

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДИФЕРЕЛІН®
(DIPHERELINE®)

Склад:

діюча речовина: трипторелін;

1 флакон містить триптореліну памоат, що відповідає триптореліну 11,25 мг*;

*з урахуванням характеристик лікарської форми, кожен флакон містить триптореліну памоату в кількості, що відповідає 15 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: злегка жовтуватий, крихкий ліофілізований порошок, що диспергується у розчиннику, який додається, з утворенням гомогенної суспензії для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група.

Аналоги гонадотропін-релізінг-гормону.

Код АТХ L02A E04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Дослідження, проведені на тваринах та за участю людей, показали, що після початкової стимуляції тривалий прийом триптореліну призводить до зниження секреції гонадотропіну з подальшим пригніченням тестикулярної та оваріальної функцій.

Введення 11,25 мг Дифереліну® може спочатку підвищити рівень ЛГ (лютеїнізуючого гормону) та ФСГ (фолікулостимулюючого гормону) у крові та згодом призвести до підвищення початкового рівня тестостерону («спалах») у чоловіків і рівня естрадіолу у жінок. Продовження терапії знижує рівень ЛГ та ФСГ до концентрацій, які спричиняють зниження рівнів тестостерону та естрадіолу до посткастраційного діапазону, протягом близько 20 днів після ін'єкції та протягом усього періоду вивільнення діючої речовини.

Тривале лікування триптореліном пригнічує секрецію естрадіолу у жінок і, таким чином, забезпечує спокій ектопічного ендометрія.

У рандомізованому дослідженні III фази за участю 970 пацієнтів з місцевопоширеним раком передміхурової залози (T2c-T4) продемонстровано перевагу 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 аналогічні агоністи.

Загальний рівень летальності протягом 5 років становив 19,0% та 15,2% відповідно у групах короткочасного гормонального лікування та тривалого гормонального лікування з відносним ризиком, що становить 1,42 (з боку СІ 95, 71% = 1,79; 95,71% СІ = [1,09; 1,85], p = 0,65) – щодо переваги та p = 0,0082 – різниця між групами за показниками дослідження post hoc). Летальність, що пов'язана з передміхуровою залозою, за останні 5 років становила 4,78% та 3,2% відповідно у групах короткочасного гормонального лікування та тривалого гормонального лікування з відносним ризиком, що дорівнює 1,71 (СІ 95% [1,14 до 2,57], p = 0,002).

Аналіз post hoc у підгрупі, що отримувала лікування триптореліном, також показав перевагу тривалого лікування над короткочасним згідно з показниками загальної летальності (відносний ризик 1,28; 95,71% СІ = [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 з тривалою антиандрогенною терапією (3 роки) має перевагу над радіотерапією з короткочасною антиандрогенною терапією (6 місяців).

Дитяча популяція: передчасне статеве дозрівання

Пригнічення гонадотропної гіперфункції гіпофізу в обох статях виражається пригніченням секреції естрадіолу та тестостерону, зниженням максимального значення ЛГ та покращенням показників «зріст – вік» та кісткового віку.

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

Фармакокінетика.

При проведенні внутрішньом'язової ін'єкції лікарського засобу Диферелін® у дозі 11,25 мг у пацієнтів (чоловіків і жінок) пікова концентрація триптореліну у плазмі крові досягається приблизно через 3 години. Після фази зниження концентрації, що триває протягом першого місяця, рівень триптореліну, що циркулює в крові, лишається незмінним до кінця третього місяця після ін'єкції.

Клінічні характеристики.

Показання.

Рак передміхурової залози

Лікування місцевопоширеного раку передміхурової залози, як монотерапія 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 терапію іншим гормоном.

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.

Рак молочної залози у жінок у пре- і перименопаузальному віці, яким призначено гормональне лікування.

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

Противоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Оскільки андрогенна депривація може подовжувати інтервал QT, призначати Диферелін® з лікарськими засобами, які пролонгують інтервал QT, або з лікарськими засобами, що можуть індукувати шлуночкову тахікардію типу «пірует», такими як антиаритмічні лікарські засоби класу IA (наприклад хінідин, дизопірамід) або класу III (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід), метадон, моксифлоксацин, антипсихотичні засоби та інші, потрібно обережно.

Особливості застосування.

Застосування агоністів гонадотропін-релізинг-гормону (GnRH) може викликати зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Попередні дані показують, що у чоловіків застосування бісфосфонату разом із 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 викликають зниження мінеральної щільності кісткової тканини, зокрема протисудомними препаратами або кортикостероїдами, спадкова схильність до захворювання остеопорозом, недостатність харчування).

Необхідно переконатися, що пацієнтка не вагітна, перед призначенням Дифереліну®, 11,25 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 виникнення депресії (яка може бути дуже серйозною) у пацієнтів, які отримували лікування агоністами гонадотропін-релізинг-гормону (GnRH), наприклад триптореліном.

Пацієнтів потрібно проінформувати відповідним чином і, у разі виникнення, забезпечити лікуванням. Пацієнти у стані депресії мають перебувати під пильним наглядом під час лікування.

Диферелін[®], 11,25 мг, містить менш ніж 1 моль натрію (23 мг) у кожній дозі, тобто препарат є фактично безнатрієвим.

Терапію пацієнтів, які проходять лікування антикоагулянтами, слід проводити з обережністю, оскільки у місці введення лікарського засобу може утворитися гематома.

Рак передміхурової залози

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

Незначна кількість пацієнтів може зазнати тимчасового погіршення симптомів раку передміхурової залози та тимчасового посилення болю, пов'язаного з раком (болю 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, а в крайніх випадках потрібно 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 продромальними ознаками спінальної компресії.

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

Тривала нестача андрогенів 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.

Лікування андрогенами може подовжити інтервал QT. У пацієнтів із подовженням інтервалу QT в анамнезі або з наявними факторами ризику такого подовження, а також у пацієнтів, які одночасно отримують лікарські засоби, що можуть подовжувати інтервал QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), слід оцінити співвідношення користі та ризику, включаючи потенціальну можливість розвитку шлуночкової тахікардії за типом «пірует», перш ніж розпочинати терапію Дифереліном[®].

До того ж, згідно з епідеміологічними даними, під час антиандрогенної терапії у пацієнтів можливі зміни в обміні речовин (наприклад порушення толерантності до глюкози) або розвиток серцево-судинних захворювань. Хоча проспективні дані не підтвердили зв'язку між терапією аналогами гонадотропін-релізинг-гормону (GnRH) і підвищенням летальності від серцево-судинних захворювань, пацієнтів з високим ризиком порушення обміну речовин і виникнення серцево-судинних захворювань слід ретельно обстежити перед початком лікування. Такі пацієнти потребують належного нагляду протягом проведення антиандрогенної терапії.

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

Введення триптореліну у терапевтичних дозах перешкоджає роботі гіпофізарно-гонадної системи. Як правило, її нормальне функціонування відновлюється після припинення терапії. Тому дані діагностичних тестів щодо функції гіпофізарно-гонадної системи, які проводять під час терапії аналогами гонадотропін-релізинг-гормону (GnRH) та після її припинення, можуть бути хибними.

Можливе підвищення активності кислій фосфатази під час початкового періоду терапії. Може бути корисним періодичне проведення 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[®], 11,25 мг.

При використанні агоністів гонадотропін-релізинг-гормону (GnRH) існує значний ризик зниження мінеральної щільності кісткової тканини у 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 жінок припиняється після завершення терапії.

Наразі не існує конкретної інформації щодо пацієток із визначеним остеопорозом або факторами ризику захворювання на остеопороз (наприклад, зловживання алкоголем, паління, тривале лікування лікарськими засобами, які викликають зниження мінеральної щільності кісткової тканини, зокрема протисудомними лікарськими засобами 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 пацієток, рішення про призначення триптореліну слід приймати індивідуально, а 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.

Застосування Дифереліну[®], 11,25 мг спричиняє постійну гіпогонадотропну аменорею.

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

Оскільки менструація має припинитися на період лікування триптореліном, слід попередити пацієтку про необхідність повідомити свого лікаря у разі продовження звичайного менструального циклу. Під час проходження курсу терапії та протягом 1 місяця після введення останньої ін'єкції слід застосовувати негормональні методи контрацепції.

Після припинення терапії функція яєчників відновлюється і овуляція відбувається приблизно через 5 місяців після введення останньої ін'єкції.

Рак молочної залози

У пацієток з раком молочної залози лікування Дифереліном[®], 11,25 мг може бути ефективним у випадках, коли інші способи лікування не принесли бажаного клінічного результату або втратили ефективність. У разі застосування Дифереліну[®], як лікарського засобу першого вибору він не знижує ефективності інших засобів.

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 дитячого віку, які проходять лікування аналогами гонадотропін-релізинг-гормону (GnRH), обмежена. У більшості дівчаток початок регулярного менструального циклу встановлюється в середньому через рік після припинення лікування. Диферелін[®], 11,25 мг, не призначають під час перехідного передчасного статевого дозрівання, а також при нормальних варіантах статевого розвитку (передчасне телархе, пубархе і менархе), при одиничних випадках менструації, пов'язаних чи не пов'язаних з розвитком молочних залоз, при нестабільних результатах аналізу на LHRH та при наявності функціонуючих кіст яєчників.

Необхідно виключити можливість псевдопередчасного статевого дозрівання (гонадна пухлина та пухлина надниркової залози, а також гіперплазія) і гонадотропінонезалежного 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.

Можливий епіфізеоліз голівки стегна після припинення лікування гонадотропін-релізинг гормоном (GnRH). Згідно з припущеннями, 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

Можливість вагітності має бути виключена перед призначенням Дифереліну[®], 11,25 мг.

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 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 лікарського засобу протипоказане у період годування груддю.

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

Досліджень впливу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами не проводилося. Проте здатність керувати транспортними засобами та іншими 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 ін'єкція лікарського засобу Диферелін[®], 11,25 мг, внутрішньом'язово 1 раз на 3 місяці.

Тривалість введення лікарського засобу корегує лікар індивідуально для кожного хворого (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Ендометріоз

1 ін'єкція лікарського засобу Диферелін[®], 11,25 мг, внутрішньом'язово 1 раз на 3 місяці.

Терапію необхідно розпочинати протягом перших 5 днів менструального циклу. Тривалість лікування залежить від початкової тяжкості ендометріозу та змін, що спостерігаються за клінічними ознаками (функціональними та анатомічними) під час проведення терапії. Звичайна терапія ендометріозу має тривати принаймні 3 місяці та не більше 6 місяців. Повторне проведення лікування триптореліном або іншим аналогом гонадотропін-рилізінг-гормону (GnRH) не рекомендується.

Рак молочної залози у жінок у пре- і перименопаузальному віці, яким призначено гормональне лікування

1 ін'єкція лікарського засобу Диферелін[®], 11,25 мг, внутрішньом'язово 1 раз на 3 місяці. Тривалість введення лікарського засобу корегує лікар індивідуально для кожного хворого.

Передчасне статеве дозрівання центрального генезу

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

Діти з масою тіла більше 20 кг: 1 ін'єкція лікарського засобу Диферелін[®], 11,25 мг, внутрішньом'язово кожні 3 місяці.

Лікування слід припинити за умови фізіологічної статевої зрілості у хлопчиків та дівчаток і не рекомендується продовжувати лікування для дівчаток віком понад 12 років з дозріванням кісток. Щодо хлопчиків такі дані обмежені. Щодо оптимального часу для припинення лікування відповідно до кісткового віку повідомлялося, що лікування слід припинити у хлопчиків з кістковим дозріванням у віці 13 – 14 років.

Увага: ін'єкцію лікарського засобу пролонгованого вивільнення слід проводити суворо відповідно до інструкції для введення лікарського засобу. Необхідно повідомити про випадки неповного введення лікарського засобу, при якому у шприці залишається більша кількість суспензії, ніж зазвичай.

Інструкція для введення лікарського засобу

Прочитайте уважно інструкцію для медичного застосування перед ін'єкцією!

| |
|---|
| 1. Підготовка пацієнта |
| Пацієнту необхідно лягти, спочатку необхідно продезінфікувати шкіру пацієнта в місці ін'єкції |
| 2. Приготування ін'єкції |
| Наявність бульбашок на поверхні ліофілізату є нормальною для лікарського засобу |
| Відламати шийку ампули з розчинником (ампулу тримати шийкою догори) |

| | |
|---|---|
| За допомогою голки набрати весь розчинник у шприц |  |
| Зняти зелений клапан з флакона | |
| Перенести розчинник у флакон з порошком Тримати голку над рівнем рідини. Не виймати голку з флакона |  |
| Не перевертаючи, круговими рухами змішувати ємкість флакона до утворення гомогенної молочно-білої суспензії Перевірити відсутність агломератів перед тим, як набрати суспензію (якщо суспензія неоднорідна, продовжити змішування до повної гомогенізації) |  |
| Набрати всю суспензію, не перевертаючи флакон. Незначну кількість суспензії, яка залишиться у флаконі, слід утилізувати. |  |
| Голку, яку використовували для приготування суспензії, зняти. Приєднати іншу голку до шприца (щільно нагвинчувати). При приєднанні голки триматися тільки за кольорову основу |  |
| Виштовхнути повітря зі шприца | |
| 3. Ін'єкція | |
| Негайно зробити ін'єкцію у продезінфіковану шкіру пацієнта в місці ін'єкції |  |
| 4. Після проведення ін'єкції | |
| Після проведення ін'єкції голки утилізувати у призначений для цього контейнер | |

Діти.

Лікарський засіб застосовують для лікування передчасного статевого дозрівання центрального генезу у дітей (у дівчаток віком до 8 років та у хлопчиків віком до 10 років).

Передозування.

При передозуванні показане 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, під час лікування іншими агоністами гонадотропін-рилізінг-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 належать припливи та зниження статевого потягу.

За винятком імунно-алергічних реакцій (рідко) 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 таким чином: 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 можна визначити, тому зазначається «частота невідома».

Інфекційні та паразитарні захворювання

Непоширені: ринофарингіт.

З боку крові та лімфатичної системи

Поширені: анемія.

Менш поширені: тромбоцитоз.

З боку імунної системи

Поширені: гіперчутливість.

Непоширені: анафілактична реакція.

Частота невідома: анафілактичний шок.

З боку обміну речовин і 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 поширені: порушення зору.

Непоширені: порушення чутливості очей, розлад зору.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату

Менш поширені: тинітус, вертиго.

З боку серцевої системи

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.

Менш поширені: гіпертонія.

Непоширені: 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, прурит, 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, м'язові судоми, м'язова слабкість, міалгія.

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

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, запалення та біль), набряк.

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

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

Частота невідома: відчуття дискомфорту.

З боку лабораторних показників

Поширені: збільшення маси тіла.

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

Непоширені: підвищення активності лужної фосфатази в крові, підвищення температури тіла.

* Ця частота ґрунтується на частоті 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 симптомів наявного раку передміхурової залози («спалах»), що, як правило, виражається у симптомах з боку сечових шляхів ($< 2\%$) та болю 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 перелому кісток.

Було зафіксовано підвищення рівня лімфоцитів у пацієнтів, які проходили лікування аналогами гонадотропін-релізинг-гормону (GnRH). Такий вторинний лімфоцитоз, очевидно, пов'язаний із кастрацією, спричиненою 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 таким чином: 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 можна визначити, тому зазначаються «частота невідома».

З боку імунної системи

Поширені: гіперчутливість.

Частота невідома: анафілактичний шок.

З боку обміну речовин і харчування

Непоширені: 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, втрата свідомості, розлади пам'яті, порушення уваги, парестезія, тремор.

З боку органів зору

Менш поширені: сухість очей, погіршення зору.

Частота невідома: зорові розлади.

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.

Частота невідома: диспное.

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, міотонічні 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, дисменорея, 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: гарячка, 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 ефектів, спільній для всіх агоністів гонадотропін-релізінг-гормону (GnRH).

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

На початку лікування внаслідок тимчасового підвищення рівня естрадіолу в плазмі крові дуже часто ($\geq 10\%$) загострюються симптоми, характерні для ендометріозу, включаючи тазовий біль, дисменорею. Такі симптоми мають тимчасовий характер та зазвичай припиняються після одного-двох тижнів.

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

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

Загальна переносимість у дітей

Небажані реакції класифікуються таким чином: 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 можна визначити, тому зазначаються «частота невідома».

З боку імунної системи

Поширені: гіперчутливість.

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

З боку обміну речовин та розладів харчування

Непоширені: ожиріння.

З боку психіки

Менш поширені: зміни настрою.

Частота невідома: афективна лабільність, депресія, підвищена вразливість.

З боку нервової системи

Поширені: головний біль.

З боку органів зору

Менш поширені: погіршення зору.

Частота невідома: зорові розлади.

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 ділянці живота.

Менш поширені: блювання, запор, нудота.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Поширені: акне.

Менш поширені: свербіж, висипання, кропив'янка.

Частота невідома: ангіоневротичний набряк.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини.

Менш поширені: шийний біль.

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, почервоніння в місці ін'єкції, запалення в місці ін'єкції).

Менш поширені: почуття нездужання.

З боку лабораторних показників

Поширені: підвищення маси тіла.

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

Можлива вагінальна кровотеча протягом місяця після першої ін'єкції.

Повідомлення про побічні реакції

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

Термін придатності.

3 роки. Не застосовувати лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

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 коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ІПСЕН ФАРМА БІОТЕК/IPSEN PHARMA BIOTECH.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його 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.