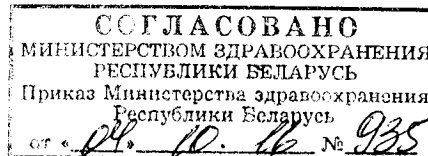


37 45 - 20 15

**ИНСТРУКЦИЯ**

по медицинскому применению лекарственного средства
Диферелин® (Diphereline®)

Торговое (патентованное) название препарата - Диферелин®

Международное (непатентованное) название препарата - трипторелин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для инъекций.

ОПИСАНИЕ

Практически белая рыхлая масса в прозрачном стеклянном флаконе.

СОСТАВ:

- В каждом флаконе содержится:

Активный компонент

Трипторелин в виде трипторелина ацетата..... 0,1 мг

Вспомогательные вещества

Маннит 10 мг

Растворитель (ампула)

Натрия хлорид 9 мг

Вода для инъекций q.s. до 1 мл

Фармакотерапевтическая группа:

ГОРМОНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА. Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона

Код АТС: L02AE04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**Фармакодинамика**

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

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

Дальнейшие исследования на животных показали другой механизм действия: прямой эффект на гонады вследствие уменьшения чувствительности периферических рецепторов к ГнРГ.

Женское бесплодие

Продолжительная терапия трипторелином подавляет секрецию гонадотропинов (ФСГ и ЛГ). Таким образом, подавляется интеркуррентный пик эндогенного ЛГ, что делает возможным повышение качества фолликулогенеза и ускорение восстановления фолликулов.

Фармакокинетика

12.07.2016

У здоровых взрослых пациентов

После подкожного введения трипторелина (0,1мг) наблюдается быстрое всасывание препарата ($t_{max} = 0.63 \pm 0.26$ ч) с достижением максимальной концентрации в плазме ($C_{max} = 1.85 \pm 0.23$ нг/мл). Выведение препарата происходит в соответствии с биологическим периодом полувыведения (7.6 ± 1.6 ч) после фазы распределения, которая продолжается от 3 до 4 часов.

Общий клиренс плазмы составляет: 161 ± 28 мл/мин.

Объем распределения: 1562 ± 158 мл/кг.

Данные доклинических исследований безопасности

По результатам токсикологических исследований на животных данный препарат не продемонстрировал какого-либо токсического действия. Наблюдаемые эффекты были связаны с воздействием активного вещества на эндокринную систему.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**Женское бесплодие**

Одновременно с приемом гонадотропных гормонов.

Одна подкожная инъекция Диферелина 0,1мг, начиная со второго дня менструального цикла (одновременно с началом стимуляции яичников), до запланированного дня введения эмбриона, в среднем период введения препарата составляет 10-12 дней для каждой попытки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

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

Беременность и кормление грудью.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Общий анализ данных о побочном действии лекарственного средства, полученных как при изучении безопасности в пострегистрационном периоде, так и при проведении клинических испытаний, включал нежелательные реакции, обусловленные гипогонадотропным гипогонадизмом и, в редких случаях в начале лечения, гипофизарно-гонадной стимуляцией, что характерно для данной фармакологической группы препаратов.

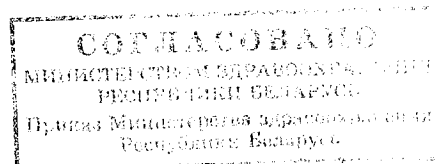
Побочные реакции оценивались как для лекарственной формы с немедленным высвобождением (0,1 мг), так и для лекарственных форм с пролонгированным высвобождением (в течение 1 и 3 месяцев).

Распространение нежелательных реакций классифицируется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); очень редко ($< 1/10,000$).

Побочные эффекты, выявленные в ходе проведения клинических испытаний препаратаОбщая переносимость

Нарушения со стороны сосудов

12.07.2016



Очень часто Приливы (от легкой до тяжелой степени выраженности)

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто Гипергидроз

Указанные состояния обычно не требуют прекращения терапии.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень редко Покраснение, воспаление, боль
в месте инъекции

Нечасто в ходе краткосрочного лечения

Депрессия

В ходе лечения бесплодия вместе с гонадотропными гормонами

Нарушения со стороны эндокринной системы

Очень часто Синдром гиперстимуляции яичников (гипертрофия
яичников, диспноэ, тазовые боли/боли в области живота).

Очень часто в начале лечения лекарственными препаратами пролонгированного действия (формы одно- и трехмесячного действия):

Генитальные кровотечения, включая меноррагию или метроррагию, могут возникать в течение месяца после первой инъекции препарата.

Очень часто при лечении лекарственными формами пролонгированного действия (формы одно- и трехмесячного действия):

Существует общая тенденция к развитию гипозэстрогенных состояний, связанных с гипофизарной блокадой яичников, таких как расстройства сна, перепады настроения, головные боли, сухость влагалища, снижение либидо и диспареуния.

Часто (оцениваются совместно две лекарственные формы: немедленного и одномесечного действия):

Боль в груди, мышечные спазмы, боли в суставах, увеличение массы тела, тошнота, боли в животе / дискомфорт, астения.

Часто в ходе длительного лечения:

Депрессия.

Информация, полученная в пострегистрационном периоде

В ходе наблюдения в пострегистрационном периоде у пациенток были выявлены дополнительные нежелательные эффекты при назначении трипторелина в рамках проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения. Нежелательные эффекты классифицированы по категориям систем органов и расположены в порядке убывания частоты выявления:

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Реакции гиперчувствительности, такие как зуд, уртикарная сыпь, высыпания, ангионевротический отек Квинке

Нарушения со стороны нервной системы:

Головная боль

Нарушения со стороны органов зрения:

Эпизоды расфокусировки зрения или нарушения зрения

Длительное лечение аналогами гонадотропин-рилизинг гормонов может приводить к потере костной массы, что является фактором риска для развития остеопороза. Данный эффект не наблюдался при использовании Диферелина краткосрочного действия (0,1 мг).

Особого внимания, с целью постоянного мониторинга соотношения риск/польза лекарственного средства, заслуживают данные о возможных побочных реакциях при использовании препаратов совместно с наркотическими средствами.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

Женское бесплодие

Особые предостережения

Перед назначением Диферелина 0,1 мг необходимо удостовериться, что пациентка не беременна.

При применении агонистов GnRH 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, снижение плотности костной ткани у женщин прекращается после завершения терапии.

В данный момент не существует конкретной информации о состоянии плотности костей у пациенток, получающих лечение агонистами GnRH, 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, недостаточность питания, 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.

Введение трипторелина с гонадотропинами у некоторых предрасположенных пациенток, особенно с поликистозом яичников, может вызвать резкое увеличение числа созревших фолликулов.

При применении гонадотропинов с трипторелином, как и с другими аналогами GnRH, может возникнуть синдром гиперстимуляции яичников

Реакция яичников на комбинацию трипторелина с гонадотропинами может быть различной при одной и той же дозе у разных пациенток и, в некоторых случаях, в различных циклах у одной и той же пациентки.

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

Были зафиксированы случаи изменения настроения, в том числе развитие депрессии. Пациенты, которые находятся в состоянии депрессии, должны быть под пристальным наблюдением в течение всего курса терапии.

Диферелин 0,1 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.

Меры предосторожности

Индуцированная овуляция должна находиться под строгим медицинским наблюдением с регулярным биологическим и клиническим контролем: быстрое определение эстрогенов плазмы и УЗИ.

При чрезмерной реакции яичников на овуляцию рекомендуется прервать цикл стимуляции гонадотропинами.

У пациенток с почечной или печеночной недостаточностью период полувыведения трипторелина составляет 7-8 часов. Средний его показатель у здоровых пациентов составляет 3-5 часов. Несмотря на удлинение периода полувыведения, к моменту пересадки эмбриона трипторелин уже не должен находиться в крови пациентки.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ МЕДИКАМЕНТАМИ

В случае применения трипторелина совместно с наркотическими средствами, которые изменяют секрецию гипофизом гонадотропных гормонов, необходим тщательный контроль за уровнем гормонов в крови.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

Беременность

Не следует применять трипторелин во время беременности, так как сопутствующее использование агонистов GnRH связано с теоретическим риском выкидыша или развитием нарушений у плода. Перед началом терапии у женщин фертильного возраста необходимо исключить наличие беременности. При

проведении курса лечения агонистами GnRH методы гормональной контрацепции должны быть исключены до восстановления менструального цикла

При применении трипторелина по существующим показаниям данных о связи между приемом препарата и формированием каких-либо нарушений в созревании ооцитов, течении и исходе беременности отсутствуют. Тем не менее, исследования по изучению влияния трипторелина на течение беременности необходимо продолжать.

Кормление грудью

Не следует применять трипторелин в период кормления грудью.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С 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.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Женское бесплодие

Один флакон Диферелина 0,1 мг вводят подкожно, начиная со 2-го дня менструального цикла (одновременно начинают стимуляцию яичников) и заканчивают лечение за день до запланированного введения человеческого хорионического гонадотропина. Курс лечения Диферелином составляет 10 – 12 дней для каждой попытки.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Побочные эффекты в результате передозировки не были зафиксированы

НЕСОВМЕСТИМОСТИ

Ввиду отсутствия данных по исследованию совместимости, не следует применять данный препарат с другими лекарственными средствами.

УПАКОВКА

По 0,1 мг трипторелина во флакон, укупоренный резиновой пробкой под алюминиевой обкаткой с отверстием для иглы в центре и защитной пластмассовой крышечкой контроля первого вскрытия желтого цвета, в комплекте с растворителем (0,9% раствор хлорида натрия в ампуле 1 мл, на луковичной части ампулы две полоски желтого цвета и точка разлома синего цвета).

Семь флаконов с порошком и семь ампул с растворителем помещаются в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в недоступном для детей месте. Не требует особых условий хранения.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

Отпуск по рецепту врача.

НАЗВАНИЕ И АДРЕС ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Производитель: ИПСЕН ФАРМА БИОТЕК, 83870 SIGNES, ФРАНЦИЯ.