

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-рилізінг-гормону.

Код АТХ L02AE04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Трипторелін є синтетичним декапептидним аналогом природного гонадотропін-рилізінг-гормону (GnRH, гормону, що вивільняє гонадорелін). Дослідження, проведені за участю добровольців і на тваринах, показали, що після початкової стимуляції тривалий прийом триптореліну перешкоджає секреції гонадотропіну із подальшим пригніченням тестикулярної і 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 ($t_{\max}=0,63\pm0,26$ год), з максимальною концентрацією лікарського засобу в плазмі ($C_{\max}=1,85\pm0,23$ нг/мл). Елімінація при періоді напіввиведення $7,6\pm1,6$ год відбувається через 3-4 години, протягом яких триває фаза розподілу. Загальний кліренс плазми- 161 ± 28 мл/хв. Об'єм розподілу- 1562 ± 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-рилізінг-гормону (GnRH), його аналогів або також до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Вагітність та період 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 запобіжних заходів, а також рекомендується проведення ретельного контролю рівня гормонів.

Особливості застосування.

Застосування агоністів гонадотропін-рилізінг-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-рилізінг-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 і офтальмоплегією.

Існує підвищений ризик розвитку депресії (що може бути тяжкою) у пацієнтів, що проходять лікування агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (GnRH), зокрема триптореліном. З огляду на це пацієнтів слід відповідно проінформувати та призначити належне лікування в разі появи симптомів. Пацієнти, що перебувають у стані депресії, потребують ретельного спостереження 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-рилізінг-гормону (GnRH), в 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 із 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 пацієнткам і особливо пацієнткам із синдромом полікістозу яєчників.

Як і при застосуванні інших аналогів гонадотропін-рилізінг-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 у 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 в 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 переносу ембріона.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Ймовірність вагітності необхідно виключити перед призначенням Дифереліну® 0,1 мг. Не слід застосовувати лікарський засіб під час вагітності, оскільки супутній ризик агоністів гонадотропін-рилізінг-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 ймовірності 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 під час 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 проводилося. 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 застосовують дітям.

Передозування.

Про небажані реакції внаслідок передозування не повідомлялося.

Побічні реакції.

Частота побічних реакцій класифікується таким чином: дуже поширені ($\geq 1/10$); поширені ($\geq 1/100$ до $\leq 1/10$); менш поширені ($\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$); непоширені ($\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$); дуже непоширені ($< 1/10000$).

Загальна переносимість

Дуже поширені.

Порушення з боку судин: припливи від помірних до сильних.

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин: гіпергідроз, що зазвичай не потребує припинення лікування.

Дуже поширені на початку лікування.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: біль у животі.

Порушення з боку статевих органів і молочних залоз: гіпертрофія яєчників і тазовий біль. При лікуванні безпліддя у разі супутнього застосування з гонадотропними гормонами можливе виникнення синдрому гіперстимуляції яєчників.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: задишка.

Дуже поширені на початку лікування лікарськими формами триптореліну з фазами вивільнення тривалістю 1 і 3 місяці.

Порушення з боку статевих органів і молочних залоз: протягом місяця після введення першої ін'єкції є ймовірність виникнення генітальної кровотечі, включаючи менорагію та метрорагію

Дуже поширені під час лікування лікарськими формами триптореліну з фазами вивільнення тривалістю 1 і 3 місяці.

Ці побічні реакції продемонстрували загальну картину гіпоестрогенних симптомів, пов'язаних із гіпофізарно-оваріальною блокадою.

Порушення з боку нервової системи: головний біль.

Порушення психіки: розлади сну, зміни настрою та зниження статевого потягу.

Порушення з боку статевих органів і молочних залоз: вульвовагінальна сухість і диспареунія.

Поширені під час лікування лікарською формою триптореліну з фазою вивільнення тривалістю 1 місяць.

Порушення з боку статевих органів і молочних залоз: біль у грудях.

Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини: м'язові спазми, артралгія.

Дослідження: підвищення маси тіла.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: нудота, болі в животі, відчуття дискомфорту.

Загальні розлади та порушення в місці введення: астенія.

Порушення психіки: при довготривалому застосуванні повідомлялося про депресію.

Менш поширені під час лікування лікарською формою триптореліну з фазою вивільнення тривалістю 1 місяць.

Порушення психіки: депресія.

Місцева переносимість

Дуже непоширені.

Загальні розлади та порушення в місці введення: біль, запалення в місці ін'єкції.

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин: еритема.

Інформація, отримана в післяреєстраційний період

Були зафіксовані додаткові побічні реакції у жінок, які проходили лікування у зв'язку з екстракорпоральним заплідненням. Побічні реакції класифіковані за категоріями систем органів і розташовані в порядку зниження частоти зафіксованих реакцій.

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин: реакції гіперчутливості, включаючи свербіж, кропив'янку, висипи, ангіоневротичний набряк (див. розділ «Протипоказання»).

Порушення з боку нервової системи: головний біль.

Порушення з боку органів зору: епізоди розфокусування зору або порушення зору.

Тривале застосування аналогів GnRH може спровокувати зниження кісткової маси, що є фактором ризику захворювання на остеопороз. Такі наслідки не спостерігаються при короткочасному лікуванні Дифереліном® 0,1 мг.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C.

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.