

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТРИПТОРЕЛИН-ЛОНГ

Регистрационный номер: ЛП-003647

Торговое наименование препарата: *Трипторелин-лонг*

Международное непатентованное наименование: Трипторелин.

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Состав на 1 флакон (лиофилизат)

Действующее вещество:

Трипторелина ацетат	3,92 мг (4,12 мг*)
в пересчете на трипторелин	3,75 мг (3,94 мг*)

Вспомогательные вещества:

DL - молочной и гликолевой кислот сополимер (1:1)	200 мг
D - маннитол	85 мг
Кармеллоза натрия	30 мг
Полисорбат-80	2 мг

* С учетом особенностей лекарственной формы в препарате заложен 5 % избыток действующего вещества для обеспечения введения эффективной дозы.

Растворитель для приготовления суспензии: *маннит, раствор 0,8%*

Состав на 1 мл:

D - маннитол	8,0 мг
Вода для инъекций	до 1,0 мл

Описание

Ллиофилизат: лиофилизированный порошок (ломкий лиофилизат) или уплотненная в таблетку пористая масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Растворитель: прозрачная бесцветная жидкость.

Восстановленная суспензия: гомогенная суспензия белого или белого с желтоватым оттенком цвета. При стоянии суспензия осаждается, но легко ресуспендируется при встряхивании. Суспензия должна свободно проходить в шприц через иглу № 0840.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство - гонадотропин-рилизинг гормона аналог.

Код АТХ: L02AE04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Трипторелин – синтетический декапептид, аналог природного гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ).

Замена 6-го аминокислотного остатка в молекуле привела к более выраженному сродству к рецептарам ГнРГ и большей метаболической стабильности и биологической активности трипторелина по сравнению с эндогенным ГнРГ.

В начальном периоде после введения трипторелин, конкурентно связываясь с рецепторами клеток передней доли гипофиза, стимулирует секрецию гипофизом фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) и, как следствие, вызывает кратковременное повышение концентрации половых гормонов в плазме крови (тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин). После продолжительной стимуляции (постоянная концентрация трипторелина в плазме крови) гипофиз становится нечувствительным к действию ГнРГ, что приводит к снижению концентрации половых гормонов в плазме крови до посткастрационного или менопаузального уровня.

Указанные эффекты обратимы после отмены терапии.

Терапевтически это приводит к сокращению роста чувствительных к тестостерону опухолей предстательной железы у мужчин и к сокращению очагов эндометриоза и эстрогензависимых миом матки у женщин. В отношении миомы матки максимальная выгода от терапии наблюдается у женщин с анемией (гемоглобин ≤ 8 г/дл).

Подавление промежуточных эндогенных пиков лютеинизирующего гормона позволяет повысить качество фолликулогенеза, увеличивая количество созревающих фолликулов, и как следствие, повысить вероятность беременности за цикл.

Фармакокинетика

Всасывание

После внутримышечного введения наступает стадия быстрого высвобождения трипторелина с последующей фазой постоянного высвобождения (28 дней). Максимальная концентрация составляет $0,32 \pm 0,12$ нг/мл. Среднее количество постоянно высвобождающегося трипторелина составляет $46,6 \pm 7,1$ мкг/сутки. Биодоступность при внутримышечном введении составляет около 53 % за 1 месяц.

Распределение

Трипторелин не связывается с белками плазмы крови. Кумуляции в тканях при этом не происходит.

Метаболизм

Метаболизм трипторелина неизвестен. Метаболитов не выявлено.

Выведение

Выводится печенью и почками в 3 раза медленнее природного ГнРГ, процесс состоит из двух фаз – быстрого и медленного выведения. Менее 4 % трипторелина в неизменном виде выводится почками.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

У пациентов с нарушениями функции почек период полувыведения трипторелина в 1,4-2,7 раз длиннее, чем у здоровых людей.

Для пациентов с нарушениями функции почек адаптация и индивидуализация терапии трипторелином не требуется в связи с второстепенной ролью почек в выведении трипторелина и его широким диапазоном терапевтического действия в качестве действующего вещества.

Показания к применению

У женщин

1. Предоперационное лечение фибромиомы матки:
 - у пациенток с анемией (гемоглобин ≤ 80 г/л);
 - для уменьшения размеров фибромиомы с целью облегчения оперативного вмешательства (снижения объема кровопотери и длительности операции) или изменения хирургической тактики (лапароскопического или трансвагинального доступа).
2. Генитальный и экстрагенитальный эндометриоз (I-IV стадии).
3. Лечение женского бесплодия: индукция овуляции в сочетании с гонадотропинами (ФСГ, ЧМГ (человеческий менопаузальный гонадотропин), ХГЧ (человеческий хорионический гонадотропин)) в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

У мужчин

1. Рак предстательной железы:
 - лечение местнораспространенного рака предстательной железы в качестве монотерапии, в составе комбинированной терапии или адъювантного средства на фоне лучевой терапии;
 - лечение метастатического рака предстательной железы.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к трипторелину, другим аналогам ГнРГ, компонентам препарата и растворителя.
- Состояние после предшествующей хирургической тестикулэктомии.

- Беременность, период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

- У пациентов с раком предстательной железы при высоком риске возникновения непроходимости мочеточников или сдавления спинного мозга.
- У пациентов с установленным диагнозом остеопороза или высоким риском его развития.
- У пациентов с диагностированной депрессией.
- У пациентов, принимающих антикоагулянты, так как возможно развитие гематомы в месте инъекции.
- При проведении долговременной андрогенной депривации у пациентов с синдромом врожденного удлинённого интервала QT, с электролитными нарушениями или хронической сердечной недостаточностью, или у пациентов, принимающих антиаритмические препараты класса IA или класса III.
- При проведении андрогенной депривации у мужчин с высоким риском развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний.
- При выполнении программы ВРТ у пациенток с поликистозными яичниками, особенно в случаях, когда число фолликулов, определяемых с помощью УЗИ, больше 10.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Противопоказано применение трипторелина при беременности.

До начала терапии женщины с сохранённым репродуктивным потенциалом должны быть тщательно обследованы на предмет исключения беременности. Негормональный метод контрацепции должен использоваться на протяжении всего лечения, вплоть до восстановления менструаций.

Применение трипторелина в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Препарат *Трипторелин-лонг* вводят внутримышечно (в/м). Место введения препарата следует менять.

Препарат *Трипторелин-лонг* должен применяться только под наблюдением врача, имеющего опыт работы по данным показаниям.

Фибромиома матки и эндометриоз

Препарат *Трипторелин-лонг* вводят в дозе 3,75 мг (1 инъекция) в/м 1 раз в 28 дней. Лечение следует начинать в первые 5 дней менструального цикла.

Продолжительность лечения зависит от степени тяжести эндометриоза и наблюдаемой клинической картины (функциональных и анатомических изменений) и изменения размера миомы матки, определяемого с помощью УЗИ, на фоне терапии. Длительность применения препарата при эндометриозе – 4-6 месяцев из-за возможного влияния на плотность костной ткани.

Длительность терапии для предоперационного лечения фибромиомы матки – не более 3-х месяцев.

Не рекомендуется проводить повторный курс лечения трипторелином или другими агонистами ГнРГ.

ВРТ

Препарат **Трипторелин-лонг** вводят однократно в дозе 3,75 мг (1 инъекция) в/м на 2-й день менструального цикла.

Рак предстательной железы

Препарат **Трипторелин-лонг** вводят в дозе 3,75 мг (1 инъекция) в/м 1 раз в 28 дней, длительно.

У пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы при лечении в комбинации с лучевой терапией длительная антиандрогенная терапия (3 года) является предпочтительнее краткосрочной антиандрогенной терапии (6 месяцев).

Применение у отдельных групп пациентов

Коррекции дозы у пожилых пациентов и пациентов с нарушениями функции почек не требуется.

Правила приготовления суспензии и введения препарата

Препарат вводится только внутримышечно.

- Суспензию для в/м инъекции готовят непосредственно перед введением с помощью прилагаемого растворителя (Рис. 1).
- Препарат должен готовиться и вводиться только специально обученным медицинским персоналом.
- Флакон с препаратом **Трипторелин-лонг** держите строго вертикально. Легко постукивая по флакону, добейтесь, чтобы весь препарат находился на дне флакона.



Рис. 1

- Вскройте шприц, присоедините к нему прилагаемую иглу размером 0,8 мм x 40 мм для забора растворителя (Рис. 2).
- Вскройте ампулу с растворителем и наберите в шприц все содержимое ампулы, установите шприц на уровень 2 мл (Рис. 3).

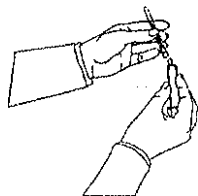


Рис. 2

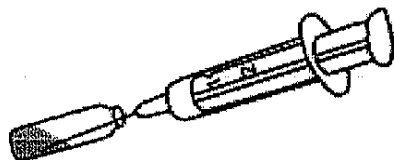
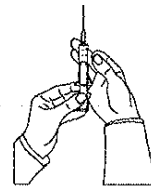


Рис. 3



- Снимите пластиковую крышечку с флакона, содержащего препарат. Проздезинфицируйте резиновую пробку флакона тампоном, смоченным в спирте. Вставьте иглу во флакон с препаратом через центр резиновой пробки и осторожно введите растворитель по внутренней стенке флакона, не касаясь иглой содержимого флакона (Рис. 4).

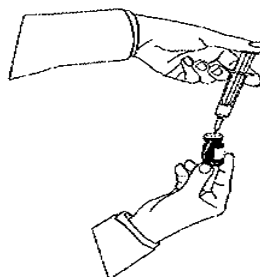
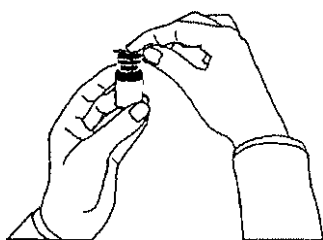


Рис. 4

- Извлеките шприц с иглой из флакона.
- Флакон должен оставаться неподвижным до полного пропитывания препарата растворителем и образования суспензии. Не переворачивая флакон, проверьте наличие сухого остатка у стенок и дна флакона. При обнаружении сухих остатков препарата, оставьте флакон до полного пропитывания (примерно на 3-5 минут) (Рис. 5).

Рис. 5

- После того, как Вы убедились в отсутствии остатков сухого препарата, содержимое флакона осторожно перемешивайте круговыми движениями в течение 30-60 секунд до образования однородной суспензии (Рис. 6).



Рис. 6

- Не переворачивайте и не встряхивайте флакон.
- Замените иглу на шприце иглой размером 1,2 мм х 50 мм (для набора суспензии). Вставьте иглу через резиновую пробку во флакон. Затем срез иглы опустите вниз и, наклонив флакон под углом 45 градусов, медленно наберите в шприц суспензию полностью. Не переворачивайте флакон при наборе. Небольшое количество препарата может оставаться на стенках и дне флакона. Расход на остаток на стенках и дне флакона учитывается (Рис. 7).

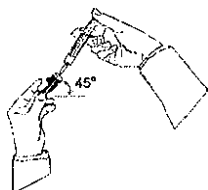


Рис. 7

- Сразу после набора суспензии в шприц снимите иглу. Замените на иглу размером 1,1 мм х 40 мм, аккуратно переверните шприц и удалите из шприца воздух.
- Суспензию препарата вводите сразу же после приготовления.
- При помощи спиртового тампона продезинфицируйте место инъекции. Введите иглу глубоко в ягодичную мышцу, затем слегка оттяните поршень шприца назад, чтобы убедиться в том, что нет повреждений сосуда. Введите суспензию медленно с постоянным нажимом на поршень шприца. При закупоривании иглы замените ее другой иглой такого же диаметра.
- Утилизируйте иглы в контейнерах, предназначенных для острых предметов.
- При повторных инъекциях левую и правую ягодичные мышцы следует чередовать.
- О случаях осуществления неполной инъекции, приводящих к потере большого количества суспензии, необходимо сообщить лечащему врачу.

Побочное действие

Нежелательные реакции у мужчин

Нежелательные реакции при применении трипторелина связаны с его ожидаемыми фармакологическими эффектами: начальное увеличение концентрации тестостерона, а затем почти полное подавление синтеза тестостерона.

Частота нежелательных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: *очень часто* ($> 1/10$), *часто* ($> 1/100, < 1/10$), *нечасто*

($> 1/1000$, $< 1/100$), редко ($> 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень редко – ринофарингит.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактические реакции, повышенная чувствительность.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: редко – анорексия, снижение аппетита, повышение аппетита; *очень редко* – сахарный диабет; *частота неизвестна* – подагра.

Нарушения психики: часто – изменение настроения, депрессия, нарушение сна, снижение либидо; *редко* – раздражительность, бессонница; *очень редко* – спутанность сознания, снижение активности, чувство эйфории; *частота неизвестна* – чувство тревоги, утрата либидо.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – парестезии нижних конечностей; *часто* – головная боль; *редко* – парестезии, нарушение вкуса, сонливость, астазия (нарушение способности стоять, связанное с нарушением координации), летаргия; *очень редко* – ухудшение памяти; *частота неизвестна* – головокружение.

Нарушения со стороны органа зрения: очень редко – неприятные ощущения в глазах, нечеткость зрения; *частота неизвестна* – нарушение зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко – звон в ушах; *частота неизвестна* – вертиго.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто – «приливы»; *нечасто* – повышение артериального давления, тромбоэмболия; *частота неизвестна* – снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – бронхиальная астма; *редко* – одышка; *очень редко* – носовое кровотечение, одышка, возникающая в положении лежа.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота; *редко* – боль в животе, запор, диарея, рвота, вздутие живота, метеоризм, сухость во рту; *частота неизвестна* – гастралгия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – гипергидроз; *нечасто* – гипотрихоз; *редко* – алопеция, угревая сыпь, зуд, сыпь; *очень редко* – волдыри; *частота неизвестна* – отек Квинке, крапивница, пурпура.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – боль в спине; *часто* – боль в конечностях; *редко* – спазм мышц, мышечная слабость, миалгия, артралгия; *очень редко* – припухлость суставов, скованность мышц и суставов,

остеоартрит; *частота неизвестна* – костно-мышечная боль, скованность суставов, боль в костях.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто – дизурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: часто – эректильная дисфункция; *редко* – гинекомастия, атрофия яичек, боль в яичках, нагрубание грудных желез; *частота неизвестна* – боль в грудной железе, отсутствие эякуляции.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – астения; *часто* – повышенная утомляемость, реакция в месте инъекции, боль в месте инъекции, покраснение в месте инъекции, воспаление в месте инъекции, отек, раздражительность; *редко* – боль; *очень редко* – лихорадка, гриппоподобный синдром; *частота неизвестна* – ощущение дискомфорта, боль в груди, недомогание.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – повышение активности лактатдегидрогеназы, гамма-глутамилтрансферазы, уменьшение массы тела; *редко* – повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, увеличение массы тела, увеличение концентрации креатинина, мочевины в плазме крови; *очень редко* – повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови, гипертермия; *частота неизвестна* – повышение артериального давления.

Трипторелин вызывает кратковременное повышение концентрации циркулирующего тестостерона в течение первой недели после первой инъекции препарата. В связи с этим может отмечаться временное ухудшение симптомов рака предстательной железы, что обычно проявляется нарушениями со стороны мочевыводящих путей, усилением боли в связи с метастатическим поражением. Эти симптомы являются преходящими и обычно исчезают через 1-2 недели.

В единичных случаях отмечается обструкция мочевых путей или метастатическая компрессия спинного мозга. Вследствие этого пациенты с метастатическими поражениями спинного мозга и/или обструкцией верхних или нижних мочевыводящих путей должны находиться под более тщательным наблюдением в течение первых нескольких недель после начала терапии. Применение агонистов ГнРГ для лечения рака предстательной железы может быть связано с повышением риска потери костной массы, развитием остеопороза и увеличением риска переломов костей.

Пациенты, получающие длительную терапию аналогами ГнРГ в комбинации с лучевой терапией, могут испытывать большее количество нежелательных реакций особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, которые связаны с прохождением курса лучевой терапии.

Нежелательные реакции у женщин

Как следствие снижения концентрации эстрогенов наиболее частыми нежелательными реакциями могут быть: головная боль, снижение либидо, нарушение сна, изменения настроения, диспареуния, дисменорея, кровотечение из влагалища, синдром гиперстимуляции яичников, увеличение яичников, боль в области малого таза, боль в животе, сухость слизистой оболочки влагалища и вульвы, повышенное потоотделение, «приливы» и астения.

Частота нежелательных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: *очень часто* ($> 1/10$), *часто* ($> 1/100$, $< 1/10$), *нечасто* ($> 1/1000$, $< 1/100$), *редко* ($> 1/10000$, $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10000$) и *частота неизвестна* (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – анафилактические реакции; *частота неизвестна* – повышенная чувствительность.

Нарушения психики: очень часто – снижение либидо, изменение настроения, нарушения сна; *часто* – депрессия, подавленное настроение; *частота неизвестна* – чувство тревоги, спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; *частота неизвестна* – головокружение, парестезии.

Нарушения со стороны органа зрения: частота неизвестна – нечеткость зрения, нарушение зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: частота неизвестна – вертиго.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто – «приливы».

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: частота неизвестна – одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – боль в животе; *часто* – тошнота, чувство дискомфорта в животе; *частота неизвестна* – диарея, рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – гипергидроз; *частота неизвестна* – ангионевротический отек, зуд, сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – боль в костях; *часто* – артралгия, спазм мышц; *нечасто* – боль в спине; *частота неизвестна* – миалгия, мышечная слабость, резорбция костной ткани.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: очень часто – вагинальные кровотечения, сухость слизистой оболочки влагалища, диспареуния, дисменорея, синдром гиперстимуляции яичников, увеличение размеров яичников, боль в области малого таза,

меноррагии, метроррагии; *часто* – боль в молочных железах; *частота неизвестна* – аменорея.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – астения; *часто* – усталость, раздражительность, реакции в месте инъекции, боль в месте инъекции, эритема и воспаление в месте инъекции; *частота неизвестна* – лихорадка, недомогание.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – увеличение массы тела; *нечасто* – повышение активности лактатдегидрогеназы, гамма-глутамилтрансферазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, повышение концентрации холестерина; *частота неизвестна* – повышение артериального давления, уменьшение массы тела.

В начале лечения в период кратковременного увеличения концентрации эстрадиола в плазме крови симптомы эндометриоза, включающие боль в области малого таза и дисменорею, могут усугубляться. Эти симптомы являются преходящими и, как правило, исчезают через 1-2 недели. Маточные кровотечения, включая меноррагии, метроррагии могут возникнуть в течение одного месяца после первой инъекции. Может наблюдаться увеличение размеров яичников, боль в области малого таза и/или боли в области живота.

Передозировка

Случаи передозировки трипторелином не описаны.

В случае передозировки показана симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не проводилось контролируемых клинических исследований взаимодействия трипторелина с другими лекарственными средствами. Однако не исключена возможность взаимодействия трипторелина с другими лекарственными средствами, включая лекарственные средства, способствующие высвобождению гистамина.

Не рекомендуется назначать трипторелин одновременно с лекарственными средствами, повышающими концентрацию пролактина в плазме крови, так как данные лекарственные средства уменьшают число рецепторов ГнРГ в гипофизе.

Необходимо также принятие специальных мер предосторожности и проведение контроля концентрации половых гормонов в плазме крови при применении трипторелина в комбинации с лекарственными средствами, которые влияют на секрецию гипофизом гонадотропинов.

Длительная андрогенная депривация может удлинить интервал QT. Необходимо проводить оценку соотношения риск/польза перед назначением трипторелина пациентам с синдромом врожденного удлиненного интервала QT, с электролитными нарушениями или

хронической сердечной недостаточностью; или пациентам, принимающим лекарственные средства, способные удлинить интервал QT, или лекарственные средства, которые могут вызвать развитие двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии, такие как антиаритмические лекарственные средства классов IA (например, хинидин, прокаинамид) или III (например, амиодарон, соталол).

Особые указания

Осторожность должна соблюдаться у пациентов, принимающих антикоагулянты, так как возможно развитие гематомы в месте инъекции.

Фибромиома матки и эндометриоз

Перед началом лечения необходимо исключить беременность.

Препарат **Трипторелин-лонг** необходимо назначать только после углубленной диагностики миомы матки и эндометриоза (лапароскопии и/или гистероскопии).

На протяжении всего периода лечения, в том числе в течение 3 месяцев с момента последней инъекции, следует использовать негормональные контрацептивные средства.

Из-за возможного влияния препарата **Трипторелин-лонг** на минеральную плотность костной ткани лечение не следует рекомендовать на период более 6 месяцев. Не рекомендуется проводить повторный курс терапии трипторелином или другими аналогами ГнРГ.

Лечение миомы матки следует проводить под контролем УЗИ, так как быстрое уменьшение размеров матки в некоторых случаях может привести к развитию маточного кровотечения различной продолжительности и интенсивности.

При миоме матки наиболее целесообразно сочетание терапии препаратом **Трипторелин-лонг** с последующим хирургическим лечением. Назначение трипторелина приводит к значительному уменьшению размеров миоматозной матки, что облегчает технику операции. Особенно целесообразно проведение курса терапии трипторелином у молодых пациенток с целью сохранения репродуктивной функции, когда с помощью лапароскопической техники может быть выполнена органосберегающая операция.

В течение первого месяца возможно кровотечение/кровянистые выделения из влагалища различной интенсивности и продолжительности. При продолжающихся кровянистых выделениях/кровотечении после первого месяца необходимо определять концентрации эстрадиола в плазме крови. При снижении концентрации эстрадиола менее 50 пг/мл возможно наличие других органических поражений.

После прекращения терапии трипторелином функция яичников восстанавливается через 7-12 недель. Учитывая, что менструации должны прекратиться на время терапии

трипторелином, пациентка должна быть проинструктирована надлежащим образом о том, что она должна сообщать своему врачу, если регулярные менструации будут сохраняться.

Рак предстательной железы

На ранней стадии препарат *Трипторелин-лонг* вызывает временное повышение концентрации тестостерона в плазме крови. В результате этого во время первых недель терапии может наблюдаться появление и усиление клинических симптомов (в частности, болей в костях, дизурических нарушений), носящих преходящий характер, и при которых следует провести симптоматическую терапию. Как и при применении других агонистов ГнРГ могут быть выявлены отдельные случаи компрессии спинного мозга или обструкции мочевыводящих путей. При компрессии спинного мозга или обструкции мочевыводящих путей должно быть назначено стандартное лечение данных осложнений и в экстренных случаях предполагается проведение орхиэктомии (хирургической кастрации).

Необходимо проводить тщательное наблюдение пациентов в течение первых нескольких недель терапии (концентрация тестостерона в плазме крови не должна превышать 1 нг/мл) особенно у пациентов с метастатическими поражениями спинного мозга, пациентов с риском компрессии спинного мозга или обструкции мочевыводящих путей. По этой же причине особое внимание должно оказываться в начале лечения пациентам с признаками компрессии спинного мозга, выявленным на предварительном обследовании. Во время начальной фазы терапии следует рассмотреть возможность применения дополнительного назначения антиандрогенных лекарственных средств для предотвращения начального повышения концентрации тестостерона в плазме крови и ухудшения клинических симптомов.

Эпидемиологические данные показали, что у пациентов во время андрогенной депривационной терапии могут развиваться метаболические нарушения (например, нарушение толерантности к глюкозе); повышаться риск сердечно-сосудистых заболеваний. Однако проспективные данные не подтвердили связь между лечением агонистами ГнРГ и увеличением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты с высоким риском метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний должны быть тщательно обследованы до назначения лечения и тщательно наблюдаться во время проведения андрогенной депривационной терапии.

В начале терапии может наблюдаться временное повышение активности кислой фосфатазы в плазме крови.

Функция половых желез и гипофиза

Применение трипторелина в терапевтических дозах приводит к супрессии системы «половые железы – гипофиз». Нормальное функционирование половых желез и гипофиза

обычно восстанавливается после прекращения терапии. Результаты диагностического теста гонадотропной функции гипофиза, проведенного во время и после прекращения терапии, могут в связи с этим быть неверными.

Остеопороз

Применение агонистов ГнРГ может вызвать снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ).

У мужчин длительная андрогенная депривация с применением двусторонней орхиэктомии или с применением аналогов ГнРГ может быть ассоциирована с повышением риска потери костной массы и может привести к остеопорозу и повышению риска перелома костей.

Предварительные данные предполагают, что применение бисфосфонатов в комбинации с ГнРГ может снизить потерю МПКТ. Особое внимание необходимо уделять пациентам с факторами риска развития остеопороза (например: хроническая алкогольная зависимость; курение; длительная терапия лекарственными средствами, снижающими МПКТ, такими как противосудорожные лекарственные средства или глюкокортикостероиды; наличие в анамнезе наследственного остеопороза; недостаточность или нарушение питания).

У женщин применение агонистов ГнРГ возможно является причиной снижения МПКТ в среднем на 1 % в месяц за шесть месяцев лечения. Каждые 10 % снижения МПКТ ведут к увеличению риска перелома костей приблизительно в 2-3 раза.

У большинства женщин МПКТ восстанавливается после прекращения терапии.

Не существует доступных данных о применении трипторелина у пациенток с установленным остеопорозом или с факторами риска развития остеопороза (например: хроническая алкогольная зависимость; курение; длительная терапия лекарственными средствами, снижающими МПКТ, такими как противосудорожные лекарственные средства или глюкокортикостероиды; наличие в анамнезе наследственного остеопороза; недостаточность или нарушение питания, например, анорексия нервоза). Учитывая, что снижение МПКТ более возможно у таких пациенток, лечение трипторелином должно назначаться на индивидуальной основе и может быть начато, только если полученная польза от лечения будет превышать риск. Должна быть рассмотрена возможность дополнительного обследования, чтобы избежать потери МПКТ.

Опухоль гипофиза

Редко применение агонистов ГнРГ может выявить наличие ранее не диагностированной гонадотропной аденомы гипофиза. Кровоизлияние в гипофиз характеризуется внезапной головной болью, расстройствами зрения и офтальмоплегией.

Депрессия

У пациентов, получающих терапию трипторелином, существует повышенный риск развития депрессии (которая может быть тяжелой). Пациенты должны быть проинформированы о возможном развитии депрессии, и в случае развития депрессии должны получать соответствующую терапию. Пациенты с уже известной депрессией должны находиться под тщательным наблюдением во время терапии.

Удлинение интервала QT

Длительная андрогенная депривация может удлинить интервал QT. Необходимо проводить оценку соотношения риск/польза перед назначением трипторелина пациентам с синдромом врожденного удлиненного интервала QT, с электролитными нарушениями или хронической сердечной недостаточностью; или пациентам, принимающим лекарственные препараты, способные удлинить интервал QT, или лекарственные средства, которые могут вызвать развитие двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии, такие как антиаритмические лекарственные средства классов IA (например, хинидин, прокаинамид) или III (например, амиодарон, соталол).

Проведение индукции овуляции в рамках ВРТ

При лечении бесплодия методом ЭКО препарат **Трипторелин-лонг** должен применяться только под наблюдением специалиста, имеющего опыт работы в этой области.

При проведении ЭКО препарат **Трипторелин-лонг** применяется с целью стабилизации концентрации эндогенных половых гормонов с последующим введением гонадотропинов с целью стимуляции роста фолликулов. Применение трипторелина позволяет избежать преждевременной спонтанной овуляции стимулированных фолликулов, что повышает эффективность программы ЭКО в целом.

Рекомендуется с осторожностью применять препарат **Трипторелин-лонг** при ЭКО у пациенток с синдромом поликистозных яичников, т.к. возможна стимуляция большого количества фолликулов.

В связи с тем, что применение препарата **Трипторелин-лонг** может привести к развитию синдрома гиперстимуляции яичников, необходим регулярный клинический контроль, включая проведение УЗИ яичников.

Требуется определение концентрации эстрадиола в плазме крови с целью контроля ответа яичников при проведении индукции овуляции в рамках ВРТ (прерывание цикла стимуляции овуляции при избыточном ответе яичников и прекращение инъекций гонадотропина) и клинических проявлений синдрома гиперстимуляции яичников.

Коррекция дозы

Необходима коррекция дозы гипотензивных препаратов при совместном применении с препаратом **Трипторелин-лонг**.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

В настоящее время данные о возможном влиянии препарата *Трипторелин-лонг* на способность к управлению транспортными средствами и механизмами отсутствуют. Тем не менее, применение препарата может привести к развитию таких нежелательных реакций как головная боль, снижение зрения, сонливость, которые могут отрицательно влиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При возникновении вышеописанных симптомов следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением 3,75 мг.

Лиофилизат, содержащий 3,75 мг трипторелина, во флаконах темного стекла вместимостью 10 мл, герметично укупоренных пробками из резины и колпачками алюминиево-пластиковыми.

По 2 мл растворителя (маннит, раствор 0,8 %) в ампулах нейтрального стекла.

В контурную ячейковую упаковку из пленки полимерной или из картона вкладывают:

1 флакон с препаратом,

1 ампулу с растворителем,

1 шприц однократного применения вместимостью 5 мл, упакованный в индивидуальную контурную ячейковую упаковку,

1 иглу для растворителя размером 0,8 мм х 40 мм, упакованную в ячейковую упаковку в комплекте со шприцом,

1 иглу для суспензии размером 1,2 мм х 50 мм, упакованную в индивидуальную контурную ячейковую упаковку,

1 иглу для инъекции размером 1,1 мм х 40 мм, упакованную в индивидуальную контурную ячейковую упаковку,

нож для вскрытия ампул или скарификатор,

2 спиртовых салфетки.

Контурную ячейковую упаковку из пленки полимерной заклеивают комбинированным покровным материалом и наклеивают самоклеящуюся этикетку.

При упаковке растворителя для приготовления суспензии в импортные ампулы, имеющие кольцо натяжения для вскрытия или точку разлома, нож или скарификатор ампульный не вкладывают. Комплект рассчитан на одну инъекцию.

1 контурную ячейковую упаковку вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

Лиофилизат - 2 года;

Растворитель - 3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.