

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДИФЕРЕЛІН®
(DIPHERELINE®)

Склад:

діюча речовина: трипторелін;

1 флакон містить триптореліну ацетату еквівалентно триптореліну 0,1 мг;

допоміжна речовина: маніт (Е 421);

склад розчинника: 1 ампула (9 мг/1 мл) містить натрію хлорид, воду для ін'єкцій.

Лікарська форма. Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок – практично білий, крихкий порошок у вигляді шматочків; розчинник – безбарвний прозорий розчин, практично вільний від видимих часток.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються для гормональної терапії. Аналоги гонадотропін-рилізінг-гормону.

Код АТХ L02A E04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Трипторелін є синтетичним декапептидним аналогом природного гонадотропін-рилізінг-гормону (GnRH – гормону, що вивільняє гонадорелін). Дослідження, проведені з участю добровольців і на тваринах, показали, що після початкової стимуляції тривалий прийом триптореліну перешкоджає секреції гонадотропіну із подальшим пригніченням тестикулярної та оваріальної функцій. Подальші дослідження на тваринах показали інший механізм дії: прямий вплив на гонади внаслідок зменшення чутливості периферичних рецепторів до GnRH. Тривале лікування триптореліном пригнічує секрецію гонадотропінів (FSH (фолікулостимулюючого гормону) і LH (лютеїнізуючого гормону)). Таким чином, лікування забезпечує пригнічення інтеркурентного ендогенного піка гормону LH, тим самим сприяє підвищенню якості фолікулогенезу та прискоренню відновлення фолікулів.

Фармакокінетика.

Резорбція Дифереліну® 0,1 мг після проведення підшкірної ін'єкції відбувається швидко ($t_{\max}=0,63\pm0,26$ години), з максимальною концентрацією лікарського засобу у плазмі крові ($C_{\max}=1,85\pm0,23$ нг/мл). Елімінація при періоді напіввиведення $7,6\pm1,6$ години відбувається через 3–4 години, протягом яких триває фаза розподілу. Загальний кліренс плазми – 161 ± 28 мл/хв. Об'єм розподілу – 1562 ± 158 мл/кг.

Клінічні характеристики.

Показання.

Жіноче безпліддя.

Додаткове лікування у комбінації з гонадотропінами (менопаузальний гонадотропін людини (hMG), фолікулостимулюючий гормон (FSH), хоріонічний гонадотропін (hCG)) для стимуляції овуляції з метою запліднення *in vitro* і трансплантації ембріона (I.V.F.E.T).

Протипоказання.

Гіперчутливість до гонадотропін-релізінг-гормону (GnRH), його аналогів або до будь-якої з допоміжних речовин.

Період вагітності та годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При застосуванні триптореліну з лікарськими засобами, які впливають на секрецію гіпофізарних гонадотропних гормонів, необхідно дотримуватися застережних заходів, а також рекомендується ретельний контроль рівня гормонів.

Оскільки андроген-деприваційна терапія може подовжувати інтервал QT, одночасне застосування Дифереліну® 0,1 мг з лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT або здатні викликати шлуночкову тахікардію типу «пірует», такими як антиаритмічні засоби класу ІА (хінідин, дизопірамід тощо) або класу ІІІ (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід тощо), а також метадон, моксифлоксацин, антипсихотичні засоби, потребує ретельного оцінювання (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Застосування агоністів GnRH може призвести до зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Особливу увагу слід приділяти пацієнтам із додатковими чинниками ризику захворювання на остеопороз (такими як зловживання алкоголем, паління, тривале застосування лікарських засобів, які спричиняють зниження мінеральної щільності кісткової тканини, наприклад протисудомними лікарськими засобами або кортикостероїдами, спадкова схильність до захворювання на остеопороз, недостатнє харчування).

У рідкісних випадках лікування агоністами GnRH може виявити раніше невідому гонадотропну аденому гіпофіза. У таких пацієнтів може проявлятися гіпофізарна апоплексія з раптовими головними болями, блюванням, порушеннями зору та офтальмоплегією.

Існує підвищений ризик розвитку депресії (яка може бути тяжкою) у пацієнтів, які проходять лікування агоністами GnRH, зокрема триптореліном. З огляду на це пацієнтів слід відповідно проінформувати та призначити належне лікування у разі появи симптомів. Пацієнти у стані депресії потребують ретельного нагляду протягом лікування.

Диферелін® 0,1 мг містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) у кожній дозі, тобто це засіб фактично безнатрієвий.

Жіноче безпліддя

Перед призначенням Дифереліну® 0,1 мг потрібно переконатися, що пацієнтка не вагітна.

При використанні агоністів GnRH 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 переломів кісток у 2-3 рази.

За наявними даними, у більшості жінок зниження кісткової щільності припиняється після завершення терапії.

Наразі немає точної інформації щодо пацієнток з виявленим остеопорозом або факторами ризику розвитку остеопорозу (такими як зловживання алкоголем, паління, тривале лікування засобами, які спричиняють зниження мінеральної щільності кісткової тканини, наприклад протисудомними препаратами або кортикостероїдами, спадкова схильність до захворювання на остеопороз, недостатнє харчування, наприклад нервово-психічна анорексія). Оскільки зниження мінералізації кісток може бути згубним для таких пацієнток, рішення про призначення триптореліну слід приймати індивідуально. Терапію можна розпочинати, лише якщо позитивний ефект перевищує ризик за ретельною оцінкою. Необхідно вжити додаткових заходів для протидії зниженню мінеральної щільності кісткової тканини.

Відновлення фолікулів може значно зрости внаслідок введення триптореліну разом з гонадотропними гормонами схильним до цього пацієнткам і особливо пацієнткам із синдромом полікістозу яєчників. Як і у разі застосування інших аналогів GnRH, було зафіксовано виникнення синдрому гіперстимуляції яєчників, пов'язаного з застосуванням триптореліну разом з гонадотропними гормонами.

Реакція яєчників на застосування триптореліну разом з гонадотропними гормонами може відрізнятися у різних пацієнток, які приймають однакову дозу, та в деяких випадках у однієї пацієнтки під час різних циклів.

При індукованій овуляції необхідний пильний медичний нагляд з точним дотриманням регулярного біологічного та клінічного контролю: експрес-тести на рівень естрогенів у плазмі крові та УЗД (див. розділ «Побічні реакції»).

При надмірній реакції яєчників рекомендовано перервати цикл стимуляції шляхом припинення введення гонадотропних гормонів.

У пацієнток з нирковою та печінковою недостатністю кінцевий період напіввиведення в середньому становить 7-8 годин, тоді як у здорових жінок – 3-5 годин. Це слід брати до уваги,

оскільки триптореліну не повинно бути в крові на момент пересадки ембріона.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Перед призначенням Дифереліну® 0,1 мг необхідно виключити ймовірність вагітності. Не слід застосовувати лікарський засіб у період вагітності, оскільки супутній прийом агоністів GnRH пов'язаний з теоретичним ризиком викидня або розвитку вад у плода. Перед початком лікування жінок репродуктивного віку необхідно провести ретельний аналіз для виключення ймовірності вагітності. Під час проходження курсу лікування потрібно застосовувати негормональні методи контрацепції до відновлення менструацій.

При такому застосуванні Дифереліну® 0,1 мг не існує клінічних даних про зв'язок між його застосуванням та будь-якими подальшими порушеннями розвитку ооцитів, перебігу або результату вагітності.

Однак необхідні подальші спостереження для визначення наслідків застосування лікарського засобу у період вагітності.

Годування груддю.

Не слід застосовувати лікарський засіб у період годування груддю.

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

Досліджень щодо впливу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами не проводили. Проте здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами може бути ускладнена через запаморочення, сонливість і розлади зору, що можуть бути небажаними реакціями лікування або результатом супутнього захворювання.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати у комбінації з гонадотропінами.

Підшкірна ін'єкція 1 раз на день, починаючи з 2-го дня менструального циклу (одночасно з початком стимуляції яєчників), до дня, що передує запланованій індукції овуляції, тобто середній період застосування становить 10-12 днів на кожний цикл лікування.

Діти.

За даним показанням лікарський засіб не застосовувати дітям.

Передозування.

Про небажані реакції внаслідок передозування не повідомлялося.

Побічні реакції.

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, припливи й астенія.

Частота побічних реакцій класифікується таким чином: дуже поширені ($\geq 1/10$); поширені ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$); менш поширені ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$); непоширені ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$). Частота побічних реакцій, про які повідомлялося у період післяреєстраційного застосування, не може бути визначена, тому класифікується як «частота невідома».

Класи систем органів	Дуже поширені	Поширені	Менш поширені	Частота невідома
З боку імунної системи		Гіперчутливість		Анафілактичний шок
Розлади з боку обміну речовин і 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, непритомність, розлади пам'яті, порушення уваги, парестезія, тремор	
З боку органів зору			Сухість очей, погіршення зору	Порушення зору
Ендокринні порушення				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	

Класи систем органів	Дуже поширені	Поширені	Менш поширені	Частота невідома
З боку шлунково-кишкового тракту		Нудота, біль у животі, дискомфорт у животі	Здуття живота, діарея, сухість у роті, метеоризм, виразковий стоматит, блювання	
З боку шкіри та підшкірних тканин	Акне, гіпергідроз, себорея		Алопеція, сухість шкіри, гірсутизм, оніхолізіс, свербіж, висип	Ангіоневротичний 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
Лабораторні та інструментальні дані		Збільшення маси тіла	Зменшення маси тіла	Підвищення рівня лужної фосфатази крові, підвищення артеріального тиску

*Довготривале застосування: ця частота ґрунтується на спільній для всіх агоністів GnRH частоті побічних реакцій.

**Короткотривале застосування: ця частота ґрунтується на спільній для всіх агоністів GnRH частоті побічних реакцій.

*** Повідомлення після початку лікування аденоми гіпофіза

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

При лікуванні безпліддя з використанням гонадотропних гормонів можливе виникнення синдрому гіперстимуляції яєчників. Можуть спостерігатися гіпертрофія яєчників, диспное, тазові болі та/або болі в животі.

Тривале застосування аналогів GnRH може призвести до втрати кісткової маси та є фактором ризику розвитку остеопорозу.

-

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Це забезпечує постійний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності. 2 роки.

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

Несумісність.

Змішування порошку з розчинником слід виконувати безпосередньо перед ін'єкцією. Слід використовувати тільки той розчинник, що міститься в упаковці.

Упаковка. По 7 флаконів з порошком та 7 ампул з 1 мл розчинника у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ІПСЕН ФАРМА БІОТЕК

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Заявник.

ІПСЕН ФАРМА

Місцезнаходження заявника.

65, набережна Жорж Горс-92100 Булонь Біянкур, Франція