

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**  
**ДИФЕРЕЛІН®**  
**(DIPHERELINE®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* трипторелін;

1 флакон містить триптореліну ацетату еквівалентно триптореліну 0,1 мг;

*допоміжна речовина:* маніт (Е 421);

склад розчинника: 1 ампула (9 мг/1 мл) містить натрію хлорид, воду для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

порошок-практично білий, крихкий порошок у вигляді шматочків;

розчинник-безбарвний прозорий розчин, практично вільний від видимих часток.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються для гормональної терапії.

Аналоги гонадотропін-релізінг-гормону.

Код АТХ L02A E04.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Трипторелін є синтетичним декапептидним аналогом природного гонадотропін-релізінг-гормону (GnRH, гормону, що вивільняє гонадорелін). Дослідження, проведені з участю добровольців і на тваринах, показали, що після початкової стимуляції тривалий прийом триптореліну перешкоджає секреції гонадотропіну із подальшим пригніченням тестикулярної та оваріальної функцій. Подальші дослідження на тваринах показали інший механізм дії: прямий вплив на гонади внаслідок зменшення чутливості периферичних рецепторів до GnRH. Тривале лікування триптореліном пригнічує секрецію гонадотропінів (FSH (фолікулостимулюючого гормону) і LH (лютеїнізуючого гормону)). Таким чином, лікування забезпечує пригнічення інтеркурентного ендогенного піку гормону LH, тим самим сприяє підвищенню якості фолікулогенезу та прискоренню відновлення фолікулів.

*Фармакокінетика.*

Резорбція Дифереліну® 0,1 мг після проведення підшкірної ін'єкції відбувається швидко ( $t_{max}=0,63\pm 0,26$  години), з максимальною концентрацією лікарського засобу у плазмі крові ( $C_{max}=1,85\pm 0,23$  нг/мл). Елімінація при періоді напіввиведення  $7,6\pm 1,6$  години відбувається через 3-4 години, протягом яких триває фаза розподілу. Загальний кліренс плазми –  $161\pm 28$  мл/хв. Об'єм розподілу –  $1562\pm 158$  мл/кг.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Жіноче безпліддя.

Додаткове лікування у комбінації з гонадотропінами (менопаузальний гонадотропін людини (hMG), фолікулостимулюючий гормон (FSH), хоріонічний гонадотропін (hCG)) для стимуляції овуляції з метою запліднення *in vitro* і трансплантації ембріона (I.V.F.E.T).

**Протипоказання.**

Гіперчутливість до гонадотропін-релізінг-гормону (GnRH), його аналогів або також до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Період вагітності або годування груддю.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

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

Оскільки андроген-деприваційна терапія може подовжувати інтервал QT, одночасне застосування Диферелін® 0,1 мг з лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT або здатні спричинити шлуночкову тахікардію за типом «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 призвести до зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Особливу увагу слід приділяти пацієнтам із додатковими чинниками ризику захворювання на остеопороз (такими як зловживання алкоголем, паління, тривале застосування лікарських засобів, які спричиняють зниження мінеральної щільності кісткової тканини, наприклад протисудомними лікарськими засобами або кортикостероїдами, спадкова схильність до захворювання на остеопороз, недостатність харчування).

Слід пересвідчитися, що пацієнтка не вагітна, перед призначенням Дифереліну® 0,1 мг.

У виняткових випадках лікування 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 тяжкою) у пацієнтів, які проходять лікування агоністами гонадотропін-релізинг-гормону (GnRH), зокрема триптореліном. З огляду на це пацієнтів слід відповідно проінформувати та призначити належне лікування у разі появи симптомів. Пацієнти, які перебувають у стані депресії, потребують ретельного нагляду протягом лікування.

Диферелін® 0,1 мг містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) у кожній дозі, тобто лікарський засіб фактично безнатрієвий.

### **Особливі застереження**

Слід пересвідчитися, що пацієнтка не вагітна, перед призначенням Дифереліну® 0,1 мг.

Існує значний ризик зниження мінеральної щільності кісткової тканини при застосуванні агоністів гонадотропін-релізинг-гормону (GnRH) у середньому на 1 % на місяць під час шестимісячного курсу лікування. 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 лікування.

Не існує конкретної інформації про пацієток зі встановленим остеопорозом або чинниками ризику захворювання на остеопороз (таким як зловживання алкоголем, куріння, тривале лікування препаратами, які спричиняють зниження мінеральної щільності кісткової тканини, наприклад протисудомними препаратами або кортикостероїдами, спадкова схильність до захворювання на остеопороз, недостатність харчування, зокрема нервово-психічна анорексія). Оскільки зниження мінеральної щільності кісткової тканини може бути більш згубним для таких пацієток, рішення про застосування Дифереліну® 0,1 мг потрібно приймати індивідуально і лікування слід починати, лише якщо позитивний результат переважає ризик згідно з ретельно проведеною оцінкою. Необхідно приділити увагу додатковим заходам для протидії зниженню мінеральної щільності кісткової тканини.

Відновлення фолікулів може значно зрости внаслідок введення Дифереліну® 0,1 мг, разом із гонадотропними гормонами вразливим пацієткам і особливо пацієткам із синдромом полікістозу яєчників.

Як і при застосуванні 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 відрізнятися у різних пацієток при одній і тій самій дозі і в деяких випадках – однієї й тієї самої пацієнтки під час різних циклів.

### **Запобіжні заходи**

Необхідно забезпечити строгий медичний нагляд при індукованій овуляції з проведенням

точного та регулярного біологічного та клінічного контролю: експрес-тести на рівень естрогену у плазмі, УЗД (див. розділ «Побічні реакції»).

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

У пацієнтів із нирковою або печінковою недостатністю кінцевий період напіввиведення в середньому становить 7-8 годин, тоді як середній його показник у здорових добровольців становить 3-5 годин. Незважаючи на таку тривалу дію, трипторелін повинен бути відсутній в крові пацієнтки на момент перенесення ембріона.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність*

Імовірність вагітності необхідно виключити перед призначенням Дифереліну® 0,1 мг. Лікарський засіб протипоказаний у період вагітності, оскільки супутній прийом агоністів гонадотропін-релізінг-гормону (GnRH) пов'язаний з теоретичним ризиком викидня або розвитку порушень у плода. Перед початком лікування жінок репродуктивного віку необхідно провести ретельний аналіз для виключення імовірності вагітності. Під час проходження курсу лікування потрібно застосовувати негормональні методи контрацепції до відновлення менструацій.

При такому застосуванні Дифереліну® 0,1 мг не існує клінічних даних про зв'язок між застосуванням Дифереліну® 0,1 мг та будь-якими подальшими порушеннями в розвитку ооцитів, перебігу вагітності або результаті вагітності.

Однак необхідні подальші дослідження для визначення наслідків застосування лікарського засобу у період вагітності.

*Годування груддю.*

Не слід застосовувати лікарський засіб у період годування груддю.

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

Досліджень щодо впливу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами не проводили. Проте здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами може бути ускладнена через запаморочення, сонливість і розлади зору, що є можливими небажаними реакціями лікування або результатом супутнього захворювання.

***Спосіб застосування та дози.***

Застосовувати у комбінації з гонадотропінами.

Підшкірна ін'єкція 1 раз на день, починаючи з 2-го дня менструального циклу (одночасно з початком стимуляції яєчників), до дня, що передує запланованій індукції овуляції, тобто середній період застосування становить 10-12 днів на кожний цикл лікування.

*Діти.*

За даним показанням лікарський засіб не застосовувати дітям.

***Передозування.***

Про небажані реакції внаслідок передозування не повідомлялося.

***Побічні реакції.***

Загальна переносимість (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

Частота побічних реакцій класифікується таким чином: дуже поширені ( $\geq 1/10$ ); поширені ( $\geq 1/100, \leq 1/10$ ); менш поширені ( $\geq 1/1000, \leq 1/100$ ); непоширені ( $\geq 1/10000, \leq 1/1000$ ). Частота побічних реакцій, про які повідомлялося у період післяреєстраційного застосування, не може бути визначена, тому вони подаються як «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: 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 животі, відчуття дискомфорту в животі.

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, прурит, висип.

Частота невідома: ангіоневротичний набряк, кропивниця.

*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 і 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 у місці ін'єкції (включаючи біль, набряк, еритему та запалення),

периферичний набряк.

Частота невідома: гарячка, відчуття нездужання.

*З боку лабораторних показників*

Поширені: збільшення 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).*

Можливе виникнення генітальної кровотечі, включаючи менорагію або метрорагію, протягом місяця після першої ін'єкції.

При застосуванні для лікування безпліддя у поєднанні з гонадотропними гормонами може спричинити синдром гіперстимуляції яєчників. Може спостерігатися гіпертрофія яєчників, тазовий біль та/або біль у животі.

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

### **Термін придатності.**

2 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.**

По 7 флаконів з порошком та 7 ампул з 1 мл розчинника 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 Біанкур, Франція/65, quai Georges Gorse-92100 Boulogne-Billancourt, France.