

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Диферелин, 22,5 мг, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: трипторелин

Каждый флакон содержит 22,5 мг трипторелина (в виде трипторелина памоата).

После восстановления всем растворителем в 1 мл содержится 11,25 мг трипторелина (в виде трипторелина памоата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Ллиофилизат

Ллиофилизированный порошок или уплотненная в таблетку пористая масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Растворитель

Бесцветная прозрачная жидкость без запаха.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Препарат Диферелин[®] показан взрослым:

Рак предстательной железы

- Лечение местнораспространенного рака предстательной железы в монотерапии или в качестве адъювантного средства на фоне лучевой терапии.
- Лечение метастатического рака предстательной железы.

Препарат Диферелин[®] показан детям от 2 лет и старше:

- Преждевременное половое созревание (ППС) центрального генеза с началом ППС у девочек до 8 лет и у мальчиков до 10 лет.

4.2 Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования*****Рак предстательной железы***

Рекомендуемая доза препарата Диферелин[®] составляет 22,5 мг трипторелина (1 флакон), вводимого каждые шесть месяцев (двадцать четыре недели) в виде одной внутримышечной инъекции.

При местнораспространенном гормонозависимом раке предстательной железы высокого риска в качестве сопутствующей и последующей лучевой терапии клинические данные показали, что лучевая терапия с последующей 3-летней андрогенной депривацией предпочтительнее лучевой терапии с последующей 6-месячной андрогенной депривацией (см. раздел 5.1).

Особые группы пациентов***Пациенты с нарушением функции почек или печени***

Для пациентов с почечной или печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Дети

Режим дозирования у детей аналогичен режиму дозирования у взрослых.

Лечение детей с преждевременным половым созреванием центрального генеза (с началом до 8 лет у девочек и до 10 лет у мальчиков) препаратом Диферелин® должно проводиться под общим контролем детского эндокринолога или педиатра, или эндокринолога, имеющего опыт лечения преждевременного полового созревания центрального генеза.

Лечение должно быть прекращено примерно в физиологическом возрасте полового созревания у мальчиков и девочек и не должно продолжаться у девочек при достижении костного возраста, соответствующего 12–13 лет. Имеются ограниченные данные об оптимальном времени прекращения лечения мальчиков, однако рекомендуется прекращать лечение мальчиков, достигших костного возраста, соответствующего 13–14 годам.

Способ применения

После восстановления суспензию препарата Диферелин® следует вводить внутримышечно относительно быстро и непрерывно, чтобы избежать возможной блокировки иглы.

Следует строго избегать случайного внутрисосудистого введения.

Как и в случае с другими лекарственными препаратами, вводимыми инъекционным путем, место инъекции следует периодически менять.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

Диферелин® предназначен только для внутримышечного применения.

Диферелин® представляет собой суспензию микрогранул. По этой причине необходимо избегать непреднамеренного внутрисосудистого введения.

Диферелин® должен применяться под наблюдением врача.

Инструкции по восстановлению лекарственного препарата перед применением приведены в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к трипторелину, гонадотропинрилизинг гормону (ГнРГ), аналогам ГнРГ или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1 (см. также раздел 4.8).
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при использовании

Применение агониста ГнРГ может вызвать снижение минеральной плотности костей (МПК). У мужчин, по предварительным данным, использование бисфосфоната в сочетании с агонистом ГнРГ, таким как трипторелин, может уменьшить потерю МПК. Особую осторожность необходимо соблюдать пациентам, у которых имеют место дополнительные факторы риска развития остеопороза (например, хроническое злоупотребление алкоголем, курение, длительная терапия препаратами, снижающими МПК, такими как , противосудорожные препараты или глюкокортикостероиды, случаи развития остеопороза в семье, недостаточное питание).

В редких случаях лечение агонистами ГнРГ может выявить наличие ранее не диагностированной гонадотропной аденомы гипофиза. У таких пациентов может наблюдаться апоплексия гипофиза, характеризующаяся внезапной головной болью, рвотой, нарушением зрения и офтальмоплегией.

У пациентов, проходящих лечение агонистами ГнРГ, такими как трипторелин, существует повышенный риск развития депрессии (которая может быть тяжелой). Пациенты должны быть соответствующим образом проинформированы, а при появлении симптомов им должно быть назначено соответствующее лечение.

Пациенты, у которых ранее уже были выявлены симптомы депрессии, должны находиться под тщательным наблюдением во время терапии.

Необходимо соблюдать осторожность при внутримышечном введении пациентам, получающим антикоагулянты, из-за потенциального риска образования гематом в месте инъекции. Эффективность и безопасность препарата Диферелин® была установлена только при внутримышечном введении. Подкожное введение не рекомендуется.

Диферелин® содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, т.е. по сути не содержит натрия.

Рак предстательной железы

Первоначально трипторелин, как и другие агонисты ГнРГ, вызывает преходящее повышение уровня тестостерона в сыворотке крови. Как следствие, в первые недели лечения могут развиваться отдельные случаи временного усиления проявления симптомов рака предстательной железы. На начальном этапе лечения следует рассмотреть вопрос о дополнительном назначении подходящего антиандрогена с целью профилактики первоначального повышения уровня тестостерона крови и усилению клинических проявлений.

У небольшого числа пациентов может наблюдаться временное усиление болевого синдрома при наличии метастазов (метастатическая боль), с которым можно справиться симптоматически.

Как и в случае с другими агонистами ГнРГ, наблюдались единичные случаи сдавления спинного мозга или обструкции уретры. Если развивается сдавление спинного мозга или нарушения со стороны почек или мочевыводящих путей, следует начать стандартное лечение этих осложнений, а в крайних случаях рассмотреть возможность немедленной орхиэктомии (хирургической кастрации). В первые недели лечения необходимо тщательное наблюдение, особенно за пациентами с метастазами в позвонки, при наличии риска сдавления спинного мозга и/или за пациентами с обструкцией мочевыводящих путей.

После хирургической кастрации трипторелин не вызывает дальнейшего снижения уровня тестостерона в сыворотке крови. После достижения кастрационного уровня к концу первого месяца уровень тестостерона в крови поддерживается до тех пор, пока пациенты получают инъекции каждые двадцать четыре недели.

Эффективность лечения можно контролировать путем измерения уровня тестостерона и простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови.

Андрогенная депривация, достигнутая путем двусторонней орхиэктомии или длительного применения агонистов ГнРГ связана с повышенным риском потери костной массы и может привести к развитию остеопороза и повышенному риску перелома костей. Андрогенная депривационная терапия может способствовать удлинению интервала QT. У пациентов с наличием в анамнезе факторов риска удлинения QT и у пациентов, получающих сопутствующие лекарственные препараты, которые потенциально могут удлинять интервал QT (см. раздел 4.5), перед началом применения препарата Диферелин® врачи должны оценить соотношение пользы и риска, включая возможность развития тахикардии типа «пируэт».

Кроме того, на основании эпидемиологических данных было замечено, что на фоне андрогенной депривационной терапии у пациентов могут наблюдаться метаболические изменения (например, нарушение толерантности к глюкозе) или повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, проспективные данные не подтвердили связь между лечением аналогами ГнРГ и увеличением сердечно-сосудистой смертности. Пациенты с высоким риском развития метаболических или сердечно-сосудистых заболеваний должны быть тщательно обследованы до начала лечения и адекватно контролироваться во время проведения андрогенной депривационной терапии.

Введение трипторелина в терапевтических дозах приводит к подавлению гипофизарно-гонадной системы. Нормальная функция обычно восстанавливается после прекращения

лечения, поэтому диагностические исследования гонадальной функции гипофиза, проводимые во время лечения и после прекращения терапии аналогами ГнРГ, могут быть неправильно интерпретированы.

Дети

Преждевременное половое созревание центрального генеза

Лечение детей с опухолями головного мозга должно проводиться после тщательной индивидуальной оценки рисков и пользы.

Должны быть исключены псевдопреждевременное половое созревание (опухоль или гиперплазия гонад, или надпочечников) и гонадотропин-независимое преждевременное половое созревание (токсикоз яичек, семейная гиперплазия клеток Лейдига).

У девочек первоначальная стимуляция яичников в начале лечения и последующее снижение уровня эстрогена на фоне продолжения терапии может привести к кровотечению из половых путей слабой или умеренной интенсивности в первый месяц терапии.

Терапия представляет собой длительное лечение, подбираемое индивидуально. Диферелин® следует назначать как можно точнее в регулярные 6-месячные периоды. В исключительных случаях отсрочка даты инъекции на несколько дней (169 ± 3 дня) не влияет на результаты терапии.

После прекращения лечения происходит развитие пубертатных признаков.

Информация относительно будущей фертильности все еще ограничена. По-видимому, на будущую репродуктивную функцию и фертильность лечение агонистами ГнРГ, не влияет. У большинства девушек регулярные менструации начинаются в среднем через год после окончания терапии.

Минеральная плотность костной ткани может снижаться на фоне терапии агонистами ГнРГ при преждевременном половом созревании центрального генеза из-за ожидаемых эффектов подавления эстрогена. Однако, после прекращения лечения последующее накопление костной массы сохраняется, и пик набора костной массы в позднем подростковом возрасте, по-видимому, не зависит от проводимого лечения.

После отмены лечения агонистами ГнРГ может наблюдаться эпифизеолит бедренной кости. Предполагаемая теория заключается в том, что низкие концентрации эстрогена во время лечения агонистами ГнРГ ослабляют эпифизарную пластинку. Увеличение скорости роста после прекращения лечения впоследствии приводит к уменьшению силы сдвига, необходимой для смещения эпифиза.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Не рекомендуется применять трипторелин одновременно с препаратами, повышающими концентрацию пролактина в плазме крови, так как данные препараты уменьшают число рецепторов к ГнРГ в гипофизе.

При совместном применении трипторелина с препаратами, влияющими на гипофизарную секрецию гонадотропинов, следует соблюдать осторожность и рекомендуется контролировать гормональный статус пациента.

Длительная андрогенная депривация может удлинять интервал QT.

Необходимо проводить оценку соотношения риск/польза перед назначением трипторелина пациентам с синдромом врожденного интервала QT, с электролитными нарушениями или хронической сердечной недостаточностью, или пациентам, принимающим лекарственные препараты, способные удлинять интервал QT, или лекарственные препараты, способные вызывать развитие тахикардии типа «пируэт», такие как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, нейролептики и т.д.

Дети

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только у взрослых.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Диферелин® может применяться у взрослых мужчин и детей. Достаточные данные о применении трипторелина у беременных женщин отсутствуют. Диферелин® не показан для применения у женщин.

Трипторелин противопоказан во время беременности, поскольку применение агонистов ГнРГ теоретически связано с риском развития выкидыша или аномалиями развития плода. Перед назначением трипторелина необходимо убедиться, что пациентка не беременна. Перед началом лечения потенциально фертильные женщины должны быть тщательно обследованы для исключения беременности. Во время терапии следует использовать негормональные методы контрацепции до возобновления менструации.

Лактация

Применение трипторелина противопоказано в период грудного вскармливания.

Фертильность

Исследования на животных показали влияние на репродуктивные параметры (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований, изучающих влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами, не проводилось.

Однако способность управлять транспортом и работать с механизмами может быть нарушена, если пациент испытывает головокружение, сонливость и нарушения зрения, которые могут быть нежелательными реакциями на фоне лечения или следствием основного заболевания. При возникновении вышеописанных симптомов следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Поскольку пациенты, страдающие местнораспространенным или метастатическим гормонозависимым раком предстательной железы, как правило, пожилые и имеют другие заболевания, часто встречающиеся в этой возрастной популяции, более 90 % пациентов, включенных в клинические исследования, сообщали о нежелательных явлениях, причину возникновения которых трудно выявить. Как и при лечении другими агонистами ГнРГ или после хирургической кастрации, наиболее часто наблюдаемые нежелательные явления, связанные с лечением трипторелином, были обусловлены его ожидаемыми фармакологическими эффектами. Эти эффекты включают эректильную дисфункцию (наблюдается у более чем 10% пациентов) и снижение либидо (3%), приливы жара.

За исключением иммуноаллергических (редко) и реакций в месте инъекции (<5 %), все нежелательные явления, как известно, связаны с изменениями уровня тестостерона.

Трипторелин вызывает преходящее повышение уровня циркулирующего тестостерона в течение первой недели после первоначального введения препарата с пролонгированным высвобождением. При таком первоначальном повышении уровня циркулирующего тестостерона у небольшого процента пациентов ($\leq 5\%$) может наблюдаться временное усиление проявлений симптомов рака простаты (вспышка опухоли), обычно проявляющееся усилением симптомов нарушения мочеиспускания (< 2 %) и

метастатической боли (5 %), с которыми можно справиться симптоматически. Данные симптомы являются преходящими и обычно исчезают через 1 – 2 недели.

Имели место отдельные случаи обострения симптомов заболевания, либо обструкции уретры, либо сдавления спинного мозга метастазами. По этой причине пациенты с метастатическим поражением позвонков и/или с обструкцией верхних или нижних мочевых путей должны находиться под тщательным наблюдением в течение первых нескольких недель терапии (см. раздел 4.4).

Применение агонистов ГнРГ для лечения рака предстательной железы может быть связано с повышенной потерей минеральной плотности костной ткани, что может привести к развитию остеопороза и повышает риск перелома костей. Это также может быть причиной ложной диагностики костных метастазов.

Сообщалось о повышении количества лимфоцитов у пациентов, проходящих лечение аналогами ГнРГ. Этот вторичный лимфоцитоз, очевидно, связан с ГнРГ-индуцированной кастрацией и, по-видимому, указывает на участие половых гормонов в инволюции тимической ткани.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции классифицированы по рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица. В клинических исследованиях и по результатам спонтанных сообщений в клинической практике сообщалось о следующих нежелательных реакциях, которые считались, по крайней мере, возможно связанными с лечением трипторелином. Известно, что большинство этих событий связано с проявлениями биохимической или хирургической кастрацией.

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>				Назофарингит.	
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>			Тромбоцитоз.		
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>		Гиперчувствительность.		Анафилактическая реакция.	Анафилактический шок.
<i>Эндокринные нарушения</i>					Апоплексия гипофиза**
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>			Анорексия; Сахарный диабет; Подагра; Гиперлипидемия; Повышение аппетита;		

Системно-органный класс	<i>Очень часто</i>	<i>Часто</i>	<i>Нечасто</i>	<i>Редко</i>	<i>частота неизвестна</i>
<i>Психические нарушения</i>	Снижение либидо;	Потеря либидо; Депрессия* Изменения настроения*.	Бессонница; Раздражительность.	Состояние спутанности; Сниженная активность; Эйфория.	Тревога.
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Парестезия нижних конечностей.	Головокружение; Головная боль.	Парестезия.	Нарушения памяти.	
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>			Снижение остроты зрения.	Неприятные ощущения в глазах; Нарушения зрения.	
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>			Тиннитус (шум в ушах); Вертиго.		
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			Ощущение сердцебиения		Пролонгация QT* (см. разделы 4.4 и 4.5)
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Приливы	Артериальная гипертензия.		Артериальная гипотензия.	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			Одышка; Носовые кровотечения.	Ортопноэ (высшая степень одышки)	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		Сухость во рту; Тошнота.	Боли в области живота и таза; Запор; Диарея; Рвота.	Вздутие живота; Дисгевзия; Метеоризм	
<i>Нарушения со стороны кожи и</i>	Гипергидроз.		Акне; Алопеция; Эритема; Зуд;	Образование волдырей;	Ангионевротический отек.

Системно-органный класс	<i>Очень часто</i>	<i>Часто</i>	<i>Нечасто</i>	<i>Редко</i>	<i>частота неизвестна</i>
<i>подкожных тканей</i>			Сыпь; Крапивница.	Геморрагическая сыпь.	
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Боль в спине.	Скелетно-мышечная боль; Боль в конечностях.	Артралгия; Боль в костях; Мышечные судороги; Мышечная слабость; Миалгия.	Тугоподвижность сустава; Отек суставов; Скелетно-мышечная ригидность; Остеоартрит.	
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			Ноктурия; Задержка мочи		Недержание мочи
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	Эректильная дисфункция (включая нарушение эякуляции, расстройств эякуляции).	Боли в тазу.	Гинекомастия; Боль в молочной железе; Атрофия яичек; Боль в яичках.		
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Астения.	Реакция в месте инъекции (включая покраснение, воспаление и боль); Отек .	Заторможенность; Периферический отек; Боль; Дрожь в теле; Сонливость.	Боль в грудной клетке; Дисстазия; Гриппоподобные симптомы; Паретическая реакция.	Недомогание
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>		Увеличение массы тела	Повышение уровня аланинаминотрансферазы; Повышение уровня аспартатаминотрансферазы; Повышение креатинина в крови;	Повышение концентрации щелочной фосфатазы в крови.	

Системно-органный класс	<i>Очень часто</i>	<i>Часто</i>	<i>Нечасто</i>	<i>Редко</i>	<i>частота неизвестна</i>
			Повышение артериального давления; Повышение концентрации мочевины в крови; Повышение уровня гамма-глутамил-трансферазы; Снижение массы тела.		

*Приведенная частота основана на частотах класс-эффектов, общих для всех агонистов ГнРГ.

**Сообщается после первоначального введения у пациентов с аденомой гипофиза

Дети

Таблица. Общая переносимость у пациентов детского возраста (см. раздел 4.4)

<i>Системно-органный класс</i>	<i>Очень часто</i>	<i>Часто</i>	<i>Нечасто</i>	<i>частота неизвестна</i>
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>		Гиперчувствительность.		Анафилактический шок.
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>			Ожирение.	
<i>Психические нарушения</i>			Колебания настроения.	Лабильность аффекта; Депрессия; Нервозность.
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		Головная боль.		
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>			Снижение остроты зрения.	Нарушения зрения.
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		Приливы		Артериальная гипертензия.
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			Носовое кровотечение.	

<i>Системно-органнный класс</i>	<i>Очень часто</i>	<i>Часто</i>	<i>Нечасто</i>	<i>частота неизвестна</i>
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		Боли в области живота и таза.	Рвота; Запор; Тошнота.	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		Акне.	Зуд; Сыпь; Крапивница.	Ангионевротический отек.
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>			Боль в шее.	Миалгия.
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	Вагинальное кровотечение (включая вагинальное кровотечение, кровотечение отмены, маточное кровотечение, вагинальные выделения, кровянистые выделения).		Боль в молочной железе.	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>		Реакция в месте инъекции (включая боль, покраснение и воспаление в месте инъекции).	Недомогание.	

<i>Системно-органный класс</i>	<i>Очень часто</i>	<i>Часто</i>	<i>Нечасто</i>	<i>частота неизвестна</i>
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>		Увеличение массы тела.		Повышение артериального давления; Повышение уровня пролактина в крови.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения

адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

интернет-сайт: http://www.roszdravnadzor.gov.ru/services/npr_ais

4.9 Передозировка

Фармацевтические свойства препарата Диферелин® и способ его применения делают случайную или преднамеренную передозировку маловероятной. Передозировки при применении у людей описано не было. Испытания на животных показывают, что при применении более высоких доз препарата Диферелин® не будет проявляться никакого другого эффекта, кроме предполагаемого терапевтического воздействия на концентрацию половых гормонов и на органы репродуктивной системы. При передозировке показано симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые гормональные препараты и антагонисты гормонов, гормоны и родственные соединения, аналоги гонадотропин-рилизинг гормона.

Код АТХ: L02AE04

Механизм действия

Трипторелин – это синтетический декапептид, аналог природного ГнРГ. Трипторелин, агонист ГнРГ, действует как мощный ингибитор секреции гонадотропинов при постоянном приеме в терапевтических дозах. Исследования на животных и людях показывают, что после введения трипторелина происходит первоначальное и преходящее повышение циркулирующих уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин.

Однако, длительное и непрерывное применение трипторелина приводит к снижению секреции ЛГ и ФСГ и подавлению стероидогенеза в яичках и яичниках.

Фармакодинамические эффекты

У мужчин с раком предстательной железы

Снижение уровня тестостерона в сыворотке крови до уровня, который обычно наблюдается у хирургически кастрированных мужчин, происходит примерно через 2 – 4 недели после начала терапии. Диферелин® предназначен для высвобождения 22,5 мг трипторелина в течение 6 месяцев (24 недель). После достижения кастрационного уровня тестостерона к концу первого месяца уровень тестостерона в сыворотке крови поддерживается до тех пор, пока пациенты получают инъекции каждые двадцать четыре недели. Это приводит к атрофии добавочных половых желез.

Эти эффекты, как правило, обратимы после прекращения приема лекарственного препарата. Эффективность лечения можно контролировать путем измерения уровня тестостерона и простатспецифического антигена в сыворотке крови. Как было показано в ходе клинических исследований, после введения препарата Диферелин® медианное относительное снижение ПСА на 6-й месяц составило 97 %.

У животных введение трипторелина приводило к торможению роста некоторых гормоночувствительных опухолей простаты в экспериментальных моделях.

Клиническая эффективность и безопасность при раке предстательной железы

Применение 2 доз в течение 12 месяцев препарата Диферелин® пациентами с распространенным раком предстательной железы в виде внутримышечной инъекции привело к достижению кастрационного уровня тестостерона у 97,5 % пациентов через 4 недели и поддержанию кастрационного уровня тестостерона у 93,0 % пациентов со 2-го по 12-й месяц лечения.

У пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы в нескольких рандомизированных долгосрочных клинических исследованиях представлены доказательства преимущества андрогенной депривационной терапии (АДТ) в сочетании с радиотерапией (РТ) по сравнению с только РТ (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico и соавт., JAMA, 2008).

В рандомизированном клиническом исследовании III фазы (EORTC 22961), включавшем 970 пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы (в основном Т2с-Т4 и несколькими случаями Т1С и Т2В с распространением опухоли на региональные узлы), из которых 483 были рандомизированы в группу проведения краткосрочной андрогенной супрессии (6 месяцев) в сочетании с лучевой терапией и 487 – в группу проведения долгосрочной андрогендепривационной терапии (3 года), был проведен «non-inferiority» - анализ наименьшей эффективности- сравнения результатов краткосрочной и долгосрочной терапии аГнРГ, в основном трипторелином (62,2 %) или гозерелином (30,1 %) в сочетании с лучевой терапией

В целом, показатель 5-летней смертности в группах «краткосрочного гормонального лечения» и «долгосрочного гормонального лечения» составил 19,0 % и 15,2 % соответственно, с относительным риском 1,42 (верхний односторонний 95,71 % ДИ = 1,79; или двухсторонний 95,71 % ДИ = [1,09; 1,85], $p = 0,65$ для анализа «не меньшей эффективности» и $p = 0,0082$ для апостериорного анализа различий между группами лечения). Показатель 5-летней смертности, связанной с раком простаты, в группах «краткосрочного гормонального лечения» и «долгосрочного гормонального лечения» составил 4,78 % и 3,2 %, соответственно, с относительным риском 1,71 (95 % ДИ = [1,14 – 2,57], $p = 0,002$). Показатели оценки качества жизни согласно опросникам QLQ-C30 существенно не отличались между двумя группами ($P = 0,37$).

Клиническая эффективность и безопасность у детей с преждевременным половым созреванием

В несравнительном клиническом исследовании 44 ребенка с преждевременным половым созреванием центрального генеза (39 девочек и 5 мальчиков) получили в общей сложности две внутримышечные инъекции препарата Диферелин® в течение 12 месяцев (48 недель). Подавление стимулированной концентрации ЛГ до препубертатного уровня было достигнуто у 95,5 % испытуемых к 3 месяцу, и у 93,2 % и 97,7 % испытуемых в 6 и 12 месяцы, соответственно.

Следствием этого является регресс или стабилизация вторичных половых признаков и замедление ускоренного созревания и роста костей.

У девочек первоначальная стимуляция яичников в начале лечения, а затем снижение уровня эстрогена, вызванное продолжением лечением может привести к кровотечению из половых путей слабой или умеренной интенсивности в первый месяц терапии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного внутримышечного введения препарата Диферелин® пациентам с раком предстательной железы t_{max} составил 3 (2 – 12) часа, а C_{max} (0 – 169 дней) – 40,0 (22,2 – 76,8) нг/мл.

У детей с преждевременным половым созреванием t_{max} составил 4 (2 – 8) часа, а C_{max} (0 – 169 дней) – 39,9 (19,1 – 107,0) нг/мл.

Трипторелин не накапливался в течение 12 месяцев лечения.

Распределение

Результаты фармакокинетических исследований, проведенных у здоровых мужчин, показывают, что после внутривенного болюсного введения трипторелин распределяется и выводится в соответствии с моделью трех компартментов, а соответствующие периоды полувыведения составляют приблизительно 6 минут, 45 минут и 3 часа.

Объем распределения трипторелина в равновесном состоянии после внутривенного введения 0,5 мг трипторелина ацетата у здоровых мужчин-добровольцев составляет приблизительно 30 л. Поскольку нет доказательств того, что трипторелин в клинически значимых концентрациях связывается с белками плазмы, взаимодействие лекарственных средств, связанное со смещением места связывания, маловероятно.

Биотрансформация

Метаболиты трипторелина у человека не определялись. Однако фармакокинетические данные, полученные в исследованиях на людях, свидетельствуют о том, что С-концевые фрагменты, образующиеся в результате тканевой деградации, либо полностью разрушаются в тканях, либо быстро подвергаются дальнейшей деградации в плазме крови, либо выводятся почками.

Элиминация

Трипторелин выводится как печенью, так и почками. После внутривенного введения 0,5 мг трипторелина здоровым мужчинам-добровольцам, 42 % дозы было выведено с мочой в виде неизмененного трипторелина; у людей с печеночной недостаточностью данный показатель достигал 62 %. Поскольку клиренс креатинина (Cl_{creat}) у здоровых добровольцев составлял 150 мл/мин и только 90 мл/мин у людей с печеночной недостаточностью, это указывает на то, что печень является основным органом выведения трипторелина. У этих здоровых добровольцев истинный конечный период полувыведения трипторелина составил 2,8 часа, а общий клиренс трипторелина – 212 мл/мин, причем последний зависит от комбинации печеночной и почечной элиминации.

Фармакокинетическая - фармакодинамическая зависимость

Взаимосвязь фармакокинетики/фармадинамики трипторелина не является простой для оценки, поскольку она нелинейна и зависит от времени. После однократного введения у ранее нелеченных пациентов трипторелин вызывает дозозависимое увеличение ЛГ и ФСГ.

При введении препарата с пролонгированным высвобождением трипторелин стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ в первые дни после введения и, как следствие, секрецию тестостерона. Как показывают результаты различных исследований биоэквивалентности, максимальное увеличение тестостерона достигается примерно через 4 дня с эквивалентной Стах, которая не зависит от скорости высвобождения трипторелина. Этот первоначальный ответ не сохраняется, несмотря на постоянное воздействие трипторелина, и за ним следует прогрессирующее и равнозначное снижение уровня тестостерона. В этом случае степень воздействия трипторелина также может значительно варьироваться, не влияя на общий эффект на уровень тестостерона в сыворотке крови.

Почечная и печеночная недостаточность

После внутривенного введения 0,5 мг трипторелина лицам с умеренной почечной недостаточностью (Cl_{creat} 40 мл/мин) период полувыведения трипторелина составил 6,7 часа, 7,81 часа у лиц с тяжелой почечной недостаточностью (Cl_{creat} 8,9 мл/мин) и 7,65 часа у пациентов с нарушением функции печени (Cl_{creat} 89,9 мл/мин).

Влияние возраста и расы на фармакокинетику трипторелина систематически не изучалось. Однако фармакокинетические данные, полученные у молодых здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 20 до 22 лет с повышенным клиренсом креатинина (около 150 мл/мин), показали, что у молодых людей трипторелин выводится в два раза быстрее. Это связано с тем, что клиренс трипторелина коррелирует с общим клиренсом креатинина, который, как известно, снижается с возрастом.

В связи с большим запасом безопасности трипторелина и тем, что Диферелин® является препаратом с длительным высвобождением, не рекомендуется корректировать дозу для пациентов с почечной или печеночной недостаточностью.

5.3 Доклинические данные о безопасности

Токсическое воздействие трипторелина на экстрагенитальные органы низкое.

Наблюдаемые эффекты были в основном связаны с проявлением фармакологических эффектов трипторелина.

В исследованиях хронической токсичности в клинически значимых дозах трипторелин вызывал макро- и микроскопические изменения в репродуктивных органах самцов крыс, собак и обезьян. Они рассматривались как реакция на подавление гонадальной функции, вызванное фармакологической активностью препарата. В период восстановления эти изменения были частично обращены вспять. После подкожного введения 10 мкг/кг крысам на 6 – 15 день беременности, трипторелин не вызвал никаких эмбриотоксических, тератогенных или каких-либо других эффектов на развитие потомства (поколение F1) или его репродуктивные показатели. При дозе 100 мкг/кг наблюдалось снижение прироста веса матери и увеличение числа резорбций.

Трипторелин не является мутагенным *in vitro* или *in vivo*. В испытаниях на мышах трипторелин в дозах до 6000 мкг/кг не оказывает онкогенного действия после 18 месяцев лечения. 23-месячное исследование канцерогенности на крысах показало почти 100-процентную частоту возникновения доброкачественных опухолей гипофиза при каждом уровне дозы, что приводило к преждевременной смерти. Увеличение частоты опухолей гипофиза у крыс является общим эффектом, связанным с лечением агонистами ГнРГ. Клиническая значимость этого неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат:

Сополимер DL-молочной и гликолевой кислот 75/25

Сополимер DL-молочной и гликолевой кислот 85/15

Маннитол

Кармеллоза натрия

Полисорбат-80

Растворитель:

вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Ввиду отсутствия исследований совместимости данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими препаратами.

6.3. Срок годности

Лиофилизат – 3 года.

Растворитель – 5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 22,5 мг трипторелина помещают во флакон из слегка затемненного стекла типа I (Евр. Ф) объемом 6 мл, закупоренный резиновой пробкой из бромбутилкаучука под алюминиевой обкаткой и закрытый защитной пластмассовой крышкой типа Flip-off™.

По 2 мл растворителя (вода для инъекций) в ампулу из бесцветного гидролитического стекла типа I (Евр. Ф).

Один пустой стерильный одноразовый полипропиленовый шприц вместимостью 3 мл, одна одноразовая игла размером 0,90 × 38 мм с желтым наконечником без защитного устройства, одна одноразовая игла для внутримышечной инъекции размером 0,90 × 38 мм с желтым наконечником с защитным устройством в блистерную упаковку из ПВХ и ламинированной бумаги.

Один флакон с препаратом, одну ампулу с растворителем, одну блистерную упаковку со шприцем и двумя иглами помещают вместе с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Суспензия для инъекций должна быть восстановлена с использованием асептической техники и только с использованием ампулы растворителя для инъекций.

Необходимо строго следовать инструкциям по восстановлению, приведенным ниже.

Растворитель следует набрать в прилагаемый шприц с помощью иглы для восстановления (20 G, без предохранительной системы) и перенести во флакон с порошком. Суспензию следует восстанавливать, осторожно покачивая флакон из стороны в сторону достаточно долго, пока не образуется однородная суспензия белого или белого с желтоватым оттенком цвета без видимых скоплений и крупных частиц. Не переворачивать флакон.

Важно убедиться, что во флаконе нет нерастворенного порошка. Затем полученную суспензию следует набрать обратно в шприц, не переворачивая флакон. Затем иглу для

восстановления следует сменить, а для введения препарата использовать инъекционную иглу (20 G, с предохранительным устройством).

Поскольку препарат представляет собой суспензию, инъекцию следует вводить сразу после восстановления во избежание преципитации.

Только для однократного применения.

Весь оставшийся лекарственный препарат, использованные иглы и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

ИПСЕН ФАРМА

65 набережная Жоржа Горса

92100 Булонь-Бийанкур

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

109147 Россия, г. Москва, ул. Таганская, д. 17-23

тел. (495) 258-54-00, факс (495) 258-54-01

ipsen.moscow@ipsen.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПРОДЛЕНИЯ СРОКА ДЕЙСТВИЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Дата первой регистрации

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Диферелин® доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>