

# Диферелин — Diphereline (Трипторелин)

Рак предстательной железы, Преждевременное половое созревание (у девочек до 8 лет, у мальчиков до 10 лет), Генитальный и экстрагенитальный эндометриоз (стадии I-IV), Женское бесплодие, Предоперационное лечение фибромы матки.

**МНН:** Трипторелин

**ФТГ:** Противоопухолевое средство; гонадотропин релизинг гормона аналог

## Инструкция

### Общая характеристика

Практически белая рыхлая масса в слегка затемненном прозрачном стеклянном флаконе, запечатанном эластомерной пробкой, в комплекте с растворителем.

## Состав

В каждом флаконе содержится:

### *Активный компонент*

Трипторелин в виде трипторелина ацетата ..... 3,75 мг

### *Вспомогательные вещества*

D, L лактид когликолид полимер ..... 170,00 мг

Маннит (E421) ..... 85,00 мг

Натрия кармелоза ..... 30,00 мг

Полисорбат 80 .....	2,00 мг
Растворитель (ампула)	
Маннит (Е421) .....	16,00 мг
Вода для инъекций .....	q. s. до 2000,00 мг

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гормональные средства. Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона.

Код АТС: L02AE04

### **Фармакологические свойства**

#### **Фармакодинамика**

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

Исследования, проведенные на людях и животных, показали, что после периода начальной стимуляции продолжение приема трипторелина приводит к подавлению секреции гонадотропина с последующим угнетением тестикулярной и овариальной функций. Дальнейшие исследования на животных предположили еще один механизм действия: прямое воздействие на гонады посредством уменьшения чувствительности периферических рецепторов к GnRH.

#### **Рак предстательной железы**

Введение дневной дозы трипторелина может изначально повысить уровень ЛГ и ФСГ в крови и, впоследствии, привести к повышению первичного уровня тестостерона («вспышка»). Продолжающаяся терапия за 2–3 недели снижает показатели ЛГ и ФСГ до концентраций кастрационного уровня, который сохраняется на весь период приема препарата.

Терапия трипторелином может усиливать функциональные и объективные симптомы заболевания.

По данным III фазы рандомизированного исследования, в котором приняли

участие 970 пациентов с местно-распространенной формой рака предстательной железы (T2c-T4), проводилось изучение наличия преимущества радиотерапии с кратковременной антиандрогенной терапией (6 месяцев, n = 483) в сравнении с радиотерапией с долговременной антиандрогенной терапией (3 года, n = 487). Агонистами GnRH были трипторелин (62,2 %) и другие агонисты GnRH (по отдельным препаратам другие агонисты GnRH не разделялись).

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

Отдаленный анализ в подгруппе, проходившей лечение трипторелином, также показал преимущество долговременного курса лечения перед кратковременным согласно показателям общей смертности (относительный риск 1,28; IC 95,71 % = [0,89; 1,84], p = 0,38 и p = 0,08 соответственно).

Данное исследование показывает, что радиотерапия в сочетании с долговременной антиандрогенной терапией (3 года) имеет преимущество по отношению к радиотерапии в сочетании с кратковременной антиандрогенной терапией (6 месяцев).

#### Преждевременное половое созревание

Угнетение гонадотропной гиперфункции гипофиза у обоих полов выражается угнетением секреции эстрадиола и тестостерона, снижением максимального значения ЛГ и улучшением показателей коэффициентов «рост-возраст / костный возраст» (Height Age / Bone Age ratio).

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

#### Эндометриоз

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

### Женское бесплодие

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

### Фиброма матки

Проведенные исследования показали в отдельных случаях стойкое и выраженное уменьшение объема фибромы матки, максимум которого достигается на третий месяц лечения.

Терапия трипторелином у большинства пациентов вызывает аменорею уже после первого месяца лечения, что позволяет скорректировать возможную анемию, возникающую в результате меноррагии и/или метроррагии.

### **Фармакокинетика**

После внутримышечного введения пролонгированной формы препарата наступает начальная фаза быстрого высвобождения активного вещества с последующей стадией постоянного высвобождения на протяжении 28 дней.

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

Полное всасывание порошка происходит в течение 40–45 дней.

## **Показания к применению**

### **Рак предстательной железы**

Лечение местно-распространенной формы рака предстательной железы (как единственный метод лечения, так и в качестве адъювантной терапии в дополнение к лучевой терапии).

Лечение рака предстательной железы с метастазами.

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

**Преждевременное половое созревание (у девочек до 8 лет, у мальчиков до 10 лет)**

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

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

**—Женское бесплодие**

Дополнительное лечение в комбинации с гонадотропинами (hMG, FSH, hCG) для стимуляции овуляции с целью оплодотворения *in vitro* и переноса эмбриона (I.V.F.E.T.).

**Предоперационное лечение фибромы матки**

при сопутствующей анемии (гемоглобин ниже или равен 8 г/дл),

если необходимо уменьшить размеры фибромы для облегчения или изменения техники проведения операции: эндоскопическая хирургия и трансвагинальная хирургия.

## **Противопоказания**

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

Беременность и кормление грудью.

## **Побочное действие**

При назначении трипторелина могут формироваться побочные эффекты, аналогичные тем, которые возникают после хирургической кастрации или при лечении любыми другими агонистами GnRH.

В редких случаях могут развиваться аллергические реакции. При появлении таких симптомов как: затруднение при глотании, расстройства дыхания, припухлость губ, лица, отек горла и языка, сыпь, следует немедленно обратиться к врачу.

У взрослых длительное применение аналогов GnRH может спровоцировать снижение минеральной плотности костной ткани.

В исключительных случаях терапия аналогами гонадотропин-рилизинг гормона может выявить ранее недиагностированную аденому гипофиза, что проявляется внезапными головными болями, рвотой, нарушением зрения и офтальмоплегией.

У пациентов, получающих лечение аналогами гонадотропин-рилизинг гормона, может возникать лимфоцитоз.

При проведении лечения Диферелином 3,75 мг были зафиксированы случаи изменения настроения, в том числе развитие депрессии.

Нежелательные реакции классифицируются как:

*Очень часто ( $\geq 10\%$ ); часто ( $\geq 1\%$ , но  $<10\%$ ); нечасто ( $\geq 0,1\%$ , но  $<1\%$ ); редко ( $\geq 0,01\%$ , но  $<0,1\%$ ); очень редко ( $<0,01\%$ ). Частота нежелательных реакций, зафиксированных в пострегистрационном периоде, не может быть определена, поэтому они представлены в соответствующей графе («Частота не определена»).*

### **У мужчин**

Большинство нежелательных эффектов является следствием изменения уровня тестостерона в организме. Побочные реакции обусловлены ожидаемым фармакологическим действием препарата: после начального повышения уровня тестостерона следует практически полное его угнетение, что сопровождается такими симптомами как приливы (50 %), эректильная дисфункция (4 %), снижение полового влечения (3 %).

### *Инфекционные и паразитарные заболевания*

Редко Ринофарингит

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

РедкоПурпура

*Нарушения со стороны иммунной системы*

РедкоАнафилактическая реакция

Гиперчувствительность

*Нарушения со стороны эндокринной системы*

РедкоСахарный диабет

*Нарушения метаболизма и питания*

НечастоАнорексия, подагра, повышенный аппетит

*Нарушения психики*

ЧастоДепрессия, перемены настроения

НечастоБессонница, раздражительность

РедкоСпутанность сознания, снижение активности, состояние эйфории

Частота не определенаЧувство тревоги

*Нарушения со стороны нервной системы*

Очень частоПарестезии в ногах

ЧастоГоловокружение, головная боль

НечастоПарестезия

РедкоНарушение памяти

*Нарушения со стороны органов зрения*

РедкоНарушение чувствительности глаз, нарушения зрения

Частота не определенаНечеткость зрения

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*

Нечасто Шум в ушах

Редко Головокружение

*Нарушения со стороны сосудов*

Очень часто Приливы

Нечасто Гипертония

Редко Носовое кровотечение, гипотония

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

Нечасто Диспноэ

Редко Ортопноэ

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Часто Тошнота

Нечасто Боли в области живота, запор, диарея, рвота

Редко Вздутие живота, сухость во рту, дисгевзия,

Метеоризм

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Очень часто Гипергидроз

Нечасто Акне, алопеция, зуд, сыпь

Редко Буллезное поражение

Частота не определена Ангионевротический отек, крапивница

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*

Очень часто Боль в спине

Часто Мышечные боли, боли в конечностях

Нечасто Артралгия, мышечные судороги, мышечная слабость, миалгия

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

Частота не определена Боли в костях

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*

Часто Эректильная дисфункция, снижение полового влечения

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

Редко Нарушение эякуляции

*Общие расстройства и нарушения в месте введения*

Очень часто Астения

Часто Утомляемость,

покраснение, воспаление, боль, отек в месте инъекции

Нечасто Вялость, боль, озноб, сонливость

Редко Боль в груди, дистазия, гриппоподобное состояние, лихорадка

Частота не определена Недомогание

*Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований*

Редко Повышение АЛТ, АСТ, повышение уровней креатинина, мочевины в крови

Увеличение массы тела

Частота не определена Повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение температуры тела, снижение массы тела

Трипторелин вызывает временное повышение уровня циркулирующего в

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

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

У пациентов, принимающих длительную терапию аналогом GnRH вместе с облучением, может выявляться большее количество побочных эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, что связано с применением радиотерапии.

### ***У женщин***

Большинство побочных эффектов при лечении Диферелином 3,75 мг связано с изменением уровня эстрогенов в организме. Наиболее распространенными побочными эффектами (ожидаемыми у  $10\%$  и более женщин) были головные боли, снижение полового влечения, нарушения сна, перемены настроения, диспареуния, дисменорея, генитальное кровотечение, синдром гиперстимуляции яичников, гипертрофия яичников, тазовые боли, боли в области живота, сухость влагалища и вульвы, гипергидроз, приливы.

### *Нарушения со стороны иммунной системы*

Частота не определена Гиперчувствительность

### *Нарушения психики*

Очень часто Расстройства сна, перемены настроения

Часто Депрессия (при длительном лечении)

Нечасто Депрессия (при краткосрочном лечении)

Частота не определена Тревога, спутанность сознания

*Нарушения со стороны нервной системы*

Очень часто Головные боли

Частота не определена Головокружение

*Нарушения со стороны органов зрения*

Частота не определена Нечеткость и нарушения зрения

*Нарушения со стороны органа слуха и равновесия*

Частота не определена Головокружение

*Нарушения со стороны сосудов*

Очень часто Приливы

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

Частота не определена Диспноэ

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Часто Тошнота, боли и дискомфорт в области живота

Частота не определена Диарея, рвота

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Очень часто Гипергидроз

Частота не определена Ангионевротический отек, зуд, сыпь, крапивница

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*

Часто Артралгия, миотонические спазмы

Частота не определена Миалгия, мышечная слабость

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*

Очень часто Диспареуния, дисменорея,

генитальное кровотечение (включая меноррагию, метроррагию), снижение полового влечения, синдром гиперстимуляции яичников, гипертрофия яичников, тазовая боль, вульвовагинальная сухость

Часто Боль в молочных железах

Частота не определена Аменорея

*Общие расстройства и нарушения в месте введения*

Часто Покраснение, воспаление, боль в месте инъекции

Частота не определена Лихорадка, недомогание

*Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований*

Часто Увеличение массы тела

Частота не определена Повышение артериального давления

При лечении бесплодия в комбинации с гонадотропными гормонами возможно увеличение размера или возникновение синдрома гиперстимуляции яичников, что сопровождается такими симптомами как тазовые боли и/или боли в области живота, одышка. В таких случаях необходимо немедленно обратиться к врачу.

В течение месяца после проведения первой инъекции возможно возникновение генитального кровотечения (меноррагия или метроррагия).

При лечении эндометриоза в начале терапии в течение одной – двух недель могут наблюдаться такие сопутствующие симптомы как тазовые боли и дисменорея. Указанные симптомы могут появляться даже при выраженном лечебном эффекте проводимой терапии. Тем не менее в случаях появления таких симптомов следует немедленно сообщить об этом лечащему врачу.

**У детей**

*Нарушения со стороны иммунной системы*

Часто Гиперчувствительность

Нарушения психики

Часто Депрессия, перемены настроения

Частота не определена Эмоциональная лабильность, нервозность

*Нарушения со стороны нервной системы*

Часто Головные боли

*Нарушения со стороны органов зрения*

Частота не определена Нечеткость и нарушения зрения

Нарушения со стороны сосудов

Часто Приливы

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

Частота не определена Носовое кровотечение

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Частота не определена Рвота, боли и дискомфорт в области живота

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Частота не определена Ангионевротический отек, сыпь, крапивница

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*

Частота не определена Миалгия

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*

Часто Кровоизлияние в гениталии, вагинальное кровотечение

*Общие расстройства и нарушения в месте введения*

Часто Покраснение, воспаление, боль в месте инъекции

Частота не определена Недомогание

*Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований*

Частота не определена Повышение артериального давления, увеличение массы тела

В течение первого месяца лечения у девочек стимуляция гонадотропинами может привести к вагинальному кровотечению слабой или средней интенсивности, для купирования которого врачом может быть назначена соответствующая терапия.

Пациенты должны информировать лечащего врача обо всех случаях появления побочных реакций, как указанных, так и не указанных в данной инструкции.

### **Особые указания и предосторожности при применении**

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

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

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

Необходимо информировать врача о наличии у пациента диабета, депрессии,

заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В ходе лечения были зафиксированы случаи изменения настроения, в том числе развитие депрессии. Пациенты, которые находятся в состоянии депрессии, должны находиться под пристальным наблюдением в течение всего курса терапии.

Диферелин 3,75 мг в каждой дозе содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), т. е. препарат является фактически «безнатриевым».

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

### Рак предстательной железы

Изначально трипторелин, подобно другим агонистам GnRH, вызывает временное повышение уровня тестостерона в сыворотке крови. В результате этого, в редких случаях в период первых недель лечения, может развиваться временное ухудшение признаков и симптомов рака предстательной железы и усиление болей, связанных с раком (боли при метастатическом поражении), которые лечатся симптоматически. Во время начального периода лечения следует, при необходимости, вводить дополнительный препарат подходящего антиандрогена с целью предупреждения возникновения повышения уровня тестостерона в сыворотке крови и ухудшения клинических симптомов.

Как и при применении прочих агонистов GnRH, были зафиксированы отдельные случаи формирования спинальной компрессии или непроходимости уретры. При развитии спинальной компрессии или почечной недостаточности необходимо проводить стандартную терапию таких осложнений, в крайних случаях приходится прибегать к орхиэктомии (хирургической кастрации).

В первые недели терапии необходимо тщательное наблюдение за пациентами. Особого наблюдения требуют пациенты с метастазами в позвоночник, с высоким риском развития спинальной компрессии и обструкцией мочевыводящих путей.

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

Длительный недостаток андрогена вследствие двухсторонней орхиэктомии или введения аналогов GnRH приводит к потере костной массы, способствует развитию остеопороза и повышается риск перелома костей.

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

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

В начальном периоде терапии может наблюдаться повышение активности кислой фосфатазы.

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

## **У женщин**

Перед назначением Диферелина 3,75 мг необходимо удостовериться, что пациентка не беременна.

При применении агонистов GnRH существует высокий риск снижения минеральной плотности костной ткани, в среднем на 1 % в месяц за время

шестимесячного курса терапии. Снижение минеральной плотности костной ткани на 10 % повышает риск перелома костей в 2–3 раза.

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

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

### **Женское бесплодие**

Введение трипторелина с гонадотропинами у некоторых предрасположенных пациенток, особенно с поликистозом яичников, может вызвать резкое увеличение числа созревших фолликулов. При применении гонадотропинов с трипторелином, как и с другими аналогами GnRH, может возникнуть синдром гиперстимуляции яичников.

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

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

При чрезмерной реакции яичников на овуляцию рекомендуется прервать

цикл стимуляции гонадотропинами.

Период полувыведения трипторелина у здоровых добровольцев составляет 3–5 часов. У пациентов с почечной или печеночной недостаточностью период полувыведения трипторелина увеличивается до 7–8 часов. Несмотря на удлинение периода полувыведения, к моменту пересадки эмбриона трипторелин уже не должен находиться в крови пациентки.

### **Эндометриоз и предоперационное лечение фибромы матки**

Регулярное введение каждые 4 недели одного флакона Диферелина 3,75 мг вызывает постоянную гипогонадотропную аменорею.

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

Во время лечения трипторелином месячные должны прекратиться, поэтому требуется провести с пациенткой инструктаж о необходимости поставить в известность лечащего врача о случае продолжения обычного менструального цикла.

Гормональные методы контрацепции у пациенток должны быть исключены во время проведения курса лечения трипторелином и в течение 1 месяца после введения последней инъекции.

После окончания курса лечения трипторелином функция яичников восстанавливается, и овуляция происходит приблизительно через 2 месяца после введения последней инъекции.

При лечении фибромы матки рекомендуется регулярно проводить исследование размера фиброматозных узлов. У пациенток с фибромами, расположенными в подслизистом слое матки, при лечении аналогом GnRH было зафиксировано несколько случаев кровотечения. Как правило, кровотечение происходило на 6–10 неделе лечения.

### **Преждевременное половое созревание**

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

В течение первого месяца лечения стимуляция гонадотропинами у девочек может привести к вагинальному кровотечению слабой или средней интенсивности.

После прекращения терапии дальнейшее развитие половых признаков восстанавливается.

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

Существует необходимость исключения псевдопреждевременного полового созревания (опухоль или гиперплазия яичников или надпочечников) и гонадотропин-независимого преждевременного полового созревания (тестикулярный токсикоз, семейная гиперплазия клеток Лейдига).

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

После окончания терапии аналогами GnRH может наблюдаться эпифизеолиз головки бедренной кости. Очевидно, низкая концентрация эстрогенов во время лечения агонистами GnRH замедляет рост эпифизарной пластинки. Ускорение ее роста после окончания лечения приводит к уменьшению смещения эпифиза и уменьшает проявление симптомов.

Пациенты, получающие лечение трипторелином, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением с периодическим контролем биологических, клинических и радиологических показателей.

### **Беременность и период кормления грудью**

Во время беременности и в период кормления грудью применение

Диферелина 3,75 мг противопоказано.

Сопутствующее использование агонистов GnRH связано с теоретическим риском выкидыша или развитием нарушений у плода.

При применении трипторелина по существующим показаниям данных о связи между приемом препарата и формированием каких-либо нарушений в созревании ооцитов, течении и исходе беременности отсутствуют.

Перед началом терапии у женщин фертильного возраста необходимо исключить наличие беременности. При проведении курса лечения агонистами GnRH методы гормональной контрацепции должны быть исключены до восстановления менструального цикла.

Также не следует применять препарат, если женщина планирует беременность (за исключением случаев лечения бесплодия).

### **Взаимодействия с другими лекарственными средствами**

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

Во время курса лечения Диферелином 3,75 мг, прежде чем принимать любые другие лекарственные средства, включая препараты безрецептурного отпуска, следует проконсультироваться с лечащим врачом

## **Способ применения и дозы**

Вводят препарат только внутримышечно.

### **Рак предстательной железы**

Возможны две схемы лечения:

По первой схеме: одна ежедневная подкожная инъекция Диферелина 0,1 мг (форма с быстрым высвобождением) в течение 7 дней, затем, на восьмой день, одна внутримышечная инъекция Диферелина 3,75 мг с повторением инъекции каждые 4 недели. По второй схеме: одна внутримышечная

инъекция Диферелина 3,75 мг каждые 4 недели.

### **Преждевременное половое созревание**

Лечение детей трипторелином должно проводиться под тщательным наблюдением детского эндокринолога, педиатра или эндокринолога с опытом лечения преждевременного полового созревания центрального генеза.

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

Дети с весом тела от 20 до 30 кг: две третьих (2/3) дозы внутримышечно каждые 4 недели (28 дней), т. е. введение двух третьих объема приготовленной суспензии.

Дети с весом тела более 30 кг: одна доза внутримышечно каждые 4 недели (28 дней), т. е. введение полного объема приготовленной суспензии.

### **Эндометриоз**

Одна внутримышечная инъекция Диферелина 3,75 мг вводится каждые 4 недели.

Лечение следует начинать в течение первых пяти дней менструального цикла.

Длительность лечения: зависит от начальной тяжести эндометриоза и эволюции его клинических проявлений (функциональных и анатомических) в ходе терапии. Обычно эндометриоз следует лечить, как минимум, в течение 4 месяцев и максимум в течение 6 месяцев. Повторное проведение лечения трипторелином или другими аналогами GnRH не рекомендуется.

### **Женское бесплодие**

При обычной схеме лечения одна внутримышечная инъекция Диферелина 3,75 мг вводится на второй день менструального цикла. Лечение гонадотропинами следует начинать после десенсибилизации гипофиза (уровень эстрогенов плазмы менее 50 пг/мл), обычно через 15 дней после

инъекции Диферелина.

### **Предоперационное лечение фибромы матки**

Введение инъекции Диферелина 3,75 мг должно осуществляться каждые 4 недели.

Лечение следует начинать в первые пять дней менструального цикла.

Длительность курса лечения не должна превышать 3 месяца.

Примечание: препарат в форме пролонгированного высвобождения должен вводиться в строгом соответствии с инструкцией, приведенной в листке-вкладыше. О любых неполных инъекциях из-за потерь объема суспензии больше, чем обычно остается в шприце, следует сообщать лечащему врачу.

Пациенту следует сообщить лечащему врачу, если в процессе лечения действие препарата ему кажется слишком выраженным или слишком слабым.

### **Инструкция по приготовлению и введению препарата**

Растворение порошка в прилагаемом растворителе должно проводиться непосредственно перед введением. Перемешивать содержимое флакона следует с осторожностью до получения однородной суспензии. Восстановленный раствор нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

В случаях осуществления неполной инъекции, приводящих к потере большего количества суспензии, чем обычно остается в шприце для инъекции, необходимо сообщить об этом лечащему врачу.

#### **Инструкция по использованию**

##### **Подготовка пациента**

Пациент должен находиться в лежачем положении, кожа на ягодиче должна быть продезинфицирована.

##### **Подготовка к проведению инъекции**

*Наличие пузырьков в верхней части лиофилизата является нормальным видом препарата.* Надломить шейку ампулы (положение точки спереди). Наполнить шприц всем содержимым ампулы с растворителем с помощью иглы. Удалить зеленый колпачок в верхней части флакона. Выпустить растворитель во флакон с порошком. Переместить иглу в такое положение, чтобы она находилась над уровнем жидкости. Не вынимать иголку из флакона. Встряхивать флакон, не переворачивая, до тех пор, пока не образуется однородная смесь. Убедиться в отсутствии комочков, перед тем как наполнить шприц суспензией (в случае, если есть нерастворенные комочки, продолжить встряхивание до полного их растворения). Наполнить шприц полученной суспензией, не переворачивая флакон. Удалить иглу, которая использовалась для приготовления препарата, и надеть (плотно) другую иглу на канюлю шприца. Держать иглу при этом нужно только за цветное основание. Выпустить воздух из шприца

Проведение внутримышечной инъекции

Незамедлительно ввести инъекцию в ягодичную мышцу.

Утилизация

Утилизировать иглы в специальном узком контейнере.

## **Передозировка**

Побочные эффекты в результате передозировки не были зафиксированы

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с движущимися механизмами**

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

### **Несовместимости**

Данные о совместимости отсутствуют.

Восстановленный раствор нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

## **Упаковка**

По 3,75 мг трипторелина во флакон, укупоренный резиновой пробкой под алюминиевой обкаткой с отверстием для иглы в центре и защитной пластмассовой крышкой контроля первого вскрытия зеленого цвета, в комплекте с растворителем (0,8 % раствор маннита в ампуле 2 мл, на луковичной части ампулы полоска черного цвета и точка разлома синего цвета).

Один флакон с порошком, одна ампула с растворителем, одна блистерная упаковка со шприцем и двумя иглами помещаются в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

## **Срок годности**

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке

## **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С.

## **Условия отпуска из аптек**

Отпуск по рецепту врача.