

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДИФЕРЕЛІН®
(DIPHERELINE®)

Склад:

діюча речовина: трипторелін;

1 флакон містить триптореліну ацетат, що відповідає 3,75 мг триптореліну;

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

склад розчинника: 1 ампула (0,016 г/2 мл) містить маніт (Е 421), воду для ін'єкцій.

Лікарська форма.

Порошок та розчинник для суспензії для ін'єкцій пролонгованого вивільнення.

Основні фізико-хімічні властивості: вміст флакона – майже білий ліофілізований порошок. Загальний вигляд відновленої суспензії – гомогенна молокоподібна суспензія.

Фармакотерапевтична група. Аналоги гонадотропін-релізінг гормону.

Код АТС L02A E04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Трипторелін є синтетичним декапептидним аналогом гонадотропін-релізінг гормону (GnRH) (гонадореліну).

Дослідження, що були проведені на людях та тваринах, показали, що після початкової стимуляції тривалий прийом триптореліну перешкоджає секреції гонадотропіну з подальшим пригніченням тестикулярної та оваріальної функцій.

Подальші дослідження на тваринах показали інший механізм дії: прямий вплив на гонади внаслідок зменшення чутливості периферійних рецепторів до гонадотропін-релізінг гормону (GnRH).

Рак передміхурової залози

Введення денної дози триптореліну може спочатку підвищити рівень ЛГ (лютеїнізуючого гормону) та ФСГ (фолікулостимулюючого гормону) у крові та згодом призвести до підвищення первинного рівня тестостерону («спалах») у чоловіків і рівня естрадіолу у жінок. Продовження терапії знижує рівень ЛГ (лютеїнізуючого гормону) та ФСГ (фолікулостимулюючого гормону) до концентрацій, які спричиняють зниження рівнів тестостерону та естрадіолу до рівня, що спостерігається після кастрації, протягом близько 20 днів після ін'єкції та протягом усього періоду вивільнення активної речовини. Терапія може підсилювати функціональні та об'єктивні симптоми.

У рандомізованому дослідженні III фази 970 пацієнтів з місцевопоширеним раком передміхурової залози (T2c-T4) з'ясувалася наявність переваги радіотерапії, пов'язаної з короткочасною антиандрогенною терапією (6 місяців, n = 483), над радіотерапією, пов'язаною з тривалою антиандрогенною терапією (3 роки, n = 487). Агоністами гонадотропін-релізінг гормону (GnRH) були трипторелін (62,2%) або інші агоністи гонадотропін-релізінг гормону (GnRH), далі за типами агоністів дослідження не поділялося.

Загальна летальність протягом 5 років становила 19,0% та 15,2% відповідно в групах при «короткочасному гормональному лікуванні» та «тривалому гормональному лікуванні» з відносним ризиком, що становить 1,42 (з боку CI 95, 71% = 1,79; 95,71% CI = [1,09; 1,85], p = 0,65) – щодо переваги та p = 0,0082 – різниця між групами за показниками дослідження post hoc). Летальність, пов'язана з передміхуровою залозою, за останні 5 років становила 4,78% та 3,2 % відповідно в групах при «короткочасному гормональному лікуванні» та «тривалому гормональному лікуванні» з відносним ризиком, що становить 1,71 (CI 95% [1,14 до 2,57], p = 0,002). Аналіз post hoc у підгрупі, що проходила лікування триптореліном, також показав перевагу тривалого лікування над короткочасним лікуванням згідно з показниками загальної летальності (відносний ризик 1,28; 95,71% CI = [0,89 ; 1,84], p = 0,38 та p = 0,08 відповідно за показниками дослідження post hoc щодо переваги та різниці між групами).

Це дослідження показує, що радіотерапія разом із тривалою антиандрогенною терапією (3 роки) має перевагу по відношенню до радіотерапії разом із короткочасною антиандрогенною терапією (6 місяців).

Передчасне статеве дозрівання

Пригнічення гонадотропної гіперфункції гіпофізу в обох статей виражається пригніченням секреції

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

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

Ендометріоз

Тривале лікування триптореліном пригнічує секрецію естрадіолу і таким чином забезпечує «спокій» ектопічного ендометрію.

Жіноче безпліддя

Тривала терапія триптореліном пригнічує секрецію гонадотропінів (ФСГ та ЛГ). Таким чином, терапія забезпечує пригнічення інтеркурентного ендогенного піку гормону ЛГ, уможливаючи підвищення якості фолікулогенезу та прискорення відновлення фолікулів.

Фіброміома матки

Проведені дослідження показали стійке та виражене зменшення в об'ємі фіброміоми матки у певних випадках. Це зменшення досягає найвищого показника на третій місяць лікування.

Терапія триптореліном у більшості пацієнтів спричиняє аменорею після першого місяця терапії, що надає можливість скорегувати можливу анемію, що виникає в результаті менорагії та / або метрорагії.

Фармакокінетика.

При проведенні внутрішньом'язової ін'єкції Диферелін® 3,75 мг у пацієнтів спостерігається початкова фаза вивільнення активної речовини, після якої відбувається звичайне вивільнення протягом 28 днів.

Клінічні характеристики.

Показання.

-Рак передміхурової залози.

Лікування місцевопоширеного раку передміхурової залози окремо або як супутня та ад'ювантна терапія у поєднанні з радіотерапією.

Лікування метастатичного раку передміхурової залози.

Бажаний ефект лікування найбільш виражений та спостерігається частіше, якщо пацієнт не проходив перед цим іншу гормональну терапію.

-Генітальний та екстрагенітальний ендометріоз (I-IV стадій).

Терапію не проводити довше 6 місяців. Проведення повторного курсу триптореліном або іншим аналогом гонадотропін-релізинг гормону (GnRH) не рекомендується.

-Жіноче безпліддя.

Комплексне лікування у поєднанні з гонадотропінами (менопаузальний гонадотропін людини (hMG), фолікулостимулюючий гормон (FSH), хоріонічний гонадотропін (hCG)), для штучного відтворення умов овуляції, з метою запліднення *in vitro* і подальшої трансплантації ембріона (I.V.F.E.T).

-Передчасне статеве дозрівання у дітей (у дівчаток віком до 8 років та у хлопчиків віком до 10 років).

-Рак молочної залози, коли показана гормональна терапія.

-Лікування фіброміоми матки перед оперативним втручанням:

- у зв'язку з анемією (рівень гемоглобіну нижче або дорівнює 8 г/дл);

- як допоміжний і коригуючий препарат при оперативному лікуванні у разі необхідності зменшення розміру фіброміоми: ендоскопічна хірургія, трансвагінальна хірургія.

Тривалість лікування обмежується трьома місяцями.

Протипоказання.

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

Особливі заходи безпеки.

Суспензія для ін'єкцій має бути відновлена за допомогою асептичного методу та лише із застосуванням ампули з розчинником для ін'єкцій.

Інструкцій щодо приготування, наведених нижче, слід чітко дотримуватися.

Розчинник слід набрати у наданий шприц із застосуванням голки для відновлення (20 G, без системи захисту) та перенести у флакон, що містить порошок. Слід відновити суспензію, обережно струшуючи флакон, доки не утвориться однорідна суспензія молочного кольору. Не перевертати флакон.

Важливо перевірити відсутність агломератів порошку у флаконі. Після цього отриману суспензію слід набрати назад у шприц, не перевертаючи флакон. Після цього слід замінити голку для відновлення та використати голку для ін'єкцій (20 G, із системою захисту) для введення засобу.

Оскільки лікарський засіб має форму суспензії, ін'єкцію слід здійснити негайно після відновлення, щоб запобігти утворенню осаду.

Тільки для одноразового застосування.

Використані голки, будь-які рештки невикористаної суспензії або інші відходи мають бути утилізовані відповідно до місцевих вимог щодо утилізації.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

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

Особливості застосування.

Застосування агоністів гонадотропін-релізинг гормону (GnRH) може спричинити зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Попередні дані показують, що у чоловіків застосування бісфосфонату разом з агоністом гонадотропін-релізинг гормону (GnRH) може зменшити втрату кісткової мінеральної щільності. Особливу увагу необхідно приділяти пацієнтам із додатковими факторами ризику захворювання на остеопороз (наприклад, зловживання алкоголем, паління, тривале лікування препаратами, які спричиняють зниження мінеральної щільності кісткової тканини, наприклад, протисудомними препаратами або кортикостероїдами, спадкова схильність до захворювання остеопорозом, недостатність харчування).

Необхідно переконатися, що пацієнтка не вагітна перед призначенням Дифереліну® 3,75 мг.

У виняткових випадках терапія агоністами гонадотропін-релізинг гормону (GnRH) може виявити раніше не зафіксовану гонадотропну аденому гіпофіза. У таких пацієнтів може проявлятися гіпофізарна апоплексія, що характеризується раптовими головними болями, блюванням, порушеннями зору та офтальмоплегією.

Існує підвищений ризик розвитку депресії (що може бути важкою) у пацієнтів, які проходять лікування за допомогою агоністів гонадотропін-релізинг гормону (GnRH), зокрема триптореліну. З урахуванням цього пацієнти мають бути поінформовані та отримати належне лікування в разі появи симптомів.

Пацієнти, які знаходяться у стані депресії, мають перебувати під пильним наглядом під час терапії.

Диферелін® 3,75 мг містить менш ніж 1 моль натрію (23 мг) у кожній дозі, тобто препарат є фактично безнатрієвим.

Лікування пацієнтів, які проходять лікування антикоагулянтами, слід проводити з обережністю, оскільки в місці введення препарату може утворитися гематома.

Рак передміхурової залози

Спочатку трипторелін, подібно до інших агоністів гонадотропін-релізинг гормону (GnRH), спричиняє тимчасове підвищення рівня тестостерону в сироватці крові. Внаслідок цього в окремих випадках може розвинути тимчасове погіршення ознак і симптомів раку передміхурової залози протягом перших тижнів лікування. Під час початкового періоду лікування слід при необхідності вводити додатковий препарат відповідного антиандрогену для протидії початковому підвищенню рівня тестостерону в сироватці крові та погіршенню клінічних симптомів.

Незначна кількість пацієнтів може зазнати тимчасового погіршення ознак і симптомів раку передміхурової залози та тимчасового посилення болю, пов'язаного з раком (болі при метастатичному ураженні), що лікується симптоматично.

Як і при застосуванні інших агоністів гонадотропін-релізинг гормону (GnRH), в окремих випадках були зафіксовані спінальна компресія або непрохідність уретри. При розвитку спінальної компресії або ниркової недостатності необхідно розпочинати стандартну терапію таких ускладнень, і в крайніх випадках необхідно застосовувати орхіектомію (хірургічну кастрацію). Необхідний ретельний догляд за пацієнтами під час перших тижнів терапії, особливо за пацієнтами з вертебральними метастазами, з ризиком спінальної компресії, та за пацієнтами з обструкцією сечових шляхів. Через ті самі причини необхідний ретельний догляд за пацієнтами з продормальними ознаками спінальної компресії.

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

Тривала нестача андрогену внаслідок двобічної орхіектомії або введення аналогів гонадотропін-релізинг гормону (GnRH) підвищує ризик втрати кісткової маси та може призвести до захворювання на остеопороз, а також підвищує ризик перелому кісток.

Андроген-деприваційна терапія може спричинити подовження інтервалу QT.

У пацієнтів із історією або факторами ризику подовження інтервалу QT, а також у пацієнтів, що одночасно проходять терапію із застосуванням лікарських засобів, які можуть подовжувати інтервал QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), лікарям слід оцінити співвідношення користі та ризику, включаючи потенціальну можливість шлуночкової тахікардії типу «пірует», перш ніж розпочинати лікування Дифереліном®.

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

Введення триптореліну в лікарських дозах перешкоджає роботі гіпофізарно-гонадної системи. Як правило, її нормальне функціонування відновлюється після припинення терапії. Тому дані діагностичних тестів на функцію гіпофізарно-гонадної системи, які проводяться під час терапії аналогами гонадотропін-релізинг гормону (GnRH) та після її припинення, можуть бути хибними.

У зв'язку з тривалою нестачею андрогену, лікування аналогами гонадотропін-релізинг гормону (GnRH) може підвищити ризик анемії. Цей ризик потребує оцінювання у пацієнтів, що проходять лікування, та належного спостереження.

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

Може бути корисним проведення періодичної перевірки рівня тестостерону в крові за допомогою точного методу, оскільки його показник не повинен перевищувати 1 нг/мл.

У жінок

Необхідно переконатися, що пацієнтка не вагітна, перед призначенням Дифереліну® 3,75 мг.

При використанні агоністів гонадотропін-релізинг гормону (GnRH) існує значний ризик зниження мінеральної щільності кісткової тканини, в середньому, на 1% на місяць під час шестимісячного курсу терапії. Зниження мінеральної щільності кісткової тканини на 10% підвищує ризик перелому кісток у 2-3 рази.

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

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

Жіноче безпліддя

Відновлення фолікулів може значно зрости внаслідок введення триптореліну разом із гонадотропними гормонами схильним до цього пацієнткам і особливо пацієнткам із синдромом полікістозу яєчників. Подібно до інших аналогів гонадотропін-релізинг гормону (GnRH), було зафіксовано виникнення синдрому гіперстимуляції яєчників, пов'язаного із застосуванням триптореліну разом із гонадотропними гормонами.

Реакція яєчників на застосування триптореліну разом із гонадотропними гормонами може відрізнятись у різних пацієток, які приймають однакову дозу, та в деяких випадках у однієї пацієтки під час різних циклів.

Необхідне забезпечення пильного медичного нагляду при індукованій овуляції з проведенням точного та регулярного біологічного та клінічного контролю: експрес-тести на рівень естрогенів у плазмі крові, УЗД (див. розділ «Побічні реакції»).

При надмірній реакції яєчників рекомендується перервати цикл стимуляції припиненням проведення ін'єкцій гонадотропних гормонів.

У пацієток із нирковою та печінковою недостатністю кінцевий період напіввиведення в середньому становить 7-8 годин, у той час як його середній показник у здорових пацієток становить 3-5 годин. Незважаючи на таку тривалу дію, трипторелін вже не має бути в крові на момент пересадки ембріону.

Ендометріоз і лікування фіброміоми матки перед оперативним втручанням

Регулярне застосування, кожні 4 тижні, одного флакону Диферелін® 3,75 мг спричиняє постійну гіпогонадотропну аменорею.

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

Оскільки менструація має припинитися на період лікування триптореліном, слід повідомити пацієтку про необхідність повідомити свого лікаря у випадку продовження звичайного менструального циклу.

Під час проходження курсу терапії та протягом 1 місяця після введення останньої ін'єкції необхідно застосовувати негормональні методи контрацепції (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Після припинення терапії функція яєчників відновлюється, і овуляція відбувається приблизно через 2 місяці після введення останньої ін'єкції.

При лікуванні маткових фіброїдів рекомендується регулярно проводити дослідження розміру фіброїда. Було зафіксовано декілька випадків кровотечі у пацієток із підслизовими фіброїдами при лікуванні аналогом гонадотропін-релізинг гормону (GnRH). Як правило, кровотеча відбувається на 6-10 - му тижні від початку лікування.

Передчасне статеве дозрівання

Лікування дітей з прогресуючою пухлиною мозку необхідно розпочинати після ретельної оцінки ризику та користі від лікування.

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

Після завершення лікування відбувається розвиток пубертатних ознак.

Інформація про стан репродуктивної функції у пацієнтів-дітей, які проходять лікування аналогами гонадотропін-релізинг гормону (GnRH), обмежена. У більшості дівчаток початок регулярного менструального циклу встановлюється в середньому через рік після припинення терапії.

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

У зв'язку з лікуванням гонадотропін-релізинг гормоном (GnRH) центрального передчасного статевого дозрівання може зменшитися мінеральна щільність кісткової тканини (BMD). Проте після завершення лікування зберігається подальше накопичення кісткової маси, і лікування, очевидно, не впливає на максимальний показник кісткової маси в пізній пубертатний період.

Може спостерігатися епіфізеоліз голівки стегна після припинення лікування гонадотропін-релізинг гормоном (GnRH). Згідно з теорією, що припускається, низька концентрація естрогенів під час лікування агоністами гонадотропін-релізинг гормону (GnRH) послаблює епіфізарну пластинку. Прискорення росту після закінчення лікування в результаті призводить до зниження сили зміщення епіфізу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Не слід застосовувати трипторелін у період вагітності, оскільки супутнє застосування агоністів гонадотропін-рилізінг гормону (GnRH) пов'язане з теоретичним ризиком викидня або розвитку порушень у плода. Перш ніж розпочинати терапію для потенційно фертильних жінок, необхідно провести ретельний аналіз для виключення можливості вагітності. Під час проходження курсу терапії слід застосовувати негормональні методи контрацепції до відновлення менструального циклу.

Годування груддю

Застосування препарату протипоказане у період годування груддю.

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

Дослідження впливу на здатність керувати транспортними засобами та роботу з механізмами не проводилося. Проте здатність керувати транспортними засобами та механізмами може бути ускладнена внаслідок запаморочення, сонливості та порушень зору, які є можливими небажаними ефектами терапії або результатом супутнього захворювання.

Спосіб застосування та дози.

Рак передміхурової залози: 1 внутрішньом'язова ін'єкція Дифереліну® 3,75 мг кожні 4 тижні. Тривалість введення препарату корегує лікар індивідуально для кожного хворого (див. р. «Фармакодинаміка»).

Ендометріоз: 1 внутрішньом'язова ін'єкція Дифереліну® 3,75 мг кожні 4 тижні. Лікування необхідно розпочинати у перші 5 днів менструального циклу. Тривалість лікування залежить від початкового ступеня тяжкості ендометріозу та зменшення клінічних проявів під час лікування. Курс лікування - не більше 6 місяців. Звичайна тривалість лікування ендометріозу має бути щонайменше 4 місяці та не більше 6 місяців. Не рекомендується розпочинати другий курс лікування триптореліном або іншим аналогом гонадотропін-рилізінг гормону.

Жіноче безпліддя: звичайна терапевтична схема базується на застосуванні 1 внутрішньом'язової ін'єкції Дифереліну® 3,75 мг на 2-й день менструального циклу. Паралельне застосування гонадотропінів слід розпочинати після досягнення гіпофізарної десенсибілізації (рівень плазмового естрогену не перевищує 50 пг/мл), зазвичай на 15-й день після ін'єкції Дифереліну®.

Лікування фіброміоми матки перед оперативним втручанням: лікування починати у перші 5 днів менструального циклу. 1 ін'єкцію Дифереліну® 3,75 мг проводити із повтором кожні 4 тижні. Тривалість лікування обмежується 3 місяцями.

Рак молочної залози: 1 внутрішньом'язова ін'єкція Дифереліну® 3,75 мг кожні 4 тижні. Тривалість введення препарату корегує лікар індивідуально для кожного хворого.

Передчасне статеве дозрівання: лікування дітей триптореліном потрібно проводити під ретельним наглядом дитячого ендокринолога, педіатра або ендокринолога з досвідом лікування центрального передчасного статевого дозрівання.

-Діти з масою тіла до 20 кг: половина ($1/2$) дози внутрішньом'язово кожні 4 тижні (28 днів), тобто введення половини об'єму приготованої суспензії.

-Діти з масою тіла від 20 до 30 кг: дві третини ($2/3$) дози внутрішньом'язово кожні 4 тижні (28 днів), тобто введення двох третин об'єму приготованої суспензії.

-Діти з масою тіла більше 30 кг: 1 доза внутрішньом'язово кожні 4 тижні (28 днів), тобто введення повного об'єму приготованої суспензії.

УВАГА! Важливо, щоб ін'єкція лікарського засобу пролонгованого вивільнення була виконана з дотриманням усіх інструкцій. Кожну невдалу ін'єкцію, після якої у шприці залишається препарату більше, ніж передбачено інструкцією, необхідно реєструвати.

НИЖЧЕНАВЕДЕНА ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ЛИШЕ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ:

Інструкція з використання лікарського засобу

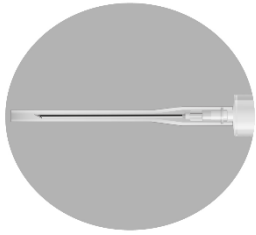
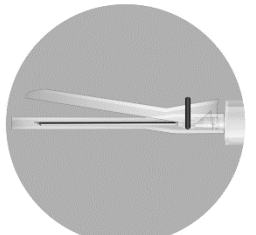



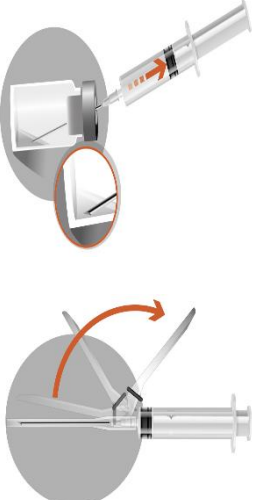
1 – ПІДГОТОВКА ПАЦІЄНТА ПЕРЕД РОЗВЕДЕННЯМ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Підготувати пацієнта, продезинфікувавши сідницю в місці ін'єкції. Цю процедуру слід виконати завчасно, оскільки після відновлення лікарський засіб слід увести негайно.

2 – ПІДГОТОВКА ДО ІН'ЄКЦІЇ

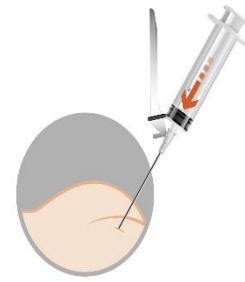
У коробці знаходяться 2 голки:

- **Голка 1:** довга голка (38 мм) без системи захисту, для використання при відновленні

<p>порошку.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Голка 2: довга голка (38 мм) із системою захисту, для використання для ін'єкції. 	
<p>голка 1 - 38 мм</p>  <p>20 G (20-ий калібр)</p>	<p>голка 2 - 38 мм</p>  <p>20 G (20-ий калібр)</p>
<p>Наявність бульбашок у верхній частині ліофілізату є нормальним зовнішнім виглядом лікарського засобу.</p>	
<p>2a</p> <ul style="list-style-type: none"> – Вийняти ампулу, що містить розчинник. У разі наявності розчину в шийці ампули постукати по ній, щоб увесь розчин перемістився в основну частину ампули. – Нагвинтити голку 1 (без системи захисту) на шприц, не знімаючи захисного ковпачка голки. – Відламати шийку ампули, тримаючи її точкою надлому до себе. – Зняти захисний ковпачок голки з голки 1. Вставити голку в ампулу і набрати увесь розчинник в шприц. – Відкласти в сторону шприц із розчинником 	
<p>2b</p> <ul style="list-style-type: none"> – Вийняти флакон із порошком. У разі наявності порошку у шийці флакона постукати по ній, щоб увесь порошок перемістився в нижню частину флакона. – Видалити пластиковий ковпачок у верхній частині флакона. – Взяти шприц, що містить розчинник і вставити голку крізь гумову пробку вертикально у флакон. – Повільно ввести розчинник, щоб, якщо це можливо, обмити ним усю верхню частину флакона. 	
<p>2c</p> <ul style="list-style-type: none"> – Підняти голку 1 над рівнем рідини. Не виймати голку з флакона. Відновити суспензію шляхом легкого гойдання зі сторони в сторону. Не перевертати флакон. – Помішувати до отримання однорідної суспензії молочно-білого кольору. <p>Важливо: переконатися у відсутності агломератів порошку у флаконі (у випадку наявності грудочок порошку продовжувати перемішувати до їх зникнення).</p>	
<p>2d</p> <ul style="list-style-type: none"> – Коли суспензія стане однорідною, опустити голку та набрати у шприц всю суспензію (не перевертаючи флакон). Незначну кількість суспензії, яка залишиться у флаконі, слід утилізувати. З урахуванням цієї втрати заявлене дозування дещо перевищене. – Взятися за кольоровий роз'єм для приєднання голки. Зняти зі шприца голку 1, що використовувалася для відновлення. Нагвинтити голку 2 на шприц. – Відвести захисний кожух від голки в напрямі циліндра шприца. Захисний кожух залишиться у встановленій Вами позиції. – Зняти захисний ковпачок з голки. – Заповнити голку, щоб усунути повітря зі шприца, та негайно здійснити ін'єкцію. 	

3 – ВНУТРІШНЬОМ'ЯЗОВА ІН'ЄКЦІЯ

Для запобігання утворенню осаду слід негайно здійснити ін'єкцію в попередньо продезінфікований сідничний м'яз.



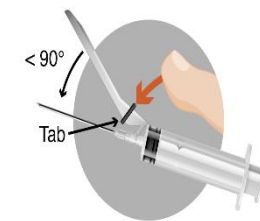
4 – ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ

- Активуйте систему захисту за допомогою одноручного методу
- Примітка: завжди тримати палець за виступом

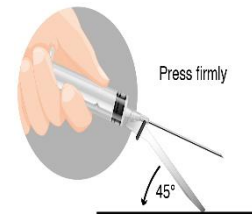
Наявні два варіанти активації запобіжної системи.

- Метод А: натиснути на виступ пальцем
- або**
- Метод Б: притиснути кожух до плоскої поверхні
 - В обох випадках слід натискати міцним швидким рухом до виразно чутого клацання.
 - Візуально перевірити, що голка повністю заблокована.

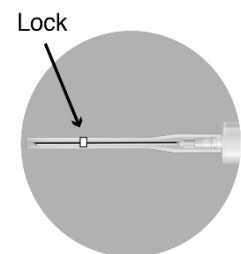
Використані голки, будь-які рештки невикористаної суспензії або інші відходи мають бути утилізовані відповідно до місцевих вимог щодо утилізації.



Метод А або



Метод Б



Діти.

Диферелін® 3,75 мг призначений для лікування передчасного статевого дозрівання у дітей (початок захворювання у дівчаток віком до 8 років та у хлопчиків віком до 10 років) під ретельним наглядом дитячого ендокринолога, педіатра або ендокринолога з досвідом лікування центрального передчасного статевого дозрівання.

Передозування.

При передозуванні показано симптоматичне лікування.

Побічні реакції.

Загальна переносимість у чоловіків

Оскільки пацієнти, що страждають на місцевопоширений або метастатичний гормонозалежний рак передміхурової залози, зазвичай є особами літнього віку та мають інші захворювання, що часто зустрічаються у цій віковій популяції, більш ніж 90% пацієнтів, включених у клінічні дослідження, повідомляли про побічні реакції, і часто причинно-наслідковий зв'язок важко оцінити.

Згідно з даними лікування іншими агоністами гонадотропін-релізинг гормону (GnRH) або після хірургічної кастрації побічні ефекти, що спостерігаються найчастіше, та пов'язані з терапією

триптореліном, виникали через його очікувану фармакологічну дію. До таких ефектів відносяться припливи та зниження статевого потягу. За винятком імуно-алергічних реакцій (непоширені) і реакцій у місці введення (<5%), відомо, що всі побічні реакції пов'язані зі змінами рівня тестостерону.

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

Небажані реакції класифікуються у наступний спосіб: *дуже поширені* ($\geq 1/10$); *поширені* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); *менш поширені* ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); *непоширені* ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$). Поширеність небажаних реакцій, що були зафіксовані у післяреєстраційний період, не може бути визначено, тому вони подаються як «частота невідома».

Інфекційні та паразитарні захворювання

Непоширені: ринофарингіт.

З боку крові та лімфатичної системи

Поширені: анемія.

Менш непоширені: тромбоцитоз.

З боку імунної системи

Поширені: гіперчутливість.

Непоширені: анафілактична реакція.

Частота невідома: анафілактичний шок.

З боку обміну речовин та розладів харчування

Менш поширені: анорексія, цукровий діабет, подагра, гіперліпідемія, підвищений апетит.

З боку психіки

Дуже поширені: зниження статевого потягу.

Поширені: депресія*, втрата статевого потягу, зміни настрою*.

Менш поширені: безсоння, дратівливість.

Непоширені: сплутаність свідомості, зниження активності, стан ейфорії.

Частота невідома: тривожність.

З боку нервової системи

Дуже поширені: парестезія нижніх кінцівок.

Поширені: запаморочення, головний біль.

Менш поширені: парестезія.

Непоширені: порушення пам'яті.

З боку органів зору

Менш непоширені: порушення зору.

Непоширені: порушення чутливості очей, розлад зору.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату

Менш поширені: шум у вухах, вертиго.

З боку серця

Менш поширені: відчуття серцебиття.

Частота невідома: подовження інтервалу QT (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування»).

З боку судин

Дуже поширені: припливи.

Поширені: артеріальна гіпертензія.

Непоширені: артеріальна гіпотонія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Менш поширені: диспное, носова кровотеча.

Непоширені: ортопное.

З боку шлунково-кишкового тракту

Поширені: нудота, сухість у роті.

Менш поширені: болі у ділянці живота, запор, діарея, блювання.

Непоширені: здуття живота, дисгевзія, метеоризм.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Дуже поширені: гіпергідроз.

Менш поширені: акне, алопеція, еритема, свербіж, висипання.

Непоширені: пухирі, пурпура.

Частота невідома: ангіоневротичний набряк.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини

Дуже поширені: болі у спині.

Поширені: скелетно-м'язовий біль, болі у кінцівках.

Менш поширені: артралгія, болі у кістках, м'язові судоми, м'язова слабкість, міалгія.

Непоширені: скутість у суглобах, набряк суглобів, кістково-м'язова скутість, остеоартроз.

З боку нирок і сечовивідних шляхів

Менш поширені: ніктурія, затримка сечовиділення.

Частота невідома: нетримання сечі.

З боку статевих органів та молочних залоз

Дуже поширені: еректильна дисфункція (включаючи розлад еякуляції, порушення еякуляції).

Поширені: тазовий біль.

Менш поширені: гінекомастія, біль у грудях, атрофія яєчок, тестикулярний біль.

Загальні порушення та реакції у місці введення

Дуже поширені: астенія.

Поширені: реакція в місці ін'єкції (включаючи еритему в місці ін'єкції, запалення в місці ін'єкції та біль), набряк.

Менш поширені: млявість, периферичний набряк, біль, озноб, сонливість.

Непоширені: біль у грудях, дистазія, грипоподібний синдром, лихоманка.

Частота невідома: почуття нездужання.

З боку лабораторних показників

Менш поширені: підвищення аланінамінотрансферази, підвищення аспартатамінотрансферази, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення кров'яного тиску, підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, зниження маси тіла.

Непоширені: підвищення активності лужної фосфатази в крові.

Частота невідома: збільшення маси тіла.

* Ця частота ґрунтується на частоті класових ефектів, спільній для всіх агоністів гонадотропін-релізинг гормону (GnRH).

Трипторелін спричиняє тимчасове підвищення рівня тестостерону, що циркулює в крові, протягом першого тижня після введення першої ін'єкції препарату у пролонгованій формі. Під час початкового підвищення рівня тестостерону, що циркулює в крові, у незначного відсотка пацієнтів ($\leq 5\%$) може спостерігатися погіршення ознак і симптомів наявного раку передміхурової залози («спалах»), що, як правило, виражається у симптомах з боку сечових шляхів ($< 2\%$) та болі при метастатичному ураженні (5%), які лікуються симптоматично. Ці симптоми мають тимчасовий характер і зазвичай припиняються через 1-2 тижні.

Були зафіксовані поодинокі випадки загострення симптомів захворювання, обструкції уретри або спінальної компресії через метастаз. Тому пацієнти з метастатичним ураженням хребта та/або обструкцією верхніх або нижніх сечових шляхів мають перебувати під пильним наглядом протягом перших кількох тижнів терапії.

Застосування агоністів гонадотропін-релізинг гормону (GnRH) при лікуванні раку передміхурової залози підвищує ризик втрати кісткової маси та може призвести до захворювання на остеопороз, а також підвищує ризик переламу кісток.

Було зафіксовано підвищення рівня лімфоцитів у пацієнтів, які проходили лікування аналогами гонадотропін-релізинг гормону (GnRH). Такий вторинний лімфоцитоз, очевидно, пов'язаний із кастрацією, що була спричинена гонадотропін-релізинг гормоном (GnRH), та передбачає, що гонадальні гормони впливають на інволюцію тимуса.

У пацієнтів, які отримують тривалу терапію аналогом гонадотропін-релізинг гормону (GnRH) разом із опроміненням, може спостерігатися більша кількість побічних ефектів, особливо з боку шлунково-кишкового тракту, які пов'язані із застосуванням радіотерапії.

Загальна переносимість у жінок

Внаслідок зниження рівня естрогенів найбільш розповсюдженими побічними ефектами (які очікуються у 10 % та більше жінок) були головний біль, зниження статевого потягу, порушення сну, зміни настрою, диспареунія, генітальна кровотеча, синдром гіперстимуляції яєчників, гіпертрофія яєчників, тазовий біль, болі у ділянці живота, вульвовагінальна сухість, гіпергідроз, припливи і астенія.

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

Небажані реакції класифікуються у наступний спосіб: *дуже поширені* ($\geq 1/10$); *поширені* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), *менш поширені* ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), *непоширені* ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$). Поширеність небажаних реакцій, що були зафіксовані у післяреєстраційний період, не може бути визначено, тому вони подаються у графі «частота невідома».

З боку імунної системи

Поширені: гіперчутливість.

Частота невідома: анафілактичний шок.

З боку обміну речовин і харчування

Менш поширені: зниження апетиту, затримка рідини.

З боку психіки

Дуже поширені: розлади сну (включаючи безсоння), зміни настрою, зниження статевого потягу.

Поширені: депресія*, підвищена вразливість.

Менш поширені: афективна лабільність, тривожність, депресія**, дезорієнтація.

Частота невідома: тривожність, сплутаність свідомості.

З боку нервової системи

Дуже поширені: головний біль.

Поширені: запаморочення.

Менш поширені: дисгевзія, гіпестезія, зомління, розлади пам'яті, порушення уваги, парестезія, тремор.

З боку органів зору

Менш поширені: сухість очей, розлади зору.

Частота невідома: порушення зору.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату

Менш поширені: вертиго.

З боку серця

Менш поширені: відчуття серцебиття.

З боку судин

Дуже поширені: припливи.

Частота невідома: артеріальна гіпертензія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Менш поширені: задишка, носова кровотеча.

З боку шлунково-кишкового тракту

Поширені: нудота, біль у ділянці живота, дискомфорт у ділянці живота.

Менш поширені: здуття живота, діарея, сухість у роті, метеоризм, виразковий стоматит, блювання.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Дуже поширені: акне, гіпергідроз, себорея.

Менш поширені: алопеція, сухість шкіри, гірсутизм, оніхолізіс, свербіж, висип.

Частота невідома: ангіоневротичний набряк, кропив'янка.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини.

Поширені: артралгія, м'язові спазми, біль у кінцівках.

Менш поширені: біль у спині, міалгія.

Частота невідома: м'язова слабкість.

З боку статевих органів та молочних залоз

Дуже поширені: патології молочних залоз, диспареунія, генітальна кровотеча (включаючи вагінальну кровотечу, кровотечу відміни), синдром гіперстимуляції яєчників, гіпертрофія яєчників, тазовий біль, вульвовагінальна сухість.

Поширені: біль у грудях.

Менш поширені: кровотеча при статевому акті, цистоцеле, порушення менструального циклу (включаючи дисменорею, метрорагію та менорагію), кіста яєчника, виділення з піхви.

Частота невідома: аменорея.

Загальні порушення та реакції у місці введення

Дуже поширені: астенія.

Поширені: реакція в місці ін'єкції (включаючи біль, набряк, еритему та запалення, периферичний набряк).

Частота невідома: лихоманка, почуття нездужання.

Дослідження

Поширені: підвищення маси тіла.

Менш поширені: зниження маси тіла.

Частота невідома: підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення артеріального тиску.

**Довготривале застосування:* Ця частота ґрунтується на частоті класових ефектів, спільній для всіх агоністів гонадотропін-релізинг гормону (GnRH).

***Короткотривале застосування:* Ця частота ґрунтується на частоті класових ефектів, спільній для всіх агоністів гонадотропін-релізинг гормону (GnRH).

На початку лікування під час тимчасового підвищення рівня естрадіолу в крові дуже часто ($\geq 10\%$) загострюються симптоми, характерні для ендометріозу, включаючи тазовий біль, дисменорею.

Такі симптоми мають тимчасовий характер та зазвичай припиняються після 1-2 тижнів.

Протягом 1 місяця після проведення першої ін'єкції можливе виникнення генітальної кровотечі, включаючи метрорагію та менорагію.

При лікуванні безпліддя разом із гонадотропними гормонами можливе виникнення синдрому гіперстимуляції яєчників. Можуть спостерігатися гіпертрофія яєчників, диспноє, тазові болі/болі в області живота.

Тривале застосування аналогів гонадотропін-релізинг гормону (GnRH) може призвести до втрати кісткової маси та є фактором ризику потенційного захворювання на остеопороз.

Загальна переносимість у дітей

Згідно з даними лікування іншими агоністами гонадотропін-релізинг гормону (GnRH) побічні реакції, що спостерігаються найчастіше та пов'язані з лікуванням триптореліном у ході клінічних досліджень, виникли через його очікувану фармакологічну дію: серед цих ефектів була вагінальна кровотеча, іноді низької інтенсивності (кровомазання).

Повідомлялося про нижчеперелічені побічні реакції, що вважаються принаймні можливим наслідком лікування триптореліном.

Небажані реакції класифікуються у наступний спосіб: дуже поширені ($\geq 1/10$); поширені ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), менш поширені ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$). Поширеність небажаних реакцій, що були зафіксовані у післяреєстраційний період, не може бути визначено, тому вони подаються як «частота невідома».

З боку імунної системи

Поширені: гіперчутливість.

Частота невідома: анафілактичний шок (спостерігався у дорослих чоловіків і жінок).

З боку обміну речовин і харчування

Менш поширені: ожиріння.

З боку психіки

Менш поширені: зміни настрою.

Частота невідома: афективна лабільність, депресія, знервованість.

З боку нервової системи

Поширені: головний біль.

З боку органів зору

Менш поширені: порушення зору.

Частота невідома: розлади зору.

З боку судин

Поширені: припливи.

Частота невідома: артеріальна гіпертензія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Менш поширені: носова кровотеча.

З боку шлунково-кишкового тракту

Поширені: біль у животі.

Менш поширені: блювання, запор, нудота.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Поширені: акне.

Менш поширені: свербіж, кропивниця, висип.

Частота невідома: ангіоневротичний набряк.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини.

Менш поширені: біль у шиї.

Частота невідома: міалгія.

З боку статевих органів та молочних залоз

Дуже поширені: вагінальна кровотеча (включаючи вагінальний крововилив, кровотечу відміни, маткову кровотечу, виділення з піхви, кровотечу з піхви, включаючи кровомазання).

Менш поширені: біль у грудях.

Загальні порушення та реакції у місці введення

Поширені: реакція в місці ін'єкції (включаючи біль у місці ін'єкції, еритему в місці ін'єкції, запалення в місці ін'єкції).

Менш поширені: відчуття дискомфорту.

Дослідження

Поширені: збільшення маси тіла.

Частота невідома: підвищення рівня пролактину в крові, підвищення кров'яного тиску.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

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

Упаковка. 1 флакон з порошком у комплекті з розчинником по 2 мл в ампулі, шприцом для одноразового використання та двома голками (у блистерній упаковці) у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ІПСЕН ФАРМА БІОТЕК / IPSEN PHARMA BIOTECH.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

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

Заявник.

ІПСЕН ФАРМА / IPSEN PHARMA.

Місцезнаходження заявника.

65, набережна Жорж Горс-92100 Булонь Біянкур, Франція / 65, quai Georges Gorse-92100 Boulogne Billancourt, France.