

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Диферелин®

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Диферелин®

Международное непатентованное наименование: трипторелин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного и подкожного введения с пролонгированным высвобождением

Состав

Ллиофилизат (1 флакон):

Действующее вещество:

трипторелина памоат,

в пересчете на трипторелин

11,25* мг

Вспомогательные вещества:

сополимер DL-молочной и гликолевой кислот, маннитол, кармеллоза натрия (натрий карбоксиметилцеллюлоза), полисорбат-80.

Растворитель (1 ампула):

маннитол, вода для инъекций.

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

Описание

Лиофилизат: лиофилизат белого или слегка желтоватого цвета, диспергирующийся в прилагаемом растворителе с образованием суспензии белого или слегка желтоватого цвета.

Растворитель: прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, гонадотропин - релизинг гормона аналог.

Код АТХ: L02AE04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

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

В начальном периоде применения трипторелина временно повышается концентрация лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови, соответственно, повышается концентрация тестостерона у мужчин («вспышка») и эстрадиола у женщин. Длительное применение трипторелина снижает концентрацию ЛГ и ФСГ, что приводит к снижению концентрации тестостерона (до показателей, соответствующих состоянию после тестикулэктомии) и снижению концентрации эстрадиола (до показателей, соответствующих состоянию постовариэктомии) - примерно к 20 дню после первой инъекции; далее она остается неизменной на протяжении всего периода введения препарата.

Эндометриоз

Длительное лечение трипторелином подавляет секрецию эстрадиола у женщин и, таким образом, препятствует развитию эндометриоидных эктопий.

Преждевременное половое созревание

Ингибирование трипторелином гипофизарной гонадотропной гиперфункции при преждевременном половом созревании, 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.

Фармакокинетика

При внутримышечном введении препарата Диферелин® в дозе 11,25 мг максимальная концентрация трипторелина в плазме крови (у мужчин и женщин) определяется примерно через 3 часа после инъекции. После фазы снижения концентрации, продолжающейся в течение первого месяца, до 90 дня концентрация циркулирующего трипторелина остается постоянной (примерно от 0,04 до 0,05 нг/мл при лечении эндометриоза и около 0,1 нг/мл при лечении рака предстательной железы).

Фармакокинетические свойства препарата Диферелин® в дозе 11,25 мг при подкожном введении схожи с таковыми при внутримышечном введении препарата: пик концентрации трипторелина в плазме крови после введения препарата достигается быстро (T_{max} определяется в диапазоне 2,0 – 4,5 ч, независимо от того какой был путь введения: внутримышечный или подкожный), и далее трипторелин непрерывно высвобождается весь период, вплоть до 91-го дня. Через 3 месяца после подкожного или внутримышечного введения остаточные концентрации трипторелина (C_{min}) были схожими: 0,062 нг/мл при подкожном введении и 0,032-0,063 нг/мл при внутримышечном введении.

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;
- генитальный и экстрагенитальный эндометриоз (стадии I – IV);
- преждевременное половое созревание центрального генеза (начало у девочек до 8 лет и у мальчиков до 10 лет).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к препарату Диферелин[®], его компонентам, растворителю или другим аналогам гонадотропин-рилизинг гормона;
- у мужчин – состояние после предшествующей хирургической тестикулэктомии;
- у женщин – беременность, период грудного вскармливания;
- 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 долговременной андрогенной депривации у пациентов с синдромом врожденного удлиненного интервала QT, с электролитными нарушениями или хронической сердечной недостаточностью, или у пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые могут вызвать удлинение интервала QT, или лекарственные препараты, которые могут вызвать развитие двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии;

- при проведении андрогенной депривации у мужчин с высоким риском развития метаболических нарушений или сердечно-сосудистых заболеваний;
- у детей с преждевременным половым созреванием центрального генеза с прогрессирующей опухолью гипофиза.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Трипторелин противопоказан во время беременности, учитывая, что применение агонистов ГнРГ ассоциировано с теоретическим риском аборта или отклонениями в развитии плода. До начала терапии женщины детородного возраста должны быть тщательно обследованы на предмет исключения беременности. Негормональный метод контрацепции должен использоваться на протяжении всего лечения, вплоть до восстановления менструаций.

Период грудного вскармливания

Трипторелин противопоказан в период грудного вскармливания.

Фертильность

Клинические данные, позволяющие предположить причинно-следственную связь между применением трипторелина и любыми последующими нарушениями развития ооцитов, беременности или ее исхода, отсутствуют.

Способ применения и дозы

Рак предстательной железы

Препарат Диферелин® вводится внутримышечно или подкожно в дозе 11,25 мг каждые 3 месяца.

У пациентов с метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы, которым не была выполнена хирургическая кастрация, получающих трипторелин (или любой другой ГнРГ) и которым показана антиандрогенная терапия, прием трипторелина должен быть продолжен.

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

Генитальный и экстрагенитальный эндометриоз (стадии I – IV)

Препарат Диферелин® вводится внутримышечно в дозе 11,25 мг каждые 3 месяца.

Лечение необходимо начинать в первые пять дней менструального цикла.

Продолжительность лечения зависит от начальной степени тяжести эндометриоза и клинической картины (наличие функциональных и анатомических изменений) на фоне терапии.

Как правило, лечение проводится на протяжении минимум 3х месяцев, но не более 6-ти месяцев. Не рекомендуется непрерывный последующий курс лечения трипторелином или любыми другими аналогами ГНРГ.

Преждевременное половое созревание центрального генеза

Дети с массой тела более 20 кг: препарат Диферелин® вводится внутримышечно в дозе 11,25 мг каждые 3 месяца.

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.

Режим дозирования у особых групп пациентов

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

Правила приготовления суспензии

Ллиофилизат 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).

1 – Подготовка пациента до приготовления препарата

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

Место для инъекции:

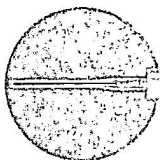
- Для **Женщин** и **Детей**: ягодичная мышца (**внутримышечное** введение).
- Только для **Мужчин**: ягодичная мышца (**внутримышечное** введение) или стенка живота или боковая поверхность бедра (**подкожное** введение)

2 – Приготовление инъекции

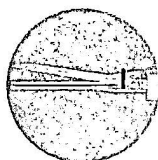
В комплект входит три иглы, **ТОЛЬКО ДВЕ** из них используется для проведения инъекции:

- **Игла 1**: длинная игла (38 мм) без защитного устройства, используемая для восстановления суспензии во всех случаях
- **Игла 2**: длинная игла (38 мм) с защитным устройством, используемая для внутримышечной инъекции (**Мужчины, Женщины, Дети**)
- **Игла 3**: короткая игла (25 мм) с защитным устройством, используемая для подкожной инъекции (только мужчины)

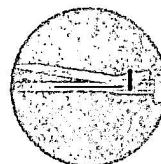
needle 1 - 38 mm



needle 2 - 38 mm



needle 3 - 25 mm



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

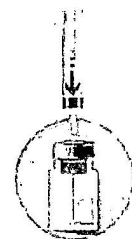
2a

- Возьмите ампулу с растворителем. Легко постучите по верхушке ампулы, чтобы та часть раствора, которая может накопиться в верхней части, стекла в основное тело ампулы.
- Наденьте иглу 1 (без защитного устройства) на шприц. Пока не снимайте защитный колпачок с иглы.
- Отломите верхушку ампулы, держа ее точкой надлома повернутой к себе.
- Удалите защитный колпачок с иглы 1. Поместите иглу в ампулу и наберите весь растворитель в шприц.
- Отложите шприц, содержащий растворитель.



2b

- Возьмите флакон с лиофилизатом; легко постучите по верхушке флакона, чтобы возможно скопившийся в верхней части флакона порошок ссыпался на дно.
- Удалите защитную пластиковую крышку с верхней части флакона.
- 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.



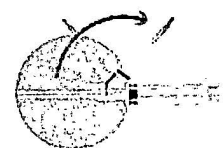
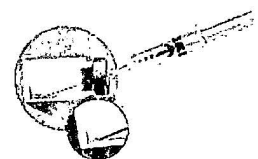
2с

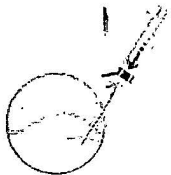
- Потяните иглу 1 так, чтобы ее кончик не касался жидкого содержимого и восстановите суспензию, аккуратно вращая флакон в горизонтальной плоскости. Не переворачивайте флакон.
- Удостоверьтесь, чтобы в процессе смешивания получилась однородная суспензия.
- Если Вы обнаружите присутствие комочков, продолжите аккуратное вращение флакона в горизонтальной плоскости до полного их исчезновения.

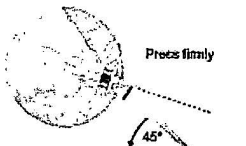
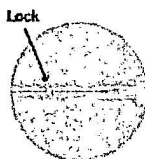


2d

- 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.
- Возьмитесь за цветной колпачок держателя иглы. Снимите иглу 1, использованную для восстановления суспензии со шприца. Плотнo прикрепите на кончик шприца иглу в соответствии с проводимым типом инъекции:
 - Для внутримышечной инъекции используйте иглу 2 (длинная игла с защитным устройством) или



○ Для подкожной инъекции (только для мужчин) используйте иглу 3 (короткая игла с защитным устройством) ● Переместите предохранительный кожух от иглы в направлении цилиндра шприца. Защитное устройство остается в положении, которое вы установили. ● Снимите защитный колпачок с иглы. ● Удалите воздух из шприца и незамедлительно проведите инъекцию.	
3 – Инъекция	
● Женщины, Дети ○ Внутримышечная инъекция проводится с помощью иглы 2 (длинная игла) в ягодичную мышцу. ● Мужчины ○ Внутримышечная инъекция проводится с помощью иглы 2 (длинная игла) в ягодичную мышцу. ○ Подкожная инъекция проводится с помощью иглы 3 (короткая игла) в стенку живота или боковую поверхность бедра. Захватите кожную складку на животе или бедре, тем самым подняв подкожную ткань, и введите иглу под углом 30 - 45°. Незамедлительно введите препарат внутримышечно или подкожно в вышеуказанное место во избежание осаждения приготовленной	Для Мужчин, Женщин и Детей внутримышечно  Только для Мужчин подкожно 

инъекции.	
4 – После использования	
• Активация системы защиты иглы с применением техники использования одной руки. • Примечание: держите палец за предохранительным кожухом в течение всего времени. Есть два варианта, чтобы активировать систему защиты иглы. • Метод А: нажмите пальцем на кожух по направлению вперед или • Метод В: используя ровную поверхность, надавите на кожух • В обоих случаях следует нажимать твердым быстрым движением до отчетливо услышанного щелчка. • Визуально убедитесь, что игла полностью заблокирована. Использованные иглы, неиспользованная суспензия или другие отходы необходимо утилизировать в соответствии со стандартной медицинской практикой или в соответствии с рекомендациями вашего врача.	 Метод А  Метод В 

Побочное действие

Побочные эффекты у мужчин

Поскольку пациенты, страдающие от местнораспространенного или метастатического рака предстательной железы, в основном люди пожилые, у которых имеют место часто встречающиеся в данной возрастной группе заболевания, более 90 % пациентов, включенных в клинические

исследования, сообщали о нежелательных явлениях, при которых часто было сложно определить истинную причину их развития. Как видно из опыта применения других агонистов ГнРГ, как и после хирургической кастрации, наиболее частые нежелательные явления, регистрируемые при применении трипторелина, были связаны с проявлением ожидаемого фармакологического эффекта (т.е. непосредственно кастрации). Эти эффекты включают «приливы» и снижение либидо.

За исключением иммунно-аллергических реакций (редко) и реакций в месте введения (< 5%), все остальные нежелательные реакции связаны с изменением уровня тестостерона.

Сообщалось о следующих побочных реакциях, возможно связанных с применением трипторелина. Большинство из них наблюдаются как при медикаментозной, так и 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, сообщенная 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</u> (дополнительные постмаркетинговые данные)
Инфекционные и паразитарные заболевания				Ринофарингит	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия	Тромбоцитоз		
Нарушения со стороны иммунной системы		Гиперчувствительность		Анафилактические реакции	Анафилактический шок

Нарушения со стороны эндокринной системы			Сахарный диабет		Гипофизарная апоплексия**
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			Анорексия, Подагра, Повышение аппетита, Гиперлипидемия		
Нарушения психики	Снижение либидо	Депрессия*, Потеря либидо, Изменения настроения*	Бессонница, Раздражительность	Спутанность сознания, Снижение активности, Эйфория	Чувство тревоги
Нарушения со стороны нервной системы	Парестезии в нижних конечностях	Головокружение, Головная боль	Парестезии, Сонливость, Заторможенность	Ухудшение памяти, Дистазия	
Нарушения со стороны органа зрения			Нарушение зрения	Неприятные ощущения в глазах, Зрительные расстройства	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения			Звон в ушах Вертиго		
Нарушения со стороны сердца			Усиление сердцебиения		Удлинение интервала QT*
Нарушения со стороны сосудов	«Приливы»	Повышение артериального давления		Снижение артериального давления	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Диспноэ, Носовое кровотечение	Ортопноэ	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Тошнота, Сухость слизистой оболочки ротовой полости	Боль в животе, Запор, Диарея, Рвота	Вздутие живота, Дисгевзия, Флатуленция	

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Гипергидроз		Акне, Алопеция, Эритема, Зуд, Сыпь, Крапивница	Волдыри, Пурпура	Ангионевротический отёк
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Боль в спине	Костно-мышечная боль, Боль в конечностях	Артралгия, Мышечные судороги, Мышечная слабость, Миалгия, Боль в костях	Скованность суставов, Припухание суставов, Скованность мышц и суставов, Остеоартрит	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Ноктурия, Задержка мочи		Недержание мочи
Нарушения со стороны половых органов и грудной железы	Эректильная дисфункция (включая отсутствие эякуляции, Расстройство эякуляции)	Боль в области малого таза	Гинекомастия, Боль в области молочных желез, Атрофия яичек, Боль в яичках		
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Астения	Эритема в месте инъекции, Воспаление в месте инъекции, Боль в месте инъекции, Отек	Боль, Мышечная ригидность, Периферический отек	Боль в груди, Гриппоподобный синдром, Лихорадка	Недомогание
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение веса тела	Повышение активности аланинтрансаминазы (АЛТ), Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), Увеличение концентрации креатинина в крови, Увеличение	Повышение активности щелочной фосфатазы	

			концентрации мочевины в крови, Повышение активности гаммаглутамин трансферазы (ГГТ)		
--	--	--	---	--	--

*Частота представлена на основе данных класс-эффект, т.е. общих при применении у всех аналогов ГнРГ.

**После первичного приема у пациентов с аденомой гипофиза

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 усиление симптомов рака предстательной железы, что обычно проявляется нарушениями со стороны мочевыводящих путей ($<2\%$), усилением боли в связи с наличием метастатического поражения (5%), при котором следует провести симптоматическую терапию. Эти симптомы являются преходящими и обычно исчезают через одну-две недели. В единичных случаях отмечалось обострение симптомов заболевания, таких как 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 более высоким риском развития остеопороза и, как следствие, с повышением вероятности развития 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 проведением курса лучевой терапии.

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, кровотечение 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. Развитие большинства из них характерно как для медикаментозной, так и хирургической кастрации.

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

Системно-органный класс	<u>Очень часто</u>	<u>Часто</u>	<u>Нечасто</u>	<u>Частота неизвестна</u> (дополнительные постмаркетинговые данные)
Нарушения со стороны иммунной системы		Гиперчувствительность		Анафилактический шок
Нарушения со стороны эндокринной системы				Гипофизарная апоплексия***
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			Снижение аппетита, Задержка жидкости	
Нарушения психики	Нарушения сна (включая бессонницу), Изменения настроения, Снижение либидо	Депрессия*, Нервозность	Депрессия**, Чувство тревоги, Аффективная лабильность, Дезориентация	Спутанность сознания
Нарушения со	Головная боль	Головокружение	Дисгевзия,	

Системно-органный класс	<u>Очень часто</u>	<u>Часто</u>	<u>Нечасто</u>	<u>Частота неизвестна</u> (дополнительные постмаркетинговые данные)
стороны нервной системы			Гипестезия, Обморок, Нарушения памяти, Расстройства внимания, Парестезии, Тремор	
Нарушения со стороны органа зрения			Нарушение зрения, Сухость в глазах	Расстройства зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения			Вертиго	
Нарушения со стороны сердца			Усиление сердцебиения	
Нарушения со стороны сосудов	«Приливы»			Повышение артериального давления
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Диспноэ, Носовое кровотечение	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Тошнота, Боль в животе, Чувство дискомфорта в животе	Абдоминальное вздутие, Диарея, Сухость слизистой оболочки ротовой полости, Флатуленция, Язвенный стоматит, Рвота	
Нарушения со	Гипергидроз,		Алоpecia,	Ангioneвротичес-

Системно-органный класс	<u>Очень часто</u>	<u>Часто</u>	<u>Нечасто</u>	<u>Частота неизвестна</u> (дополнительные постмаркетинговые данные)
стороны кожи и подкожных тканей	Акне, Себорея		Сухость кожи, Гирсутизм, Онихоклазия, Зуд, Сыпь	кий 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
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Астения	Эритема в месте инъекции, Воспаление в месте инъекции, Припухание в месте инъекции, Боль в месте инъекции, Периферический отек		Лихорадка, Недомогание

Системно-органный класс	<u>Очень часто</u>	<u>Часто</u>	<u>Нечасто</u>	<u>Частота неизвестна</u> (дополнительные постмаркетинговые данные)
Лабораторные и инструментальные данные		Увеличение массы тела	Снижение массы тела	Повышение артериального давления, Повышение активности щелочной фосфатазы в крови

*При долговременном применении. Частота представлена на основе данных класс-эффект, т.е. общих при применении у всех аналогов ГнРГ.

**При кратковременном применении. Частота представлена на основе данных класс-эффект, т.е. общих при применении у всех аналогов ГнРГ.

*** После первичного приема у пациентов с аденомой гипофиза.

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.

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

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».

В течение месяца после первой инъекции могут наблюдаться вагинальные кровотечения.

Системно-органный класс	<u>Очень часто</u>	<u>Часто</u>	<u>Нечасто</u>	<u>Частота неизвестна</u> (дополнительные постмаркетинговые данные)
Нарушения со стороны иммунной системы		Гиперчувствительность		Анафилактический шок
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Увеличение массы тела	Ожирение	
Нарушения психики			Перемены настроения	Аффективная лабильность, Нервозность, Депрессия
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль		
Нарушения со стороны органа зрения			Нарушение зрения	Расстройства зрения
Нарушения со стороны сосудов		«Приливы»		Повышение артериального давления
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Носовое кровотечение	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Абдоминальная боль	Рвота, Запор, Тошнота	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Акне	Сыпь, Крапивница, Зуд	Ангioneвротический отёк
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			Боль в шее	Миалгия
Нарушения со стороны половых органов и грудной	Вагинальное кровотечения (включая		Боль в молочных железах	

Системно-органный класс	<u>Очень часто</u>	<u>Часто</u>	<u>Нечасто</u>	<u>Частота неизвестна</u> (дополнительные постмаркетинговые данные)
железы	вагинальное кровотечение, кровотечение отмены, маточное кровотечение, выделения из влагалища, кровомазание)			
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Эритема в месте инъекции, Воспаление в месте инъекции, Боль в месте инъекции	Недомогание	
Лабораторные и инструментальные данные				Повышение концентрации пролактина в крови

Общие побочные эффекты

Сообщалось об увеличении содержания лимфоцитов в крови у пациента на фоне курса терапии агонистом ГнРГ. Этот вторичный лимфоцитоз, по-видимому, имеет отношение к вызываемой ГнРГ кастрации и указывает на то, что половые гормоны вовлечены в инволюцию вилочковой железы.

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.

В случае передозировки 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.

Необходимо 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.

Длительная андрогенная депривация может удлинять 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 препараты, которые могут вызвать развитие двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии, такие как антиаритмические лекарственные препараты классов IA (например, хинидин, дизопирамид) и III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, нейролептики 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® 11,25 мг не вводится внутривенно.

Подкожное введение препарата не было изучено у женщин и детей.

Пациентам, получающим инъекции трипторелина, может потребоваться коррекция антигипертензивной терапии. Диферелин® 11,25 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

Перед началом лечения необходимо исключить беременность.

На протяжении всего периода лечения, в том числе в течение 3 месяцев с момента последней инъекции, следует использовать негормональные контрацептивные средства.

Агонисты ГнРГ не рекомендуются применять у пациенток в возрасте до 18 лет. Следует уделять особое внимание подросткам и молодым женщинам (особенно в возрасте до 16 лет), которые, возможно, не достигли максимальной плотности костной ткани.

Было показано, что у пациенток, получающих аналоги ГнРГ для лечения эндометриоза, добавление возвратной гормональной терапии (ВЗТ) (эстрогена и прогестагена) уменьшает потерю минеральной плотности и вазомоторные симптомы.

Внутримышечная инъекция препарата приводит к стойкой гипогонадотропной аменорее.

Лечение не следует рекомендовать на период более, чем 6 месяцев. Не рекомендуется проводить непрерывный последующий курс лечения трипторелином или любыми другими аналогами ГнРГ.

Возникновение метроррагии в ходе лечения, не считая первого месяца, не является нормой, в связи с чем необходимо определять концентрацию эстрадиола в плазме. При снижении концентрации эстрадиола менее 50 пг/мл возможно наличие других органических поражений.

Функция яичников восстанавливается после завершения терапии. Первая менструация наступает в среднем через 5 месяцев после последней инъекции.

Учитывая, что менструации должны прекратиться на время терапии трипторелином, пациентка должна быть проинструктирована надлежащим образом о том, что она должна сообщить своему врачу, если регулярные менструации будут сохраняться.

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, выявленных на предварительном обследовании. Во время начальной фазы терапии, следует рассмотреть возможность применения дополнительного назначения антиандрогенных препаратов для предотвращения начального повышения концентрации тестостерона в плазме крови и усиления клинических симптомов.

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

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. Лечение аналогами ГнРГ может повысить риск развития анемии по причине андрогенной депривации. Этот риск следует оценивать у пациентов, получавших лечение и проводивших его надлежащим образом.

Введение трипторелина в терапевтических дозах приводит к подавлению гипофизарно-гонадной системы. Нормальная функция обычно восстанавливается после прекращения лечения. Поэтому диагностические исследования гонадальной функции гипофиза, проводимые во время лечения и после прекращения терапии аналогами ГнРГ, могут вводить в заблуждение. В начале терапии может наблюдаться временное повышение активности кислой фосфатазы. Целесообразно периодически проверять концентрацию тестостерона в плазме крови соответствующим методом, так как она не должна превышать 1 нг/мл.

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 костей (МПК).

Не существует доступных данных о применении трипторелина у пациентов 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 нервоза).

Учитывая, что снижение МПК более возможно у таких пациентов, 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.

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 МПК.

У женщин применение агонистов ГнРГ возможно является причиной снижения МПК, в среднем, на 1% в месяц за 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.

Опухоль гипофиза

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

Депрессия

У пациентов, получающих терапию агонистами ГнРГ, таких как трипторелин, 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 удлинять 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 препараты, удлиняющие интервал QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), включая потенциальный риск развития двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии.

Преждевременное половое созревание центрального генеза

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 пациентов 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 клетки 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, 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 вышеописанных симптомов следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного и подкожного введения с пролонгированным высвобождением, 11,25 мг.

По 11,25 мг трипторелина во флакон из слегка затемненного стекла типа I (Евр.Ф.), укупоренный резиновой пробкой под алюминиевой обкаткой с

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

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 и с защитным устройством и одна одноразовая игла для подкожной инъекции размером 0,90 x 25 мм с желтым наконечником и 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 тремя иглами вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре не выше 25° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Лиофилизат – 3 года.

Растворитель – 5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель (владелец) регистрационного удостоверения

Ипсен Фарма, Франция.

Производитель (выпускающий контроль качества)

Ипсен Фарма Биотек
Франция, 83870, Синь

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «ИПСЕН»
109147, Москва, ул. Таганская, 17-23
Тел. (495) 258-54-00, факс (495) 258-54-01

Менеджер по регистрации



Горковец Т.К.