

Листок - вкладыш: информация для пациента
 Диферелин® (Diphereline®)

Наименование препарата - Диферелин®, 11,25 мг, порошок для приготовления суспензии пролонгированного высвобождения для внутримышечных и подкожных инъекций в комплекте с растворителем с пролонгированным высвобождением в течение 3 месяцев.

Международное (непатентованное) название препарата - трипторелин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления суспензии пролонгированного высвобождения для внутримышечных и подкожных инъекций.

Описание: слегка желтоватый рыхлый порошок.

Растворитель.

Описание: бесцветный прозрачный раствор.

СОСТАВ:

В каждом флаконе содержится:

Активный компонент

Трипторелин 11,25 мг*
 (в форме трипторелина памоата)

Вспомогательные вещества

D, L лактид когликолид полимер 250,00 мг
 Маннит (Е421)..... 85,00 мг
 Натрия кармелоза 30,00 мг
 Полисорбат 80 2,00 мг

Растворитель (ампула 2 мл)

Маннит (Е 421)..... 0,016 г
 Вода для инъекций q.s. до 2,0 мл

* с учетом особенностей лекарственной формы, каждый флакон содержит трипторелина памоат в количестве, соответствующем 15 мг трипторелина.

Фармакотерапевтическая группа:

Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона.

Код АТХ: L02AE04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Трипторелин является синтетическим декапептидным аналогом натурального гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ).

Исследования, проведенные на людях и животных, показали, что после периода начальной стимуляции продолжение приема трипторелина приводит к подавлению секреции гонадотропина с последующим угнетением тестикулярной и овариальной функций.

Введение Диферелина® 11,25 мг может изначально повысить уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови и, впоследствии, привести к повышению первичного уровня тестостерона («вспышка») у мужчин и эстрадиола у женщин. Продолжающаяся терапия приводит к снижению показателей ЛГ и ФСГ и, соответственно, к уменьшению уровней тестостерона и эстрадиола до

концентраций кастрационного уровня примерно к 20 дню после первой инъекции, далее концентрация остается неизменной на протяжении всего периода действия активной субстанции.

Рак предстательной железы

Было проведено открытое, неконтролируемое и многоцентровое клиническое исследование фазы III с участием 126 пациентов с распространенным раком предстательной железы в течение 6 месяцев с целью оценки эффективности подкожного введения препарата Диферелин® 11,25 мг (одно введение каждые 3 месяца). Через четыре недели 97,6% пациентов были кастрированы (уровень тестостерона <50 нг/дл), и кастрация сохранялась на 6-м месяце у 96,6% пациентов. Вероятность того, что пациент будет кастрирован в течение первого месяца лечения и останется кастрированным при каждом определении уровня тестостерона вплоть до 6 месяцев, составляла 96%.

Во время лечения трипторелином средний уровень простатспецифического антигена (ПСА) снизился на 64,2% в 1 месяц и на 96% к 6 месяцам (вторичная конечная точка). Средние значения ПСА оставались в пределах нормы (0–4 нг/мл) со 2 месяца до конца исследования.

У пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы несколько рандомизированных долгосрочных клинических исследований предоставили доказательства преимущества антиандрогенной терапией в сочетании с лучевой терапией по сравнению только с лучевой терапией.

По данным III фазы рандомизированного исследования, в котором приняли участие 970 пациентов с местнораспространенной формой рака предстательной железы (T2c-T4), изучались особенности применения лучевой терапии с кратковременной антиандрогенной терапией (6 месяцев, n = 483) в сравнении с применением лучевой терапии с долговременной антиандрогенной терапией (3 года, n = 487). Проводилось сравнение между трипторелином (62,2%) или другими агонистами ГнРГ (37, 8%, по отдельным препаратам другие агонисты ГнРГ не разделялись).

Общая смертность в течение 5 лет составила 19,0% и 15,2% в группах при «кратковременной гормональной терапии» и «долговременной гормональной терапии» соответственно, с относительным риском равным 1,42. Смертность, связанная с заболеванием предстательной железы, за 5 лет составила 4,78% и 3,2% в группах при «кратковременной гормональной терапии» и «долговременной гормональной терапии» соответственно, с относительным риском равным 1,71.

Ретроспективный анализ в подгруппе, проходившей лечение трипторелином, также показал преимущество долговременного курса лечения в сравнении с кратковременным, согласно показателям общей смертности с относительным риском 1,28.

Доказательства показаний к локализованному раку предстательной железы высокого риска основаны на опубликованных исследованиях лучевой терапии в сочетании с аналогами ГнРГ. Были проанализированы клинические данные пяти опубликованных исследований, которые демонстрируют пользу комбинации аналога ГнРГ с лучевой терапией. Четкая дифференциация соответствующих исследуемых популяций по показаниям местнораспространенный рак предстательной железы и локализованный рак предстательной железы высокого риска была невозможна в опубликованных исследованиях.

Для пациентов с метастатическим раком предстательной железы, резистентным к кастрации, клинические испытания показали пользу от добавления ингибиторов биосинтеза андрогенов в виде абиратерона ацетата или ингибиторов сигнального пути

рецепторов андрогенов, таких как энзалутамид, к лечению аналогом ГнРГ, таким как трипторелин.

Эндометриоз

Длительное назначение препарата Диферелин® 11,25 мг у женщин подавляет секрецию эстрадиола и способствует формированию эктопии эндометрия.

Детская популяция - Преждевременное половое созревание

Ингибирование гонадотропной гиперфункции гипофиза у обоих полов проявляется в подавлении секреции эстрадиола и тестостерона, снижении пиковой концентрации ЛГ и улучшении соотношения Рост/Костный возраст.

Начальная гонадная стимуляция может вызывать небольшое кровотечение из половых путей, которое купируется применением медроксипрогестерона или ципротерона ацетата.

Фармакокинетика

После внутримышечного введения пролонгированной формы препарата Диферелин® 11,25 мг (у мужчин и у женщин) пик концентрации трипторелина в плазме крови наблюдается через 3 часа после инъекции. Затем, в течение месяца, наблюдается фаза снижения концентрации, после которой уровень трипторелина сохраняется постоянным до конца третьего месяца с момента введения.

В исследовании, проведенном при подкожном введении у мужчин, пик концентрации трипторелина в плазме крови после введения препарата достигается быстро (медиана T_{max} составляет 4.5 ч), и трипторелин постоянно высвобождается в течение 91 дня. Остаточные концентрации трипторелина (C_{min}) составляли 0,063 нг/мл через три месяца после подкожного введения.

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Рак предстательной железы

Лечение местнораспространенного или метастатического рака предстательной железы.

Лечение локализованного или местнораспространенного рака предстательной железы высокого риска в сочетании с лучевой терапией.

Эффект от лечения чаще достигается в случаях, если ранее пациент не подвергался лечению иными гормональными препаратами.

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

Лечение не должно продолжаться свыше 6 месяцев. Не рекомендуется проводить повторный курс лечения трипторелином, либо другим аналогом гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ).

- Преждевременное половое созревание центрального генеза (у девочек до 8 лет, у мальчиков до 10 лет).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к гонадотропин-рилизинг гормону (ГнРГ) и его аналогам, а также к любому из компонентов препарата.

Беременность и кормление грудью.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

У мужчин

Поскольку пациенты с местнораспространенным или метастатическим раком предстательной железы в основном пожилые люди и имеют другие, часто встречающиеся в данной возрастной группе, заболевания, более 90 % пациентов, включенных в клинические исследования, сообщили о нежелательных явлениях, и часто было сложно найти причину их развития.

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. Эти эффекты включают приливы и снижение либидо.

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

Сообщалось о следующих побочных реакциях, возможно связанных с применением трипторелина. Большинство из них известно 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 $< 1/100$); 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».

Инфекции и инвазии

Редко	Ринофарингит
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Часто	Анемия
Нечасто	Тромбоцитоз
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Часто	Гиперчувствительность
Редко	Анафилактическая реакция
Частота неизвестна	Анафилактический шок
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Нечасто	Анорексия, сахарный диабет, подагра, гиперлипидемия, повышенный аппетит

Психические нарушения

Очень часто	Снижение либидо
Часто	Депрессия*, потеря либидо, изменения настроения*
Нечасто	Бессонница, раздражительность
Редко	Спутанность сознания, снижение активности, эйфория
Частота неизвестна	Тревога
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	Парестезия нижних конечностей
Часто	Головокружение, головная боль
Нечасто	Парестезия
Редко	Нарушение памяти
<i>Нарушения со стороны органов зрения</i>	
Нечасто	Нарушение зрения
Редко	Неприятные ощущения в глазах, зрительные расстройства

Эндокринные нарушения

Частота неизвестна	Гипофизарная апоплексия**
--------------------	---------------------------

Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения

Нечасто Шум в ушах, вертиго

Нарушения со стороны сердца

Нечасто Учащённое сердцебиение

Частота неизвестна Удлинение интервала QT

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто Приливы

Часто Гипертония

Редко Гипотония

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто Диспноэ, носовое кровотечение

Редко Ортопноэ

Желудочно-кишечные нарушения

Часто Сухость во рту, тошнота

Нечасто Боль в области живота, запор, диарея, рвота

Редко Вздутие живота, дисгевзия, метеоризм

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто Гипергидроз

Нечасто Акне, алопеция, эритема, зуд, сыпь, крапивница

Редко Волдыри, пурпура

Частота неизвестна Ангионевротический отек

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Очень часто Боль в спине

Часто Мышечные боли, боли в конечностях

Нечасто Артралгия, боль в костях, мышечные судороги,

мышечная слабость, миалгия

Редко Скованность в суставах, отек суставов,
костно-мышечная скованность, остеоартрит

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто Ночная полиурия, задержка мочеиспускания

Частота неизвестна Непроизвольное мочеиспускание

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желёз

Очень часто Эректильная дисфункция (включая отсутствие эякуляции, расстройство эякуляции)

Часто Тазовая боль

Нечасто Гинекомастия, боль в грудных железах, атрофия яичек,
тестикулярная боль

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто Астения

Часто Реакции в месте введения (включая эритему,
воспаление и боль), отек

Нечасто Вялость, периферический отёк, боль, мышечная
ригидность, сонливость

Редко Боль в груди, дистазия, гриппоподобное
состояние, лихорадка

Частота неизвестна Недомогание

Лабораторные и инструментальные данные

Часто Увеличение массы тела

Нечасто Повышение АЛТ, АСТ, повышение уровня креатинина
в крови, повышение артериального давления,
повышение уровня мочевины в крови, повышение

активности гамма-глутамилтрансферазы, снижение массы тела

Редко

Повышение активности щелочной фосфатазы в крови

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

**Сообщалось после первоначального введения у пациентов с аденомой гипофиза.

Трипторелин вызывает временное повышение уровня циркулирующего в крови тестостерона в течение недели после введения первой инъекции препарата в пролонгированной форме. Во время начального повышения уровня циркулирующего в крови тестостерона у некоторых пациентов ($\leq 5\%$) может наблюдаться ухудшение симптоматики имеющегося рака предстательной железы («вспышка»), что, как правило, выражается в усилении симптомов со стороны мочевыводящих путей ($<2\%$) и боли при метастатическом поражении (5%), которые лечатся симптоматически. Эти симптомы имеют временный характер и обычно прекращаются через 1-2 недели.

Были зафиксированы единичные случаи обострения симптомов заболевания, обусловленные обструкцией уретры или спинальной компрессией вследствие наличия метастазов. Поэтому пациенты с метастатическим поражением позвоночника и/или обструкцией верхних или нижних мочевыводящих путей должны находиться под тщательным наблюдением в течение первых нескольких недель терапии.

Применение ГнРГ при лечении рака предстательной железы может привести к повышению риска потери костной массы, что и может привести к заболеванию остеопорозом и повысить риск перелома костей.

Было зафиксировано повышение уровня лимфоцитов у пациентов, которые проходили лечение аналогами ГнРГ. Такой вторичный лимфоцитоз, очевидно, связан с кастрацией, вызванной ГнРГ, и предполагает, что половые гормоны влияют на инволюцию тимуса.

У пациентов, принимающих длительную терапию аналогом ГнРГ вместе с облучением, может наблюдаться большее количество побочных эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, связанных с применением радиотерапии.

У женщин

Как следствие снижения концентрации эстрогенов, наиболее распространенными побочными эффектами (ожидаемыми у 10% и более женщин) были головные боли, снижение либидо, нарушения сна, изменения настроения, диспареуния, дисменорея, генитальное кровотечение, синдром гиперстимуляции яичников, гипертрофия яичников, тазовые боли, боли в области живота, сухость влагалища и вульвы, гипергидроз, приливы и астения.

Зафиксированные побочные реакции считаются возможным следствием терапии трипторелином. Известно, что большая часть из них является также следствием биохимической 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».

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто

Гиперчувствительность

Частота неизвестна

Анафилактический шок

<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Нечасто	Снижение аппетита, задержка жидкости
<i>Нарушения психики</i>	
Очень часто	Расстройства сна (включая бессонницу), изменение настроения, снижение либидо
Часто	Депрессия*, нервозность
Нечасто	Аффективная лабильность, тревога, депрессия**, дезориентация
Частота неизвестна	Спутанность сознания
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	Головная боль
Часто	Головокружение
Нечасто	Дисгевзия, гипестезия, обморок, нарушения памяти, расстройства внимания, парестезия, тремор
<i>Нарушения со стороны органов зрения</i>	
Нечасто	Сухость в глазах, нарушение зрения
Частота неизвестна	Расстройства зрения
Эндокринные нарушения	
Частота неизвестна	Гипофизарная апоплексия***
<i>Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения</i>	
Нечасто	Вертиго
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Нечасто	Учащённое сердцебиение
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Очень часто	Приливы
Частота неизвестна	Гипертония
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Нечасто	Диспноэ, носовое кровотечение
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Часто	Тошнота, боль и дискомфорт в области живота
Нечасто	Вздутие живота, диарея, сухость во рту, метеоризм, язвенный стоматит, рвота
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Очень часто	Акне, гипергидроз, себорея
Нечасто	Алопеция, сухость кожи, гирсутизм, онихоклазия, зуд, сыпь
Частота неизвестна	Ангионевротический отек, крапивница
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	
Часто	Артралгия, мышечные спазмы, боль в конечностях
Нечасто	Боль в спине, миалгия
Частота не определена	Мышечная слабость
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желёз</i>	
Очень часто	Заболевание молочных желёз, диспареуния, генитальное кровотечение (включая вагинальное кровотечение и кровотечение отмены), синдром гиперстимуляции яичников, гипертрофия яичников, тазовая боль, вульвовагинальная сухость
Часто	Боль в молочных железах
Нечасто	Кровотечение во время полового акта, грыжа мочевого пузыря, расстройства менструаций (включая дисменорею, метроррагию и

	меноррагию), киста яичника, выделения из влагалища
Частота неизвестна	Аменорея
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Очень часто	Астения
Часто	Реакции в месте введения (включая боль, припухлость, эритему и воспаление), периферический отек
Частота неизвестна	Лихорадка, недомогание
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Часто	Увеличение массы тела
Нечасто	Снижение массы тела
Частота не определена	Повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение кровяного давления

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

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

***Сообщалось после первоначального введения у пациентов с аденомой гипофиза.

В начале лечения в период кратковременного повышения уровня эстрадиола в крови очень часто ($\geq 10\%$) обостряются симптомы, характерные для эндометриоза, включая тазовую боль, дисменорею. Такие симптомы имеют временный характер и обычно прекращаются через 1-2 недели.

В течение месяца после проведения первой инъекции возможно возникновение генитального кровотечения, включая меноррагию или метроррагию.

Длительное лечение аналогами ГнРГ может привести к потере костной массы и является фактором риска заболевания остеопорозом.

У детей

Подобно другим агонистам ГнРГ, побочные реакции, связанные с применением трипторелина, наиболее часто наблюдаемые при проведении клинических испытаний, были обусловлены ожидаемым фармакологическим эффектом препарата. Чаще всего это было слабо выраженное вагинальное кровотечение (кровомазание).

Сообщалось о следующих побочных реакциях, возможно связанных с применением трипторелина.

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».

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто	Гиперчувствительность
Частота неизвестна	Анафилактический шок (наблюдается у взрослых мужчин и женщин)

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто	Ожирение
---------	----------

Нарушения психики

Нечасто	Изменение настроения
Частота не определена	Аффективная лабильность, депрессия, нервозность

Нарушения со стороны нервной системы

Часто	Головная боль
-------	---------------

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

Применение агонистов ГнРГ может вызвать снижение минеральной плотности костной ткани, увеличивая риск развития остеопороза. Предварительные данные показывают, что у мужчин применение бисфосфоната вместе с агонистом ГнРГ может снизить потерю минеральной плотности кости.

Особого внимания требуют пациенты с наличием дополнительных факторов риска развития остеопороза (например, злоупотребление алкоголем, курение, длительное лечение препаратами, которые снижают минеральную плотность костной ткани, таких как противосудорожные средства или кортикостероиды, наследственная склонность к остеопорозу, недоеданию). О наличии таких факторов риска необходимо сообщить лечащему врачу до начала терапии.

Перед назначением Диферелина® 11,25 мг необходимо удостовериться, что пациентка не беременна.

В исключительных случаях терапия агонистами ГнРГ может выявить ранее недиагностированную гонадотропную аденому гипофиза. У таких пациентов может проявляться гипофизарная апоплексия, характеризующаяся внезапными головными болями, рвотой, нарушениями зрения и офтальмоплегией.

При проведении курса лечения агонистами ГнРГ, в том числе трипторелином, существует повышенный риск развития депрессии (которая может быть тяжелой). Пациенты должны быть проинформированы о необходимости сообщить врачу о появлении симптомов депрессии и, в случае пациентов с уже известной депрессией, они должны находиться под пристальным наблюдением в течение всего курса терапии.

Диферелин® 11,25 мг в каждой дозе содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), т.е. препарат является фактически «безнатриевым».

Инъекция препарата пациентам, которые получают антикоагулянты, должна проводиться с осторожностью из-за риска образования гематомы в месте введения.

Рак предстательной железы

Изначально трипторелин, подобно другим агонистам ГнРГ, вызывает временное повышение уровня тестостерона в сыворотке крови. В результате чего в редких случаях в первые недели лечения может развиваться временное ухудшение признаков и симптомов рака предстательной железы. Во время начального периода лечения следует, при необходимости, вводить дополнительный препарат подходящего антиандрогена с целью предупреждения начального повышения уровня тестостерона в сыворотке крови и ухудшения клинических симптомов.

Небольшое число пациентов могут испытывать временное усиление болей, связанных с раком (боли при метастатическом поражении), которые лечатся симптоматически.

Как и при применении прочих агонистов ГнРГ, были зафиксированы отдельные случаи формирования спинальной компрессии или непроходимости уретры. При развитии спинальной компрессии или почечной недостаточности необходимо проводить стандартную терапию таких осложнений, в экстренных случаях приходится прибегать к орхиэктомии (хирургической кастрации). В первые недели терапии необходимо тщательное наблюдение за пациентами. Особого наблюдения требуют пациенты с метастазами в позвоночнике, с высоким риском развития спинальной компрессии и

9100 - 2022

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

11

обструкции мочевыводящих путей. По этой же причине следует соблюдать особую осторожность в начале лечения у пациентов с продромальными признаками спинальной компрессии.

После проведения хирургической кастрации трипторелин в дальнейшем не вызывает снижения уровня тестостерона в сыворотке крови.

Длительный недостаток андрогена вследствие двухсторонней орхизектомии или введения аналогов ГнРГ может приводить к потере костной массы, способствовать развитию остеопороза и повышению риска перелома костей.

Длительная антиандрогенная терапия может привести к удлинению интервала QT. У пациентов с анамнезом или факторами риска удлинения QT, а также у пациентов, получающих сопутствующие лекарственные препараты, которые могут увеличивать интервал QT, врачи должны оценить соотношение пользы и риска, включая потенциальный риск развития двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии (пируэтная тахикардия).

Согласно эпидемиологическим данным при проведении у пациентов антиандрогенной терапии могут происходить изменения в обмене веществ (например, нарушение толерантности к глюкозе) или повышаться риск возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Проспективные данные не подтвердили наличие связи между терапией аналогами ГнРГ и повышением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее, пациенты с высоким риском возникновения нарушений обмена веществ и сердечно-сосудистых заболеваний должны быть тщательно обследованы перед началом лечения и им следует находиться под должным наблюдением на протяжении проведения всего курса антиандрогенной терапии.

Лечение аналогами ГнРГ может увеличить риск анемии из-за антиандрогенной терапии. Этот риск следует оценивать у пациентов, получающих лечение, и принимать соответствующие меры.

Назначение трипторелина в терапевтических дозах приводит к подавлению функции гипофизарно-гонадной системы. Как правило, после прекращения терапии ее нормальное функционирование восстанавливается. Поэтому данные диагностических тестов, отражающих функцию гипофизарно-гонадной системы, которые проводятся во время или сразу после терапии аналогами ГнРГ, могут быть неверными.

В начальном периоде терапии может наблюдаться повышение активности кислой фосфатазы.

Для контроля эффективности лечения целесообразно проведение периодической проверки уровня тестостерона в крови с помощью точного метода, так как его показатель не должен превышать 1 нг/мл, и простатспецифического антигена (ПСА).

У женщин

Перед назначением препарата Диферелин® 11,25 мг необходимо удостовериться, что пациентка не беременна.

При применении агонистов ГнРГ существует высокий риск снижения минеральной плотности костной ткани, в среднем на 1% в месяц за время шестимесячного курса терапии. Снижение минеральной плотности костной ткани на 10 % повышает риск перелома костей в 2-3 раза.

Согласно существующим данным, минеральная плотность костной ткани у женщин восстанавливается после завершения терапии.

В данный момент не существует конкретной информации о состоянии плотности костей у пациенток, получающих лечение агонистами ГнРГ, в случаях установленного у них диагноза остеопороза или с наличием факторов риска развития остеопороза. К факторам риска относятся: злоупотребление алкоголем, курение, наследственная склонность к заболеванию остеопорозом, недоедание, в том числе нейрогенная анорексия, длительное лечение препаратами, которые вызывают снижение минеральной плотности костной ткани (противосудорожные препараты или кортикостероиды). Так как снижение минеральной плотности костной ткани у таких пациенток может значительно ухудшить их состояние здоровья, решение о назначении трипторелина должно приниматься индивидуально. Терапию нужно начинать, только если польза превосходит риск, согласно тщательно проведенной оценке рисков. Необходимо уделить внимание дополнительным мерам для противодействия снижению минеральной плотности костной ткани.

Эндометриоз

Агонисты ГнРГ не рекомендуются пациентам младше 18 лет. Особое внимание следует уделить девушкам-подросткам и молодым женщинам (особенно в возрасте до 16 лет), которые, возможно, не достигли максимальной плотности костной ткани.

Было показано, что у пациенток с эндометриозом, получающих лечение аналогами ГнРГ, добавление терапии прикрытия (АВТ, содержащей эстроген и прогестаген) уменьшает потерю минеральной плотности костной ткани и вазомоторные симптомы.

Лечение препаратом Диферелин® 11,25 мг вызывает постоянную гипогонадотропную аменорею.

Появление в ходе лечения метроррагии, за исключением первого месяца применения, является ненормальным и в таких случаях необходимо определять уровень эстрадиола в плазме. Если уровень эстрадиола менее 50 пг/мл, следует исключить возможные сопутствующие органические заболевания.

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

После окончания курса лечения трипторелином функция яичников восстанавливается, и овуляция происходит приблизительно через 5 месяцев после введения последней инъекции.

На протяжении всего лечения и в течение 3 месяцев после последней инъекции, следует использовать негормональные методы контрацепции.

Преждевременное половое созревание

У девочек перед любым назначением трипторелина необходимо убедиться в отсутствии беременности.

Лечение детей с прогрессирующей опухолью мозга необходимо начинать после тщательной оценки риска и пользы от проводимой терапии.

У девочек начальная стимуляция яичников, приводящая к прекращению выработки эстрогена, может вызвать в первый месяц вагинальное кровотечение легкой или умеренной интенсивности.

После прекращения терапии дальнейшее развитие половых признаков восстанавливается.

Имеются ограниченные данные о состоянии репродуктивной функции у пациентов, получавших лечение аналогами ГнРГ в детском возрасте. У большинства девочек в среднем через год устанавливается регулярный менструальный цикл.

Существует необходимость исключения ложного преждевременного полового созревания (опухоль или гиперплазия половых желез или надпочечников) и гонадотропиннезависимого преждевременного полового созревания (тестикулярный токсикоз, наследственная гиперплазия клеток Лейдига).

При лечении аналогами ГнРГ детей с преждевременным половым созреванием центрального генеза может уменьшиться минеральная плотность костной ткани. Однако, после прекращения лечения, накопление костной массы восстанавливается и проведенное лечение не оказывает влияния на максимальный показатель плотности костной ткани в позднем пубертатном периоде.

После окончания терапии аналогами ГнРГ может наблюдаться 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.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ

Беременность

Перед назначением препарата Диферелин® 11,25 мг важно убедиться в отсутствии беременности у пациентки.

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.

Кормление грудью

Не следует применять трипторелин в период кормления грудью.

Фертильность

Нет клинических данных, позволяющих предположить причинно-следственную связь между трипторелином и любыми последующими отклонениями в развитии ооцитов, беременности или исхода беременности.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

При назначении трипторелина с препаратами, модифицирующими секрецию гипофизарных гонадотропных гормонов, необходимо придерживаться установленных мер предосторожности, а также рекомендуется тщательный контроль уровня гормонов.

Так как длительная антиандрогенная терапия может приводить к удлинению интервала QT, необходимо проводить оценку соотношения польза-риск перед назначением трипторелина 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.

Во время курса лечения препаратом Диферелин® 11,25 мг прежде, чем принимать любые другие лекарственные препараты, включая препараты безрецептурного отпуска, следует проконсультироваться с лечащим врачом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Важно соблюдать правила выполнения внутримышечного и подкожного введения при использовании лекарственных форм пролонгированного действия, так как потеря даже незначительного количества препарата при выполнении инъекции может привести к уменьшению длительности его действия. Во всех случаях выявления излишнего количества остатка лекарственного препарата после введения следует сообщить об этом лечащему врачу.

- Рак предстательной железы

Одна внутримышечная или подкожная инъекция препарата Диферелин® 11,25 мг вводится каждые 3 месяца.

Продолжительность лечения:

Клинические данные показали, что при локализованных стадиях рака предстательной железы высокого риска или местнораспространенном гормонозависимом раке предстательной железы в сочетании с лучевой терапией и после нее клинические данные показали, что лучевая терапия с последующей длительной антиандрогенной терапией предпочтительнее, чем лучевая терапия с последующей краткосрочной антиандрогенной терапией.

Продолжительность антиандрогенной терапии, рекомендованной медицинскими руководствами для пациентов с локализованными стадиями рака предстательной железы высокого риска или местнораспространенным раком, получающих лучевую терапию, составляет 2-3 года.

У пациентов с метастатическим раком предстательной железы, резистентного к кастрации, хирургически некастрированных, получающих терапию трипторелином и подходящих для терапии абиратерона ацетата, андрогенного биосинтетического ингибитора, или энзалутамида, ингибитора сигнального пути андрогенных рецепторов, терапию трипторелином следует продолжать.

- Эндометриоз

Одна внутримышечная инъекция препарата Диферелин® 11,25 мг вводится каждые 3 месяца. Препарат при эндометриозе предназначен только для внутримышечного введения.

Подкожное введение у женщин не изучалось.

Лечение следует начинать в течение первых пяти дней менструального цикла.

Длительность лечения зависит от исходной тяжести эндометриоза и выраженности его клинических проявлений (функциональных и анатомических) в ходе терапии. Лечение проводится не менее 3 месяцев и продолжительность лечения ограничена 6-ю месяцами.

Проведение второго курса лечения трипторелином или любым другим агонистом ГнРГ не рекомендуется.

Было показано, что у пациенток с эндометриозом, получающих лечение аналогами ГнРГ, добавление возвратной гормональной терапии (add-back-терапия, АВТ, включающей эстроген и прогестаген) уменьшает потерю минеральной плотности костей и вазомоторные симптомы. Поэтому, при необходимости, АВТ следует назначать в комбинации с аналогом ГнРГ, принимая во внимание риски и преимущества каждого вида лечения.

- Преждевременное половое созревание центрального генеза

У детей Диферелин 11,25 мг вводится только внутримышечно. Подкожное введение у детей не изучалось.

Лечение детей трипторелином должно осуществляться под наблюдением педиатра-эндокринолога, или врача-педиатра или врача, имеющего опыт лечения детей с преждевременным половым созреванием центрального генеза.

Детям с массой тела более 20 кг внутримышечные инъекции препарата Диферелин® 11,25 мг производятся каждые 3 месяца.

Лечение у девочек и у мальчиков должно быть завершено при достижении физиологического пубертатного возраста. Не рекомендуется продолжать лечение у девочек с костным возрастом более 12-13 лет. Имеются лишь ограниченные сведения о сроках завершения лечения у мальчиков по данным состояния зон роста костей, однако лечение должно быть завершено к моменту закрытия костных ростовых зон к 13 – 14 годам.

Препарат Диферелин® 11,25 мг нельзя вводить внутрисосудисто.

Инструкция по использованию

Для женщин: только внутримышечно.

Для детей: только внутримышечно.

1 – ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТА

Подготовить пациента, продезинфицировав кожу в предполагаемом месте введения.

Сделать это необходимо в первую очередь, так как лекарственный препарат вводится немедленно после разведения. Место для инъекции:

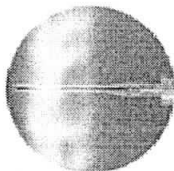
- Для женщин и детей: ягодичная мышца (внутримышечное введение).
- Только для мужчин: ягодичная мышца (внутримышечное введение) или стенка живота или боковая поверхность бедра (подкожное введение)

2 – ПОДГОТОВКА К ПРОВЕДЕНИЮ ИНЪЕКЦИИ

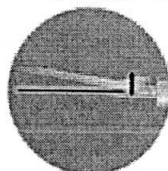
В комплект входит три иглы, ТОЛЬКО ДВЕ из них используются для проведения инъекции:

- 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)

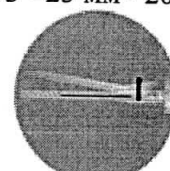
Игла 1 - 38 мм - 20G



Игла 2 - 38 мм - 20G



Игла 3 - 25 мм - 20G

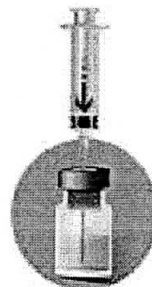


Наличие пузырьков в верхней части порошка является нормальным видом препарата.

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



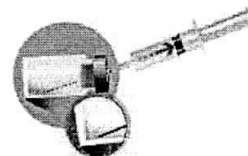
- Отложите шприц, содержащий растворитель.
- Возьмите флакон с порошком; легко постучите по верхушке флакона, чтобы возможно скопившийся в верхней части флакона порошок сыпался на дно.
- Удалите защитную пластиковую крышку с верхней части флакона.
- Возьмите шприц, содержащий растворитель, и вставьте иглу вертикально во флакон, проткнув резиновую пробку. Медленно введите растворитель так, чтобы постараться смыть следы порошка со стенок флакона на дно.



- 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.



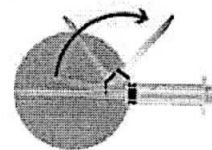
- После получения однородной суспензии углубите иглу и наберите всю суспензию в шприц (не переворачивая флакон). Во флаконе останется небольшое количество суспензии, которое должно быть утилизировано. Заложенный в состав избыток позволяет компенсировать данную потерю.



- 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 – ПРОВЕДЕНИЕ ИНЪЕКЦИИ

После растворения незамедлительно введите препарат внутримышечно или подкожно в вышеуказанное место во избежание осаждения приготовленной инъекции.

Женщины, дети

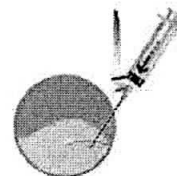
- Внутримышечная инъекция проводится с помощью иглы 2 (длинная игла) в ягодичную мышцу.

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°.

Пациенты мужского, женского пола
и детского возраста
(внутримышечное введение)



Только пациенты мужского пола
(подкожное введение)



4 – УТИЛИЗАЦИЯ

- 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

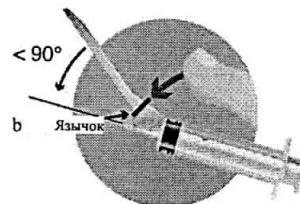
- Метод В: используя ровную поверхность, надавите на кожух

- В обоих случаях следует нажимать твердым быстрым движением до отчетливо услышанного щелчка.

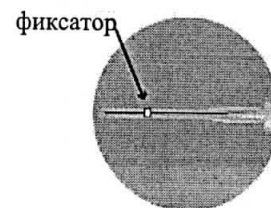
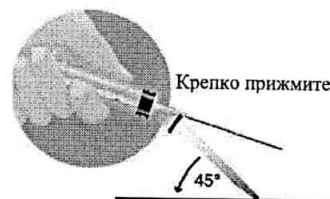
- Визуально убедитесь, что игла полностью заблокирована.

Использованные иглы, неиспользованная суспензия или другие отходы необходимо утилизировать в соответствии со стандартной медицинской практикой или в соответствии с рекомендациями вашего врача.

Метод А



Или Метод В



ПЕРЕДОЗИРОВКА

В случае введения большего количества препарата Диферелин® 11,25 мг, чем необходимо, следует обратиться к врачу. При передозировке препарата проводится симптоматическое лечение.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С ДВИЖУЩИМИСЯ МЕХАНИЗМАМИ

Исследований по изучению влияния трипторелина на способность управлять транспортными средствами и работать с движущимися механизмами не проводилось.

Тем не менее, способность управлять транспортными средствами, и работа с движущимися механизмами может быть затруднена из-за головокружения, сонливости и расстройства зрения. Указанные симптомы могут являться как нежелательными эффектами проводимой терапии, так и результатом сопутствующего заболевания.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

НЕСОВМЕСТИМОСТЬ

Данные о совместимости отсутствуют.

Восстановленный раствор нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

УПАКОВКА

По 11,25 мг трипторелина во флакон из слегка затемненного стекла, закупоренный резиновой пробкой под алюминиевой обкаткой с отверстием для иглы в центре и закрытый защитной пластмассовой крышкой контроля первого вскрытия.

По 3 мл растворителя в ампулу из бесцветного гидролитического стекла типа I.

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 помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Не используйте и не храните препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

После восстановления рекомендуется немедленное использование.

Не используйте препарат, если вы заметили видимые признаки повреждения упаковки или изменений в суспензии.

Не выбрасывайте препарат в канализацию или бытовые отходы.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Отпуск по рецепту врача.

Держатель регистрационного удостоверения

Ипсен Фарма / Ipsen Pharma,

65, кэ Жорж Горс, 92100, Булонь-Билланкур, Франция

65 Quai Georges Gorse, 92100, Boulogne-Billancourt, France

Производитель

Ипсен Фарма Биотек / Ipsen Pharma Biotech

Парк д'активите дю Плато де Синь департаментская дорога № 402, 83870 СИНЬ, Франция

Park d'activites du Plateau de Signes chemin departemental № 402 83870 SIGNES, France

Представитель держателя регистрационного удостоверения

За любой информацией о препарате, а также в случае возникновения претензий следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения:

ООО «Ипсен»

109147, Москва, ул. Таганская, 17-23

Тел. +7 495 258-54-00, факс +7 495 258-54-01

ipsen.moscow@ipsen.com

Подобные сведения о препарате содержатся на веб-сайте: www.rceth.by.