

Состав

действующее вещество: трипторелин;

1 флакон содержит трипторелина ацетат, соответствует 3,75 мг трипторелина;

вспомогательные вещества: D, L лактид когликолид полимер, манит (Е 421), натрия кармеллоза, полисорбат 80

состав растворителя 1 ампула содержит манит (Е 421), воду для инъекций.

Лекарственная форма

Порошок и растворитель для суспензии для инъекций пролонгированного высвобождения.

Основные физико-химические свойства: содержимое флакона-почти белый лиофилизированный порошок. Общий вид восстановленной суспензии-гомогенная молокообразного суспензия.

Фармакотерапевтическая группа

Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона. Код АТХ L02A E04.

Фармакодинамика

Трипторелин является синтетическим декапептидным аналогом гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Исследования на людях и на животных, показали, что после начальной стимуляции длительный прием трипторелина препятствует секреции гонадотропина с последующим угнетением тестикулярной и овариальной функций.

Дальнейшие исследования на животных показали другой механизм действия-прямое влияние на гонады вследствие уменьшения чувствительности периферических рецепторов к ГнРГ.

Рак предстательной железы

Введение суточной дозы трипторелина может сначала повысить уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови и впоследствии привести к повышению первичного уровня тестостерона («вспышка»). Продолжение терапии снижает уровень ЛГ и ФСГ до концентраций, вызывающих снижение уровней стероидов к показателям, которые наблюдаются

после кастрации, в течение 2-3 недель после инъекции и в течение всего периода применения лекарственного средства.

Терапия может усиливать функциональные и объективные симптомы.

В нескольких рандомизированных длительных клинических испытаниях с участием пациентов с местно раком предстательной железы доказано преимущество андроген-депривационной терапии (АДТ) в сочетании с радиотерапией (РТ) по сравнению только с РТ (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico et al., JAMA, 2008).

В рандомизированном исследовании фазы III (EORTC 22961) с участием 970 пациентов с местно раком предстательной железы (преимущественно T2c-T4 и несколько пациентов с раком T1c-T2b с патологическим регионарным нодальным поражением) изучали, лучевая терапия на фоне кратковременной антиандрогенной терапии (6 месяцев, $n = 483$), не является хуже радиотерапию на фоне длительной антиандрогенной терапии (3 года, $n = 487$). Как агонисты ГнРГ применяли трипторелин (62,2%) или другие агонисты ГнРГ. В исследовании не проводили стратификации по типу агониста.

Общая смертность в течение 5 лет составила 19,0% и 15,2% соответственно в группах кратковременного гормонального лечения и длительного гормонального лечения с относительным риском, равный 1,42 (ДИ 95,71% = 1,79, или 95,71% ДИ = [1,09; 1,85], $p = 0,65$ -для оценки неменьшей эффективности и $p = 0,0082$ - для оценки различий между группами по показателям исследования по полученным результатам). Смертность, связанная с раком предстательной железы в течение 5 лет составила 4,78% и 3,2% соответственно в группах кратковременного гормонального лечения и длительного гормонального лечения с относительным риском, равный 1,71 (ДИ 95% [1,14 до 2,57], $p = 0,002$). Общее качество жизни, которую оценивали с помощью опросника QLQ-C30, существенно не отличалась в двух группах ($P = 0,37$).

Анализ полученных результатов в подгруппе трипторелина также показал преимущество длительного лечения по сравнению с краткосрочным лечением по показателю общей смертности (относительный риск-1,28; ДИ 95,71% = [0,89; 1,84], $p = 0,38$ и $p = 0,08$ соответственно при исследовании неменьшей эффективности по полученным результатам и для разницы между группами лечения).

Доказательная база для применения этого лекарственного средства при лечении высокорискованному локализованного рака предстательной железы опирается на опубликованные данные исследований радиотерапии в сочетании с терапией аналогами ГнРГ. Были проанализированы клинические данные пяти

исследований (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10 и D'Amico et al., JAMA, 2008). Все они продемонстрировали превосходство комбинирования терапии аналогом ГнРГ и радиотерапии. Опубликованные данные исследований не позволяют провести четкую дифференциацию соответствующих популяций по показаниям-местно рак предстательной железы и высокорискованных локализован рак предстательной железы.

У пациентов с метастатическим кастрационная-резистентным раком предстательной железы клинические исследования продемонстрировали пользу от добавления абиратерон ацетата как ингибитора биосинтеза андрогенов или энзалутамиду как ингибитора функции рецепторов андрогенов к аналогам ГнРГ, например трипторелина.

Преждевременное половое созревание

Угнетение гонадотропной гиперфункции гипофиза у обоих полов выражается угнетением секреции эстрадиола и тестостерона, снижением максимального значения ЛГ и улучшением показателей «рост-возраст» и костного возраста.

Начальная гонадная стимуляция может вызвать небольшое кровотечение, при которой необходимо применение медроксипрогестерона или ципротерона ацетата.

Эндомиомы

Длительное лечение трипторелина подавляет секрецию эстрадиола и таким образом обеспечивает «покой» эктопического эндометрия.

Женское бесплодие

Длительная терапия трипторелина подавляет секрецию гонадотропинов (ФСГ и ЛГ). Таким образом, терапия обеспечивает подавление интеркуррентного эндогенного пика гормона ЛГ, делая повышения качества фолликулогенеза и ускорения восстановления фолликулов.

Фибромиомы матки

Проведенные исследования показали устойчивое и выраженное уменьшение в объеме фибромиом матки в определенных случаях. Это уменьшение достигает наивысшего показателя на третий месяц лечения.

Терапия трипторелина у большинства пациентов вызывает аменорею после первого месяца терапии дает возможность скорректировать возможную анемию, которая возникает в результате меноррагии и / или метроррагии.

Рак молочной железы

Клинические исследования, проведенные с участием женщин в пременопаузе с гормончутливым раком молочной железы на ранней стадии, предусматривали применение трипторелина с целью подавления секреции эстрадиола в яичниках, где в основном производятся эстрогены. По результатам исследований, проведенных с участием здоровых женщин и женщин с эндометриозом, эффект трипторелина достигается через 3-4 недели после применения.

В двух исследованиях фазы III (SOFT и TEXT) изучали 5-летнюю преимущество терапии, направленной на подавление функции яичников (OFS), в сочетании с тамоксифеном (Т) или ингибитором ароматазы (экземестаном, Е) у женщин в пременопаузе с гормончутливым раком молочной железы ранней стадии.

Трипторелин был основным средством лечения для достижения OFS (91,0% рандомизированных пациенток в исследовании SOFT и 100% -ную исследованием TEXT). Остальным 9% женщин в исследовании SOFT провели двустороннюю овариэктомию или двустороннее облучения яичников.

Результаты исследования SOFT

Дизайн исследования SOFT имел целью получить ответы на вопросы о дополнительную ценность угнетение функции яичников при терапии тамоксифеном как адъювантной терапии женщин в пременопаузе с гормончутливым раком молочной железы ранней стадии.

Всего было проанализировано данные 3047 женщин (1015 женщин в группе Т + OFS, 1018 женщин в группе монотерапии Т и 1014 женщин в группе Е + OFS).

При медиане периода последующего наблюдения, которая составляла 67 месяцев (5,6 года) лечение режимом Т + OFS несущественно уменьшило риск безрецидивного выживания (DFS) по сравнению с монотерапией Т (HR = 0,83; ДИ 95%, 0,66-1,04; $p = 0,10$). Расчетный 5-летний показатель DFS составил 86,6% (ДИ 95%, 84,2-88,7%) у женщин в группе Т + OFS сравнению с 84,7% (ДИ 95%, 82,2-86,9 %) у женщин в группе монотерапии Т.

Однако после корректировки на заданные ковариаты в многофакторной модели Кокса женщины, рандомизированные в группу Т + OFS, имели значительно меньший риск события DFS по сравнению с женщинами, которые получали монотерапию Т. Уменьшение составило 22% (HR = 0,78; ДИ 95%, 0,62-0,98; $p = 0,03$).

Женщины, которым назначили лечение режимом Т + OFS, имели незначительно уменьшен риск события рака молочной железы по сравнению с женщинами,

которые получали монотерапию Т (HR = 0,81; ДИ 95%, 0,63-1,03; p = 0,09). Расчетный 5-летний интервал без признаков рака молочной железы (BCFI) составил 88,4% (ДИ 95%, 86,1% -90,3%) у женщин, получавших лечение режимом Т + OFS, по сравнению с 86,4% (ДИ 95%, 84,0% -88,5%) у женщин, получавших монотерапию Т.

Однако после корректировки на заданные ковариаты в многофакторной модели Кокса женщины, рандомизированные в группу Т + OFS, имели значительно уменьшен риск события BCFI сравнению с женщинами в группе монотерапии Т. Уменьшение риска составило 25% (HR = 0,75; ДИ 95%, 0,59-0,96; p = 0,02).

Абсолютное преимущество было выше у женщин, получавших адъювантной химиотерапии. Показатель 5-летнего DFS у женщин, проходивших адъювантной химиотерапии, составил 80,7% в группе Т + OFS и 77,1% в группе монотерапии Т (HR = 0,82; ДИ 95%, 0,64-1,07), при этом абсолютное преимущество составляло 3,6% для режима Т + OFS.

В частности, польза от добавления OFS в схему лечения была очевидной с 5-летним показателем DFS по результатам анализа post hoc в подгруппе женщин в возрасте до 40 лет (HR = 0,74; ДИ 95%, 0,53, 1,03) с абсолютным преимуществом на уровне 4,4% для режима Т + OFS сравнению с режимом монотерапии Т.

В исследовании SOFT у пациенток, которым назначили режим E + OFS, статистически достоверно уменьшался риск события DFS по сравнению с пациентками группы монотерапии Т (HR = 0,68, ДИ 95%, 0,53-0,86). Расчетный 5-летний показатель DFS составил 89,0% (ДИ 95%, 86,8-90,9%) у пациенток группы E + OFS сравнению с 84,7% (ДИ 95%, 82,2-86,9%) у пациенток группы монотерапии Т.

У пациенток, которым суждено режим E + OFS, наблюдали статистически достоверно уменьшен риск развития рака молочной железы по сравнению с пациентками группы монотерапии Т (HR = 0,64; ДИ 95%, 0,49-0,83). Расчетный 5-летний показатель BCFI составил 90,9% (ДИ 95%, 88,9-92,6%) у пациенток группы E + OFS сравнению с 86,4% (ДИ 95%, 84,0-88,5%) у пациенток, которым назначили монотерапии Т.

У пациенток, которым суждено режим E + OFS, отмечали статистически достоверно уменьшен риск удаленного рецидива по сравнению с пациентками группы монотерапии Т (HR = 0,71; ДИ 95%, 0,52-0,96). Расчетный 5-летний интервал без отдаленных рецидивов (DRFI) составил 93,0% (ДИ 95%, 91,2-94,5%) у субъектов, которым назначали режим E + OFS, по сравнению с 90,7% (ДИ 95%, 88,6-92,4%).

Абсолютное преимущество было выше у женщин, получавших адъювантной химиотерапии. Показатель 5-летнего DFS у женщин, проходивших адъювантной химиотерапии, составил 83,8% в группе E + OFS и 77,1% в группе монотерапии T (HR = 0,70, ДИ 95%, 0,53-0 92) с абсолютным преимуществом 6,7% для группы E + OFS.

В исследовании SOFT, проводившие в 3-х группах, женщины, получавшие химиотерапию, имели более высокую долю клинических критериев высокого риска рецидива: 49,3% женщин в возрасте <40 лет, 56,9% женщин с положительными лимфатическими узлами, 47, 0% женщин с размером опухоли молочной железы > 2 см и 33,7% с опухолью 3 степени.

Совокупные результаты исследований SOFT и TEXT

Основная цель исследования TEXT заключалась в оценке роли ингибиторов ароматазы (экземестана) при терапии OFS сравнению с режимом T + OFS у всех участниц исследований SOFT и TEXT. В общем проанализированы данные 4690 женщин: 2346 женщин в группе E + OFS и 2344 женщин в группе T + OFS.

На момент достижения медианы последующего наблюдения (68 месяцев, 5,7 года) лечение режимом E + OFS статистически достоверно снижало риск события DFS по сравнению с режимом T + OFS (HR = 0,72; ДИ 95%, 0,60-0,86 ; p = 0,0002). Расчетный 5-летний DFS составил 91,1% (ДИ 95%, 89,7-92,3%) у женщин, которым суждено режим E + OFS, по сравнению с 87,3% (ДИ 95%, 85,7-88,7%) у женщин, которым суждено режим T + OFS.

Женщины, которым назначали режим E + OFS, имели статистически достоверно уменьшен риск возникновения рака молочной железы по сравнению с женщинами, которым назначили режим T + OFS (HR = 0,66; ДИ 95%, 0,55-0,80; P <0 , 0001). Расчетный 5-летний показатель VCFI улучшился на уровне 92,8% (ДИ 95%, 91,6-93,9%) у женщин с режимом E + OFS, по сравнению с 88,8% (ДИ 95%, 87,3- 90,1%) у женщин, которым назначили режим T + OFS.

Фармакокинетика

После инъекции этого лекарственного средства пролонгированного высвобождения наблюдается начальная фаза высвобождения активного вещества, после которой происходит обычное высвобождения в течение 28 дней.

После инъекции лекарственного средства Диферелин® (3,75 мг) у женщин с эндометриозом и фибромиомы матки максимальные уровни трипторелина в крови достигается в интервале от 2 до 6 часов после инъекции, а пиковое значение составляет 11 нг / мл . Доказательств накопления лекарственного

средства после ежемесячных инъекций в течение шести месяцев не получено.

Минимальные концентрации в плазме хранились в диапазоне от 0,1 и 0,2 нг / мл. Биодоступность лекарственного средства замедленного высвобождения составляет примерно 50%.

Эти данные, которые наблюдали у пациенток с эндометриозом и фибромиомы матки, можно экстраполировать и на пациенток с раком молочной железы, поскольку не ожидается, что это заболевание повлияет на свойства этого лекарственного средства в лекарственной форме пролонгированного высвобождения.

Показания

- Рак предстательной железы

Лечение высокорискованному локализованного или местно рака предстательной железы в сочетании с радиотерапией (см. Раздел «Фармакодинамика»).

Лечение местно или метастатического рака предстательной железы.

Благоприятный результат лечения более выраженный и наблюдается чаще, если раньше пациент не получал любой другой гормональной терапии.

- Преждевременное половое созревание у детей (у девочек до 8 лет и у мальчиков в возрасте до 10 лет).
- Генитальный и экстрагенитальный эндометриоз (I-IV стадий)

Терапию проводить дольше 6 месяцев (см. Раздел «Побочные реакции»).

Проведение повторного курса лечения трипторелина или иным аналогом гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) Не рекомендуется.

- Женское бесплодие

Дополнительное лечение в сочетании с гонадотропинами (менопаузальные гонадотропин человека (МГЛ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)), для искусственного воспроизводства условий овуляции с целью оплодотворения *in vitro* и последующей трансплантации эмбриона (I.V.F.E.T).

- Лечение фибромиомы матки перед оперативным вмешательством
 - в связи с анемией (уровень гемоглобина ниже или равна 8 г / дл)
 - как вспомогательное и корректирующее лекарственное средство при оперативном лечении в случае необходимости уменьшения размера фибромиомы: эндоскопическая операция, трансвагинальная операция.

Продолжительность лечения ограничивается тремя месяцами.

- Рак молочной железы

Как адъювантной терапии в сочетании с тамоксифеном или ингибитором ароматазы для лечения гормончутливого рака молочной железы ранней стадии с высоким риском рецидива после завершения химиотерапии у женщин с подтвержденным статусом предменопаузы (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения», «Побочные реакции» и «Фармакодинамика»).

Противопоказания

- Чувствительность к ГнРГ, его аналогов или к любым вспомогательных веществ этого лекарственного средства, указанных в разделе «Состав» (см. Раздел «Побочные реакции»).
- Период беременности и кормления грудью.
- Женщинам в пременопаузе, больным раком молочной железы применение ингибитора ароматазы к достижению в них адекватного подавления функции яичников трипторелина (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

Особые меры безопасности

Суспензию для инъекций следует растворять в асептических условиях только с применением ампулы с растворителем для инъекций.

Следует четко придерживаться следующих инструкций по приготовлению:

растворитель набрать в предоставленный шприц через иглу для растворения (20 G, без системы защиты) и перенести во флакон с порошком. Растворять, осторожно встряхивая флакон, пока не образуется однородная суспензия молочного цвета. Флакон переворачивать.

Важно проверить отсутствие агломератов порошка во флаконе. После этого полученную суспензию набрать обратно в шприц, а не переворачивая флакон. После этого заменить иглу для растворения на иглу для инъекций (20 G с системой защиты) для ввода средства.

Поскольку лекарственное средство имеет форму суспензии, инъекцию следует осуществить немедленно после растворения, чтобы предотвратить образование осадка.

Только для однократного применения.

Использованные иглы, любые остатки неиспользованной суспензии или другие отходы необходимо утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

При применении трипторелина с лекарственными средствами, которые влияют на секрецию гипофизарных гонадотропных гормонов, необходимо соблюдать меры предосторожности, а также рекомендован тщательный контроль за гормональным уровнем пациента.

Поскольку андроген-депривационная терапия может удлинять интервал QT, одновременное применение Диферелин® (3,75 мг) с лекарственными средствами, которые удлиняют интервал QT или способны вызвать желудочковую тахикардию типа «пируэт», такими как антиаритмические средства класса IA (хинидин, дизопирамид и т.д.) или класса III (амиодарон, соталол, дофетилида, ибутилид), а также метадон, цизаприд, моксифлоксацин, антипсихотические средства, требует тщательного оценивания (см. раздел «Особенности применения»).

Особенности применения

Применение агонистов ГнРГ может вызывать снижение минеральной плотности костной ткани. Предварительные данные показывают, что у мужчин применения бисфосфонатов вместе с агонистом ГнРГ может снизить потерю минерализации костей. Особое внимание необходимо уделять пациентам с дополнительными факторами риска заболевания остеопорозом (такими как злоупотребление алкоголем, курение, длительное лечение средствами, которые вызывают снижение минеральной плотности костной ткани, например, противосудорожными или кортикостероидами, наследственная предрасположенность к заболеванию остеопорозом, недостаточное питание).

До назначения Диферелину® (3,75 мг) необходимо подтвердить отсутствие у пациентки беременности.

В редких случаях терапия агонистами ГнРГ может обнаружить ранее зафиксированную гонадотропную аденому гипофиза. У таких пациентов может проявляться гипофизарная апоплексия, характеризующееся внезапным головными болями, рвотой, нарушениями зрения и Офтальмоплегия.

Существует повышенный риск развития депрессии (что может быть тяжелой) у пациентов, проходящих лечение агонистами ГнРГ, в частности трипторелина. Учитывая это пациентам нужно соответственно информировать и обеспечить

надлежащим лечением в случае появления симптомов. Пациенты, находящиеся в состоянии депрессии, нуждаются в тщательном наблюдении в течение терапии.

Диферелин® (3,75 мг) содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть всего средство свободное от натрия.

Следует с осторожностью назначать этот препарат пациентам, которые лечатся антикоагулянтами, из-за риска возникновения гематом в месте инъекции.

Рак предстательной железы

В начале терапия трипторелина, подобно другим агонистам ГнРГ, приводит к временному повышению сывороточных уровней тестостерона. В результате в течение первых недель лечения могут развиваться единичные случаи временного ухудшения симптомов рака предстательной железы. В течение начального этапа лечения следует рассмотреть возможность дополнительного назначения соответствующего антиандрогена для нейтрализации начального увеличения уровня тестостерона в сыворотке крови и предупреждения ухудшения клинических симптомов.

Незначительное количество пациентов может понести временного ухудшения симптомов рака предстательной железы и временное усиление боли, связанной с раком (боли при метастатическом поражении), что лечится симптоматически.

Как и в случае применения других агонистов ГнРГ, наблюдались единичные случаи возникновения компрессии спинного мозга или обструкции мочеиспускательного канала. В случае развития компрессии спинного мозга или нарушения функции почек применяют стандартные методы лечения этих осложнений, а в исключительных случаях рассматривают возможность проведения немедленной орхиэктомии (хирургической кастрации). В течение первых недель лечения показан тщательный мониторинг, особенно пациентов с вертебральными метастазами, с риском возникновения компрессии спинного мозга и / или пациентов с обструкцией мочевых путей. По той же причине особую осторожность следует проявлять при назначении лечения пациентам с продроме признаками компрессии спинного мозга.

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

Длительная нехватка андрогена в результате двусторонней орхиэктомии или введение аналогов ГнРГ повышает риск потери костной массы и может привести к заболеванию остеопорозом, а также повышает риск перелома костей.

Андроген-депривационная терапия может вызвать удлинение интервала QT.

По пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе или соответствующими факторами риска, а также у пациентов, одновременно получающих лекарственные средства, которые могут удлинять интервал QT (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), врачам следует оценить соотношение пользы и риска, в частности потенциальную возможность желудочковой тахикардии типа «пируэт», прежде чем назначать Диферелин® (3,75 мг).

К тому же, согласно эпидемиологическим данным, было определено, что при антиандрогенной терапии у пациентов возможные изменения в обмене веществ (например, нарушение толерантности к глюкозе) или повышению риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. Хотя проспективные данные не подтвердили связь между терапией аналогами ГнРГ и повышением летальности от сердечно-сосудистых заболеваний, пациенты с высоким риском нарушения обмена веществ и сердечно-сосудистых заболеваний должны быть тщательно обследованы перед началом лечения и им необходимо находиться под надлежащим наблюдением в течение проведения антиандрогенной терапии.

В связи с длительной нехваткой андрогена лечения аналогами ГнРГ может повысить риск анемии. Этот риск нужно оценить и следует должным образом следить за состоянием таких пациентов.

Введение трипторелина в лекарственных дозах препятствует работе гипофизарно-гонадной системы. Как правило, ее нормальное функционирование восстанавливается после прекращения терапии. Поэтому данные диагностических тестов на функцию гипофизарно-гонадной системы, проводимых во время терапии аналогами ГнРГ и после ее прекращения, могут быть ложными.

Возможно повышение активности кислой фосфатазы при начальном периоде терапии.

Может быть полезным проведение периодической проверки уровня тестостерона в крови с помощью точного метода, поскольку его показатель не должен превышать 1 нг / мл.

У женщин

Перед назначением Диферелину® (3,75 мг) нужно убедиться, что пациентка не беременна.

При использовании агонистов ГнРГ существует значительный риск снижения минеральной плотности костной ткани, в среднем на 1% в месяц во время шестимесячного курса терапии. Снижение минеральной плотности костной ткани на 10% повышает риск переломов костей в 2-3 раза.

Согласно имеющимся данным, снижение костной плотности у большинства женщин прекращается после завершения терапии.

Пока не существует конкретной информации о пациенток с выявленным остеопорозом или факторами риска заболевания остеопорозом (например, злоупотребление алкоголем, курение, длительное лечение средствами, которые вызывают снижение минеральной плотности костной ткани, например противосудорожными или кортикостероидами, наследственная предрасположенность к заболеванию остеопорозом, недостаточное питание, например нервно-психическая анорексия). Поскольку снижение минерализации костей может быть губительным для таких пациенток, решение о назначении трипторелина следует принимать индивидуально. Терапию можно начинать, только если положительный эффект превышает риск согласно тщательно проведенной оценке. Необходимо уделить внимание дополнительным мерам по противодействию снижению минеральной плотности костной ткани.

- Женское бесплодие

Восстановление фолликулов может значительно возрасти вследствие введения трипторелина вместе с гонадотропными гормонами склонным к этому пациенткам и особенно пациенткам с синдромом поликистоза яичников. Как и в случае применения других аналогов ГнРГ, было зафиксировано возникновения синдрома гиперстимуляции яичников, связанного с применением трипторелина вместе с гонадотропными гормонами.

Реакция яичников на применение трипторелина вместе с гонадотропными гормонами может отличаться в разных пациенток, принимающих одинаковую дозу, и в некоторых случаях у одной пациентки во время различных циклов.

Необходимо обеспечение пристального медицинского наблюдения при индуцированной овуляции с проведением точного и регулярного биологического и клинического контроля: экспресс-тесты на уровень эстрогенов в плазме крови, УЗИ (см. Раздел «Побочные реакции»).

При чрезмерной реакции яичников рекомендуется прервать цикл стимуляции путем прекращения введения гонадотропных гормонов.

У пациенток с почечной и печеночной недостаточностью конечный период полувыведения в среднем составляет 7-8 часов, тогда как его средний

показатель у здоровых женщин составляет 3-5 часов. Несмотря на такую длительную действие, трипторелина уже не должно быть в крови на момент пересадки эмбриона.

- Эндометриоз и лечения фибромиомы матки перед оперативным вмешательством

Регулярное применение, каждые 4 недели, одного флакона лекарственного средства Диферелин® (3,75 мг) вызывает постоянную гипогонадотропный аменорею.

При возникновении генитальной кровотечения после первого месяца необходимо определить уровень эстрадиола в плазме крови. Если показатель составляет менее 50 пг / мл, следует провести исследования на возможное органическое поражение.

Поскольку менструация в период лечения трипторелина должно прекратиться, следует сообщить пациентку о необходимости проинформировать своего врача в случае продолжения обычного менструального цикла.

Во время прохождения курса терапии и в течение 1 месяца после введения последней инъекции необходимо применять негормональные методы контрацепции (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

После прекращения терапии функция яичников восстанавливается и овуляция происходит примерно через 2 месяца после введения последней инъекции.

При лечении маточных фиброид рекомендуется регулярно проводить исследования размера фиброидов. Было зафиксировано несколько случаев кровотечения у пациенток с подслизистой фиброид при лечении аналогом ГнРГ. Как правило, кровотечение происходит на 6-10-й неделе от начала лечения.

- Рак молочной железы

Для обеспечения адекватного подавления функции яичников у женщин в пременопаузе лечения трипторелина назначают по крайней мере за 6-8 недель до начала терапии ингибитором ароматазы. Ежемесячные инъекции трипторелина следует проводить по графику и без перерывов весь период терапии ингибитором ароматазы.

У женщин в пременопаузе, которым диагностирован рак молочной железы и у которых после химиотерапии прекратились менструации, производство яичниками эстрогенов может храниться либо не сохраняться. Независимо от

менструального статуса, необходимо подтвердить статус предменопаузы после химиотерапии и до начала терапии трипторелина по уровню концентрации эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови в соответствии с референтных значений для женщин в пременопаузе во избежание нежелательного лечения трипторелина при развитии менопаузы на фоне химиотерапии. После начала лечения трипторелина важно подтвердить адекватное угнетение функции яичников (менопаузы, индуцированной аналогом гонадотропина) путем проведения тестов на циркулирующий ФСГ и тестов на уровень эстрадиола с целью установления статуса истинной постменопаузы, если эта подгруппа женщин рассматривается по лечению ингибитором ароматазы в соответствии с текущими рекомендациями клинической практики. Соответственно, угнетение функции яичников должно подтверждаться низкими концентрациями ФСГ и эстрадиола в крови до начала лечения ингибитором ароматазы. Тесты повторяют каждые три месяца в период этой комбинированной терапии трипторелина и ингибитором ароматазы.

Эти меры имеют целью избежать «рикошетного» увеличение уровней циркулирующего эстрогена на фоне терапии ингибитором ароматазы с соответствующими последствиями для рака молочной железы. Следует отметить, что уровни циркулирующего ФСГ снижаются в ответ на индуцированное аналогом гонадотропина угнетение функции яичников (индуцированной менопаузу), в отличие от естественной менопаузы, при которой уровне ФСГ повышаются.

Трипторелин при его применении в качестве адъювантной терапии в сочетании с тамоксифеном или ингибитором ароматазы связывают с высоким риском остеопороза. О случаях остеопороза чаще сообщали после применения трипторелина в сочетании с ингибитором ароматазы, чем в сочетании с тамоксифеном (39% по сравнению с 25%).

Плотность костной массы следует оценивать до начала терапии трипторелина, особенно у женщин с несколькими факторами риска развития остеопороза. Следует обеспечить тщательный мониторинг состояния этих пациентов, а при необходимости - лечение или профилактику остеопороза.

У женщин в пременопаузе лечения гормончутливого рака молочной железы ранней стадии трипторелина в сочетании с тамоксифеном или ингибитором ароматазы следует проводить после тщательной индивидуальной оценки рисков и преимуществ.

Пациенткам, которым отменено лечения трипторелина, следует также отменить терапию ингибиторами ароматазы в течение 1 месяца после последнего применения трипторелина пролонгированного высвобождения.

При применении трипторелина в сочетании либо с ингибитором ароматазы, или тамоксифеном риск развития нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата (включая боль в суставах и скелетно-мышечная боль) составляет 89% на фоне ингибитора ароматазы и примерно 76% на фоне тамоксифена .

При применении трипторелина в сочетании либо с экземестаном, или тамоксифеном (см. Раздел «Побочные реакции») сообщали о АГ как о предполагаемом побочное явление, возникало очень часто. У женщин в пременопаузе, больных раком молочной железы, получающих трипторелин в сочетании либо с экземестаном, или тамоксифеном, целесообразно обеспечить регулярный мониторинг факторов риска сердечно-сосудистых нарушений и кровяного давления.

При применении трипторелина в сочетании либо с экземестаном, или тамоксифеном (см. Раздел «Побочные реакции») сообщали о гипергликемии и диабет, как о предполагаемом побочное явление, возникало часто. У женщин в пременопаузе, больных раком молочной железы, получающих трипторелин в сочетании либо с экземестаном, или тамоксифеном, целесообразно обеспечить регулярный мониторинг факторов риска диабета с регулярным мониторингом глюкозы крови, а при необходимости - назначить соответствующую противодиабетическим терапию в соответствии с национальными установками.

Депрессия возникала в примерно 50% пациенток, получавших трипторелин в сочетании либо с тамоксифеном, или экземестаном во всех группах лечения исследований TEXT и SOFT, однако в менее 5% пациенток депрессия была тяжелой (3-4 степени). Пациенток следует проинформировать об этом, а в случае появления симптомов-назначить соответствующее лечение. Пациентки с диагностированной депрессией или депрессией в анамнезе во время лечения должны находиться под тщательным наблюдением.

Также следует внимательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению экземестана и тамоксифена по соответствующей информации по безопасности применения этих средств в сочетании с трипторелина.

Химиотерапия может вызвать временную аменорею или перманентное прекращения функции яичников через цитотоксическое поражения гонадной ткани. Сохранение статуса предменопаузы после завершения химиотерапии следует подтвердить в соответствии с клиническими рекомендации путем определения концентрации эстрадиола и ФСГ в крови и сравнения полученных значений с референтными для женщин в пременопаузе.

Преждевременное половое созревание

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

У девочек начальная гонадная стимуляция может вызвать в течение первого месяца вагинальное кровотечение слабой или средней интенсивности.

После завершения терапии происходит развитие характеристик полового созревания.

Информация о состоянии репродуктивной функции у детей, проходивших лечение аналогами ГнРГ, ограничено. В большинстве девочек регулярный менструальный цикл начинался в среднем через год после прекращения терапии.

Необходимо исключить возможность псевдопередчасного полового созревания (гонадная опухоль и опухоль надпочечников, а также гиперплазия) и гонадотропиннезависимого преждевременного полового созревания (тестикулярный токсикоз, семейная гиперплазия клеток Лейдига).

Во время лечения преждевременного полового созревания центрального генеза агонистами ГнРГ может снижаться минеральная плотность костной ткани. Однако после прекращения лечения происходит дальнейшее накопление костной массы, а на максимальную костную массу в позднем пубертатном периоде лечения не влияет.

После прекращения лечения агонистами ГнРГ может развиваться смещение эпифиза головки бедра. Предполагают, что низкая концентрация эстрогена во время лечения агонистами ГнРГ ослабляет эпифизарную пластинку. Ускорение роста после завершения лечения приводит к уменьшению силы, необходимой для смещения эпифиза.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Исследований влияния на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами не проводилось. Однако способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами может быть затруднена вследствие головокружения, сонливости и нарушений зрения, которые являются возможными побочными эффектами терапии или результатом основного заболевания.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Трипторелин нельзя применять во время беременности, поскольку одновременное применение агонистов ГнРГ связано с теоретическим риском аборта или пороков развития у ребенка. Перед началом лечения потенциально фертильным женщинам следует пройти тщательное обследование, чтобы исключить вероятность беременности. Во время лечения и до восстановления менструаций следует применять негормональные методы контрацепции.

Перед назначением Диферелину® (3,75 мг), в том числе перед лечением от бесплодия, необходимо убедиться, что пациентка не беременна.

В этой категории пациенток нет клинических доказательств причинно-следственной связи между применением трипторелина и любые дальнейшие атипичным развитием ооцитов или беременности или ее последствия.

Кормление грудью

Трипторелин противопоказано применять в период кормления грудью.

Способ применения и дозы

Дозы

- Рак предстательной железы

Одна инъекция Диферелин® (3,75 мг) каждые 4 недели.

Продолжительность лечения

При лечении высокорискованного локализованного или местно гормонозависимого рака предстательной железы, когда лекарственное средство применяют в качестве сопутствующей терапии и после радиотерапии, клинические данные показали, что радиотерапия с последующей длительной антиандрогенной терапией является более приемлемой, чем радиотерапия с последующей краткосрочной антиандрогенной терапией (см. Раздел «Фармакодинамика»).

Продолжительность антиандрогенной терапии, рекомендуемая медицинскими пособиями пациентам с высокорискованным локализованным или местно раком предстательной железы, которые проходят радиотерапию, составляет 2-3 года.

Пациентам с метастатическим кастрационная-резистентным раком предстательной железы, не прошедшим хирургическую кастрацию и получают агонист ГнРГ, например трипторелин, и для которых лечение абиратерон

ацетата как ингибитором биосинтеза андрогенов или энзалутамидом как ингибитором функции рецепторов андрогенов является приемлемым, терапию агонистом ГнРГ следует продолжать.

- Преждевременное половое созревание

Лечение детей трипторелина нужно проводить под наблюдением детского эндокринолога, педиатра или эндокринолога с опытом лечения преждевременного полового созревания центрального генеза.

Дети с массой тела до 20 кг: половина (1/2) дозы внутримышечно каждые 4 недели (28 дней), то есть введение половины объема приготовленной суспензии.

Дети с массой тела от 20 до 30 кг: две трети (2/3) дозы внутримышечно каждые 4 недели (28 дней), то есть введение двух третей объема приготовленной суспензии.

Дети с массой тела более 30 кг 1 доза внутримышечно каждые 4 недели (28 дней), то есть введение полного объема приготовленной суспензии.

- Эндометриоз

Одна инъекция Диферелин® (3,75 мг) каждые 4 недели.

Лечение необходимо начинать в первые пять дней менструального цикла.

Продолжительность лечения зависит от начальной степени тяжести эндометриоза и уменьшение клинических проявлений (функциональных и анатомических) во время лечения. Курс лечения эндометриоза должен составлять не менее 4 месяца и более 6 месяцев. Не рекомендуется начинать второй курс лечения трипторелина или иным аналогом ГнРГ.

- Женское бесплодие

Обычная терапевтическая схема базируется на применении одного флакона Диферелин® (3,75 мг), который применяют внутримышечно на второй день менструального цикла. Сочетание с гонадотропинами следует начинать после достижения гипофизарной десенсибилизации (уровень плазменного эстрогена не превышает 50 пг / мл), обычно на 15-й день после инъекции Диферелин® (3,75 мг).

- Лечение фибромиомы матки перед оперативным вмешательством

Одна инъекция Диферелин® (3,75 мг) каждые 4 недели.

Лечение необходимо начинать в первые пять дней менструального цикла.

Продолжительность лечения ограничивается 3 месяцами.

ВНИМАНИЕ! Важно, чтобы инъекция лекарственного средства пролонгированного высвобождения была выполнена точно по рекомендациям в инструкции для медицинского применения лекарственного средства. Каждую неудачную инъекцию, после которой в шприце остается лекарственного средства больше, чем предусмотрено инструкцией, необходимо регистрировать.

- Рак молочной железы

Одна инъекция каждые 4 недели в сочетании с тамоксифеном или ингибитором ароматазы.

Терапию трипторелина начинают после завершения химиотерапии, сразу после подтверждения статуса пременопаузы (см. Раздел «Особенности применения»).

Лечение трипторелина обязательно начинают минимум за 6-8 недель до начала лечения ингибитором ароматазы. Прежде чем начинать лечение ингибитором ароматазы необходимо провести минимум две инъекции трипторелина (с интервалом 4 недели между инъекциями).

Во время лечения ингибитором ароматазы терапию трипторелина прерывать нельзя во избежание «рикошетного» повышение уровней циркулирующих эстрогенов у женщин в пременопаузе.

Рекомендуемая продолжительность лечения при адъювантной терапии с другой гормонотерапией составляет не более 5 лет.

Следует строго избегать случайных внутрисосудистых инъекций из-за того, что Диферелин® (3,75 мг) микросферической суспензией для инъекций.

Нижеследующий информация предназначена ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Инструкция по использованию лекарственного средства

1. ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТА ПЕРЕД разведением лекарственного средства

Заблаговременно продезинфицировать место инъекции, поскольку лекарственное средство после разведения вводится немедленно.

2. ПОДГОТОВКА К ИНЪЕКЦИИ

Коробка содержит 2 иглы:

- Игла 1: длинная игла (38 мм) без системы защиты для разведения порошка.
- Игла 2: длинная игла (38 мм) с системой защиты для выполнения инъекции.

Наличие пузырьков в верхней части лиофилизат является нормальным внешним видом лекарственного средства.

2а

- Вынуть ампулу с растворителем. При наличии раствора в шейке ампулы постучать по ней, чтобы весь раствор переместился в основную часть ампулы
- Навинтить иглу 1 (без системы защиты) на шприц, не снимая защитного колпачка иглы
- Отломать шейку ампулы, держа ее точкой надлома к себе.
- Снять защитный колпачок иглы с иглы 1. Вставить иглу в ампулу и набрать весь растворитель в шприц.
- Отложить в сторону шприц с растворителем.

2б

- Вынуть флакон с порошком. При наличии порошка в шейке флакона постучать по ней, чтобы весь порошок переместился в нижнюю часть флакона.
- Снять пластиковый колпачок в верхней части флакона.
- Взять шприц с растворителем и проколоть иглой резиновую пробку вертикально во флакон.
- Медленно ввести растворитель, чтобы, по возможности, обмыть им всю верхнюю часть флакона.

2в

- Поднять иглу 1 над уровнем жидкости. Не вынимать иглу из флакона. Развести суспензию путем легкого покачивания из стороны в сторону. НЕ переворачивать флакон.
- Помешивать до получения однородной суспензии молочно-белого цвета.

Важно: убедиться в отсутствии агломератов порошка во флаконе (при наличии комочков порошка продолжать перемешивать до их исчезновения).

2г

- Когда суспензия станет однородной, опустить иглу и набрать в шприц всю суспензию (не переворачивая флакон). Незначительное количество суспензии, останется во флаконе, следует утилизировать. Это количество учитывается в заявленной дозировке
- Взяться за цветной разъем для присоединения иглы. Снять шприц с иглы 1, которая использовалась для разведения. Навинтить на шприц иглу 2.
- Отвести защитный кожух от иглы в направлении цилиндра шприца. Защитный кожух останется в установленной Вами позиции.
- Снять защитный колпачок с иглы.
- Заполнить иглу, чтобы устранить воздух из шприца, и немедленно выполнить инъекцию.

3. Инъекции

Для предотвращения образования осадка следует немедленно осуществить инъекцию в предварительно продезинфицированное место.

4. ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ

- Включите систему защиты одной рукой.
- Примечание: всегда держать палец за выступлением.

Два варианта активации защитной системы

- Метод А: нажать на выступление пальцем

или

- Метод Б: прижать кожух к плоской поверхности
- В обоих случаях следует нажимать крепким быстрым движением к отчетливо слышимого щелчка.
- Визуально проверить, что игла полностью заблокирована.

Использованные иглы, любые остатки неиспользованной суспензии или другие отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

Дети

Диферелин® 3,75 мг предназначен для лечения преждевременного полового созревания у детей (начало заболевания у девочек до 8 лет и у мальчиков в возрасте до 10 лет) под наблюдением детского эндокринолога, педиатра или эндокринолога с опытом лечения преждевременного полового созревания центрального генеза.

Передозировка

В случае передозировки рекомендуется симптоматическое лечение.

Побочные реакции

Общая переносимость у мужчин (см. Раздел «Особенности применения»)

Так как пациенты с местно или метастатическим гормонозависимых раком предстательной железы обычно являются лицами пожилого возраста и имеют другие заболевания, распространенные у пациентов этой возрастной группы, в более чем 90% больных, принимавших участие в клинических исследованиях, наблюдались нежелательные явления и часто было сложно определить причинно-следственные связи.

По наблюдениям лечения другими агонистами ГнРГ или хирургической кастрации, частые побочные реакции, связанные с терапией трипторелина,

являются следствием его ожидаемой фармакологического действия. Они включали приливы и снижение либидо.

За исключением иммуноаллергическая реакций (редко) и реакций в месте инъекции (<5%), все известные побочные явления связаны с изменениями уровней тестостерона.

Частота возникновения нежелательных реакций классифицируется следующим образом: очень часто ($\geq 1 / 10$); часто ($\geq 1 / 100, < 1/10$); нечасто ($\geq 1 / 1000, < 1/100$); редко ($\geq 1 / 10000, < 1/1000$). Частоту нежелательных реакций, которые были зафиксированы в послерегистрационный период, нельзя определить, поэтому она отмечается как «неизвестная».

Следующие побочные реакции расценивались как минимум быть связано с терапией трипторелина. Возникновение большинства из них связывают с биохимической или хирургической кастрацией.

Класс / система органов	очень часто	Часто	Нечасто	р
Инфекционные и паразитарные заболевания				н
Со стороны крови и лимфатической системы		анемия	Тромбоцитоз	
Со стороны иммунной системы		гиперчувствительность		а р
Со стороны обмена веществ и расстройств питания			Анорексия, сахарный диабет, подагра, гиперлипидемия, повышенный аппетит	
Со стороны психики	снижение либидо	Депрессия, потеря либидо, изменения настроения *	Бессонница, раздражительность	С с с а с э

Со стороны нервной системы	Парестезии нижних конечностей	Головокружение, головная боль	парестезия	н п
Со стороны органов зрения			ухудшение зрения	Н ч г. з
Со стороны органов слуха и равновесия			Шум в ушах, вертиго	
Со стороны сердца			сердцебиение	
Со стороны сосудов	приливы	артериальная гипертензия		а г
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Одышка, носовое кровотечение	о
Со стороны желудочно-кишечного тракта		Сухость во рту, тошнота	Боль в животе, запор, диарея, рвота	В д м
Со стороны кожи и подкожных тканей	гипергидроз	Акне, алопеция, эритема, зуд, висипи, крапивница	Пустулы, пурпура	А н

Со стороны костно-мышечной и соединительной тканей	Боль в спине	Скелетно-мышечная боль, боль в конечностях	Артралгия, боль в костях, мышечные судороги, мышечная слабость, миалгия	С с с м с о
Со стороны почек и мочевыводящих путей			Никтурия, задержка мочеиспусканий	
Со стороны репродуктивных органов и молочных желез	Эректильная дисфункция (включая расстройство эякуляции, нарушение эякуляции)	тазовая боль	Гинекомастия, боль в груди, атрофия яичек, боль в яичках	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	астения	Реакции в месте инъекции (включая эритему, воспаление и боль), отек	Вялость, периферический отек, боль, озноб, сонливость	Б д г з л
Лабораторные и инструментальные данные		Увеличение массы тела	Повышение аланин аминотрансферазы, повышение АсАТ, повышение уровня креатинина в крови, повышение артериального давления, повышение уровня мочевины в крови, повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы, снижение массы тела	П а ш ф к

* Эта частота основывается на общей для всех агонистов ГнРГ частоте побочных реакций.

Трипторелин вызывает временное повышение уровня тестостерона, циркулирующего в крови в течение первой недели после введения первой инъекции лекарственного средства в пролонгированной форме. Во время начального повышения уровня тестостерона, циркулирующего в крови, у некоторых пациентов ($\leq 5\%$) возможно ухудшение симптомов имеющегося рака предстательной железы («вспышка»), что, как правило, выражается в симптомах со стороны мочевых путей ($<2\%$) и болях при метастатическом поражении (5%), которые лечатся симптоматически. Симптомы носят временный характер и обычно исчезают через 1-2 недели.

Были зафиксированы единичные случаи обострения симптомов заболевания, обструкции уретры или спинальной компрессии вследствие метастаза. Поэтому пациенты с метастатическим поражением позвоночника и / или обструкцией верхних или нижних мочевых путей должны находиться под пристальным наблюдением в течение первых нескольких недель терапии (см. Раздел «Особенности применения»).

Применение агонистов ГнРГ при лечении рака предстательной железы повышает риск потери костной массы и может привести к остеопорозу, а также повышает риск перелома костей.

Было зафиксировано повышение уровня лимфоцитов у пациентов, проходивших лечение аналогами ГнРГ. Такой вторичный лимфоцитоз, очевидно, связан с кастрацией, которая была вызвана ГнРГ, и свидетельствует об участии гонадального гормонов в инволюции тимуса.

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

Общая переносимость у женщин (см. Раздел «Особенности применения»)

В результате снижения уровня эстрогенов наиболее распространенными побочными эффектами (которые ожидаются более чем 10% женщин) были головная боль, снижение либидо, нарушения сна, изменения настроения, диспареуния, дисменорея, генитальная кровотечение, синдром гиперстимуляции

яичников, гипертрофия яичников, тазовая боль, боль в животе, вульвовагинальные сухость, гипергидроз, приливы и астения.

Частота возникновения нежелательных реакций классифицируется следующим образом: очень часто ($\geq 1 / 10$); часто ($\geq 1 / 100, < 1/10$); нечасто ($\geq 1 / 1000, < 1/100$); редко ($\geq 1 / 10000, < 1/1000$). Частоту нежелательных реакций, которые были зафиксированы в послерегистрационный период, нельзя определить, поэтому она отмечается как «неизвестная».

Следующие побочные реакции расценивались как минимум быть связано с терапией трипторелина. Возникновение большинства из них связывают с биохимической или хирургической кастрацией.

Класс / система органов	очень часто	Часто	Нечасто	частота
Со стороны иммунной системы		Гиперчувствительность		анафилактический шок
Со стороны обмена веществ и расстройств питания			Снижение аппетита, задержка жидкости	
Со стороны психики	Расстройства сна (включая бессонницу), изменения настроения, снижение либидо	Депрессия * нервозность	Аффективная лабильность, тревожность, депрессия **, дезориентация	спутанное сознание
Со стороны нервной системы	Головная боль	головокружение	Дисгевзия, гипестезия, обморок, нарушения памяти, нарушение внимания, парестезии, тремор	
Со стороны органов зрения			Сухость глаз, ухудшение зрения	нарушение зрения

Со стороны органов слуха и равновесия			Вертиго	
Со стороны сердца			сердцебиение	
Со стороны сосудов	приливы			артериальная гипертензия
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		одышка, носовое кровотечение		
Со стороны желудочно-кишечного тракта		Тошнота, боль в животе, дискомфорт в животе	Вздутие живота, диарея, сухость во рту, метеоризм, язвенный стоматит, рвота	
Со стороны кожи и подкожных тканей	Акне, гипергидроз, себорея		Алопеция, сухость кожи, гирсутизм, онихолизис, зуд, сыпь	Ангioneurotic отек, крапивница
Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани		Артралгия, мышечные спазмы, боли в конечностях	Боль в спине, миалгия	миалгия

Со стороны репродуктивных органов и молочных желез	Патологии молочных желез, диспареуния, генитальная кровотечение (включая вагинальное кровотечение, кровотечение отмены), синдром гиперстимуляции яичников, гипертрофия яичников, тазовая боль, вульвовагинальные сухость	Боль в груди	Кровотечение при половом акте, цистоцеле, нарушения менструального цикла (включая дисменорея, метроррагия и меноррагию), киста яичника, выделения из влагалища	Аменорея
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Астенія	Реакции в месте инъекции (включая боль, отек, эритема и воспаления), периферический отек		Лихорадка, недомогание
Лабораторные и инструментальные данные		Увеличение массы тела	Уменьшение массы тела	Повышение щелочного фосфатазы, повышение артериального давления

* Длительное применение: эта частота основывается на общей для всех агонистов ГнРГ частоте побочных реакций.

** Кратковременное применение: эта частота основывается на общей для всех агонистов ГнРГ частоте побочных реакций.

В начале лечения, при временного повышения уровня эстрадиола в крови, очень часто ($\geq 10\%$) могут обостряться симптомы, характерные для эндометриоза, в частности тазовая боль, дисменорея. Такие симптомы носят временный характер и обычно проходят через 1-2 недели.

В течение одного месяца после проведения первой инъекции возможно возникновение генитальной кровотечения, включая Метроррагия и меноррагию.

При лечении бесплодия с использованием гонадотропных гормонов возможно возникновение синдрома гиперстимуляции яичников. Могут наблюдаться гипертрофия яичников, одышка, тазовые боли и / или боли в животе.

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

Рак молочной железы

Наиболее частыми побочными реакциями на фоне терапии трипторелина в период до 5 лет в сочетании либо с тамоксифеном, или с ингибитором ароматазы в исследованиях TEXT и SOFT были приливы, нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата, утомляемость, бессонница, гипергидроз, вульвовагинальные сухость и депрессия .

Нежелательные реакции, о которых сообщали на фоне применения трипторелина в сочетании с тамоксифеном (N = 2325) или в сочетании с экземестаном (N = 2318), представлены в следующей таблице и классифицированы по частоте: очень часто ($\geq 1 / 10$); часто ($\geq 1 / 100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1 / 1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1 / 10000$, $< 1/1000$).

Класс / система органов	очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Со стороны иммунной системы		гиперчувствительность		
Со стороны эндокринной системы		Сахарный диабет (непереносимость глюкозы), гипергликемия		
Со стороны психики	Бессонница, снижение либидо, депрессия			

Со стороны нервной системы			Церебральная ишемия, кровоизлияние в центральную нервную систему	
Со стороны сердца			ишемия миокарда	Удлинение интервала QT
Со стороны сосудов	Приливы, артериальная гипертензия	эмболия		
Со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота			
Со стороны кожи и подкожных тканей	гипергидроз			
Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани	Со стороны костно-мышечной системы, остеопороз	Перелом		
Со стороны почек и мочевыводящей системы	недержание мочи			
Со стороны репродуктивных органов и молочных желез	Диспареуния, вульвовагинальные сухость			
Общие расстройства и нарушения в месте введения	утомляемость	Реакции в месте инъекции		

Указанные выше побочные реакции следует иметь в виду дополнительно к информации о побочных реакциях трипторелина у мужчин и женщин в предыдущих таблицах для полного описания профиля побочных реакций при применении супрессора функции яичников в комбинации с экземестаном, или тамоксифеном.

Остеопороз наблюдали с более высокой частотой на фоне применения трипторелина с экземестаном, чем с тамоксифеном (39% по сравнению с 25%) (см. Раздел «Особенности применения»).

Со стороны костно-мышечной системы и переломы также чаще отмечали у пациенток, получавших трипторелин в сочетании с экземестаном, чем с тамоксифеном (соответственно 89% по сравнению с 76% и 6,8% по сравнению с 5,2%).

При применении трипторелина в комбинации с экземестаном, или тамоксифеном сообщали о АГ как о предполагаемом побочное явление, возникало очень часто (соответственно 23% и 22%).

На фоне применения трипторелина в сочетании либо с экземестаном, или тамоксифеном возникали часто случаи гипергликемии и сахарного диабета как предполагаемое побочное явление (гипергликемия - соответственно 2,6% и 3,4%, сахарный диабет - 2,3% и 2,3%).

Общая переносимость у детей (см. Раздел «Особенности применения»)

По наблюдениям лечения другими агонистами ГнРГ, частые побочные реакции, связанные с терапией трипторелина при клинических исследований, возникали из-за его ожидаемую фармакологическое действие: среди этих эффектов была вагинальное кровотечение, иногда низкой интенсивности (кровянистые выделения).

Частота возникновения нежелательных реакций классифицируется следующим образом: очень часто ($\geq 1 / 10$); часто ($\geq 1 / 100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1 / 1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1 / 10000$, $< 1/1000$). Частоту нежелательных реакций, которые были зафиксированы в послерегистрационный период, нельзя определить, поэтому она отмечается как «неизвестная».

Следующие побочные реакции считались крайней мере возможным последствием лечения трипторелина.

Класс / система органов	очень часто	Часто	Нечасто	частота неиз
Со стороны иммунной системы		гиперчувствительность		Анафилактический шок (наблюдается у взрослых мужчин и женщин)
Со стороны обмена веществ и расстройств питания			ожирение	
Со стороны психики			переменчивое настроение	Аффективная лабильность, депрессия, нервозность
Со стороны нервной системы		Головная боль		
Со стороны органов зрения			ухудшение зрения	нарушение зрительного восприятия
Со стороны сосудов		приливы		артериальная гипертензия
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			носовое кровотечение	
Со стороны желудочно-кишечного тракта		Боль в животе	Рвота, запор, тошнота	
Со стороны кожи и подкожных тканей		акне	Зуд, сыпь, крапивница	ангионевротический отек
Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани			Боль в шее	миалгия

Со стороны репродуктивных органов и молочных желез	Вагинальное кровотечение (в т.ч. Вагинальный кровоизлияние), кровотечение отмены, кровоизлияние в матке, вагинальные выделения, кровянистые выделения		Боль в груди	
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Реакции в месте инъекции (в т.ч. боль в месте инъекции, раздражение места инъекции и воспаление в месте инъекции)	недомогание	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышенная масса тела		Повышенный уровень пролактин в крови, повышенное артериальное давление

Сообщение о побочных реакциях

Сообщение о побочных реакциях после регистрации лекарственного средства важны. Это обеспечивает постоянный мониторинг соотношения польза / риск применения лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакции через национальную систему сообщений.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость

Смешивание порошка с растворителем следует выполнять непосредственно перед инъекцией. Следует использовать только тот растворитель, содержащийся в упаковке.

Упаковка

1 флакон с порошком в комплекте с растворителем по 2 мл (манит (Е 421), вода для инъекций) в ампулах, шприцем для одноразового использования и двумя иглами (в блистерной упаковке) в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ИПСЕН ФАРМА БИОТЕК.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Парк д'активите дю Плато де Синь департаментского дорога № 402, 83 870 Синь, Франция.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).