ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДИФЕРЕЛІН®

(DIPHERELINE®)

Склад:

діюча речовина: трипторелін;

1 флакон містить трипторeліну памоат, що відповідає трипторeліну 11,25 мг*;

допоміжні речовини: D, L лактид когліколід полімер, маніт (Е 421), натрію кармелоза, полісорбат 80;

*з урахуванням характеристик лікарської форми, кожен флакон містить трипторeліну памоату в кількості, що відповідає 15 мг трипторeліну

склад розчинника:

1 ампула містить маніт (Е 421), воду для ін’єкцій.

Лікарська форма.

Порошок та розчинник для суспензії для ін’єкцій (внутрішньом’язових або підшкірних) пролонгованого вивільнення.

Основні фізико-хімічні властивості:

Порошок: представляє собою крихку злегка жовтувату масу.

Загальні характеристики відновленої суспензії: гомогенна суспензія.

Розчинник: безбарвний, прозорий розчин.

Фармакотерапевтична група.

Аналоги гонадотропін-рилізинг-гормону.

Код АТХ L02A E04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Трипторелін – синтетичний декапептид, аналогічний натуральному ГнРГ (гонадотропін-рилізинг гормону).

Результати доклінічних та клінічних досліджень показали, що після первинної стимуляції пролонговане застосування трипторелiну пригнічує секрецію гонадотропінів з подальшою супресією функції яєчків та яєчників.

На початку лікування Диферелiном® (11,25 мг) можуть підвищитися рівні лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) в крові з відповідним підвищенням рівня (спалахом) тестостерону у чоловіків та естрадіолу у жінок. При продовженні лікування рівні ЛГ та ФСГ знижуються, що супроводжується зниженням рівнів тестостерону та естрадіолу до післякастраційних значень, які досягалися протягом приблизно 20 днів після ін'єкції та зберігалися доти, доки відбувалося вивільнення діючої речовини.

Клінічна ефективність та безпека

Рак передміхурової залози

Було проведено відкрите, неконтрольоване, багатоцентрове клінічне дослідження фази III тривалістю 6 місяців за участю 126 пацієнтів з метою оцінки ефективності підшкірного застосування Диферелiну® (11,25 мг) (одна ін'єкція кожні 3 місяці). Через 4 тижні у 97,6% учасників був досягнутий кастраційний рівень тестостерону (<50 нг/дл) (95% довірчий інтервал (ДІ) 93,2 – 99,5), який зберігався протягом 6 місяців у 96,6% учасників (95% ДІ 91,6 – 99,1) (сопервинні кінцеві точки). Імовірність досягнення кастраційного рівня протягом першого місяця лікування та збереження цього рівня у кожен контрольний момент часу впродовж 6 місяців становила 96% (95% ДІ 0,92 – 0,99) (див. рисунок 1).

Рисунок 1. Графік Каплана – Мейєра щодо ймовірності досягнення рівня тестостерону < 50 нг/дл з дня 29 до дня 183 після підшкірного введення лікарського засобу

Кількість пацієнтів у групі ризику

Час до досягнення рівнів тестостерону < 50 нг/дл (дні)

Під час лікування трипторелiном середні рівні простатоспецифічного антигену (ПСА) знизилися на 64,2% у місяць 1 та на 96% у місяць 6 (вторинна кінцева точка). Середні значення ПСА залишалися у межах нормального діапазону (0 – 4 нг/мл) з місяця 2 до завершення дослідження. Кілька рандомізованих клінічних досліджень за участю пацієнтів з місцевопоширеним раком передміхурової залози свідчать на користь застосування андроген-

деприваційної терапії (АДТ) у поєднані з радіотерапією (РТ) порівняно лише з РТ як монотерапією (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, дослідження Д'Аміко [D'Amico] та ін., «Журнал Американської медичної асоціації [JAMA], 2008 р.).

У рандомізованому дослідженні фази III (EORTC 22961) за участю 970 пацієнтів з місцевопоширеним раком передміхурової залози (головним чином, у стадії T2c-T4, а у деяких пацієнтів від T1C до T2B з патологічним реґіонарним нодальним ураженням) порівнювали ефективність радіотерапії в комбінації з короткочасною андроген-деприваційною терапією (6 місяців, n = 483) та радіотерапії в комбінації з тривалою андроген-деприваційною терапією (3 роки, n = 487). Як агоністи ГнРГ застосовували трипторелін (62,2%) або інші агоністи ГнРГ (37,8%). У дослідженні не проводили стратифікації за типом агоніста.

Загальна летальність через 5 років становила 19,0% в групі короткочасної гормональної терапії та 15,2 % в групі тривалої гормональної терапії, відносний ризик складав 1,42 (двобічний довірчий інтервал [ДІ] 95,71% = 1,79; 95,71% ДІ = 1,09 – 1,85, p = 0,65 – для оцінки неменшої ефективності та p = 0,0082 – для ретроспективної оцінки різниці між групами за показниками дослідження).

Смертність, пов'язана з раком передміхурової залози протягом 5 років, становила 4,78% та 3,2%, відповідно, в групах короткочасного гормонального лікування та тривалого гормонального лікування з відносним ризиком, що дорівнює 1,71 (ДІ 95% [1,14 до 2,57], p = 0,002). Загальна якість життя, яку оцінювали за допомогою опитувальника QLQ-C30, суттєво не відрізнялася між цими двома групами (P = 0,37).

Ретроспективний аналіз в підгрупі застосування трипторeліну також показав перевагу долготривалого лікування порівняно з короткостроковим лікуванням за показником загальної смертності (відносний ризик 1,28; 95,71% ДІ = 0,89 – 1,84, p = 0,38 та p = 0,08 відповідно, щодо ретроспективного аналізу не меншої ефективності та щодо різниці між терапевтичними групами).

Доказова база для застосування цього лікарського засобу при лікуванні високоризикованого локалізованого раку передміхурової залози спирається на опубліковані дослідження застосування радіотерапії у поєднанні з аналогами ГнРГ. Були проаналізовані клінічні дані п'яти опублікованих досліджень (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10 та D'Amico et al., JAMA, 2008). Усі дані продемонстрували перевагу комбінування терапії аналогом ГнРГ та радіотерапії. Опубліковані дослідження не дозволяють провести чітку диференціацію відповідних популяцій дослідження за показаннями – місцевопоширений рак передміхурової залози та високоризикований локалізований рак передміхурової залози.

У пацієнтів з метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози клінічні дослідження продемонстрували користь від додавання абіратерону ацетату як інгібітору біосинтезу андрогенів або ензалутаміду як інгібітора функції рецепторів андрогенів до аналогів ГнРГ, наприклад трипторeліну.

Ендометріоз

Тривале лікування лікарським засобом Диферелін® (11,25 мг) пригнічує секрецію естрадіолу і таким чином забезпечує «спокій» ектопічного ендометрію у жінок.

Центральне передчасне статеве дозрівання

Пригнічення гонадотропної гіперфункції гіпофізу у дітей обох статей виражається

пригніченням секреції естрадіолу та тестостерону, зниженням максимального значення ЛГ та покращенням показників «зріст-вік» та кісткового віку.

Початкова гонадна стимуляція може спричинити невелику кровотечу, при якій необхідним є застосування медроксипрогестерону або ципротерону ацетату.

Фармакокінетика.

При внутрішньом'язовому введенні Диферелін® (11,25 мг) у пацієнтів (чоловіків і жінок) пікова концентрація трипторелін у плазмі крові спостерігається приблизно через 3 години після ін'єкції. Після зниження фази концентрації, що триває протягом першого місяця, рівень трипторелін, що циркулює в крові, лишається постійним до кінця третього місяця після ін'єкції.

У дослідженні, проведеному з підшкірним застосуванням цього лікарського засобу у чоловіків, пікові концентрації трипторелін в плазмі швидко досягалися після ін'єкції (медіана T_{max} = 4,5 год), при цьому вивільнення трипторелін було постійним упродовж 91 дня. Через 3 місяці після підшкірного введення залишкові концентрації трипторелін (C_{min}) становили 0,063 нг/мл.

Клінічні характеристики.

Показання.

Рак передміхурової залози

Лікування місцевопоширеного або метастатичного раку передміхурової залози.

Лікування високоризикованого локалізованого або місцевопоширеного раку передміхурової залози, у поєднанні з радіотерапією (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Сприятливий результат лікування є більш виражений та спостерігається частіше, якщо раніше пацієнт не отримував будь-якої іншої гормональної терапії.

Генітальний та екстрагенітальний ендометріоз (I – IV стадій).

Терапію не проводити довше 6 місяців. Проведення повторного курсу трипторелін або іншим аналогом гонадотропін-рилізинг-гормону (ГнРГ) не рекомендується.

Центральне передчасне статеве дозрівання центрального ґенезу у дітей (у дівчаток віком до 8 років та у хлопчиків віком до 10 років).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до гонадотропін-рилізинг-гормону (ГнРГ) або до будь-якої з допоміжних речовин. Період вагітності або годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При застосуванні триптореліну разом з лікарськими засобами, які модифікують секрецію гіпофізарних гонадотропних гормонів, необхідно дотримуватися застережних заходів, а також рекомендується проведення ретельного контролю за гормональним рівнем.

Оскільки андроген-деприваційна терапія може подовжувати інтервал QT, необхідно ретельно оцінювати доцільність одночасного застосування триптореліну з лікарськими засобами, які здатні подовжувати інтервал QT, та з лікарськими засобами, які можуть викликати шлуночкову тахікардію типу «пірует», такими як антиаритмічні засоби класу IA (хінідин, дизопірамід) та класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід), метадон, моксифлоксацин, антипсихотичні засоби тощо (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

У дорослих пацієнтів застосування аналогів ГнРГ може призвести до зниження мінеральної щільності кісткової тканини, що підвищує ризик розвитку остеопорозу. Попередні дані показують, що у чоловіків застосування бісфосфонату разом з агоністом ГнРГ може знизити втрату мінеральної щільності кісткової тканини. Особливу увагу необхідно приділяти пацієнтам з додатковими факторами ризику захворювання на остеопороз (такими як зловживання алкоголем, паління, тривале лікування препаратами, які спричиняють зниження мінеральної щільності кісткової тканини, наприклад, протисудомними препаратами або кортикостероїдами, спадкова схильність до захворювання остеопорозом, недостатність харчування).

У рідкісних випадках терапія агоністами ГнРГ може виявити раніше не зафіксовану гонадотропну аденому гіпофіза. У таких пацієнтів може виникнути гіпофізарна апоплексія, що характеризується раптовими головними болями, блюванням, порушеннями зору та офтальмоплегією.

Існує підвищений ризик розвитку депресії (що може бути тяжкою) у пацієнтів, що проходять лікування агоністами ГнРГ, зокрема триптореліном. З урахуванням цього пацієнтів потрібно проінформувати та забезпечити належним лікуванням у разі появи симптомів. Пацієнти, які перебувають у стані депресії, потребують ретельного спостереження протягом терапії.

Цей лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль (23 мг) натрію на дозу, тобто загалом засіб вільний від натрію.

Слід з обережністю призначати цей лікарський засіб пацієнтам, які лікуються антикоагулянтами, через ризик виникнення гематом у місці ін’єкції.

<u>У чоловіків</u>

На початку лікування триптореліном, подібно до інших агоністів ГнРГ, призводить до тимчасового підвищення сироваткових рівнів тестостерону. В результаті протягом перших тижнів лікування можуть розвинутися поодинокі випадки тимчасового погіршення симптомів раку передміхурової залози. Протягом початкового етапу лікування слід розглянути можливість додаткового призначення відповідного антиандрогену для нейтралізації початкового збільшення рівня тестостерону в сироватці крові та попередження посилення клінічних симптомів.

Незначна кількість пацієнтів може зазнати тимчасового посилення симптомів раку передміхурової залози та тимчасового посилення болю, пов’язаного з раком (болю при метастатичному враженні), що лікується симптоматично.

Як і у разі застосування інших агоністів ГнРГ, спостерігалися поодинокі випадки виникнення компресії спинного мозку або обструкції сечівника. У разі розвитку компресії спинного мозку чи порушення функції нирок застосовують стандартні методи лікування цих ускладнень, а в надзвичайних випадках розглядають можливість проведення негайної орхіектомії (хірургічної кастрації). Протягом перших тижнів лікування показаний ретельний моніторинг, особливо пацієнтів з вертебральними метастазами, з ризиком виникнення компресії спинного мозку та/або пацієнтів з обструкцією сечових шляхів. З тієї самої причини особливу обережність слід проявляти при призначенні лікування пацієнтів з продромальними ознаками компресії спинного мозку.

Після проведення хірургічної кастрації трипторелін не приводить в подальшому зниження рівня тестостерону в сироватці крові.

Тривала нестача андрогену внаслідок двобічної орхіектомії або введення аналогів ГнРГ підвищує ризик втрати кісткової маси та може призвести до захворювання на остеопороз, а також підвищує ризик перелому кісток.

Андроген-деприваційна терапія може спричинити подовження інтервалу QT. У пацієнтів з подовженням інтервалу QT в анамнезі або відповідними факторами ризику, а також у пацієнтів, що одночасно проходять терапію з застосуванням лікарських засобів, які можуть подовжувати інтервал QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), лікарям слід оцінити співвідношення користі та ризику, зокрема потенційну можливість шлуночкової тахікардії типу «пірует», перш ніж розпочинати лікування лікарським засобом Диферелін® 11,25 мг.

До того ж, згідно з епідеміологічними даними було визначено, що під час антиандрогенної терапії у пацієнтів можуть відбуватися зміни в обміні речовин (наприклад, порушення толерантності до глюкози, ожиріння печінки) або підвищення ризику захворювань серцево-судинної системи. Хоча проспективні дані не підтвердили зв’язок між терапією аналогами ГнРГ і підвищенням летальності від серцево-судинних захворювань, пацієнти з високим ризиком порушення обміну речовин і виникнення серцево-судинних захворювань мають бути ретельно обстежені перед початком лікування, і їм необхідно перебувати під належним наглядом протягом проведення антиандрогенної терапії.

У зв’язку з тривалою нестачею андрогену лікування аналогами ГнРГ може підвищити ризик анемії. Цей ризик потребує оцінювання у пацієнтів, які отримують лікування, та належного спостереження.

Застосування трипторелину в терапевтических дозах перешкоджає роботі гіпофізарно-гонадної системи. Як правило, її нормальне функціонування відновлюється після припинення терапії. Тому дані діагностичних тестів на функцію гіпофізарно-гонадної системи, які проводяться під час терапії аналогами ГнРГ та після її припинення, можуть бути хибними.

Може спостерігатися підвищення активності кислої фосфатази під час початкового періоду терапії.

Необхідно регулярно перевіряти терапевтичний ефект лікування за допомогою дослідження рівнів сироваткового тестостерону та простатичного специфічного антигену (ПСА).

<u>У жінок</u>

Необхідно переконатися, що пацієнтка не вагітна, перед призначенням лікарського засобу

Диферелін® (11,25 мг). При застосуванні агоністів ГнРГ існує значний ризик зниження мінеральної щільності кісткової тканини, в середньому, на 1% на місяць під час шестимісячного курсу терапії. Зниження мінеральної щільності кісткової тканини на 10% підвищує ризик перелому кісток у 2 – 3 рази.

Наразі не існує конкретної інформації щодо пацієнток з виявленим остеопорозом або факторами ризику захворювання на остеопороз (наприклад, зловживання алкоголем, паління, тривале лікування засобами, які спричиняють зниження мінеральної щільності кісткової тканини, наприклад, протисудомними засобами або кортикостероїдами, спадкова схильність до захворювання на остеопороз, недостатність харчування, наприклад, нервово-психічна анорексія). Оскільки зниження мінеральної щільності кісткової тканини може бути згубним для таких пацієнток, рішення про використання трипторeліну слід приймати індивідуально, і терапію необхідно розпочинати, лише якщо позитивний ефект перевищує ризик згідно з ретельно проведеною оцінкою. Необхідно приділити увагу додатковим заходам для протидії зниженню мінеральної щільності кісткової тканини.

Ендометріоз

Застосування агоніста ГнРГ не рекомендується пацієнтам віком до 18 років. Слід приділяти особливу увагу підліткам і молодим жінкам (особливо віком до 16 років), які, можливо, не досягли максимальної щільності кісткової тканини.

Було продемонстровано, що у пацієнток, які отримували аналоги ГнРГ з приводу ендометріозу, додаткова замісна гормонотерапія (щоденний прийом естрогенного і прогестагенного препаратів) зменшувала втрату мінеральної щільності кісткової тканини і вираженість вазомоторних симптомів (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування лікарського засобу Диферелін® (11,25 мг) спричиняє постійну гіпогонадотропну аменорею.

При виникненні генітальної кровотечі після першого місяця необхідно провести аналіз рівня естрадіолу в плазмі крові, і якщо показник становить менше ніж 50 пг/мл, необхідно провести дослідження на можливе органічне ураження.

Оскільки менструація має припинитися в період лікування трипторeліном, слід повідомити пацієнтку про необхідність поінформувати свого лікаря у випадку продовження звичайного менструального циклу.

Після припинення терапії функція яєчників відновлюється, і овуляція відбувається приблизно через 5 місяців після введення останньої ін’єкції.

Під час проходження курсу терапії та протягом 3 місяців після введення останньої ін’єкції необхідно застосовувати негормональні методи контрацепції.

Педіатрична популяція

Центральне передчасне статеве дозрівання

Перед призначенням трипторeліну дівчаткам, необхідно переконатися, що пацієнтка не вагітна,

Лікування дітей з прогресуючою пухлиною головного мозку необхідно розпочинати після

ретельної оцінки ризику та користі від лікування.

Необхідно виключити можливість псевдопередчасного статевого дозрівання (гонадна пухлина та пухлина надниркової залози, а також гіперплазія) і гонадотропіннезалежного передчасного статевого дозрівання (тестикулярний токсикоз, спадкава гіперплазія клітин Лейдіга).

У дівчаток початкова гонадна стимуляція може спричинити протягом першого місяця вагінальну кровотечу слабкої або середньої інтенсивності.

Після завершення терапії відбувається розвиток характеристик статевого дозрівання.

Інформація про фертильність у майбутньому все ще обмежена. У більшості дівчаток початок регулярного менструального циклу встановлюється в середньому через рік після припинення терапії.

Під час лікування передчасного статевого дозрівання центрального ґенезу агоністами ГнРГ може знижуватись мінеральна щільність кісткової тканини. Однак після припинення лікування відбувається подальше накопичення кісткової маси, а на максимальну кісткову масу у пізньому пубертатному періоді лікування не впливає.

Після припинення лікування агоністами ГнРГ може розвиватися епіфізеоліз голівки стегна. Існує теорія про те, що низька концентрація естрогену під час лікування агоністами ГнРГ ослаблює епіфізарну пластинку. Прискорення росту після завершення лікування призводить до скорочення сили зрізання, необхідної для зміщення епіфізу.

Повідомлялося про ідіопатичну внутрішньочерепну гіпертензію (*pseudotumor cerebri*) у пацієнтів педіатричної популяції, які отримували трипторелін. Пацієнтів слід попереджати про ознаки та симптоми ідіопатичної внутрішньочерепної гіпертензії, включаючи тяжкий

або рецидивуючий головний біль, порушення зору та шум у вухах. Якщо виникає ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія, слід розглянути питання про припинення прийому трипторелін.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Необхідно виключити вагітність перед призначенням лікарського засобу Диферелін® 11,25 мг.

Трипторелін неможна застосовувати під час вагітності, оскільки супутнє застосування агоністів ГнРГ пов’язане з теоретичним ризиком аборту чи вад розвитку у дитини. Перед початком лікування потенційно фертильним жінкам слід пройти ретельне обстеження, щоб виключити ймовірність вагітності. Під час лікування і до відновлення менструацій слід застосовувати негормональні методи контрацепції.

Годування груддю

Трипторелін протипоказано застосовувати в період годування груддю.

Фертильність

Не існує жодних клінічних доказів причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням триптореліну та будь-якими подальшими аномаліями розвитку овоцитів, перебігу вагітності або її результатів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводилось.

Однак здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами може бути ускладнена внаслідок виникнення у пацієнта запаморочення, сонливості та порушень зору, що є можливими небажаними ефектами лікування або результатом основного захворювання.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

· **Рак передміхурової залози**

Одна внутрішньом'язова або підшкірна ін'єкція Дифереліну® (11,25 мг) кожні 3 місяці.

Тривалість лікування

При лікуванні високоризикованого локалізованого або місцевопоширеного гормонзалежного раку передміхурової залози, коли лікарський засіб застосовують як супутню терапію та після радіотерапії клінічні дані продемонстрували, що радіотерапія з подальшою довготривалою антиандрогенною терапією є більш прийнятною, ніж радіотерапія з подальшою короткостроковою антиандрогенною терапією (див. розділ «Фармакодинамика»).

Тривалість антиандрогенної терапії, рекомендована протоколами лікування пацієнтів з високоризикованим локалізованим або місцевопоширеним раком передміхурової залози, які проходять радіотерапію, становить 2 – 3 роки.

Пацієнтам з метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози, які не проходили хірургічну кастрацію та отримують агоніст ГнРГ, наприклад трипторелін, і для яких лікування абіратерону ацетатом як інгібітором біосинтезу андрогенів або ензалутамідом як інгібітором функції рецепторів андрогенів є прийнятним, терапію агоністом ГнРГ слід продовжувати.

· **Ендометріоз**

Одна внутрішньом’язова ін’єкція лікарського засобу Диферелін® (11,25 мг) кожні 3 місяці.

Підшкірне введення лікарського засобу жінкам не досліджувалось.

Лікування необхідно розпочинати у перші п’ять днів менструального циклу.

Тривалість лікування залежить від початкового ступеня тяжкості ендометріозу та зменшення клінічних проявів (функціональних і анатомічних) під час лікування. Курс лікування має становити не більше 6 місяців (див. розділ «Побічні реакції»). Проведення другого курсу лікування трипторелін або іншим аналогом ГнРГ не рекомендується. Було продемонстровано, що у пацієнток, які отримували аналоги ГнРГ з приводу ендометріозу, додаткова замісна гормонотерапія (ЗГТ), тобто щоденний прийом естрогенного і прогестагенного препаратів) зменшувала втрату мінеральної щільності кісткової тканини і вираженість вазомоторних симптомів. Отже, застосування додаткової ЗГТ одночасно з аналогом ГнРГ слід обмірковувати у кожному окремому випадку та розпочинати терапію, лише якщо позитивний ефект перевищує ризик згідно з ретельно проведеною оцінкою.

· **Центральне передчасне статеве дозрівання:**

Лікування дітей трипторелін потрібно проводити під ретельним наглядом дитячого ендокринолога, педіатра або ендокринолога з досвідом лікування передчасного статевого дозрівання центрального ґенезу.

Діти з масою тіла більше 20 кг: одна внутрішньом’язова ін’єкція лікарського засобу Диферелін® (11,25 мг) кожні 3 місяці.

Лікування слід припинити за умови фізіологічної статевої зрілості у хлопчиків та дівчаток і не рекомендується подовжувати для дівчаток віком понад 12-13 років з дозріванням кісток. Щодо хлопчиків такі дані обмежені. Щодо оптимального часу припинення лікування відповідно до кісткового віку повідомлялося, що лікування слід припинити у хлопчиків з кістковим дозріванням у віці 13 – 14 років.

Лікарський засіб Диферелін® (11,25 мг) не можна вводити інтраваскулярно. Підшкірне введення лікарського засобу дітям не досліджувалось.

Спосіб застосування

Дивись вище в розділі «Дозування».

Порошок слід суспендувати в розчиннику, який додається, безпосередньо перед проведенням ін’єкції, обережно гойдаючи флакон зі сторони в сторону до отримання гомогенної суспензії молочного кольору. Для одноразового застосування.

Інструкції з відновлення лікарського засобу Диферелін® (11,25 мг) до застосування наведені у розділі «Інструкція із застосування».

УВАГА! Важливо, щоб ін’єкція лікарського засобу пролонгованого вивільнення була виконана з дотриманням усіх рекомендацій, наведених в інструкціях для медичного застосування. Кожну невдалу ін’єкцію, після якої у шприці залишається лікарського засобу більше, ніж передбачено інструкцією, необхідно реєструвати.

–

Нижчезазначена інформація призначена тільки для медичних працівників

ІНСТРУКЦІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ

Перед застосуванням лікарського засобу уважно прочитайте інструкцію.

<table>
<tr><td colspan="3">1. ПІДГОТОВКА ПАЦІЄНТА ПЕРЕД ПРИГОТУВАННЯМ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ</td></tr>
<tr><td colspan="3">Оскільки лікарський засіб слід ввести негайно після відновлення, спочатку необхідно продезінфікувати шкіру пацієнта в місці ін’єкції.
Місце введення:
• для ЖІНОК та ДІТЕЙ – сідниця (внутрішньом’язове введення).
• ТІЛЬКИ ДЛЯ ЧОЛОВІКІВ – сідниця (внутрішньом’язове введення) або ділянка живота чи стегна (підшкірне введення).</td></tr>
<tr><td colspan="3">2. ПІДГОТОВКА ДО ІН’ЄКЦІЇ</td></tr>
<tr><td colspan="3">В упаковці міститься три голки, застосовують ЛИШЕ ДВІ з них:
Голка 1: довгу голку (довжиною 38 мм), не оснащену системою захисту, у всіх випадках застосовують для відновлення лікарського засобу
Голка 2: довгу голку (довжиною 38 мм), оснащену системою захисту, застосовують для внутрішньом’язової ін’єкції (ЧОЛОВІКАМ, ЖІНКАМ, ДІТЯМ).
Голка 3: коротку голку (довжиною 25 мм), оснащену системою захисту, застосовують для підшкірної ін’єкції (ТІЛЬКИ ЧОЛОВІКАМ).</td></tr>
<tr><td>Голка 1 – 38 мм, 20G</td><td>Голка 2 – 38 мм, 20G</td><td>Голка 3 – 25 мм, 20G</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Наявність бульбашок на поверхні ліофілізату є нормою</td></tr>
<tr><td colspan="2">2а
• Візьміть ампулу з розчинником. Легенько постукайте по ампулі, щоб у її кінчику не залишилося розчину.
• Приєднайте голку 1 (не оснащену системою захисту) до шприца. Захисний ковпачок поки що не знімайте.
• Відкрийте ампулу, зламавши її у місці, де нанесено позначку.
• Зніміть захисний ковпачок з голки 1. Введіть голку в ампулу та наберіть у шприц вміст ампули повністю. Відкладіть шприц з розчинником.</td><td></td></tr>
</table>

2б • Візьміть флакон з порошком. Постукайте по флакону, щоб на стінках не залишилося порошку. • Зніміть з флакона пластмасову кришку. • Візьміть шприц з розчинником та, тримаючи його у вертикальному положенні, введіть голку у флакон крізь гумову пробку. **Повільно** введіть розчинник таким чином, щоб ним максимально обмити всю внутрішню поверхню верхньої частини флакона.	

2в

Витягніть голку 1 таким чином, щоб вона знаходилася вище поверхні рідини, та легенько струшуйте флакон у горизонтальному напрямку до отримання суспензії.

• Переконайтеся, що тривалість перемішування була достатньою, щоб отримати гомогенну суспензію, молочного кольору.

• Важливо: переконайтеся, що у флаконі не залишилося несуспендованого порошку (якщо залишися згустки порошку, продовжуйте струшувати флакон до їх зникнення).

2г

• Отримавши гомогенну суспензію, занурте у неї голку та, не перевертаючи флакон, втягніть суспензію в повному об’ємі. Невелику кількість суспензії, яка залишиться у флаконі, слід викинути. Для компенсації цієї кількості передбачено наповнення флакона з певним надлишком.

• Приєднуючи голку до шприца, тримайте її за кольорову канюлю. Від’єднайте від шприца голку 1, яку було застосовано для відновлення. Приєднайте до шприца необхідну голку:

- Для внутрішньом’язової ін’єкції – голка 2 (довга голка, оснащена системою безпеки) або
- Для підшкірної ін’єкції тільки чоловікам – голка 3 (коротка голка, оснащена системою безпеки).

• Відігніть кожух з голки в бік шприца та залиште його у такому положенні.

• Зніміть захисний ковпачок з голки.

• Видаліть зі шприца повітря та негайно виконайте ін’єкцію.

3. ІН’ЄКЦІЯ

• ЖІНКАМ, ДІТЯМ

- голкою 2 (довга голка) внутрішньом’язова ін’єкція у сідничний м’яз.

Чоловікам, жінкам, дітям (внутрішньом’язово)

• ЧОЛОВІКАМ

- голкою 2 (довга голка) внутрішньом’язова ін’єкція у сідничний м’яз або
- голкою 3 (коротка голка) підшкірна ін’єкція у стінку живота або бокову поверхню стегна. Візьміть у складку шкіру живота або стегна, підніміть підшкірну тканину та введіть голку під кутом 30 – 45 градусів

Тільки чоловікам (підшкірно)

4. ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ

· Активація системи безпеки однією рукою
Примітка: палець має весь час перебувати за кожухом
§ Спосіб А: натисніть на кожух пальцем
або
§ Спосіб Б: притисніть кожух до плоскої поверхні
В обох випадках натискайте чітким швидким рухом, доки не почуєте виразне клацання при закритті голки щитком. Візуально переконайтеся, що голка повністю закрита.

· Викиньте голки у спеціальний контейнер для гострих предметів.

Спосіб А
Кожух

або
Спосіб Б
Сильно натиснути

Заблоковано



Діти.

Лікарський засіб застосовують для лікування передчасного статевого дозрівання центрального ґенезу у дітей (у дівчаток віком до 8 років та у хлопчиків віком до 10 років).

Передозування.

У разі передозування призначають симптоматичне лікування.

Побічні реакції.

Загальна переносимість у чоловіків (див. розділ «Особливості застосування»)

У зв’язку з тим, що пацієнти з місцевопоширеним чи метастатичним гормонзалежним раком передміхурової залози зазвичай є особами літнього віку та мають інші захворювання, що часто зустрічаються у пацієнтів цієї вікової групи, у більш ніж 90 % хворих, які брали участь у клінічних дослідженнях, спостерігалися небажані явища та часто було складно дати оцінку причинно-наслідковому зв’язку. Згідно з даними лікування іншими агоністами ГнРГ або після хірургічної кастрації, побічні реакції, що спостерігаються найчастіше та пов’язані з терапією трипторелін, виникли внаслідок очікуваної фармакологічної дії. Ці ефекти включали гарячі припливи та зниження лібідо. За винятком імуноалергічних реакцій (рідко) та реакцій в місці ін’єкції (< 5%), усі побічні явища відомі як такі, що пов’язані зі змінами рівнів тестостерону.

Повідомлялось про нижчезазначені побічні реакції, що розцінювались як щонайменше вірогідно пов’язані з терапією трипторелін. Виникнення більшості з цих явищ пов’язують з біохімічною або хірургічною кастрацією.

Частота виникнення небажаних реакцій класифікується таким чином: дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); рідко (≥1/10000, <1/1000). Частоту небажаних реакцій, що були зафіксовані у післяреєстраційний період, неможна визначити, тому вони подаються як «частота невідома».

Клас системи органів	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Частота невідома
Інфекційні та паразитарні захворювання				Назофарингіт	
З боку кровоносної та лімфатичної системи		Анемія	Тромбоцитоз		
З боку імунної системи		Гіперчутливість		Анафілактична реакція	Анафілактич-ний шок
З боку обміну речовин і розладів харчування			Анорексія, цукровий діабет, подагра, гіперліпідемія, підвищений апетит		
З боку психіки	Зниження лібідо	Депресія*, втрата лібідо, зміни настрою*	Безсоння, дратівливість	Сплутаність свідомості, зниження активності, стан ейфорії	Тривожність
З боку нервової системи	Парестезія нижніх кінцівок	Запаморочення, головний біль	Парестезія	Порушення пам’яті	
З боку органів зору			Погіршення зору	Порушення чутливості очей, порушення зору	
З боку ендокринної системи					Апоплексія гіпофіза**
З боку органів слуху та рівноваги			Шум у вухах, вертиго		
З боку серця			Відчуття серцебиття		Подовження інтервалу QT (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій»)
З боку судин	Гарячі припливи	Артеріальна гіпертензія		Артеріальна гіпотензія	
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння			Диспное, носова кровотеча	Ортопное	
З боку шлунково-кишкового тракту		Сухість у роті, нудота	Біль у животі, запор, діарея, блювання	Здуття живота, дисгевзія, метеоризм	
З боку шкіри та підшкірних тканин	Гіпергідроз		Акне, алопеція, еритема, свербіж, висипи, кропив’янка	Пухирі, пурпура	Ангіоневротич-ний набряк
З боку скелетно-м’язової та сполучної тканини	Біль у спині	Скелетно-м’язовий біль, біль у кінцівках	Артралгія, біль в кістках, м’язові судоми, м’язова слабкість, міалгія	Скутість у суглобах, набряк суглобів, кістково-м’язова скутість, остеоартрит	
З боку нирок і сечовивідних шляхів			Ніктурія, затримка сечовипускан-ня		Нетримання сечі
З боку репродуктив-них органів і молочних залоз	Еректильна дисфункція (включаючи розлад еякуляції, порушення еякуляції)	Тазовий біль	Гінекомастія, біль у грудях, атрофія яєчок, біль у яєчках		
Загальні розлади і порушення у місці введення	Астенія	Реакції в місці ін’єкції (включаючи еритему, запалення та біль), набряк	Млявість, периферичний набряк, біль, озноб, сонливість	Біль у грудях, дистазія, грипоподібне захворювання, лихоманка	Відчуття нездужання

Клас системи органів	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Частота невідома
Лабораторні та інструмента-льні дані		Збільшення маси тіла	Підвищення аланінаміно-трансферази, підвищення аспартатаміно-трансферази, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення артеріального тиску, підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня гамма-глутаміл-трансферази, зниження маси тіла	Підвищення активності лужної фосфатази в крові	

* Ця частота ґрунтується на частоті класових ефектів, спільній для всіх агоністів ГнРГ.

** Повідомлялося про апоплексію гіпофіза після початкового введення лікарського засобу пацієнтам з аденомою гіпофіза.

Трипторелін спричиняє тимчасове підвищення рівня тестостерону, що циркулює в крові, протягом першого тижня після введення першої ін’єкції лікарського засобу в лікарській формі уповільненого вивільнення. Під час початкового підвищення рівня тестостерону, що циркулює в крові, у деяких пацієнтів (≤ 5%) можливе посилення симптомів наявного раку передміхурової залози («спалах»), що, як правило, виражається в симптомах з боку сечових шляхів (< 2%) та болях при метастатичному ураженні (5 %), які лікуються симптоматично. Симптоми мають тимчасовий характер і зазвичай зникають через 1 – 2 тижні.

Були зафіксовані поодинокі випадки загострення симптомів захворювання, обструкції уретри або спінальної компресії внаслідок метастазу. Тому пацієнти з метастатичним ураженням хребта та/або обструкцією верхніх або нижніх сечових шляхів мають перебувати під пильним наглядом протягом перших декількох тижнів терапії (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування агоністів ГнРГ при лікуванні раку передміхурової залози підвищує ризик втрати кісткової маси та може призвести до остеопорозу, а також підвищує ризик перелому кісток.

Було зафіксовано підвищення рівня лімфоцитів у пацієнтів, які проходили лікування аналогами ГнРГ. Такий вторинний лімфоцитоз, очевидно, пов’язаний з кастрацією, що була спричинена ГнРГ, та свідчить про залучення гонадних гормонів в інволюції тимуса.

У пацієнтів, які отримують тривалу терапію аналогом ГнРГ разом з радіотерапією, може спостерігатися більша кількість побічних ефектів, особливо з боку шлунково-кишкового тракту, які пов’язані з застосуванням радіотерапії.

Загальна переносимість у жінок (див. розділ «Особливості застосування»)

Як наслідок зниження рівня естрогенів найбільш поширеними побічними ефектами (які очікуються у понад 10 % жінок) були головний біль, зниження лібідо, порушення сну, зміни настрою, диспареунія, дисменорея, генітальна кровотеча, синдром гіперстимуляції яєчників, гіпертрофія яєчників, тазовий біль, біль у животі, вульвовагінальна сухість, гіпергідроз, гарячі припливи й астенія.

Побічні реакції, наведені нижче, були зафіксовані та вважаються принаймні можливим наслідком терапії трипторелін. Відомо, що більша частина з них пов’язана з біохімічною або

хірургічною кастрацією. Частота виникнення небажаних реакцій класифікується таким чином: дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10). Частоту небажаних реакцій, що були зафіксовані у післяреєстраційний період, неможна визначити, тому вони подаються як «частота невідома».

Клас системи органів	**Дуже часто**	**Часто**	**Нечасто**	**Частота невідома**
З боку імунної системи		Гіперчутливість		Анафілактичний шок
З боку обміну речовин і розладів харчування			Зниження апетиту, затримка рідини	
З боку психіки	Розлади сну (включаючи безсоння), зміни настрою, зниження лібідо	Депресія*, знервованість	Афективна лабільність, тривожність, депресія**, дезорієнтація	Сплутаність свідомості
З боку нервової системи	Головний біль	Запаморочення	Дисгевзія, гіпестезія, замління, розлади пам’яті, порушення уваги, парестезія, тремор	
З боку органів зору			Сухість очей, погіршення зору	Порушення зору
З боку ендокринної системи				Апоплексія гіпофіза***
З боку органів слуху та рівноваги			Вертиго	
З боку серця			Відчуття серцебиття	
З боку судин	Гарячі припливи			Артеріальна гіпертензія
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння			Диспное, носова кровотеча	
З боку шлунково-кишкового тракту		Нудота, біль у животі, дискомфорт у животі	Здуття живота, сухість у роті, метеоризм, виразковий стоматит, блювання	Діарея
З боку шкіри та підшкірних тканин	Акне, гіпергідроз, себорея		Алопеція, сухість шкіри, гірсутизм, оніхолізис, свербіж, висип	Ангіоневро-тичний набряк, кропив’янка
З боку скелетно-м’язової та сполучної тканини		Артралгія, м’язові спазми, біль у кінцівках	Біль у спині, міалгія	М’язова слабкість
З боку репродуктивних органів і молочних залоз	Патології молочних залоз, диспареунія, генітальна кровотеча (включаючи вагінальну кровотечу, кровотечу відміни), синдром гіперстимуляції яєчників, гіпертрофія яєчників, тазовий біль, вульвовагінальна сухість	Біль у грудях	Кровотеча при статевому акті, цистоцеле, порушення менструального циклу (включаючи дисменорею, метрорагію та менорагію), кіста яєчника, виділення з піхви	Аменорея
Загальні розлади і порушення у місці введення	Астенія	Реакції в місці ін’єкції (включаючи біль, набряк, еритему та запалення), периферичний набряк		Лихоманка, відчуття нездужання

Клас системи органів	Дуже часто	Часто	Нечасто	Частота невідома
Лаборатор-ні та інструментальні дані		Збільшення маси тіла	Зменшення маси тіла	Підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення артеріального тиску

* *Довготривале застосування:* Ця частота ґрунтується на частоті класових ефектів, спільній для всіх агоністів ГнРГ.

** *Короткотривале застосування:* Ця частота ґрунтується на частоті класових ефектів, спільній для всіх агоністів ГнРГ.

*** Повідомлялося про апоплексію гіпофіза після початкового введення лікарського засобу пацієнтам з аденомою гіпофіза.

На початку лікування, під час тимчасового підвищення рівня естрадіолу в крові, дуже часто (≥ 10%) можуть загострюватися симптоми, характерні для ендометріозу, зокрема тазовий біль, дисменорея. Такі симптоми мають тимчасовий характер і зазвичай минають через 1 – 2 тижні.

Протягом одного місяця після проведення першої ін’єкції можливе виникнення генітальної кровотечі, включаючи метрорагію та менорагію.

Тривале застосування аналогів ГнРГ може призвести до втрати кісткової маси та є фактором ризику потенційного захворювання на остеопороз.

Загальна переносимість у дітей (див. розділ «Особливості застосування»)

Частота виникнення небажаних реакцій класифікується таким чином: дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100). Частоту небажаних реакцій, що були зафіксовані у післяреєстраційний період, неможна визначити, тому вони подаються як «частота невідома».

Протягом місяця після проведення першої ін’єкції можлива вагінальна кровотеча.

Клас системи органів	Дуже часто	Часто	Нечасто	Частота невідома
З боку імунної системи		Гіперчутливість		Анафілактичний шок
З боку обміну речовин і розладів харчування			Ожиріння	
З боку психіки			Мінливий настрій	Афективна лабільність, депресія, знервованість

Клас системи органів	Дуже часто	Часто	Нечасто	Частота невідома
З боку нервової системи		Головний біль		Ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія (*pseudotumor cerebri)* (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку органів зору			Погіршення зору	Порушення зору
З боку судин		Гарячі припливи		Артеріальна гіпертензія
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння			Носова кровотеча	
З боку шлунково-кишкового тракту		Біль у животі	Блювання, закріп, нудота	
З боку шкіри і підшкірних тканин		Акне	Свербіж, висип, кропив'янка	Ангіоневротичний набряк
З боку скелетно-м’язової і сполучної тканини			Біль у шиї	Міалгія
З боку репродуктивних органів і молочних залоз	Вагінальна кровотеча (у т.ч. вагінальний крововилив), кровотеча відміни, крововилив у матці, вагінальні виділення, вагінальна кровотеча, зокрема у формі плям		Біль у грудях	
Загальні розлади і порушення у місці введення		Реакції у місці ін’єкції (у т.ч. біль у місці ін’єкції, подразнення місця ін’єкції та запалення в місці ін’єкції)	Нездужання	
Лабораторні та інструментальні дані		Підвищена маса тіла		Підвищений рівень пролактину в крові, підвищений артеріальний тиск

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про можливі побічні реакції після реєстрації лікарського засобу дуже важливі. Вони дають змогу контролювати співвідношення користі/ризику лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Вводити лікарський засіб одразу після його відновлення.

Упаковка.

1 флакон з порошком у комплекті з розчинником по 2 мл (маніт (Е 421), вода для ін’єкцій) в ампулі, 1 шприцом для одноразового використання та трьома голками (у блістерній упаковці) в коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ІПСЕН ФАРМА БІОТЕК/ IPSEN PHARMA BIOTECH.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Парк д’актівіте дю Плато де Сінь департаментська дорога № 402, 83870 СІНЬ, Франція/

Parc d’activites du Plateau de Signes chemin departemental № 402, 83870 SIGNES, France.

Заявник.

ІПСЕН ФАРМА.

Місцезнаходження заявника.

70, вул. Балард 75015 Париж,Франція