несмотря на длительное воздействие, не предполагается, что трипторелин будет циркулировать во время переноса эмбрионов.

В одной вводимой дозе препарата Диферелин® 0,1 мг содержится менее 1 ммоль натрия (23 мг), что является клинически незначимым.

Предупредительные меры.

Стимуляция овуляции должна проводиться под наблюдением врача и с проведением регулярного лабораторного и инструментального обследования: контроль содержания эстрогенов в плазме и проведение ультразвукового исследования. Если ответная реакция яичников избыточна, то рекомендуется прервать цикл стимуляции и прекратить инъекции гонадотропина.

Воздействие на вождение автотранспорта и управление механизмами

Не проводилось исследований по воздействию на вождение автотранспорта и управление механизмами.

Однако способность вождения автотранспорта и управления механизмами может быть снижена в связи с головокружением, сонливостью и нарушениями зрения, которые являются возможными побочными эффектами лечения или следствиями основного заболевания.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 0,1 мг.

По 0,1 мг трипторелина во флакон из бесцветного гидролитического стекла типа I (Евр.Ф.), укупоренный пробкой из хлорбутилкаучука под

алюминиевой обкаткой с отверстием для иглы в центре и закрытый защитной пластмассовой крышкой контроля первого вскрытия.

По 1 мл растворителя в ампулу из бесцветного гидролитического стекла типа I (Евр.Фарм.).

7 флаконов с трипторелином и 7 ампул с растворителем уложены в контурную ячейковую упаковку из ПВХ и вместе с инструкцией по применению помещены в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Лиофилизат 2 года.

Растворитель 3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

Ипсен Фарма Биотек

Франция, 83870, Синь

В случае необходимости претензии потребителей направлять в адрес представительства в Российской Федерации:

109147, Москва, ул. Таганская, 19

тел. (495) 258-54-00, факс (495) 258-54-01

Специалист по регистрации ЛС



Ермошкина Е.А.