

Состав

действующее вещество: трипторелин;

1 флакон содержит трипторелину ацетата эквивалентно трипторелину 0,1 мг;

вспомогательное вещество: маннит (Е 421);

Состав растворителя: 1 ампула (9 мг/1 мл) содержит натрия хлорид, воду для инъекций.

Лекарственная форма

Порошок и растворитель для инъекций.

Основные физико-химические свойства: порошок – практически белый, хрупкий порошок в виде кусочков; растворитель – бесцветный прозрачный раствор, практически свободный от видимых частиц.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, применяемые для гормональной терапии. Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона.

Код АТХ L02A E04.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Механизм действия.

Трипторелин является синтетическим декапептидным аналогом природного гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH – гормона, высвобождающего гонадорелин). Исследования, проведенные с участием добровольцев и животных, показали, что после начальной стимуляции длительный прием трипторелина препятствует секреции гонадотропина с последующим угнетением тестикулярной и овариальной функций. Дальнейшие исследования на животных показали другой механизм действия: прямое влияние на гонады вследствие уменьшения чувствительности периферических рецепторов к GnRH.

Женское бесплодие.

Длительное лечение трипторелином подавляет секрецию гонадотропинов (FSH (фолликулостимулирующий гормон) и LH (лютеинизирующий гормон)). Таким образом, лечение обеспечивает угнетение интеркуррентного эндогенного пика гормона LH, тем самым способствует повышению качества фолликулогенеза и ускорению восстановления фолликулов.

Фармакокинетика.

Резорбция Диферелина 0,1 мг после проведения подкожной инъекции происходит быстро ($t_{max}=0,63\pm0,26$ часа), с максимальной концентрацией лекарственного средства в плазме крови ($C_{max}=1,85\pm0,23$ нг/мл) . Элиминация при периоде полувыведения $7,6\pm1,6$ ч происходит через 3–4 ч, в течение которых длится фаза распределения. Общий клиренс плазмы крови – 161 ± 28 мл/мин. Объем распределения – 1562 ± 158 мл/кг.

Показания

Женское бесплодие.

Дополнительное лечение в сочетании с гонадотропинами (менопаузальный гонадотропин человека (hMG), фолликулостимулирующий гормон (FSH), хорионический гонадотропин (hCG)) для стимуляции овуляции с целью оплодотворения *in vitro* и трансплантации эмбриона (I.V.F.E.T).

Противопоказания

Гиперчувствительность к гонадотропин-рилизинг-гормону (GnRH), его аналогам или к любому из вспомогательных веществ.

Период беременности и кормления грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При применении трипторелина с лекарственными средствами, влияющими на секрецию гипофизарных гонадотропных гормонов, необходимо соблюдать меры предосторожности, а также рекомендуется тщательный контроль уровня гормонов.

Поскольку андроген-депривационная терапия может удлинять интервал QT, одновременное применение трипторелина с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT или способными вызвать желудочковую тахикардию типа «пируэт», такими как антиаритмические средства класса IA (хинидин, дизопирамид и др.) или класса , дофетилид, ибутилид и др.), а также метадон,

моксифлоксацин, антипсихотические средства, требующие тщательной оценки (см. раздел «Особенности применения»).

Особенности по применению

В редких случаях лечение агонистами GnRH может выявить ранее неизвестную гонадотропную аденому гипофиза. У таких пациентов может проявляться гипофизарная апоплексия с внезапными головными болями, рвотой, нарушениями зрения и офтальмоплегией.

Существует повышенный риск развития депрессии (которая может быть тяжелой) у пациентов, проходящих лечение агонистами GnRH, в частности трипторелином. Учитывая это, пациентов следует соответственно проинформировать и назначить надлежащее лечение в случае появления симптомов. Пациенты в состоянии депрессии нуждаются в тщательном наблюдении в течение лечения.

Лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в каждой дозе, то есть это средство фактически безнатриевое.

Женское бесплодие

Перед назначением Диферелина 0,1 мг следует убедиться, что пациентка не беременна.

При использовании агонистов GnRH существует значительный риск снижения минеральной плотности костной ткани в среднем на 1% в месяц во время шестимесячного курса терапии. Снижение минеральной плотности костной ткани на 10% повышает риск переломов костей в 2-3 раза.

Пока нет точной информации о пациентках с выявленным остеопорозом или факторами риска развития остеопороза (такими как злоупотребление алкоголем, курение, длительное лечение средствами, вызывающими снижение минеральной плотности костной ткани, например противосудорожными препаратами или кортикостероидами, наследственная предрасположенность к заболеванию остеопорозом, например нервно-психическая анорексия). Поскольку снижение минерализации костей может быть губительным для таких пациенток, решение о назначении трипторелина следует принимать индивидуально. Терапию можно начинать, только если положительный эффект превышает риск тщательной оценки. Необходимо принять дополнительные меры для противодействия снижению минеральной плотности костной ткани.

Восстановление фолликулов может значительно возрасти вследствие введения трипторелина вместе с гонадотропными гормонами, склонными к этому

пациенткам и особенно пациенткам с синдромом поликистоза яичников. Как и при применении других аналогов GnRH, было зафиксировано возникновение синдрома гиперстимуляции яичников, связанного с применением гонадотропных гормонов в комбинации с трипторелином.

Реакция яичников на применение трипторелина вместе с гонадотропными гормонами может отличаться у разных пациенток, принимающих одинаковую дозу, и в некоторых случаях у одной пациентки во время различных циклов.

При индуцированной овуляции необходимо тщательное медицинское наблюдение с точным соблюдением регулярного биологического и клинического контроля: экспресс-тесты на уровень эстрогенов эстрадиола в плазме крови и УЗИ (см. «Побочные реакции»).

При чрезмерной реакции яичников рекомендуется прервать цикл стимуляции путем прекращения введения гонадотропных гормонов.

У пациенток с почечной и печеночной недостаточностью конечный период полувыведения составляет в среднем 7–8 часов, тогда как у здоровых женщин – 3–5 часов. Это следует принимать во внимание, поскольку трипторелина не должно быть в крови на момент пересадки эмбриона.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Перед назначением трипторелина необходимо исключить вероятность беременности. Не следует применять лекарственное средство в период беременности, поскольку сопутствующий прием агонистов GnRH связан с теоретическим риском выкидыша или развития пороков у плода. Перед началом лечения женщин репродуктивного возраста необходимо провести тщательный анализ для исключения вероятности беременности. При прохождении курса лечения следует применять негормональные методы контрацепции для восстановления менструаций.

Кормление грудью.

Не следует применять лекарственное средство в период кормления грудью.

фертильность.

Перед назначением трипторелина необходимо исключить вероятность беременности, поскольку лекарственное средство применяется при нарушениях фертильности.

При таком применении трипторелина не существует клинических данных о связи между его применением и какими-либо дальнейшими нарушениями развития ооцитов, течения или исхода беременности.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Исследований по влиянию на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами не проводились. Однако способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами может быть затруднена, если у пациента возникают головокружение, сонливость и расстройства зрения, которые могут быть нежелательными реакциями лечения или результатом сопутствующего заболевания.

Способ применения и дозы

Применять в сочетании с гонадотропинами.

Подкожная инъекция 1 раз в день, начиная со 2-го дня менструального цикла (одновременно с началом стимуляции яичников), до дня, предшествующего запланированной овуляции индукции, то есть средний период применения составляет 10-12 дней на каждый цикл лечения.

Дети.

По данному показанию лекарственное средство не использовать детям.

Передозировка

В случаях передозировки показано симптоматическое лечение.

Побочные эффекты

Общая переносимость у женщин (см. раздел «Особенности применения»)

Как следствие снижения уровня эстрогенов наиболее распространенными побочными эффектами (ожидаемыми более 10% женщин) были головная боль, снижение либидо, нарушение сна, изменения настроения, диспареуния, дисменорея, генитальное кровотечение, синдром гиперстимуляции яичников, гипертрофия яичников, тазовая боль. животе, вульвовагинальная сухость, гипергидроз, приливы и астения.

Частота побочных реакций классифицируется следующим образом: очень распространены ($\geq 1/10$); распространены ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$); менее распространены

($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$); нераспространенные ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$). Частота побочных реакций, о которых сообщалось в период послерегистрационного применения, не может быть определена, поэтому классифицируется как «частота неизвестная».

Классы систем органов	Очень распространены	Распространены	Менее распространены	Частота неизвестная
Со стороны иммунной системы		Гиперчувствительность		Анафилактический шок
Со стороны обмена веществ и питания			Снижение аппетита, задержка жидкости	
Со стороны психики	Расстройства сна (включая бессонницу), смены настроения, снижение либидо.	Депрессия*, нервозность	Аффективная лабильность, тревожность, депрессия**, дезориентация	Запутанность сознания
Со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение	Дисгевзия, гипестезия, обмороки, расстройства памяти, нарушение внимания, парестезия, тремор	
Со стороны органов зрения			Сухость глаз, ухудшение зрения	Нарушение зрения

Эндокринные
нарушения

Апопле
гипофи

Со стороны
органов слуха и
равновесия

Вертиго

Со стороны сердца

Чувство
сердцебиения

Со стороны
сосудов

Горячие приливы

Артери
гиперте

Со стороны
дыхательной
системы, органов
грудной клетки и
средостения.

Диспное,
носовое
кровотечение

Со стороны
желудочно-
кишечного тракта

Тошнота, боль в
животе, дискомфорт в
животе

Вздутие
живота, диарея,
сухость во рту,
метеоризм,
язвенный
стоматит, рвота

Со стороны кожи
и подкожных
тканей.

Акне,
гипергидроз,
себорея

Алопеция,
сухость кожи,
гирсутизм,
онихолизис,
зуд, сыпь

Ангион
отек, кр

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Артралгия, мышечные спазмы, боли в конечностях	Боль в спине, миалгия	Мышечная слабость
Со стороны репродуктивных органов и молочных желез	Патологии молочных желез, диспареуния, генитальное кровотечение (включая влагалищное кровотечение, отмены), синдром гиперстимуляции яичников, гипертрофия яичников, тазовая боль, вульвовагинальная сухость	Боль в груди	Кровотечение при половом акте, цистоцеле, нарушение менструального цикла (включая дисменорею, метрорагию и меноррагию), киста яичника, выделение из влагалища	Аменорея
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Астения	Реакции в месте инъекции (включая боль, отек, эритему и воспаление), периферический отек		Лихорадка, недомогание
Лабораторные и инструментальные данные		Увеличение массы тела	Уменьшение массы тела	Повышение щелочной фосфатазы, повышение

*Длительное применение: эта частота основывается на общей для всех агонистов GnRH частоте побочных реакций.

****Кратковременное применение:** эта частота основывается на общей для всех агонистов GnRH частоте побочных реакций.

***** Сообщение после начала лечения аденомы гипофиза**

В течение месяца после первой инъекции возможно возникновение генитального кровотечения, включая метрорагию и меноррагию.

При лечении бесплодия с использованием гонадотропных гормонов возможно возникновение синдрома гиперстимуляции яичников. Могут наблюдаться гипертрофия яичников, диспноэ, тазовые боли и/или боли в животе.

Длительное применение аналогов GnRH может привести к потере костной массы и является фактором риска развития остеопороза.

Сообщение о побочных реакциях

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства важны. Это обеспечивает постоянный мониторинг соотношения польза/риск применения лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему фармаконадзора.

Срок годности

2 года

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость

Смешивание порошка с растворителем следует производить непосредственно перед инъекцией. Следует использовать только тот растворитель, который содержится в упаковке.

Упаковка

По 7 флаконов с порошком и 7 ампул с 1 мл растворителя в картонной коробке.

Категория отпуска

За рецептом.

Производитель

ИПСЕН ФАРМА БИОТЕК

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Парк д'активите дю Плато де Синь Департаментская дорога № 402, 83870 СЕНЬ, Франция

Заявитель

ИПСЕН ФОРМА

Местонахождение заявителя.

65, набережная Жорж Горс-92100 Булонь Бийанкур, Франция

Адрес

65, набережная Жорж Горс-92100 Булонь Бийанкур, Франция