

Фармакологические группы

- [Аналог гонадотропин-рилизинг гормона](#) [Гормоны гипоталамуса, гипофиза, гонадотропины и их антагонисты]
- [Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов](#)

Нозологическая классификация (МКБ-10)

- [C61 Злокачественное новообразование предстательной железы](#)
- [D26 Другие доброкачественные новообразования матки](#)
- [E30.1 Преждевременное половое созревание](#)
- [N80 Эндометриоз](#)
- [N97 Женское бесплодие](#)

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения	1 фл.
трипторелина ацетат (в пересчете на трипторелин)	0,1 мг
<i>вспомогательные вещества</i> : маннитол — 10,0 мг	
<i>состав растворителя</i> (1 ампула): натрия хлорид; вода для инъекций	

Состав и форма выпуска

во флаконах (в комплекте с растворителем); в упаковке контурной ячейковой 7 комплектов; в пачке картонной 1 упаковка.

Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия	1 фл.
трипторелина ацетат (в пересчете на трипторелин)	3,75* мг
<i>вспомогательные вещества</i> : сополимер DL-молочной и гликолевой кислот; маннитол; кармеллоза натрия; полисорбат-80	
<i>состав растворителя</i> (1 ампула): маннитол; вода для инъекций	
*с учетом особенностей лекарственной формы в препарате заложен избыток активного компонента для обеспечения введения эффективной дозы	

во флаконах (в комплекте с растворителем в ампулах, шприцем и двумя иглами) в пачке картонной 1 комплект.

Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия	1 фл.
---	--------------

трипторелина памоат (в пересчете на трипторелин)	11,25* мг
<i>вспомогательные вещества</i> : сополимер DL-молочной и гликолевой кислот; маннитол; кармеллоза натрия; полисорбат-80	
<i>состав растворителя</i> (1 ампула): маннитол; вода для инъекций	
* с учетом особенностей лекарственной формы в препарате заложен избыток активного компонента для обеспечения введения эффективной дозы	

во флаконах (в комплекте с растворителем в ампулах, шприцем и двумя иглами) в пачке картонной 1 комплект.

Описание лекарственной формы

Диферелин® 0,1 мг: лиофилизат почти белого цвета, диспергирующийся в прилагаемом растворителе с образованием прозрачного раствора, практически свободного от частиц.

Диферелин® 3,75 мг: лиофилизат белого или белого с кремоватым оттенком цвета, диспергирующийся в прилагаемом растворителе с образованием суспензии белого или белого с кремоватым оттенком цвета.

Диферелин® 11,25 мг: лиофилизат белого или слегка желтоватого цвета, диспергирующийся в прилагаемом растворителе с образованием суспензии белого или слегка желтоватого цвета.

Прилагаемый растворитель — прозрачный бесцветный раствор.

Фармакологическое действие

Фармакологическое действие — антигонадотропное.

Фармакодинамика

Трипторелин является синтетическим декапептидом, аналогом природного гонадотропин-рилизинг гормона, высвобождающего гонадотропин.

Диферелин® 0,1 мг

Исследования на животных и клинические исследования показали, что после начального периода стимуляции длительное применение Диферелина® 0,1 мг подавляет секрецию гонадотропинов с последующим подавлением функции яичников.

Постоянное применение Диферелина® 0,1 мг подавляет секрецию гонадотропинов (ФСГ и ЛГ).

Подавление промежуточных эндогенных пиков ЛГ позволяет повысить качество

фолликулогенеза, увеличивая количество созревающих фолликулов, и, как следствие, повысить вероятность беременности за цикл.

Диферелин® 3,75 мг

После короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза трипторелин подавляет секрецию гонадотропинов и, соответственно, функцию яичек и яичников. Постоянное применение препарата ингибирует секрецию эстрогенов яичниками до состояния менопаузы, а также снижает секрецию тестостерона, концентрация которого может достигать показателей, которые наблюдаются после хирургической кастрации.

Диферелин® 11,25 мг

В начальном периоде применения Диферелин® 11,25 мг временно повышает концентрацию ЛГ и ФСГ в крови, соответственно повышается концентрация тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин. Длительное лечение снижает концентрацию ЛГ и ФСГ, что приводит к уменьшению показателей тестостерона (до уровней, соответствующих состоянию после тестикулэктомии) и эстрадиола (до уровней, соответствующих состоянию постовариоэктомии) примерно к 20-му дню после первой инъекции и далее остаются неизменными на протяжении всего периода введения препарата.

Длительное лечение трипторелином подавляет секрецию эстрадиола у женщин и, таким образом, препятствует развитию эндометриоидных эктопий.

Фармакокинетика

Диферелин® 0,1 мг

После п/к инъекции здоровым взрослым добровольцам в дозе 0,1 мг, трипторелин быстро всасывается (время достижения C_{max} — $(0,63 \pm 0,26)$ ч с пиком концентрации в плазме, составляющим $(1,85 \pm 0,23)$ нг/мл).

$T_{1/2}$ составляет $(7,6 \pm 1,6)$ ч, спустя 3–4 ч заканчивается фаза распределения.

Общий плазменный клиренс — (161 ± 28) мл/мин.

Объем распределения — (1562 ± 158) мл/кг.

Диферелин® 3,75 мг

После внутримышечного введения пролонгированной формы препарата наступает начальная стадия быстрого высвобождения лекарственного вещества с последующей фазой постоянного высвобождения трипторелина. C_{\max} составляет $(0,32 \pm 0,12)$ нг/мл.

Среднее количество постоянно высвобождающегося трипторелина составляет $(46,6 \pm 7,1)$ мкг/день.

Биодоступность препарата составляет около 53% за 1 мес.

Диферелин® 11,25 мг

При внутримышечном введении Диферелина® в дозе 11,25 мг C_{\max} трипторелина в плазме крови (у мужчин и женщин) определяется примерно через 3 ч после инъекции. После фазы снижения концентрации, продолжающейся в течение первого месяца, до 90-го дня концентрация циркулирующего трипторелина остается постоянной (примерно 0,04–0,05 нг/мл — при лечении эндометриоза и около 0,1 нг/мл — при лечении рака простаты).

Показания препарата Диферелин®

Диферелин® 0,1 мг

Женское бесплодие. Проведение стимуляции яичников совместно с гонадотропинами (человеческим менопаузным, человеческим хорионическим), ФСГ в программах экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона, а также других вспомогательных репродуктивных технологий.

Диферелин® 3,75 мг

рак предстательной железы;

преждевременное половое созревание;

генитальный и экстрагенитальный эндометриоз;

фибромиома матки (перед оперативным вмешательством);

женское бесплодие (в программе экстракорпорального оплодотворения).

Диферелин® 11,25 мг

рак предстательной железы с метастазами;

генитальный и экстрагенитальный эндометриоз (I–IV стадий).

Противопоказания

Общее для всех дозировок:

гиперчувствительность;

беременность;

кормление грудью.

Диферелин® 11,25 мг (дополнительно):

гормоннезависимый рак предстательной железы;

состояние после предшествующей хирургической тестикулэктомии.

Диферелин® 3,75; 11,25 мг (дополнительно):

С осторожностью — при остеопорозе.

Диферелин® 11,25 мг (дополнительно):

С осторожностью — у женщин с синдромом поликистозных яичников.

Применение при беременности и кормлении грудью

В настоящее время аналоги гонадотропин-рилизинг гормона используются в комбинации с гонадотропинами для стимуляции овуляции и беременности.

Беременность является противопоказанием для применения препарата. Однако практика показала, что после овуляции, стимулированной в предыдущем цикле, некоторые женщины беременели без стимуляции и продолжали дальнейший курс стимуляции овуляции.

Суммарные данные: опыты на животных показали, что препарат не обладает тератогенным эффектом.

Таким образом, не ожидается развития врожденных аномалий у человека при использовании данного препарата, т.к. 2 качественно выполненных исследования на животных не выявили его тератогенного эффекта.

Результаты проведенных клинических исследований с участием небольшого количества беременных женщин с использованием аналога гонадотропин-рилизинг гормона показали отсутствие пороков развития плода или фетотоксичности.

Тем не менее, необходимо дальнейшее изучение последствий воздействия препарата на беременность.

Поскольку отсутствуют данные о проникновении препарата в грудное молоко и его возможных эффектах на вскармливаемого грудью ребенка, не следует проводить лечение в период кормления грудью.

Побочные действия

Общее для всех дозировок

В начале лечения. При лечении бесплодия сочетание с гонадотропинами может привести к гиперстимуляции яичников. В этом случае отмечается увеличение размеров яичников, боли в области живота.

Во время лечения. Наиболее часто встречаются такие побочные явления, как: внезапные приливы, сухость влагалища, снижение либидо и диспареуния, связанные с гипофизарно-яичниковой блокадой.

Продолжительное применение аналогов гонадотропин-рилизинг гормона может привести к деминерализации костей, риску развития остеопороза (вышеописанное побочное действие не наблюдалось при кратковременном применении Диферелина® 0,1 мг).

Аллергические реакции: крапивница, сыпь, зуд, редко — отек Квинке.

В редких случаях — тошнота, рвота, увеличение массы тела, повышение АД, эмоциональная лабильность, нарушение зрения, боль в месте введения инъекции.

Крайне редко — головная боль, суставные и мышечные боли.

Диферелин® 3,75 мг дополнительно

У мужчин — снижение потенции. В начале лечения больные раком предстательной железы могут испытывать временное усиление болей в костях, пораженных метастазами (лечение симптоматическое). В отдельных случаях отмечаются непроходимость мочеточников и симптомы, связанные с компрессией метастазами спинного мозга (проходят через 1–2 нед). Также в этот период может наблюдаться временное повышение активности кислой фосфатазы в плазме крови.

При лечении преждевременного полового созревания у девочек могут наблюдаться кровянистые выделения из влагалища.

Длительное применение препарата может вызвать гипогонадотропную аменорею.

После прекращения лечения функция яичников восстанавливается и овуляция происходит в среднем на 58-й день после последней инъекции препарата. Первая менструация наступает на 70-й день после последней инъекции Диферелина®. Это необходимо учитывать в планировании контрацепции.

Диферелин 11,25 мг дополнительно

У мужчин

В начале лечения. Дизурические нарушения (затруднение мочеиспускания, неполное опорожнение мочевого пузыря, болезненность), боли в костях, связанные с метастазами и компрессией метастазами спинного мозга, которые могут усугубляться из-за временного увеличения содержания тестостерона в плазме крови в начале лечения. Эти симптомы проходят через 1–2 нед. Также в этот период может наблюдаться временное повышение активности печеночных ферментов в плазме крови.

Во время лечения: приливы крови к лицу, снижение либидо, гинекомастия, импотенция, что связано с уменьшением содержания тестостерона в плазме крови.

У женщин

В начале лечения. Симптомы, связанные с эндометриозом (тазовые боли, дисменорея), которые могут усиливаться в связи с начальным преходящим увеличением концентрации эстрадиола в плазме крови и исчезают через 1–2 нед.

Через месяц после первой инъекции может возникнуть метроррагия.

У мужчин и женщин:

Нарушение настроения, раздражительность, депрессия, чувство усталости, нарушение сна, увеличение массы тела, профузный пот, парестезии, ухудшение зрения, лихорадочное состояние.

Взаимодействие

Не описаны.

Способ применения и дозы

Диферелин® 0,1 мг. П/к.

Короткий протокол. Начиная со 2-го дня цикла (одновременно начиная стимуляцию яичников), и заканчивают лечение за 1 день до запланированного введения человеческого хорионического гонадотропина. Курс лечения составляет 10–12 дней.

Длинный протокол. Ежедневные подкожные инъекции Диферелина® 0,1 мг начинают со 2-го дня цикла. При десенсибилизации гипофиза (E2 <50 пг/мл, т.е. примерно на 15-й день после начала лечения) начинают стимуляцию гонадотропинами и продолжают инъекции Диферелина® в дозе 0,1 мг, заканчивая их за день до запланированного введения человеческого хорионического гонадотропина. Продолжительность лечения определяется врачом индивидуально.

Правила приготовления раствора. Непосредственно перед инъекцией перенести растворитель во флакон с лиофилизатом. Взболтать до полного растворения. Использованные иглы должны быть помещены в выделенный для острых предметов контейнер.

Диферелин® 3,75 мг. В/м.

Рак предстательной железы. Диферелин® вводится в дозе 3,75 мг каждые 4 нед, длительно.

Преждевременное половое созревание. Детям с массой тела более 20 кг — 3,75 мг каждые 28 дней; детям с массой тела менее 20 кг — 1,875 мг каждые 28 дней.

Эндометриоз. Препарат должен быть введен в первые 5 дней менструального цикла — в дозе 3,75 мг каждые 4 нед. Продолжительность терапии — не более 6 мес.

Женское бесплодие. Диферелин® должен быть введен на второй день цикла в дозе 3,75 мг. Связь с гонадотропинами должна контролироваться после десенсибилизации гипофиза (концентрация эстрогенов в плазме крови менее 50 пкг/мл обычно определяется через 15 дней после инъекции Диферелина®).

Фибромиома матки. Препарат должен быть введен в первые 5 дней менструального цикла. Введение Диферелина® должно проводиться каждые 4 нед в дозе 3,75 мг. Длительность курса лечения — 3 мес (для пациенток, готовящихся к операции).

Правила приготовления суспензии

Растворение лиофилизата в прилагаемом растворителе должно проводиться непосредственно перед введением. Перемешивать содержимое флакона следует с осторожностью до получения однородной суспензии.

О случаях осуществления неполной инъекции, приводящих к потере большего количества суспензии, чем обычно остается в шприце для инъекции, необходимо сообщить лечащему врачу.

Введение должно осуществляться в строгом соответствии с инструкцией.

1. Обработать место инъекции салфеткой со спиртом. Снять колпачок с иглы с розовой насадкой и присоединить ее к шприцу. Набрать в шприц весь растворитель из ампулы.
2. Удалить пластиковую крышку с флакона с лиофилизатом. Ввести иглу сквозь пробку из хлорбутилкаучука и перенести растворитель во флакон.
3. Потянуть иглу так, чтобы она оставалась во флаконе, но не касалась суспензии.
4. Аккуратно взболтать содержимое до получения однородной суспензии, не переворачивая флакон.
5. Не переворачивая флакон, набрать в шприц всю суспензию.
6. Снять розовую иглу со шприца. Присоединить к шприцу зеленую иглу (плотно прикрутить), берясь только за цветной наконечник.
7. Удалить воздух из шприца.
8. Незамедлительно сделать инъекцию. Инъекцию вводить только внутримышечно.
9. Сразу после инъекции закрыть иглу с помощью защитного устройства одним из следующих способов:
 - надавить на защитное устройство по направлению к кончику иглы. Закрыть иглу и защелкнуть устройство;
 - перевернуть шприц. Используя ровную поверхность, надавить на устройство и закрыть иглу.
10. Игла закрыта, если кончик иглы покрыт устройством. Проверить, надежно ли закрыто устройство.
11. Для отсоединения иглы использовать цветную насадку. Утилизировать иглы в контейнерах, предназначенных для острых предметов.

Диферелин® 11,25 мг. В/м

Рак предстательной железы. Диферелин® вводится в дозе 11,25 мг каждые 3 мес.

Эндометриоз. Диферелин® вводится в дозе 11,25 мг каждые 3 мес. Лечение необходимо начинать в первые пять дней менструального цикла. Продолжительность лечения зависит от степени тяжести эндометриоза и наблюдаемой клинической картины (функциональных и анатомических изменений) на фоне терапии. Как правило, лечение проводится на протяжении 3–6 мес. Не рекомендуется проводить повторный курс лечения трипторелином или гонадотропин-рилизинг гормоном.

Правила приготовления суспензии

Растворение лиофилизата в прилагаемом растворителе должно проводиться непосредственно перед введением. Перемешивать содержимое флакона следует с осторожностью до получения однородной суспензии.

О случаях осуществления неполной инъекции, приводящих к потере большего количества суспензии, чем обычно остается в шприце для инъекции, необходимо сообщить лечащему врачу.

Введение должно осуществляться в строгом соответствии с инструкцией.

1. Обработать место инъекции салфеткой со спиртом. Снять колпачок с иглы с розовым наконечником и присоединить ее к шприцу. Набрать в шприц весь растворитель из ампулы.
2. Удалить пластиковую крышку с флакона с лиофилизатом. Ввести иглу сквозь пробку из хлорбутилкаучука и перенести растворитель во флакон.
3. Потянуть иглу так, чтобы она оставалась во флаконе, но не касалась суспензии.
4. Не переворачивая флакон, аккуратно взболтать содержимое до получения однородной суспензии.
5. Не переворачивая флакон, набирать в шприц всю суспензию.
6. Снять иглу с розовым наконечником со шприца. Присоединить к шприцу иглу с зеленым наконечником (или иглу с зеленым наконечником и защитным устройством), плотно прикрутить, берясь только за цветной наконечник.
7. Удалить воздух из шприца.

8. Незамедлительно сделать инъекцию.

Если используется игла с зеленым наконечником и защитным устройством, то:

9. Сразу после инъекции закрыть иглу с помощью защитного устройства одним из следующих способов:

9.1. Надавить на защитное устройство по направлению к кончику иглы. Закрыть иглу и защелкнуть устройство.

Или:

9.2. Перевернуть шприц, используя ровную поверхность, надавить на устройство и закрыть иглу.

10. Игла закрыта, если кончик иглы покрыт устройством. Проверить, надежно ли закрыто устройство.

11. Для отсоединения иглы использовать цветной наконечник.

12. Утилизировать иглы в контейнерах, предназначенных для острых предметов.

Передозировка

Случаи передозировки препаратом неизвестны.

Особые указания

Диферелин® 0,1 мг

Предупреждение. Ответная реакция яичников на введение Диферелина® 0,1 мг в сочетании с гонадотропинами может заметно увеличиться у предрасположенных к этому пациентов и, в частности, в случаях поликистозных заболеваний яичников.

Ответная реакция яичников на введение препарата в сочетании с гонадотропинами может различаться у пациенток, также она может быть различной у одних и тех же пациенток при различных циклах.

Предупредительные меры. Стимуляция овуляции должна проводиться под наблюдением врача и с проведением регулярных биологических и клинических методов анализа:

увеличения содержания эстрогенов в плазме и проведение ультразвуковой эхокардиографии. Если ответная реакция яичников избыточна, то рекомендуется прервать цикл стимуляции и прекратить инъекции гонадотропина.

Диферелин® 3,75 мг

В начале лечения может наблюдаться усиление клинических симптомов, в связи с чем следует с осторожностью назначать Диферелин® больным раком предстательной железы, подверженным риску развития непроходимости мочеточников или сдавления спинного мозга. Необходимо тщательное наблюдение данных пациентов в течение первого месяца терапии. До начала терапии Диферелином® необходимо подтвердить отсутствие беременности.

С осторожностью применять у пациенток с синдромом поликистозных яичников при проведении схем стимуляции овуляции. Это связано с тем, что у небольшого количества пациентов может возрастать количество индуцированных фолликулов.

Необходимо тщательно мониторировать уровень стимуляции цикла при экстракорпоральном оплодотворении, чтобы выявить пациенток с риском развития синдрома гиперстимуляции яичников, поскольку выраженность и частота проявлений синдрома может зависеть от режима дозирования гонадотропина. При необходимости введение хорионического гонадотропина человека следует прекратить.

Диферелин® 11,25 мг

Лечение эндометриоза. Перед началом лечения необходимо исключить беременность.

В течение первого месяца терапии следует использовать негормональные контрацептивные средства.

Внутримышечная инъекция препарата приводит к стойкой гипогонадотропной аменорее.

Лечение не следует рекомендовать на период более 6 мес. Не рекомендуется проводить повторный курс терапии трипторелином или другим аналогом гонадотропин-рилизинг гормона.

Возникновение метроррагии в ходе лечения, не считая первого месяца, не является нормой, в связи с чем необходимо определять концентрацию эстрадиола плазмы. При снижении концентрации эстрадиола до уровня менее 50 пг/мл возможно наличие других органических поражений.

Функция яичников восстанавливается после завершения терапии. Первая менструация наступает в среднем через 134 дня после последней инъекции. По этой причине начать использование контрацепции следует через 15 дней после отмены лечения, т.е. через 3,5 мес после последней инъекции.

При лечении рака предстательной железы. Наиболее выраженный благоприятный эффект отмечается у пациентов при отсутствии другой ранее проводимой гормональной терапии.

В начале лечения может наблюдаться появление и усиление клинических симптомов (в частности болей в костях, дизурических нарушений), носящих преходящий характер.

Это предполагает тщательное наблюдение данных пациентов в течение первых нескольких недель терапии (уровень тестостерона в плазме крови не должен превышать 1 нг/мл).

Лечение Диферелином® необходимо проводить в строгом соответствии с инструкцией по применению. Любое изменение объема вводимой в/м суспензии должно быть запрототолировано.

Условия хранения препарата Диферелин®

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности препарата Диферелин®

лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 3.75 мг — 2 года.

лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 11.25 мг — 3 года. 5 лет — растворитель.

лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 0.1 мг — 2 года.

лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 0.1 мг — 2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.