

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Трипторелин-лонг

Регистрационный номер:**Торговое наименование:** Трипторелин-лонг**Международное непатентованное или группировочное наименование:** трипторелин**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением**Состав****1 флакон лиофилизата содержит:***Действующее вещество:*

Трипторелина ацетат	3,92 мг (4,12 мг*)
в пересчете на трипторелин	3,75 мг (3,94 мг*)

Вспомогательные вещества:

DL-молочной и гликолевой кислот сополимер (1:1)	200 мг
D-маннитол	85 мг
Кармеллоза натрия	30 мг
Полисорбат-80	2 мг

* С учетом особенностей лекарственной формы в препарате заложен 5 % избыток действующего вещества для обеспечения введения эффективной дозы.

Растворитель для приготовления суспензии: маннит, раствор 0,8 %*Состав на 1 мл:*

D-маннитол	8,0 мг
Вода для инъекций	до 1,0 мл

Описание

Ллиофилизат: лиофилизированный порошок или уплотненная в таблетку пористая масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Растворитель: прозрачная бесцветная жидкость.

Восстановленная суспензия: гомогенная суспензия белого или белого с желтоватым оттенком цвета. При стоянии суспензия осаждается, но легко ресуспендируется при встряхивании.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые гормональные препараты и антагонисты гормонов, гормоны и родственные соединения, аналоги гонадотропин-рилизинг гормона

Код АТХ: L02AE04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Трипторелин - синтетический декапептид, аналог 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 эндометриoidных 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

Всасывание

После внутримышечного введения наступает стадия быстрого высвобождения трипторелина с последующей фазой постоянного высвобождения (28 дней). Максимальная концентрация трипторелина достигается примерно через 1-3 часа после инъекции и составляет примерно 30 нг/л. Далее концентрация трипторелина быстро снижается и стабилизируется в плазме крови на уровне 0,1 нг/л, сохраняющимся в течение 4 недель. За это время высвобождается около 80 % трипторелина. После внутримышечной инъекции трипторелина в дозе 3,75 мг у пациенток с эндометриозом или миомой матки максимальная концентрация достигается в пределах от 2 до 6 ч после инъекции и составляет 11 нг/мл. Среднее количество постоянно высвобождающегося трипторелина составляет $46,6 \pm 7,1$ мкг/сутки. Биодоступность при внутримышечном введении составляет около 50 % в течение 4 недель.

Распределение

Трипторелин не связывается с белками плазмы крови. Кумуляции в тканях при этом не происходит. Объем распределения трипторелина в равновесном состоянии составляет около 30 л.

Метаболизм

Метаболизм трипторелина неизвестен. Метаболитов не выявлено.

Выведение

Выводится через кишечник с желчью и почками в 3 раза медленнее природного ГнРГ, процесс состоит из двух фаз – быстрого и медленного выведения. Менее 4 % трипторелина в неизменном виде выводится почками. Конечный период полувыведения составляет 2,8 ч.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

При применении препарата у пациентов пожилого возраста коррекция дозы препарата не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

При применении препарата у пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Было установлено, что у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени возможна кумуляция незначительного количества трипторелина в организме и увеличение периода его полувыведения.

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 (гемоглобин < 80 г/л);
- 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 гормонзависимым 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

- Гиперчувствительность к трипторелину, другим аналогам ГнРГ и/или любым вспомогательным веществам в составе препарата, или растворителя;
- У мужчин – состояние после предшествующей хирургической тестикулэктомии;
- 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 раком предстательной железы при высоком риске возникновения непроходимости мочеточников или сдавления спинного мозга;
- У пациентов с установленным диагнозом остеопороза и при высоком риске его развития;
- У женщин с синдромом поликистозных яичников;
- У пациентов с диагностированной депрессией;
- У пациентов с почечной и печеночной недостаточностью;
- 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;
- При выполнении ВРТ у пациенток с поликистозными яичниками, особенно в случаях, когда число фолликулов, определяемых с помощью УЗИ, больше 10;
- У детей с преждевременным половым созреванием центрального генеза с прогрессирующей опухолью гипофиза.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение трипторелина в период беременности противопоказано.

До начала терапии женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом должны быть тщательно обследованы на предмет исключения беременности. Негормональный метод контрацепции должен использоваться на протяжении всего лечения, вплоть до восстановления менструаций.

Период грудного вскармливания

Применение трипторелина в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Препарат Трипторелин-лонг вводят глубоко внутримышечно (в/м). При каждой инъекции следует менять место введения.

Препарат Трипторелин-лонг должен применяться только под наблюдением врача, имеющего опыт лечения состояний и заболеваний, при которых показана терапия препаратом Трипторелин-лонг, а также при наличии соответствующего оборудования для контроля эффективности терапии.

Во избежание образования осадка, восстановленную суспензию следует вводить сразу же после разведения.

Фибромиома матки и эндометриоз

Препарат Трипторелин-лонг вводят в дозе 3,75 мг (1 инъекция) в/м 1 раз в 28 дней.

Лечение следует начинать в первые 5 дней менструального цикла.

Продолжительность лечения зависит от степени тяжести эндометриоза и наблюдаемой

клинической картины (функциональных и анатомических изменений) и изменения размера миомы матки, определяемого с помощью УЗИ, на фоне терапии. Длительность применения препарата при эндометриозе – 4-6 месяцев из-за возможного влияния на плотность костной ткани.

Длительность терапии для предоперационного лечения фибромиомы матки – не более 3-х месяцев.

Не рекомендуется проводить повторный курс лечения трипторелином или другими агонистами ГнРГ.

ВРТ

Препарат Трипторелин-лонг вводят однократно в дозе 3,75 мг (1 инъекция) в/м на 2-й день менструального цикла.

Рак предстательной железы

Препарат Трипторелин-лонг вводят в дозе 3,75 мг (1 инъекция) в/м 1 раз в 28 дней, длительно. У пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы, при лечении в комбинации с лучевой терапией, длительная антиандрогенная терапия (3 года) является предпочтительнее краткосрочной антиандрогенной терапии (6 месяцев).

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.

Женское бесплодие

Обычный режим соответствует дозе 3,75 мг (одному флакону) препарата, 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.

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 Трипторелин-лонг перед введением имеет лекарственную форму суспензии из микрочастиц, следует строго следить за тем, чтобы не допустить внутривенного введения препарата.

Применение у отдельных групп пациентов

Коррекции дозы у пожилых пациентов и пациентов с нарушениями функции почек не требуется.

Правила приготовления суспензии и введения препарата

Препарат вводится только внутримышечно.

- Суспензию для в/м инъекции готовят непосредственно перед введением с помощью прилагаемого растворителя (Рис. 1).



Рис. 1

- Препарат должен готовиться и вводиться только специально обученным медицинским персоналом.
- Флакон с препаратом Трипторелин-лонг держите строго вертикально. Легко постукивая по флакону, добейтесь, чтобы весь препарат находился на дне флакона.
- Вскройте шприц, присоедините к нему прилагаемую иглу размером 0,8 мм x 40 мм для забора растворителя (Рис. 2).

- Вскройте ампулу с растворителем и наберите в шприц все содержимое ампулы, установите шприц на уровень 2 мл (Рис. 3).

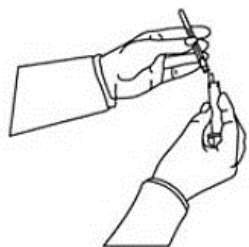


Рис. 2

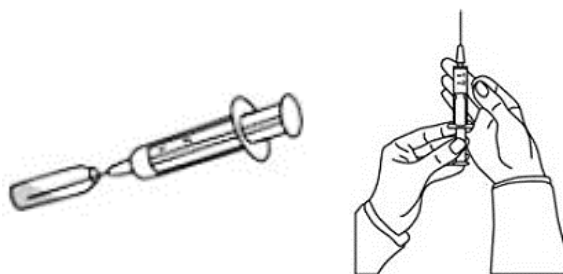


Рис. 3

- Снимите пластиковую крышечку с флакона, содержащего препарат. Продезинфицируйте резиновую пробку флакона тампоном, смоченным в спирте. Вставьте иглу во флакон с препаратом через центр резиновой пробки и осторожно введите растворитель по внутренней стенке флакона, не касаясь иглой содержимого флакона (Рис. 4).

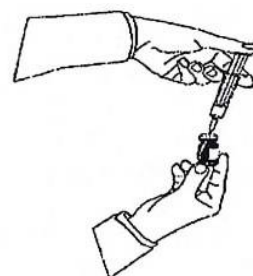


Рис. 4

- Извлеките шприц с иглой из флакона.
- Флакон должен оставаться неподвижным до полного пропитывания препарата растворителем и образования суспензии. Не переворачивая флакон, проверьте наличие сухого остатка у стенок и дна флакона. При обнаружении сухих остатков препарата, оставьте флакон до полного пропитывания (примерно на 3-5 минут) (Рис. 5).

Рис. 5



- После того, как Вы убедились в отсутствии остатков сухого препарата, содержащее флакона осторожно перемешивайте круговыми движениями в течение 30-60 секунд до образования однородной суспензии (Рис. 6).



Рис. 6

- Не переворачивайте и не встряхивайте флакон.
- Замените иглу на шприце иглой размером 1,2 мм х 50 мм (для набора суспензии). Вставьте иглу через резиновую пробку во флакон. Затем срез иглы опустите вниз и, наклонив флакон под углом 45 градусов, медленно наберите в шприц суспензию полностью. Не переворачивайте флакон при наборе. Небольшое количество препарата может оставаться на стенках и дне флакона. Расход на остаток на стенках и дне флакона учитывается (Рис. 7).

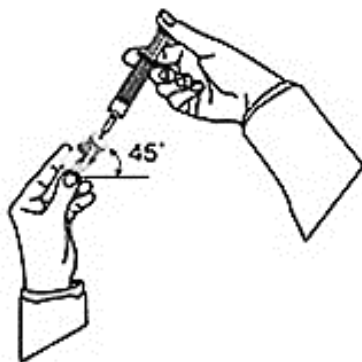


Рис. 7

- Сразу после набора суспензии в шприц снимите иглу. Замените на иглу размером 1,1 мм х 40 мм, аккуратно переверните шприц и удалите из шприца воздух.
- Суспензию препарата вводите сразу же после приготовления.
- При помощи спиртового тампона продезинфицируйте место инъекции. Введите иглу глубоко в ягодичную мышцу, затем слегка оттяните поршень шприца назад, чтобы убедиться в том, что нет повреждений сосуда. Введите суспензию медленно с постоянным нажимом на поршень шприца. При закупоривании иглы замените ее другой иглой такого же диаметра.
- Утилизируйте иглы в контейнерах, предназначенных для острых предметов.
- При повторных инъекциях левую и правую ягодичные мышцы следует чередовать.

- О случаях осуществления неполной инъекции, приводящих к потере большого количества суспензии, необходимо сообщить лечащему врачу.

Побочное действие

Нежелательные реакции у мужчин

Наиболее частые нежелательные реакции при применении трипторелина связаны с его фармакологическим действием: начальное увеличение концентрации тестостерона в плазме крови, а затем почти полное подавление синтеза тестостерона. Это такие нежелательные реакции как: «приливы» (50 %), эректильная дисфункция (4 %) и снижение либидо (3 %).

Возможные на фоне терапии трипторелином нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: *очень часто* ($> 1/10$), *часто* ($> 1/100$, $< 1/10$), *нечасто* ($> 1/1000$, $< 1/100$), *редко* ($> 1/10000$, $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10000$) и *частота неизвестна* (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

<u>Системно-органный класс</u>	<u>Очень часто</u>	<u>Часто</u>	<u>Нечасто</u>	<u>Редко</u>	<u>Частота неизвестна</u>
Инфекции и инвазии				ринофарингит	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			тромбоцитоз		
Нарушения со стороны иммунной системы		гиперчувствительность		анафилактические реакции	анафилактический шок
Нарушения метаболизма и питания			анорексия подагра сахарный диабет повышение аппетита гиперлипидемия		

Психические нарушения	снижение либидо	депрессия* изменения настроения* утрата либидо	бессонница раздражительность	спутанность сознания снижение активности эйфория	чувство тревоги
Нарушения со стороны нервной системы	парестезии в нижних конечностях	головокружение головная боль	парестезии	ухудшение памяти	
Нарушения со стороны органа зрения			нарушение зрения	неприятные ощущения в глазах зрительные расстройства	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			звон в ушах вертиго		
Нарушения со стороны сердца			усиление сердцебиения		удлинение интервала QT* (см раздел «Особые указания»)
Нарушения со стороны сосудов	«приливы» жара	артериальная гипертензия		артериальная гипотензия	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			диспноэ носовое кровотечение	ортопноэ	
Желудочно-кишечные нарушения		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	ангионевротический отёк
Нарушения со стороны мышечной, скелетной 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 репродуктивной системы и молочных желез	эректильная дисфункция (включая отсутствие эякуляции расстройство эякуляции)	тазовая боль	гинекомастия боль в грудной железе атрофия яичек боль в яичках		
Общие нарушения и реакции в месте введения	астения	эритема в месте инъекции воспаление в месте инъекции боль в месте инъекции отек	боль мышечная ригидность периферический отек оцепенение сонливость	боль в груди гриппо-подобный синдром лихорадка дистазия	недомогание

Лабораторные и инструмен- тальные данные		повышение массы тела	повышение активности аланинамино- трансферазы (АЛТ) повышение активности аспартатамино- трансферазы (АСТ) увеличение концентрации креатинина в крови увеличение концентрации мочевины в крови повышение активности гамма- глутамил- трансферазы (ГГТ) повышение артериального давления снижение массы тела	повышение активности щелочной фосфатазы в крови повышение температуры тела повышение веса 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.

Нежелательные реакции у женщин

Как следствие снижения концентрации эстрогенов, наиболее частыми нежелательными реакциями (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 нежелательных реакциях, возможно связанных с применением трипторелина. Развитие большинства из них возможно при медикаментозной или хирургической кастрации.

Частота нежелательных реакций классифицируется следующим образом: *очень часто (>1/10); часто (>1/100 до <1/10); нечасто (>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».*

<u>Системно-органный класс</u>	<u>Очень часто</u>	<u>Часто</u>	<u>Нечасто</u>	<u>Частота неизвестна</u>
Нарушения со стороны иммунной		гиперчувствительность		анафилактический шок
Нарушения метаболизма и питания			снижение аппетита задержка жидкости	

Психические нарушения	нарушения сна (включая бессонницу) изменения настроения снижение либидо	депрессия* нервозность	депрессия** чувство тревоги аффективная лабильность дезориентация	спутанность сознания
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 слизистой оболочки глаз	расстройства зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			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	
Желудочно-кишечные нарушения		тошнота боль в животе чувство дискомфорта в животе	вздутие живота сухость слизистой оболочки полости рта флатуленция язвенный стоматит рвота	диарея

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	гипергидроз акне себорея		алопеция (последовательность 0002) сухость кожи гирсутизм онихоклазия зуд сыпь	ангионевротический отёк крапивница
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		артралгия спазм мышц боль в конечностях	боль в спине миалгия	мышечная слабость
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	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 (> 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 $< 1/1000$).

<u>Системно-органный класс</u>	<u>Очень часто</u>	<u>Часто</u>	<u>Нечасто</u>	<u>Частота неизвестна</u>
Нарушения со стороны сердца			миокардиальная ишемия	удлинение интервала QT
Эндокринные нарушения		сахарный диабет (нарушение толерантности к глюкозе) гипергликемия		
Желудочно-кишечные нарушения	тошнота			
Общие расстройства и нарушения в месте введения	утомляемость	реакции в месте инъекции		

Общие нарушения и реакции в месте введения		гиперчувствительность		
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	скелетно-мышечные нарушения остеопороз	ломкость костей		
Нарушения со стороны нервной системы			церебральная ишемия кровоизлияние в мозг	
Психические нарушения	бессонница снижение либидо депрессия			
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	недержание мочи			
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	диспареуния; сухость слизистой оболочки влагалища и вульвы			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	гипергидроз			
Нарушения со стороны сосудов	приливы; 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).

Нежелательные реакции 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».

<u>Системно-органный класс</u>	<u>Часто</u>	<u>Частота неизвестна</u>
Нарушения со стороны иммунной системы	реакции гиперчувствительности	
Психические нарушения	депрессия изменение настроения	аффективная лабильность нервозность
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	
Нарушения со стороны органа зрения		нечеткость зрения нарушение зрения
Нарушения со стороны сосудов	«приливы» жара	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		носовое кровотечение
Желудочно-кишечные нарушения		рвота боль в животе дискомфорт в животе

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		ангионевротический отек сыпь крапивница
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		миалгия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	кровотечение из влагалища маточное кровотечение	
Общие нарушения и реакции в месте введения	боль эритема эритема в месте инъекции воспаление в месте инъекции боль в месте инъекции	недомогание
Лабораторные и инструментальные данные		повышение артериального давления увеличение массы тела

Передозировка

Случаи передозировки трипторелином не описаны.

В случае передозировки показана симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследований взаимодействия трипторелина с другими лекарственными средствами не проводилось.

Нельзя исключить взаимодействие трипторелина с лекарственными препаратами, усиливающими высвобождение гистамина.

Не рекомендуется совместное применение трипторелина с лекарственными препаратами, повышающими концентрацию пролактина в плазме крови, так как такие препараты уменьшают количество рецепторов ГнРГ в гипофизе.

Необходимо тщательное медицинское наблюдение и контроль концентрации половых гормонов при применении трипторелина у пациентов, получающих лекарственные препараты,

влияющие на секрецию гонадотропинов.

Длительная андрогенная депривация может удлинить интервал QT. Необходимо проводить оценку соотношения риск - польза перед назначением трипторелина пациентам с синдромом врожденного удлиненного интервала QT, с электролитными нарушениями или хронической сердечной недостаточностью; или пациентам, принимающим лекарственные средства, способные удлинить интервал QT, или лекарственные средства, которые могут вызвать развитие двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии, такие как антиаритмические лекарственные средства классов IA (например, хинидин, прокаинамид) или III (например, амиодарон, соталол).

Особые указания

Применение трипторелина требует соблюдения мер предосторожности у пациентов, принимающих антикоагулянты, так как возможно развитие гематомы в месте инъекции.

Фибромиома матки и эндометриоз

Перед началом лечения необходимо исключить беременность. Регулярное введение препарата Трипторелин-лонг в дозе 3,75 мг 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 вызывает временное повышение концентрации тестостерона в плазме 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, при наличии 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 у пациентов с метастатическими поражениями спинного мозга, пациентов с риском компрессии спинного мозга или обструкции мочевыводящих путей. Во время начальной фазы

терапии следует рассмотреть возможность применения дополнительного назначения антиандрогенных лекарственных средств для предотвращения начального повышения концентрации тестостерона в плазме крови и ухудшения клинических симптомов.

Эпидемиологические данные показали, что у пациентов во время андрогенной депривационной терапии могут развиваться метаболические нарушения (например, 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 и сердечно-сосудистых заболеваний должны быть тщательно обследованы до назначения лечения и тщательно наблюдаться во время проведения андрогенной депривационной терапии.

В начале терапии может наблюдаться временное повышение активности кислой фосфатазы в плазме крови.

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 пременопаузе 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 антидиабетическую 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 системы «половые железы - гипофиз». 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 вызвать снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ).

У мужчин длительная андрогенная депривация с применением двусторонней орхиэктомии 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 МПКТ. Особое внимание необходимо уделять пациентам с факторами риска развития остеопороза (например, хроническая алкогольная зависимость; курение; длительная терапия лекарственными средствами, снижающими МПКТ, такими как противосудорожные лекарственные средства или глюкокортикостероиды; наличие в анамнезе наследственного остеопороза; недостаточность или нарушение питания).

У женщин применение агонистов ГнРГ возможно является причиной снижения МПКТ в среднем на 1 % в месяц за шесть месяцев лечения. Каждые 10 % снижения МПКТ ведут к увеличению риска перелома костей приблизительно в 2-3 раза.

У большинства женщин МПКТ 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 лекарственными средствами, снижающими МПКТ, такими как противосудорожные лекарственные средства или глюкокортикостероиды; наличие в анамнезе наследственного остеопороза; недостаточность или нарушение питания, например, анорексия нервоза). Учитывая, что снижение МПКТ более возможно 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 МПКТ.

Опухоль гипофиза

Редко применение агонистов ГнРГ может выявить наличие ранее не диагностированной гонадотропной аденомы гипофиза. Кровоизлияние в гипофиз характеризуется внезапной головной болью, расстройствами зрения и офтальмоплегией.

Депрессия

У пациентов, получающих терапию трипторелином, существует повышенный риск развития депрессии (которая может быть 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 удлинить интервал QT. Необходимо проводить оценку соотношения риск - польза перед назначением трипторелина пациентам с синдромом врожденного удлиненного интервала QT, с электролитными нарушениями или хронической сердечной недостаточностью; или пациентам, принимающим лекарственные препараты, способные удлинить интервал QT, или лекарственные средства, которые могут вызвать развитие двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии, такие как антиаритмические лекарственные средства классов IA (например, хинидин, прокаинамид) или III (например, амиодарон, соталол).

Проведение индукции овуляции в рамках ВРТ

При лечении бесплодия методом ЭКО трипторелин должен применяться только под наблюдением специалиста, имеющего опыт работы в этой области.

При проведении ЭКО трипторелин применяется с целью стабилизации концентрации эндогенных половых гормонов с последующим введением гонадотропинов с целью стимуляции роста фолликулов. Применение трипторелина позволяет избежать преждевременной спонтанной овуляции стимулированных фолликулов, что повышает эффективность программы ЭКО в целом.

Рекомендуется с осторожностью применять трипторелин при ЭКО у пациенток с синдромом поликистозных яичников, т.к. возможна стимуляция большого количества фолликулов.

В связи с тем, что применение трипторелина может привести к развитию синдрома

гиперстимуляции яичников, необходим регулярный клинический контроль, включая проведение УЗИ яичников.

Требуется определение концентрации эстрадиола в плазме крови с целью контроля ответа яичников при проведении индукции овуляции в рамках ВРТ (прерывание цикла стимуляции овуляции при избыточном ответе яичников и прекращение инъекций гонадотропина) и клинических проявлений синдрома гиперстимуляции яичников.

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.

Коррекция дозы

Необходима коррекция дозы гипотензивных препаратов при совместном применении с трипторелином.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть по сути не содержит натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования влияния трипторелина на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Однако, с учетом возможного развития нежелательных реакций при применении препарата (головокружение, сонливость и нарушение зрения) необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением, 3,75 мг.

Лиофилизат, содержащий 3,75 мг трипторелина, во флакон из темного стекла вместимостью 10 мл, герметично укупоренный пробкой резиновой для лиофильной сушки и обкатанный колпачком алюминиево-пластиковым.

На флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 2 мл растворителя для приготовления суспензии (маннит, раствор 0,8 %) в ампулу из нейтрального стекла I гидролитического класса. На ампулу наклеивают самоклеящуюся этикетку.

В контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной помещают:

- 1 флакон с препаратом;
- 1 ампулу с растворителем;
- 1 шприц однократного применения вместимостью 5 мл, упакованный в индивидуальную контурную ячейковую упаковку;
- 1 стерильную иглу для растворителя размером 0,8 × 40 мм, упакованную в контурную ячейковую упаковку в комплекте со шприцом;

- 1 стерильную иглу для суспензии размером $1,2 \times 50$ мм, упакованную в индивидуальную контурную ячейковую упаковку;
 - 1 стерильную иглу для инъекций размером $1,1 \times 40$ мм, упакованную в индивидуальную контурную ячейковую упаковку;
 - 2 спиртовые салфетки, упакованные в индивидуальную упаковку.
- 1 контурную ячейковую упаковку комплекта вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

На клапаны пачки наносят этикетки контроля первого вскрытия.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C .

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Лиофилизат – 2 года.

Растворитель – 3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей

Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Уфимский витаминный завод»

(ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»), Россия

450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28,

тел./факс: (347) 272-92-85

info@pharmstd.ru

Производитель

Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Уфимский витаминный завод»

(ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»), Россия

Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28,

тел./факс: (347) 272 92 85

info@pharmstd.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.10.2024 № 23873
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)