

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

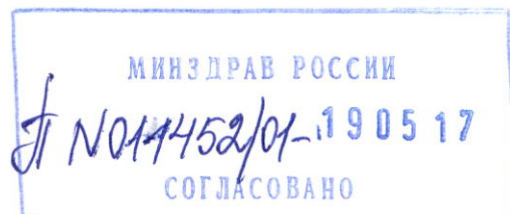
ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

**ДИФЕРЕЛИН®**

Регистрационный номер: П N 011452/01

Торговое наименование: Диферелин®



Международное непатентованное наименование: Трипторелин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия

**Состав**

Ллиофилизат (1 флакон):

*Активный компонент:*

|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| Трипторелина ацетат,       | 4,375* мг |
| в пересчете на трипторелин | 3,75 мг   |

*Вспомогательные компоненты:*

Сополимер DL-молочной и гликолевой кислот – около 160\*\* мг; маннитол – 85 мг; кармеллоза натрия – 30 мг; полисорбат-80 – 2 мг.

Растворитель (1 ампула):

Маннитол 16,00 мг; вода для инъекций до 2000 мг.

\* С учетом особенностей лекарственной формы, в препарат заложен избыток действующего вещества для обеспечения введения эффективной дозы.

\*\* Количество зависит от уровня капсулирования.

**Описание**

Ллиофилизат: Ллиофилизированный порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета, диспергирующийся в прилагаемом растворителе с

образованием суспензии белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Растворитель: Прозрачный бесцветный раствор.

### **Фармакотерапевтическая группа**

Противоопухолевое средство, гонадотропин - рилизинг гормона аналог.

Код АТХ: L02AE04

### **Фармакологические свойства**

#### **Фармакодинамика**

Трипторелин является синтетическим декапептидом, аналогом природного гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ).

После короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза трипторелин оказывает ингибирующее действие на секрецию гонадотропинов с последующим подавлением функции тестикул и яичников.

Исследования на животных позволили предположить о наличии также другого механизма действия: прямого влияния на половые железы путем снижения чувствительности периферических рецепторов к ГнРГ.

#### *Рак предстательной железы*

В начальном периоде применение трипторелина может привести к временному повышению концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), а также к повышению концентрации тестостерона в плазме крови (внезапное обострение болезни - «вспышка»). При длительном применении трипторелина, приблизительно на 2–3 неделе после начала терапии, снижается концентрация ЛГ и ФСГ, что приводит к снижению тестостерона в плазме крови до показателей, соответствующих состоянию после хирургической кастрации.

Применение трипторелина может уменьшить выраженность функциональных и объективных симптомов рака предстательной железы.

#### *Преждевременное половое созревание центрального генеза*

Ингибирование трипторелином гипофизарной гонадотропной гиперфункции при преждевременном половом созревании центрального генеза, как у

девочек, так и у мальчиков проявляется в виде подавления секреции эстрадиола или тестостерона, снижения пика ЛГ и улучшения соотношения костного возраста и календарного возраста.

#### *Эндометриоз*

Непрерывное применение трипторелина подавляет секрецию эстрадиола у женщин и, таким образом, препятствует развитию эндометриоидных эктопий.

#### *Женское бесплодие*

Непрерывное применение трипторелина ингибирует секрецию гонадотропинов (ФСГ и ЛГ), что обеспечивает подавление пика концентрации эндогенного ЛГ, позволяя повысить качество фолликулогенеза и снизить атрезию фолликулов.

#### *Фибромиома матки*

Проводимые исследования показали регулярное и резко выраженное снижение объема определенных фибромиом матки. Данное снижение является максимальным в ходе третьего месяца лечения.

Применение трипторелина вызывает аменорею у большинства пациенток после первого месяца лечения. Это позволяет скорректировать возможное развитие анемии, возникающей в результате меноррагии и/или метроррагии.

#### *Рак молочной железы*

Проведенные исследования показали, что у пациенток с сохранившейся менструальной функцией, с гормонозависимым раком молочной железы ранних стадий (T1-T4, N0-N2a, M0), адъювантное применение трипторелина подавляет функцию яичников, что, в свою очередь, подавляет секрецию эстрадиола, являющегося основным источником эстрогена.

#### **Фармакокинетика**

После внутримышечного введения пролонгированной формы препарата наступает начальная стадия быстрого высвобождения лекарственного

вещества с последующей фазой постоянного высвобождения трипторелина в течение 28 дней.

После внутримышечной инъекции препарата Диферелин 3,75 мг у пациентов с эндометриозом или миомой матки максимальный уровень трипторелина в крови достигается в пределах от 2 до 6 часов после инъекции, пик концентрации составляет 11 нг/мл. Нет никаких доказательств накопления препарата при применении в последующие шесть месяцев терапии при ежемесячном введении.

Минимальная концентрация препарата в крови колеблется между 0,1 и 0,2 нг/мл. Биодоступность препарата с замедленным высвобождением составляет около 50%.

Эти данные наблюдались в исследованиях у пациенток с эндометриозом и фибромой матки и они могут быть экстраполированы на пациентов с раком молочной железы, так как не ожидается, что болезнь может повлиять на пролонгированное действие препарата.

### **Показания к применению**

#### **- Рак предстательной железы:**

- лечение местнораспространенного рака предстательной железы в монотерапии или в качестве адъювантного средства на фоне лучевой терапии;
- лечение метастатического рака предстательной железы.

**- Преждевременное половое созревание центрального генеза** (начало у девочек до 8 лет и у мальчиков – до 10 лет).

**- Генитальный и экстрагенитальный эндометриоз (стадии I – IV).**

#### **- Женское бесплодие:**

проведение стимуляции яичников совместно с гонадотропинами (чМГ, ФСГ, чХГ) в программах экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона.

**- Предоперационное лечение фибромиомы матки:**

- у пациенток с анемией (содержание гемоглобина  $\leq 8$  г/дл);
- в случаях, когда уменьшение размера фибромиомы необходимо для упрощения или изменения хирургической техники: эндоскопическая хирургия, трансвагинальная хирургия.

#### - Рак молочной железы:

- адъювантная терапия у женщин в пременопаузе с гормонозависимым раком молочной железы стадий (T1-T4, N0-N2a, M0) в комбинации с тамоксифеном или ингибиторами ароматазы у пациенток с высоким риском рецидива, получавших химиотерапию и сохранивших менструальную функцию.

#### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к препарату Диферелин<sup>®</sup>, его компонентам, растворителю или другим аналогам гонадотропин-рилизинг гормона;
- У мужчин – состояние после предшествующей хирургической орхистомии;
- У женщин – беременность, период грудного вскармливания; при терапии рака молочной железы: противопоказано начало приема ингибитора ароматазы ранее, чем через 3 – 4 недели после инъекции трипторелина.
- У детей при преждевременном половом созревании – подростковый возраст (у мальчиков старше 13 лет, у девочек – старше 12 лет).

#### **С осторожностью**

- У пациентов с остеопорозом и при высоком риске его развития;
- У женщин с синдромом поликистозных яичников;
- У пациентов с депрессией;
- При проведении андрогенной депривации у мужчин с высоким риском развития метаболических нарушений или сердечно-сосудистых заболеваний;
- При проведении долговременной андрогенной депривации у пациентов с синдромом врожденного удлиненного интервала QT, с электролитными

нарушениями или хронической сердечной недостаточностью, или у пациентов, принимающих антиаритмические препараты класса IA или класса III;

- У детей с преждевременным половым созреванием центрального генеза с прогрессирующей опухолью гипофиза.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### ***Беременность***

Беременность должна быть исключена до начала терапии препаратом Диферелин® 3,75 мг.

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

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

#### ***Период грудного вскармливания***

Трипторелин противопоказан в период грудного вскармливания.

### **Способ применения и дозы**

Препарат вводят только внутримышечно.

#### **Рак предстательной железы**

Препарат Диферелин® вводится внутримышечно в дозе 3,75 мг 1 раз каждые 4 недели.

При лечении в комбинации с лучевой терапией длительная антиандрогенная терапия (3 года) является предпочтительнее краткосрочной антиандрогенной терапии (6 месяцев).

Наиболее выраженный благоприятный эффект отмечается у пациентов при отсутствии другой ранее проводимой гормональной терапии.

#### Преждевременное половое созревание центрального генеза

- Дети с массой тела ниже 20 кг: половина ( $1/2$ ) дозы вводится внутримышечно 1 раз каждые 4 недели (28 дней), т.е. вводят половину объема восстановленной суспензии.
- Дети с массой тела от 20 кг до 30 кг: две трети ( $2/3$ ) дозы вводится внутримышечно 1 раз каждые 4 недели (28 дней), т.е. вводят две трети объема восстановленной суспензии.
- Дети с массой тела более 30 кг: одна доза (3,75 мг) вводится внутримышечно 1 раз каждые 4 недели (28 дней), т.е. вводят весь объем восстановленной суспензии.

Терапия у девочек и у мальчиков должна быть прекращена при достижении физиологического пубертатного возраста. Не рекомендуется продолжать лечение у девочек с костным возрастом, соответствующим 12-летнему физиологическому возрасту. Существует ограниченное количество данных, доступных для определения момента прекращения терапии у мальчиков, основываясь на костном возрасте, однако, рекомендуется прекратить терапию у мальчиков с костным возрастом, соответствующим физиологическому возрасту 13-14 лет.

#### Эндометриоз

Препарат должен быть введен в первые 5 дней менструального цикла – в дозе 3,75 мг каждые 4 недели.

Продолжительность терапии зависит от начальной степени тяжести эндометриоза и клинической картины (функциональных и анатомических изменений) на фоне лечения. Как правило, продолжительность терапии эндометриоза должна составлять от 4 до 6 месяцев. Не рекомендуется

проводить второй курс терапии трипторелином или другими аналогами ГнРГ.

#### Женское бесплодие

Обычный режим соответствует дозе 3,75 мг (одному флакону) препарата Диферелин<sup>®</sup>, введенного внутримышечно на второй день менструального цикла. Комбинирование с гонадотропинами выполняется после десенсибилизации гипофиза (концентрация эстрогенов плазмы менее 50 пг/мл), как правило, примерно через 15 дней после введения препарата Диферелин<sup>®</sup>.

#### Предоперационное лечение фибромиомы матки

Препарат должен быть введен в первые 5 дней менструального цикла. Введение препарата Диферелин<sup>®</sup> должно проводиться каждые 4 недели в дозе 3,75 мг.

Длительность курса лечения не должна превышать 3 месяцев.

#### Рак молочной железы

Одна внутримышечная инъекция каждые 4 недели в комбинации с терапией тамоксифеном или ингибитором ароматазы. Терапия трипторелином должна быть начата как минимум за 3 – 4 недели до начала приема ингибитора ароматазы. Во время терапии ингибитором ароматазы введение трипторелина не должно прерываться, чтобы избежать рикошетного повышения концентрации циркулирующих эстрогенов у пациенток в пременопаузе.

Рекомендуемый курс лечения для адъювантной терапии в комбинации с другими гормональными препаратами – до 5 лет.

Так как Диферелин 3.75 мг перед введением имеет лекарственную форму суспензии из микрочастиц, следует строго следить за тем, чтобы **не допустить внутривенного введения препарата.**

#### Применение у особых категорий пациентов

Коррекции дозы у пожилых пациентов и при нарушении функции почек не требуется.

## Правила приготовления суспензии

Лиофилизат должен быть восстановлен при помощи прилагаемого растворителя непосредственно перед проведением инъекции путем аккуратного взбалтывания флакона до получения молочно-белой суспензии (перед проведением инъекции внимательно прочитайте инструкцию).

## Инструкция по использованию

### 1 – Подготовка пациента до приготовления препарата

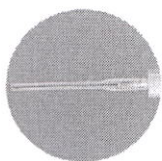
Подготовьте пациента, продезинфицировав кожу ягодичной области в предполагаемом месте инъекции. Эта процедура должна быть проведена в первую очередь, так как после восстановления препарат должен быть введен **незамедлительно**.

### 2 – Приготовление инъекции

В комплект упаковки входят две иглы:

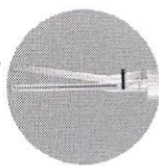
- **Игла 1:** игла (38 мм) без защитного устройства, используемая для восстановления суспензии
- **Игла 2:** игла (38 мм) с защитным устройством, используемая для инъекции

игла 1 – 38 мм



Калибр иглы 20

игла 2 – 38 мм

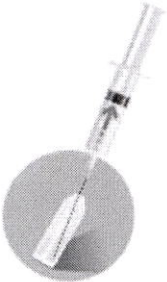


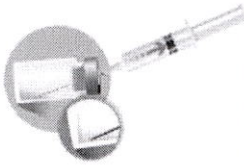
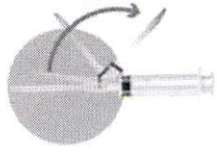
Калибр иглы 20

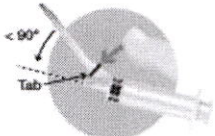
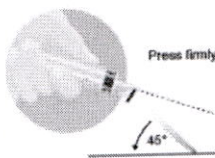
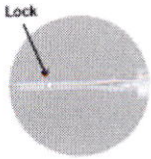
Наличие пузырьков на стенках верхушки флакона с лиофилизатом считается нормой для внешнего вида препарата.

#### 2а

- Возьмите ампулу с растворителем. Легко постучите по верхушке ампулы, чтобы та часть раствора, которая может накопиться в верхней

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>части, стекла в основное тело ампулы.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Наденьте иглу 1 (без защитного устройства) на шприц. Пока не снимайте защитный колпачок с иглы.</li> <li>○ Отломите верхушку ампулы, держа ее точкой надлома повернутой к себе.</li> <li>○ Удалите защитный колпачок с иглы 1. Поместите иглу в ампулу и наберите весь растворитель в шприц.</li> <li>○ Отложите шприц, содержащий растворитель.</li> </ul>                                                                      |    |
| <p><b>2b</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Возьмите флакон с лиофилизатом; легко постучите по верхушке флакона, чтобы возможно скопившийся в верхней части флакона порошок ссыпался на дно.</li> <li>○ Удалите защитную пластиковую крышку с верхней части флакона.</li> <li>○ Возьмите шприц, содержащий растворитель, и вставьте иглу вертикально во флакон, проткнув резиновую пробку. Медленно введите растворитель так, чтобы постараться смыть следы порошка со стенок флакона на дно.</li> </ul> |  |
| <p><b>2c</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Потяните иглу 1 так, чтобы ее кончик не касался жидкого содержимого и восстановите суспензию, аккуратно вращая флакон в</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>горизонтальной плоскости. Не переворачивайте флакон.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Удостоверьтесь, чтобы в процессе смешивания получилась однородная суспензия.</li> <li>○ Если Вы обнаружите присутствие комочков, продолжите аккуратное вращение флакона в горизонтальной плоскости до полного их исчезновения.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                             |
| <p><b>2d</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ После получения однородной суспензии углубите иглу и наберите всю суспензию в шприц (не переворачивая флакон). Во флаконе останется небольшое количество суспензии, которое должно быть утилизировано. Заложенный в состав избыток позволяет компенсировать данную потерю.</li> <li>○ Возьмитесь за цветной колпачок держателя иглы. Снимите иглу 1, использованную для восстановления суспензии со шприца. Плотнo прикрепите иглу 2 на кончик шприца.</li> <li>○ Переместите предохранительный кожух от иглы в направлении цилиндра шприца. Защитное устройство остается в положении, которое вы установили.</li> <li>○ Снимите защитный колпачок с иглы.</li> <li>○ Удалите воздух из шприца и незамедлительно</li> </ul> |   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| проведите инъекцию.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>3 – Внутримышечная инъекция</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Незамедлительно введите препарат внутримышечно в ягодичную мышцу во избежание осаждения приготовленной инъекции.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                |
| <b>4 – После использования</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Активация системы защиты иглы с применением техники использования одной руки.</li> <li>○ Примечание: Держите палец за предохранительным кожухом в течение всего времени.</li> </ul> <p><b>Есть два варианта, чтобы активировать систему защиты иглы.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Метод А: нажмите пальцем на кожух по направлению вперед</li> </ul> <p><b>или</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Метод В: используя ровную поверхность, надавите на кожух</li> <li>○ В обоих случаях следует нажимать твердым быстрым движением до отчетливо услышанного щелчка.</li> <li>○ Визуально убедитесь, что игла полностью заблокирована. Использованные иглы, неиспользованная суспензия или другие отходы необходимо утилизировать в соответствии со</li> </ul> |  <p>Method A</p>  <p>Method B</p>  |

|                                                                                     |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--|
| стандартной медицинской практикой или в соответствии с рекомендациями вашего врача. |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--|

## Побочное действие

### Побочные эффекты у мужчин

Как видно из опыта применения других агонистов ГнРГ или после хирургической кастрации, наиболее частые побочные действия при применении трипторелина были связаны с его ожидаемыми фармакологическими эффектами: начальное увеличение концентрации тестостерона, а затем почти полное подавление синтеза тестостерона. Эти эффекты включают «приливы» (50%), эректильную дисфункцию (4%) и снижение либидо (3%).

Сообщалось о следующих побочных реакциях, возможно связанных с применением трипторелина. Развитие большинства из них возможно при медикоментозной 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  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ). Частота нежелательных реакций, сообщение о которых было получено после регистрации, не может быть определена. Следовательно, они представлены с частотой «неизвестно».

| <u>Системно-органный класс</u>          | <u>Очень часто</u> | <u>Часто</u> | <u>Нечасто</u> | <u>Редко</u> | <u>Частота неизвестна (дополнительные постмаркетинговые данные)</u> |
|-----------------------------------------|--------------------|--------------|----------------|--------------|---------------------------------------------------------------------|
| Инфекционные и паразитарные заболевания |                    |              |                | Ринофарингит |                                                                     |
| Нарушения со стороны крови и            |                    |              | Тромбоцитоз    |              |                                                                     |

| <u>Системно-органный класс</u>                            | <u>Очень часто</u>              | <u>Часто</u>                                         | <u>Нечасто</u>                                                              | <u>Редко</u>                                          | <u>Частота неизвестна</u><br>(дополнительные постмаркетинговые данные) |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| лимфатической системы                                     |                                 |                                                      |                                                                             |                                                       |                                                                        |
| Нарушения со стороны иммунной системы                     |                                 | <u>Гиперчувствительность</u>                         |                                                                             | Анафилактические реакции                              | Анафилактический шок                                                   |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания             |                                 |                                                      | Анорексия, подагра, Сахарный диабет<br>Повышение аппетита<br>Гиперлипидемия |                                                       |                                                                        |
| Нарушения психики                                         | Снижение либидо                 | Депрессия*<br>Изменения настроения*<br>Потеря либидо | Бессонница, Раздражительность                                               | Спутанность сознания,<br>Снижение активности, Эйфория | Чувство тревоги                                                        |
| Нарушения со стороны нервной системы                      | Парестезии в нижних конечностях | Головокружение,<br>Головная боль                     | Парестезии,                                                                 | Ухудшение памяти                                      |                                                                        |
| Нарушения со стороны органа зрения                        |                                 |                                                      | Нарушение зрения                                                            | Неприятные ощущения в глазах, Зрительные расстройства |                                                                        |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения |                                 |                                                      | Звон в ушах<br>Вертиго                                                      |                                                       |                                                                        |
| Нарушения со стороны сердца                               |                                 |                                                      | Усиление сердцебиения                                                       |                                                       | Удлинение интервала QT* (см. раздел 4.4 и 4.5)                         |
| Нарушения                                                 | «Приливы»                       | Гипертензия                                          |                                                                             | Гипотензия                                            |                                                                        |

| <u>Системно-органный класс</u>                                                 | <u>Очень часто</u>     | <u>Часто</u>                                    | <u>Нечасто</u>                                           | <u>Редко</u>                                                                        | <u>Частота неизвестна</u><br>(дополнительные<br>постмаркетинговые<br>данные) |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| со стороны сосудов                                                             | жара                   |                                                 |                                                          |                                                                                     |                                                                              |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения |                        |                                                 | Диспноэ, Носовое кровотечение                            | Ортопноэ                                                                            |                                                                              |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта                                |                        | Тошнота, Сухость слизистой оболочки полости рта | Боль в животе, Запор, Диарея, Рвота                      | Метеоризм, Дисгевзия, Флатуленция                                                   |                                                                              |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                                   | Гипергидроз            |                                                 | Акне, Алопеция, Эритема, Зуд, Сыпь, Крапивница           | Волдыри, Пурпура                                                                    | Ангioneвротический отёк                                                      |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани                  | Боль в спине           | Костно-мышечная боль, Боль в конечностях        | Артралгия, Мышечные судороги, Мышечная слабость, Миалгия | Скованность суставов, Припухание суставов, Скованность мышц и суставов, Остеоартрит |                                                                              |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей                               |                        |                                                 | Ноктурия, Задержка мочи                                  |                                                                                     | Недержание мочи                                                              |
| Нарушения со стороны                                                           | Эректильная дисфункция | Тазовая боль                                    | Гинекомастия                                             |                                                                                     |                                                                              |

| <u>Системно-органный класс</u>                  | <u>Очень часто</u>                                      | <u>Часто</u>                                                                                | <u>Нечасто</u>                                                                                                                                                                                                                                                                        | <u>Редко</u>                                                                                           | <u>Частота неизвестна</u><br>(дополнительные постмаркетинговые данные) |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| половых органов и грудной железы                | (включая отсутствие эякуляции, расстройств о эякуляции) |                                                                                             | Боль в грудной железе,<br>Атрофия яичек,<br>Боль в яичках                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                        |                                                                        |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | Астения                                                 | Эритема в месте инъекции,<br>Воспаление в месте инъекции,<br>Боль в месте инъекции,<br>Отек | Боль,<br>Мышечная ригидность<br>Периферический отек<br>Оцепенение<br>Сонливость                                                                                                                                                                                                       | Боль в груди,<br>Гриппоподобный синдром,<br>Лихорадка,<br>Дистазия                                     | Недомогание                                                            |
| Лабораторные и инструментальные данные          |                                                         | Повышение веса тела                                                                         | Повышение активности аланинтрансаминазы (АЛТ),<br>Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ),<br>Увеличение концентрации креатинина в крови,<br>Увеличение концентрации мочевины в крови,<br>Повышение активности гаммаглутаминтрансферазы (ГГТ),<br>Повышение артериального | Повышение активности щелочной фосфатазы в крови,<br>Повышение температуры тела,<br>Повышение веса тела |                                                                        |

| <u>Системно-<br/>органный<br/>класс</u> | <u>Очень часто</u> | <u>Часто</u> | <u>Нечасто</u>                       | <u>Редко</u> | <u>Частота<br/>неизвеста<br/>(дополните<br/>льные<br/>постмаркет<br/>инговые<br/>данные)</u> |
|-----------------------------------------|--------------------|--------------|--------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         |                    |              | о давления<br>Снижение<br>массы тела |              |                                                                                              |

\*Частота представлена на основе данных, полученных при применении у всех аналогов ГнРГ.

Трипторелин вызывает кратковременное повышение концентрации циркулирующего тестостерона в течение первой недели после первой инъекции. В связи с этим у небольшого процента пациентов ( $\leq 5\%$ ) может отмечаться временное ухудшение симптомов рака предстательной железы, что обычно проявляется нарушениями со стороны мочевыводящих путей ( $<2\%$ ), усилением боли в связи с метастатическим поражением ( $5\%$ ). Эти симптомы являются преходящими и обычно исчезают через одну-две недели. В единичных случаях отмечалась обструкция мочевых путей, или метастатическая компрессия спинного мозга. Вследствие этого пациенты с метастатическими поражениями спинного мозга и/или обструкцией верхних или нижних мочевыводящих путей должны находиться под более тщательным наблюдением в течение первых нескольких недель после начала терапии. Применение агонистов ГнРГ для лечения рака предстательной железы может быть связано с повышением риска потери костной массы, развитием остеопороза и увеличением риска переломов костей.

Пациенты, получающие длительную терапию аналогами ГнРГ в комбинации с лучевой терапией, могут испытывать большее количество нежелательных эффектов, особенно, со стороны желудочно-кишечного тракта, которые связаны с прохождением курса лучевой терапии.

Сообщалось об увеличении содержания лимфоцитов у пациентов, получавших терапию аналогами ГнРГ. Этот вторичный лимфоцитоз, по-

видимому, связан с кастрацией, индуцированной ГнРГ, и предполагает участие половых гормонов в инволюции тимуса.

#### Побочные эффекты у женщин

Как следствие снижения концентрации эстрогенов, наиболее частыми побочными эффектами (примерно у 10% женщин и более) были: головная боль, снижение либидо, нарушения сна, изменения настроения, диспареуния, дисменорея, кровотечения из влагалища, синдром гиперстимуляции яичников, увеличение яичников, боль в области малого таза, боль в животе, сухость слизистой оболочки влагалища и вульвы, повышенное потоотделение, «приливы» и астения.

Сообщалось о следующих побочных реакциях, возможно связанных с применением трипторелина. Развитие большинства из них возможно при медикаментозной 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><br>(дополнительные<br>постмаркетинговые данные) |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения со стороны иммунной системы                                          |                                                                                 | Гиперчувствительность      |                                                                                                               | Анафилактический шок                                                      |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания                                  |                                                                                 |                            | Снижение аппетита,<br>Задержка жидкости                                                                       |                                                                           |
| Нарушения психики                                                              | Нарушения сна (включая бессонницу),<br>Изменения настроения,<br>Снижение либидо | Депрессия*,<br>Нервозность | Депрессия**,<br>Чувство тревоги,<br>Аффективная лабильность,<br>Дезориентация                                 | Спутанность сознания                                                      |
| Нарушения со стороны нервной системы                                           | Головная боль                                                                   | Головокружение             | Дисгевзия,<br>Гипестезия,<br>Обморок,<br>Нарушения памяти,<br>Расстройства внимания,<br>Парестезии,<br>Тремор |                                                                           |
| Нарушения со стороны органа зрения                                             |                                                                                 |                            | Нарушение зрения,<br>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,<br>Носовое кровотечение                                                                              |                                                                           |
| Нарушения со стороны желудочно-                                                |                                                                                 | Тошнота,<br>Боль в животе, | Абдоминальное вздутие,<br>Сухость                                                                             | Диарея                                                                    |

|                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                           |                                                                                                                                                                            |                                     |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| кишечного тракта                                              |                                                                                                                                                                                                                                                               | Чувство дискомфорта в животе              | слизистой оболочки полости рта, Флатуленция, Язвенный стоматит, Рвота                                                                                                      |                                     |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                  | Гипергидроз, Акне, Себорея                                                                                                                                                                                                                                    |                                           | Алоpecia, Сухость кожи, Гирсутизм, Онихоклазия, Зуд, Сыпь                                                                                                                  | Ангioneвротический отёк, Крапивница |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани |                                                                                                                                                                                                                                                               | Артралгия, Спазм мышц, Боль в конечностях | Боль в спине, Миалгия                                                                                                                                                      | Мышечная слабость                   |
| Нарушения со стороны половых органов и грудной железы         | Заболевание молочных желез, Диспареуния, Кровотечение из влагалища (включая вагинальное кровотечение и кровотечение отмены), Синдром гиперстимуляции яичников, Увеличение яичников, Боль в области малого таза, Сухость слизистой оболочки влагалища 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 влагалища | Аменорея                            |

\*длительное применение

\*\*краткосрочное применение

В начале лечения в период кратковременного увеличения концентрации эстрадиола в плазме крови очень часто ( $\geq 10\%$ ) могут отмечаться симптомы эндометриоза, включающие боль в области малого таза и дисменорею. Эти

симптомы являются преходящими и, как правило, исчезают через 1-2 недели. 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.

Во время лечения фибромиомы матки рекомендуется регулярно определять ее размеры. Имеется несколько сообщений о кровотечениях у пациенток с подслизистой фиброзной миомой после лечения аналогами ГнРГ. Обычно кровотечение развивалось на 6–10 неделе после начала терапии.

#### Рак молочной железы

Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями на фоне приема трипторелина (в срок) до 5 лет в комбинации с тамоксифеном или с ингибитором ароматазы в исследованиях TEXT и SOFT были: приливы, нарушения опорно-двигательного аппарата, утомляемость, бессонница, гипергидроз, сухость слизистой оболочки влагалища и вульвы и депрессия.

Частота нежелательных реакций, сообщенных на фоне приема трипторелина в комбинации с тамоксифеном (2325 пациентов) или с ингибитором ароматазы (2318 пациентов) представлена в таблице ниже. Классификация следующая: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ).

| Системно-органный класс                                       | Очень часто<br>≥1/10                                         | Часто<br>≥1/100 до <1/10                                             | Нечасто<br>≥1/1000 до <1/100                | Редко<br>≥1/10000 до <1/1000 |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------|
| Нарушения со стороны сердца                                   |                                                              |                                                                      | Миокардиальная ишемия                       | Удлинение интервала QT       |
| Нарушения со стороны эндокринной системы                      |                                                              | Сахарный диабет (нарушение толерантности к глюкозе)<br>Гипергликемия |                                             |                              |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта               | Тошнота                                                      |                                                                      |                                             |                              |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения               | Утомляемость                                                 | Реакция в месте инъекции                                             |                                             |                              |
| Нарушения со стороны иммунной системы                         |                                                              | Гиперчувствительность                                                |                                             |                              |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | Скелетно-мышечные нарушения<br>Остеопороз                    | Ломкость костей                                                      |                                             |                              |
| Нарушения со стороны нервной системы                          |                                                              |                                                                      | Церебральная ишемия<br>Кровоизлияние в мозг |                              |
| Нарушения психики                                             | Бессонница<br>Снижение либидо<br>Депрессия                   |                                                                      |                                             |                              |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей              | Недержание мочи                                              |                                                                      |                                             |                              |
| Нарушения со стороны половых органов и молочной железы        | Диспареуния<br>Сухость слизистой оболочки влагалища и вульвы |                                                                      |                                             |                              |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                  | Гипергидроз                                                  |                                                                      |                                             |                              |
| Нарушения со стороны сосудов                                  | Приливы<br>Повышение артериального давления                  | Эмболия                                                              |                                             |                              |

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), представленные в таблице выше, должны использоваться как дополнение к НЛР, сообщенным у мужчин и у женщин и представленным в соответствующих таблицах выше, для того чтобы более полно описать профиль НЛР применения препаратов, супрессирующих функцию яичника, в комбинации либо с тамоксифеном, либо с ингибитором ароматазы.

Остеопороз сообщался с более высокой частотой при использовании трипторелина в комбинации с ингибитором ароматазы, чем с тамоксифеном (39% против 25%).

Скелетно-мышечные нарушения и ломкость костей более часто сообщались при комбинированной терапии с ингибитором ароматазы, чем в комбинации с тамоксифеном (89% против 76% и 6.8% против 5.2%, соответственно).

Гипертензия сообщалась, как ожидаемое нежелательное явление с очень большой частотой, при терапии трипторелином в комбинации либо с ингибитором ароматазы, либо с тамоксифеном (23% и 22%, соответственно).

Гипергликемия и диабет сообщались, как ожидаемое нежелательное явление с большой частотой, при терапии трипторелином в комбинации либо с ингибитором ароматазы, либо с тамоксифеном (гипергликемия: 2.6% и 3.4%, соответственно; диабет: 2.3% и 2.3%, соответственно).

#### Побочные эффекты у детей

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».

| <b>Системно-органный класс</b>                                                 | <b>Очень часто</b> | <b>Часто</b>                                                                                        | <b>Частота неизвестна</b>                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Нарушения со стороны иммунной системы                                          |                    | Реакции гиперчувствительности                                                                       |                                                           |
| Нарушения психики                                                              |                    | Депрессия<br>Изменение настроения                                                                   | Аффективная лабильность<br>Нервозность                    |
| Нарушения со стороны нервной системы                                           |                    | Головная боль                                                                                       |                                                           |
| Нарушения со стороны органа зрения                                             |                    |                                                                                                     | Нечеткость зрения<br>Нарушение зрения                     |
| Нарушения со стороны сосудов                                                   |                    | «Приливы» жара                                                                                      |                                                           |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения |                    |                                                                                                     | Носовое кровотечение                                      |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта                                |                    |                                                                                                     | Рвота<br>Боль в животе<br>Дискомфорт в животе             |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                                   |                    |                                                                                                     | Ангioneвротический отек<br>Сыпь<br>Крапивница             |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани                  |                    |                                                                                                     | Миалгия                                                   |
| Нарушения со стороны половых органов и молочной железы                         |                    | Кровотечение из влагалища<br>Маточное кровотечение                                                  |                                                           |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения                                |                    | Боль<br>Эритема<br>Эритема в месте инъекции<br>Воспаление в месте инъекции<br>Боль в месте инъекции | Недомогание                                               |
| Лабораторные и инструментальные данные                                         |                    |                                                                                                     | Повышение артериального давления<br>Увеличение массы тела |

### **Передозировка**

О случаях передозировки трипторелина не сообщалось. Данные, полученные у животных, позволяют предположить в случае передозировки влияние трипторелина на концентрацию половых гормонов и, как следствие, на репродуктивные органы.

При передозировке показано симптоматическое лечение.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Не рекомендуется назначать трипторелин одновременно с препаратами, повышающими концентрацию пролактина в плазме крови, так как данные препараты уменьшают число рецепторов ГнРГ в гипофизе.

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.

Так как длительная андрогенная депривация может удлинять интервал QT, необходимо проводить оценку соотношения риск/польза перед назначением препарата Диферелин® 3,75 мг пациентам, принимающим лекарственные препараты, способные удлинить интервал QT, или лекарственные препараты, которые могут вызвать развитие двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии, такие как антиаритмические лекарственные препараты класса IA (например, хинидин, прокаинамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, нейролептические препараты и т.п.

### **Особые указания**

Лечение препаратом Диферелин® необходимо проводить в строгом соответствии с инструкцией по применению. Любое изменение объема вводимой внутримышечно суспензии должно быть запrotocolировано.

Препарат Диферелин® 3,75 мг содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, что является клинически незначимым. Осторожность должна

соблюдаться у пациентов, принимающих антикоагулянты, так как возможно развитие гематомы в месте инъекции.

### Эндометриоз и лечение фибромиомы матки перед проведением хирургического вмешательства

Перед началом лечения необходимо исключить беременность. Регулярное введение препарата Диферелин® в дозе 3,75 мг (один флакон) каждые четыре недели приводит к стойкой гипогонадотропной аменорее. Возникновение метроррагии в ходе лечения, не считая первого месяца, не является нормой, в связи с чем, необходимо определять концентрацию эстрадиола плазмы. При снижении концентрации эстрадиола менее 50 пг/мл необходимо провести поиск других органических поражений.

Учитывая, что менструации должны прекратиться на время терапии трипторелином, пациентка должна быть проинструктирована о необходимости сообщить своему врачу, если у нее сохраняются регулярные менструации.

В ходе лечения должен быть использован негормональный метод контрацепции, включая 1 месяц после последней инъекции.

Функция яичников восстанавливается после прекращения лечения и овуляция наступает примерно через 2 месяца с момента последней инъекции.

В ходе лечения фибромиомы матки рекомендуется регулярно определять ее размер. Имеется несколько сообщений о развитии кровотечений у пациенток с подслизистой фиброзной миомой после лечения аналогами ГнРГ. Обычно кровотечение развивалось на 6–10 неделе после начала терапии.

### Женское бесплодие

Ответная реакция яичников на введение трипторелина в сочетании с гонадотропинами может заметно увеличиться у предрасположенных к этому пациенток и в частности, в случаях синдрома поликистозных яичников. Как и при применении других аналогов ГнРГ сообщалось о случаях синдрома гиперстимуляции яичников, связанного с применением трипторелина в сочетании с гонадотропинами.

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

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.

У пациенток с почечной или печеночной недостаточностью средний период полувыведения трипторелина составляет 7-8 часов по сравнению с 3-5 часами у здоровых людей. Несмотря на длительное воздействие, не предполагается, что трипторелин будет циркулировать во время переноса эмбрионов.

#### Рак предстательной железы

Наиболее выраженный благоприятный эффект терапии трипторелином отмечается у пациентов при отсутствии другой ранее проводимой гормональной терапии.

На ранней стадии трипторелин, как и другие агонисты ГнРГ, вызывает временное повышение концентрации тестостерона в сыворотке крови. В результате этого во время первых недель терапии может наблюдаться появление и усиление клинических симптомов (в частности, болей в костях, дизурических нарушений), носящих преходящий характер, и при которых следует провести симптоматическую терапию. Как и при применении других агонистов ГнРГ, могут быть выявлены отдельные случаи компрессии спинного мозга или обструкции мочевыводящих путей. При компрессии спинного мозга или обструкции мочевыводящих путей должно быть назначено стандартное лечение данных осложнений и, в экстренных случаях, предполагается проведение орхиэктомии (хирургической кастрации).

Необходимо проводить тщательное наблюдение пациентов в течение первых нескольких недель терапии (концентрация тестостерона в плазме крови не

должна превышать 1 нг/мл), особенно пациентов с метастатическими поражениями спинного мозга, пациентов с риском компрессии спинного мозга или обструкции мочевыводящих путей. По этой же причине особое внимание должно оказываться в начале лечения пациентам с признаками компрессии спинного мозга, выявленными на предварительном обследовании. Во время начальной фазы терапии следует рассмотреть возможность применения дополнительного назначения анти-андрогенных препаратов для предотвращения начального повышения концентрации тестостерона в плазме крови и ухудшения клинических симптомов.

После хирургической кастрации трипторелин не вызывает дальнейшего снижения концентрации тестостерона в плазме крови.

Эпидемиологические данные показали, что у пациентов во время андрогенной депривационной терапии могут развиваться метаболические нарушения (такие как, нарушение толерантности к глюкозе); повышаться риск сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, проспективные данные не подтвердили связь между лечением агонистами ГнРГ и увеличением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты с высоким риском метаболических или сердечно-сосудистых заболеваний должны быть тщательно обследованы до назначения лечения и тщательно наблюдаться во время андрогенной депривационной терапии.

В начале терапии может наблюдаться временное повышение активности кислой фосфатазы.

Может быть целесообразным периодически проверять концентрацию тестостерона в плазме крови соответствующим методом, так как она не должна превышать 1 нг/мл.

#### Рак молочной железы

В целях обеспечения адекватного подавления функции у женщин в пременопаузе, лечение трипторелином следует назначать как минимум за 3-4 недели до начала терапии ингибитором ароматазы. Это необходимо для того,

чтобы быть уверенным, что концентрация циркулирующих эстрогенов достигла уровня постменопаузы.

Во время терапии ингибитором ароматазы введение трипторелина не должно прерываться, чтобы избежать рикошетного повышения концентрации циркулирующих эстрогенов у пациенток в пременопаузе.

Минеральная плотность костей должна быть оценена до начала лечения трипторелином, особенно у женщин, которые имеют множественный риск развития остеопороза. Эти пациенты должны тщательно наблюдаться и начать получать лечение или профилактику остеопороза при необходимости.

Терапия трипторелином в комбинации с тамоксифеном или ингибиторами ароматазы у женщин в пременопаузе с гормонозависимым раком молочной железы стадий T1-T4, N0-N2a, M0 должна проводиться на основе тщательной индивидуальной оценки риск/польза.

Рекомендуется определение концентраций ФСГ и эстрадиола через 3-4 недели после начала терапии трипторелином и до начала терапии ингибитором ароматазы, чтобы удостовериться, что концентрация циркулирующих эстрогенов в крови находится на постменопаузном уровне, и такие обследования рекомендуется повторять каждые три месяца в течение всего периода комбинированного лечения.

Пациенты, прекращающие лечение трипторелином, должны также прекратить лечение ингибитором ароматазы в течение 1 месяца после последней инъекции трипторелина (для формы с месячным высвобождением).

Риск развития нарушений скелетно-мышечной системы (включая скованность или скелетно-мышечную боль) при комбинированной терапии трипторелином либо с ингибитором ароматазы, либо с тамоксифеном, приблизительно равен 89% в комбинации с ингибитором ароматазы и 76% в комбинации с тамоксифеном).

Гипертензия сообщалась, как ожидаемое нежелательное явление с очень большой частотой, при терапии трипторелином в комбинации либо с

ингибитором ароматазы, либо с тамоксифеном. Женщинам в пре-менопаузе и с раком молочной железы, получающим терапию с трипторелином в комбинации либо с ингибитором ароматазы, либо с тамоксифеном, необходимо регулярно проверять состояние сердечно-сосудистой системы и проводить измерение артериального давления.

Гипергликемия и диабет сообщались, как ожидаемое нежелательное явление с большой частотой, при терапии трипторелином в комбинации либо с ингибитором ароматазы, либо с тамоксифеном. Женщинам в пременопаузе и с раком молочной железы, получающим терапию с трипторелином в комбинации либо с ингибитором ароматазы, либо с тамоксифеном, необходимо регулярно проводить мониторинг факторов риска развития сахарного диабета путем определения содержания глюкозы в крови на регулярной основе, и, в случае необходимости, начать соответствующую анти-диабетическую терапию, в соответствии с национальными рекомендациями.

Депрессия случалась приблизительно у 50 % пациенток, получающих терапию с трипторелином в комбинации либо с ингибитором ароматазы, либо с тамоксифеном, во всех лечебных группах исследований TEXT и SOFT, но тяжелая форма депрессии (3-4 стадия) встречалась менее, чем у 5 % пациенток.

Пациенты должны быть проинформированы о возможном развитии депрессии, и в случае развития депрессии должны получать соответствующую терапию. Пациенты с ранее диагностированной депрессией должны находиться под тщательным наблюдением во время терапии.

Особое внимание при назначении трипторелина в комбинации с ингибитором ароматазы или с тамоксифеном, должно быть также уделено информации о безопасности по применению ингибитора ароматазы и тамоксифена (в соответствии с инструкцией по препарату, который планируется использовать в комбинации).

### Функция половых желез и гипофиза

Применение трипторелина в терапевтических дозах приводит к супрессии «гипоталамо – гипофизарно – яичниковой/яичковой системы». Нормальное функционирование половых желез и гипофиза обычно восстанавливается после прекращения терапии. Результаты диагностического теста гонадотропной функции гипофиза, проведенного во время и после прекращения терапии, могут, в связи с этим, быть неверными.

### Остеопороз

Применение агонистов ГнРГ может вызывать снижение минеральной плотности костей (МПК).

У мужчин длительная андрогенная депривация с применением двусторонней орхизектомии или с применением аналогов ГнРГ может быть ассоциирована с повышением риска потери костной массы и может привести к остеопорозу и повышению риска перелома костей.

Предварительные данные предполагают, что применение бисфосфонатов в комбинации с ГнРГ может снизить потерю МПК. Особое внимание необходимо уделять пациентам с факторами риска развития остеопороза (например: хроническая алкогольная зависимость; курение; длительная терапия препаратами, снижающими МПК, такими как противосудорожные препараты или глюкокортикостероиды; наличие в анамнезе наследственного остеопороза; недостаточность или нарушение питания).

У женщин применение агонистов ГнРГ возможно является причиной снижения МПК в среднем на 1% в месяц (шесть месяцев лечения). Каждые 10% снижения МПК ведут к увеличению риска перелома костей приблизительно в 2-3 раза. У большинства женщин, как предполагают современные данные, МПК восстанавливается после прекращения терапии.

Не существует доступных данных о применении трипторелина у пациенток с установленным остеопорозом или с факторами риска развития остеопороза (например: хроническая алкогольная зависимость; курение; длительная терапия препаратами, снижающими МПК, такими как противосудорожные

препараты или глюкокортикостероиды; наличие в анамнезе наследственного остеопороза; недостаточность или нарушение питания, например, анорексия (невроза). Учитывая, что снижение МПК наиболее вероятно у таких пациенток, лечение трипторелином должно назначаться на индивидуальной основе и может быть начато, только если полученная польза от лечения будет превышать риск. Должна быть рассмотрена возможность дополнительного обследования, чтобы избежать потери МПК.

Использование трипторелина в качестве адъювантной терапии в комбинации либо с тамоксифеном, либо с ингибитором ароматазы связано с высоким риском развития остеопороза. Остеопороз сообщался с более высокой частотой при использовании трипторелина в комбинации с ингибитором ароматазы, чем с тамоксифеном (39% против 25%).

#### Опухоль гипофиза

Редко применение агонистов ГнРГ может выявить наличие ранее не диагностированной гонадотропной аденомы гипофиза. У этих пациентов возможно развитие кровоизлияния в гипофиз, характеризующееся внезапной головной болью, рвотой, расстройствами зрения и офтальмоплегией.

#### Депрессия

У пациентов, получающих терапию агонистами ГнРГ, такими 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.

#### Удлинение интервала QT

Длительная андрогенная депривация может удлинять интервал QT. Необходимо проводить оценку соотношения риск/польза перед назначением антиандрогенной терапии пациентам с синдромом врожденного удлиненного интервала QT, с электролитными нарушениями или хронической сердечной

недостаточностью, или пациентам, принимающим антиаритмические препараты классов IA и III.

#### Преждевременное половое созревание

Применение трипторелина у детей с преждевременным половым созреванием должно проводиться под наблюдением детского эндокринолога или педиатра, или эндокринолога с опытом работы в терапии преждевременного полового созревания.

Лечение детей с прогрессирующей опухолью гипофиза должно проводиться после индивидуальной оценки соотношения риск/польза.

У девочек начальная стимуляция яичников, приводящая к прекращению выработки эстрогена, может вызвать в первый месяц вагинальное кровотечение легкой или умеренной интенсивности, требующее проведения терапии медроксипрогестероном или ципротероном ацетатом.

После окончания лечения происходит развитие пубертатных признаков.

Информация о влиянии терапии аналогами ГнРГ на будущую фертильность у пациентов, леченных в детском возрасте, до сих пор ограничена. У большинства девочек регулярные менструации начались в среднем через год после окончания терапии.

Преждевременное половое созревание вследствие опухоли или гиперплазии половых желез или надпочечников, или гонадотропин-независимое преждевременное половое созревание (поражение яичек вследствие интоксикации, наследственная гиперплазия клеток Лейдига) должны быть исключены перед началом терапии.

МПК может снижаться во время лечения преждевременного полового созревания агонистами ГнРГ. Однако, после прекращения лечения, дальнейшее наращивание костной массы восстанавливается, и проведенная терапия не сказывается на пике костной массы в конце пубертатного периода.

После окончания терапии агонистами ГнРГ возможен эпифизеолиз головки бедренной кости, т.к. низкие концентрации эстрогена во время лечения

агонистами ГнРГ ослабляют эпифизарную ростковую пластинку. Увеличение скорости роста после окончания терапии приводит к смещению проксимального эпифиза бедра.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Не проводилось исследований, изучающих влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Однако, способность к управлению транспортными средствами и механизмами может быть снижена в связи с головокружением, сонливостью или нарушением зрения, которые являются возможными побочными эффектами на фоне лечения или следствием основного заболевания. При возникновении вышеуказанных симптомов следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами.

### **Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 3,75 мг.

По 3,75 мг трипторелина во флакон из слегка затемненного стекла типа I (Евр.Ф.), укупоренный резиновой пробкой под алюминиевой обкаткой и закрытый защитной пластмассовой крышкой.

По 2 мл растворителя в ампулу из бесцветного гидролитического стекла типа I (Евр.Ф.).

Один пустой стерильный одноразовый полипропиленовый шприц вместимостью 3 мл, одна одноразовая игла размером 0,90 x 38 мм с желтым наконечником без защитного устройства, одна одноразовая игла для внутримышечной инъекции размером 0,90 x 38 мм с желтым наконечником с защитным устройством в блистерную упаковку из ПВХ и ламинированной бумаги.

Один флакон с препаратом, одну ампулу с растворителем, одну блистерную упаковку с шприцем и двумя иглами помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

#### **Условия хранения**

При температуре не выше 25° С в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

Лиофилизат - 3 года.

Растворитель – 5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

#### **Производитель:**

В случае осуществления полного производственного цикла во Франции на заводе «Ипсен Фарма Биотек»:

Ипсен Фарма Биотек

Адрес:

Parc d'Activites du Plateau de Signes,

Chemin departemental №402, 83870 Signes, France

В случае осуществления вторичной упаковки и выпуска препарата в России на ЗАО «Радуга Продакшн»:

*Произведено:*

Ипсен Фарма Биотек

Parc d'Activites du Plateau de Signes,

Chemin departemental №402, 83870 Signes, France

*Упаковано:*

ЗАО «Радуга Продакшн»

197229 Санкт-Петербург,  
ул. 3-я Конная Лахта, д. 48, корп. 7

В случае необходимости, претензии потребителей направлять в адрес  
представительства в РФ:

109147, Москва, ул. Таганская, 19  
тел. (495) 258-54-00, факс (495) 258-54-01

Руководитель группы по регистрации ЛС  
и фармаконадзору

Апти Н.В.

