

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**ДИФЕРЕЛІН®**  
**(DIPHERELINE®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* трипторелін;

1 флакон містить триптореліну памоат 15 мг, що відповідає 11,25 мг триптореліну;

*допоміжні речовини:* D, L лактид когліколід полімер, маніт (Е 421), натрію кармелоза, полісорбат 80;

склад розчинника:

1 ампула (0,016 г/2 мл) містить маніт (Е 421), воду для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Порошок та розчинник для суспензії для ін'єкцій пролонгованого вивільнення.

**Фармакотерапевтична група.** Аналоги гонадотропін-релізінг гормона.

Код АТС L02A E04.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

*-Рак передміхурової залози*

Лікування місцевопоширеного раку передміхурової залози окремо, або як супутня та ад'ювантна терапія у поєднанні з радіотерапією.

Лікування метастатичного раку передміхурової залози.

Бажаний ефект лікування найбільш виражений та спостерігається частіше, якщо пацієнт не проходив перед цим терапію іншим гормоном.

*-Генітальний та екстрагенітальний ендометріоз (I-IV стадій).*

Терапію не проводити довше 6 місяців. Проведення повторного курсу триптореліном або іншим аналогом гонадотропін-релізінг гормона (GnRH) не рекомендується.

*-Рак молочної залози у жінок у пре- і перименопаузальному віці, яким призначено гормональне лікування.*

**Противоказання.**

Підвищена чутливість до гонадотропін-релізінг гормона (GnRH) або до будь-якої з допоміжних речовин.

Період вагітності або годування груддю.

**Спосіб застосування та дози.**

*-Рак передміхурової залози*

1 ін'єкція Диферелін® 11,25 мг внутрішньом'язово 1 раз на 3 місяці.

Тривалість введення препарату корегує лікар індивідуально для кожного хворого (див. р.

*Фармакодинаміка).*

*-Ендометріоз*

1 ін'єкція Диферелін® 11,25 мг внутрішньом'язово 1 раз на 3 місяці.

Терапію необхідно розпочинати протягом перших 5 днів менструального циклу. Тривалість лікування залежить від початкової тяжкості ендометріозу та змін, що спостерігаються за клінічними ознаками (функціональними та анатомічними) під час проведення терапії. Звичайна терапія ендометріозу має тривати принаймні 3 місяці та не більше 6 місяців. Повторне проведення лікування триптореліном або іншим аналогом гонадотропін-релізінг гормона (GnRH) не рекомендується.

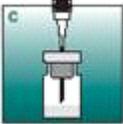
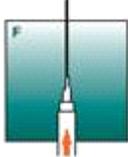
*-Рак молочної залози у жінок у пре- і перименопаузальному віці, яким призначено гормональне лікування*

1 ін'єкція Диферелін® 11,25 мг внутрішньом'язово 1 раз на 3 місяці. Тривалість введення препарату корегує лікар індивідуально для кожного хворого.

Увага: ін'єкцію препарату пролонгованого вивільнення вводити точно відповідно до інструкції з використання препарату. Необхідно повідомити про випадки неповного введення препарату, при якому у шприці залишається більша кількість суспензії, ніж зазвичай.

## **Інструкція з використання препарату**

*Прочитайте уважно інструкцію для медичного застосування перед ін'єкцією!*

<b>1. Підготовка пацієнта перед приготуванням суспензії</b>	
Пацієнту необхідно лягти, шкіру сідниці продезинфікувати	
<b>2. Приготування ін'єкції</b>	
Наявність бульбашок на поверхні ліофілізату є нормальною для препарату	
Відламати шийку ампули (ампулу тримати шийкою доверху)	
Голкою набрати весь розчинник у шприц	
Зняти зелений клапан з флакона	
Перенести розчинник у флакон з порошком	
Тримати голку над рівнем рідини. Не виймати голку з флакона	
Не перевертаючи, круговими рухами змішувати ємкість флакона до утворення гомогенної молочно-білої суспензії	
Перевірити відсутність агломератів перед тим, як набрати суспензію (якщо суспензія неоднорідна, продовжити змішування до повної гомогенізації)	
Набрати всю суспензію, не перевертаючи флакон. Незначну кількість суспензії, яка залишиться у флаконі, слід утилізувати.	
Голку, яку використовували для приготування суспензії, зняти. Приєднати іншу голку до шприца (щільно нагвинчувати). При приєднанні голки триматися тільки за кольорову основу	
Виштовхнути повітря зі шприца	
<b>3. Ін'єкція</b>	
Негайно зробити ін'єкцію у попередньо продезинфікований сідничний м'яз	
<b>4. Після проведення ін'єкції</b>	
Після проведення ін'єкції голку утилізувати у призначений для цього контейнер	

## ***Побічні реакції.***

### **Загальна переносимість у чоловіків**

Згідно з даними лікування іншими агоністами гонадотропін-релізинг гормону (GnRH) або після хірургічної кастрації побічні ефекти, що спостерігаються найчастіше, та пов'язані з терапією триптореліном, виникали через його очікувану фармакологічну дію: початкове підвищення рівня тестостерону, за яким слідує практично повне його пригнічення. До таких ефектів відносяться: припливи (50 %), еректильна дисфункція (4 %) та зниження статевого потягу (3 %).

Побічні реакції, наведені нижче, були зафіксовані та вважаються принаймні можливим наслідком терапії триптореліном. Відомо, що більша частина з них пов'язана з біохімічною або хірургічною кастрацією. Небажані реакції класифікуються у наступний спосіб: дуже поширені ( $\geq 1/10$ ); поширені ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); менш поширені ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); непоширені ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ). Поширеність небажаних реакцій, що були зафіксовані у післяресстраційний період, не може бути визначено, тому вони подаються як «невизначено».

### ***-Інфекційні та паразитарні захворювання***

Непоширені: ринофарингіт.

### ***-З боку крові та лімфатичної системи***

Непоширені: пурпура.

### ***-З боку імунної системи***

Непоширені: анафілактична реакція, гіперчутливість.

### ***-З боку ендокринної системи***

Непоширені: цукровий діабет.

### ***-З боку обміну речовин та розладів харчування***

Менш поширені: анорексія, подагра, підвищений апетит.

### ***-З боку психіки***

Менш поширені: депресія, безсоння, дратівливість, зміни настрою.

Непоширені: сплутаність свідомості, зниження активності, стан ейфорії.

Не визначено: тривожність.

### ***-З боку нервової системи***

Дуже поширені: парестезія нижніх кінцівок.

Поширені: запаморочення, головний біль.

Менш поширені: парестезія.

Непоширені: порушення пам'яті.

### ***- З боку органів зору***

Непоширені: порушення чутливості очей, порушення зору.

Не визначено: нечіткість зору.

### ***-З боку органів слуху та вестибулярного апарату***

Менш поширені: шум у вухах.

Непоширені: запаморочення.

### ***-З боку судин***

Дуже поширені: припливи.

Менш поширені: гіпертонія.

Непоширені: носова кровотеча, гіпотонія.

### ***-З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння***

Менш поширені: диспное.

Непоширені: ортопное.

### ***-З боку шлунково-кишкового тракту***

Поширені: нудота.

Менш поширені: болі у ділянці живота, запор, діарея, блювання.

Непоширені: здуття живота, сухість у роті, дисгевзія, метеоризм.

### ***-З боку шкіри та підшкірних тканин***

Дуже поширені: гіпергідроз.

Менш поширені: акне, алопеція, свербіж, висипання.

Непоширені: пухирі.

Не визначено: ангіоневротичний набряк, кропив'янка.

### ***-З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини***

Дуже поширені: болі у спині.

Поширені: скелетно-м'язовий біль, болі у кінцівках.

Менш поширені: артралгія, м'язові судоми, м'язова слабкість, міалгія.

Непоширені: скутість у суглобах, набряк суглобів, кістково-м'язова скутість, остеоартроз.

Не визначено: болі у кістках.

*-З боку статевих органів та молочних залоз*

Поширені: еректильна дисфункція, зниження статевого потягу.

Менш поширені: гінекомастія, біль у грудях, атрофія яєчок, тестикулярний біль.

Непоширені: порушення еякуляції.

*-Загальні порушення та реакції у місці введення*

Дуже поширені: астенія.

Поширені: почуття втоми, почервоніння у місці ін'єкції, запалення у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, реакції у місці ін'єкції.

Менш поширені: млявість, біль, озноб, сонливість.

Непоширені: біль у грудях, дистазія, грипоподібний синдром, лихоманка.

Не визначено: почуття нездужання.

*-З боку лабораторних показників*

Менш поширені: підвищення аланінамінотрансферази, підвищення аспартатамінотрансферази, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові, підвищення маси тіла.

Непоширені: підвищення активності лужної фосфатази в крові, підвищення температури тіла, зменшення маси тіла.

Не визначено: підвищення артеріального тиску.

Трипторелін спричиняє тимчасове підвищення рівня тестостерону, що циркулює в крові, протягом першого тижня після введення першої ін'єкції препарату у пролонгованій формі. Під час початкового підвищення рівня тестостерону, що циркулює в крові, у незначного відсотка пацієнтів ( $\leq 5\%$ ) може спостерігатися погіршення ознак і симптомів наявного раку передміхурової залози («спалах»), що, як правило, виражається у симптомах з боку сечових шляхів ( $< 2\%$ ) та болі при метастатичному ураженні ( $5\%$ ), які лікуються симптоматично. Ці симптоми мають тимчасовий характер і зазвичай припиняються через 1-2 тижні.

Були зафіксовані поодинокі випадки загострення симптомів захворювання, обструкції уретри або спінальної компресії через метастаз. Тому пацієнти з метастатичним ураженням хребта та/або обструкцією верхніх або нижніх сечових шляхів мають перебувати під пильним наглядом протягом перших кількох тижнів терапії.

Застосування агоністів гонадотропін-релізинг гормону (GnRH) при лікуванні раку передміхурової залози підвищує ризик втрати кісткової маси та може призвести до захворювання на остеопороз, а також підвищує ризик переламу кісток.

Було зафіксовано підвищення рівня лімфоцитів у пацієнтів, які проходили лікування аналогами гонадотропін-релізинг гормону (GnRH). Такий вторинний лімфоцитоз, очевидно, пов'язаний із кастрацією, що була спричинена гонадотропін-релізинг гормоном (GnRH), та передбачає, що гонадальні гормони впливають на інволюцію тимуса.

У пацієнтів, які отримують тривалу терапію аналогом гонадотропін-релізинг гормону (GnRH) разом із опроміненням, може спостерігатися більша кількість побічних ефектів, особливо з боку шлунково-кишкового тракту, які пов'язані із застосуванням радіотерапії.

Загальна переносимість у жінок

В наслідок зниження рівня естрогенів найбільш розповсюдженими побічними ефектами (які очікуються у  $10\%$  та більше жінок) були головний біль, зниження статевого потягу, порушення сну, зміни настрою, диспареунія, генітальна кровотеча, синдром гіперстимуляції яєчників, гіпертрофія яєчників, тазовий біль, болі у ділянці живота, вульвовагінальна сухість, гіпергідроз, припливи.

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

Небажані реакції класифікуються у наступний спосіб: *дуже поширені* ( $\geq 1/10$ ); *поширені* ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ).

Поширеність небажаних реакцій, що були зафіксовані у післяреєстраційний період, не може бути визначено, тому вони подаються у графі «невизначено».

*-З боку імунної системи*

Не визначено: гіперчутливість.

### *-З боку психіки*

Дуже поширені: розлади сну, зміни настрою.

Не визначено: депресія, тривожність, сплутаність свідомості.

### *-З боку нервової системи*

Дуже поширені: головний біль.

Не визначено: запаморочення.

### *-З боку органів зору*

Не визначено: нечіткість зору, порушення зору.

### *- З боку органів слуху та вестибулярного апарату*

Не визначено: запаморочення.

### *-З боку судин*

Дуже поширені: припливи.

### *-З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння*

Не визначено: диспное.

### *-З боку шлунково-кишкового тракту*

Поширені: нудота, біль у ділянці живота, дискомфорт у ділянці живота.

Не визначено: діарея, блювання.

### *-З боку шкіри та підшкірних тканин*

Дуже поширені: гіпергідроз.

Не визначено: ангіоневротичний набряк, свербіж, висипання, кропив'янка.

### *- З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини.*

Поширені: артралгія, міотонічні спазми.

Не визначено: міалгія, м'язова слабкість.

### *-З боку статевих органів та молочних залоз*

Дуже поширені: диспареунія, дисменорея, генітальна кровотеча (включаючи менорагію, метрорагію), зниження статевого потягу, синдром іперстимуляції яєчників, гіпертрофія яєчників, тазовий біль, вульвовагінальна сухість.

Поширені: біль у грудях.

Не визначено: аменорея.

### *-Загальні порушення та реакції у місці введення*

Поширені: почервоніння у місці ін'єкції, запалення у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції.

Не визначено: гарячка, почуття нездужання.

### *- Дослідження*

Поширені: підвищення маси тіла.

Не визначено: підвищення артеріального тиску.

На початку терапії під час тимчасового підвищення рівня естрадіолу в крові дуже часто ( $\geq 10\%$ ) загострюються симптоми, характерні для ендометріозу, включаючи тазовий біль, дисменорею.

Такі симптоми мають тимчасовий характер та зазвичай припиняються після одного-двох тижнів.

Протягом місяця після проведення першої ін'єкції можливе виникнення генітальної кровотечі, включаючи менорагію та метрорагію.

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

### ***Передозування.***

При передозуванні показане симптоматичне лікування.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

#### **Вагітність**

Можливість вагітності має бути виключена перед призначенням Дифереліну® 11,25 мг.

Не слід застосовувати трипторелін у період вагітності, оскільки супутнє застосування агоністів гонадотропін-релізинг гормону (GnRH) пов'язане з теоретичним ризиком викидня або розвитку порушень у плода. Перш ніж розпочинати терапію для потенційно фертильних жінок, необхідно провести ретельний аналіз для виключення можливості вагітності. Під час проходження курсу терапії слід застосовувати негормональні методи контрацепції до відновлення менструального циклу.

#### **Годування груддю**

Застосування препарату протипоказане у період годування груддю.

### ***Діти.***

Препарат не застосовувати дітям.

### ***Особливості застосування.***

Застосування агоністів гонадотропін-рилізінг гормону (GnRH) може викликати зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Попередні дані показують, що у чоловіків застосування бісфосфонату разом із агоністом гонадотропін-рилізінг гормону (GnRH) може зменшити втрату кісткової мінеральної щільності. Особливу увагу необхідно приділяти пацієнтам із додатковими факторами ризику захворювання на остеопороз (наприклад, зловживання алкоголем, паління, тривале лікування препаратами, які викликають зниження мінеральної щільності кісткової тканини, наприклад, протисудомними препаратами або кортикостероїдами, спадкова схильність до захворювання остеопорозом, недостатність харчування).

Необхідно переконатися, що пацієнтка не вагітна, перед призначенням Дифереліну® 11,25 мг.

У виняткових випадках терапія 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 та офтальмоплегією.

Були зафіксовані випадки змін настрою, у тому числі депресія. Пацієнти у стані депресії мають перебувати під пильним наглядом під час терапії.

Диферелін® 11,25 мг містить менш ніж 1 моль натрію (23 мг) у кожній дозі, тобто препарат є фактично безнатрієвим.

Терапія пацієнтів, які проходять лікування антикоагулянтами, має проводитися з обережністю, оскільки у місці введення препарату може утворитися гематома.

### ***Рак передміхурової залози***

Спочатку трипторелін, подібно до інших агоністів гонадотропін-рилізінг гормону (GnRH), спричиняє тимчасове підвищення рівня тестостерону у сироватці крові. У наслідок цього в окремих випадках може розвинути тимчасове погіршення ознак і симптомів раку передміхурової залози протягом перших тижнів лікування. Під час початкового періоду лікування слід при необхідності вводити додатковий препарат відповідного антиандрогену для протидії початковому підвищенню рівня тестостерону у сироватці крові та погіршенню клінічних симптомів.

Незначна кількість пацієнтів може зазнати тимчасового погіршення ознак і симптомів раку передміхурової залози та тимчасового посилення болю, пов'язаного з раком (болі при метастатичному ураженні), що лікується симптоматично.

Як і при застосуванні інших агоністів гонадотропін-рилізінг гормону (GnRH), в окремих випадках були зафіксовані спінальна компресія або непрохідність уретри. При розвитку спінальної компресії або ниркової недостатності необхідно розпочинати стандартну терапію таких ускладнень, і в крайніх випадках необхідно застосовувати орхіектомію (хірургічну кастрацію). Необхідний ретельний догляд за пацієнтами під час перших тижнів терапії, особливо за пацієнтами з вертебральними метастазами, з ризиком спінальної компресії, та за пацієнтами з обструкцією сечових шляхів. Через ті самі причини необхідний ретельний догляд за пацієнтами з продромальними ознаками спінальної компресії.

Після проведення хірургічної кастрації трипторелін не спричиняє в подальшому зниження рівня тестостерону в сироватці крові.

Тривала нестача андрогену внаслідок двобічної орхіектомії або введення аналогів гонадотропін-рилізінг гормону (GnRH) підвищує ризик втрати кісткової маси та може призвести до захворювання на остеопороз, а також підвищує ризик перелому кісток.

До того ж згідно з епідеміологічними даними було визначено, що під час антиандрогенної терапії у пацієнтів можуть відбуватися зміни в обміні речовин (наприклад, порушення толерантності до глюкози) або підвищення ризику захворювань серцево-судинної системи. Хоча проспективні дані не підтвердили зв'язок між терапією аналогами гонадотропін-рилізінг гормону (GnRH) і підвищенням летальності від серцево-судинних захворювань, пацієнтів з високим ризиком порушення обміну речовин і виникнення серцево-судинних захворювань слід ретельно обстежити перед початком лікування і їм необхідно перебувати під належним наглядом протягом проведення антиандрогенної терапії.

Введення триптореліну у терапевтичних дозах перешкоджає роботі гіпофізарно-гонадної системи. Як правило, її нормальне функціонування відновлюється після припинення терапії. Тому дані діагностичних тестів на функцію гіпофізарно-гонадної системи, які проводяться під час терапії аналогами гонадотропін-рилізінг гормону (GnRH) та після її припинення, можуть бути хибними.

Може спостерігатися підвищення активності кислої фосфатази під час початкового періоду терапії.

Може бути корисним проведення періодичної перевірки рівня тестостерону в крові за допомогою точного методу, оскільки його показник не повинен перевищувати 1 нг/мл.

### ***У жінок***

Необхідно переконатися, що пацієнтка не вагітна, перед призначенням Дифереліну® 11,25 мг.

При використанні агоністів гонадотропін-рилізінг гормону (GnRH) існує значний ризик зниження мінеральної щільності кісткової тканини у середньому на 1 % на місяць під час шестимісячного курсу терапії. Зниження мінеральної щільності кісткової тканини на 10 % підвищує ризик перелому кісток у 2-3 рази.

Згідно з наявними даними, зниження кісткової щільності у жінок припиняється після завершення терапії. Наразі не існує конкретної інформації щодо пацієток із визначеним остеопорозом або факторами ризику захворювання на остеопороз (наприклад, зловживання алкоголем, паління, тривале лікування препаратами, які викликають зниження мінеральної щільності кісткової тканини, наприклад, протисудомними препаратами або кортикостероїдами, спадкова схильність до захворювання на остеопороз, недостатність харчування, наприклад, нервово-психічна анорексія). Оскільки зниження мінеральної щільності кісткової тканини може бути згубним для таких пацієток, рішення про використання триптореліну слід приймати індивідуально, і терапію необхідно розпочинати, лише якщо позитивний ефект перевищує ризик згідно з ретельно проведеною оцінкою. Необхідно приділити увагу додатковим заходам для протидії зниженню мінеральної щільності кісткової тканини.

Застосування Дифереліну® 11,25 мг спричиняє постійну гіпогонадотропну аменорею.

При виникненні генітальної кровотечі після першого місяця необхідно провести аналіз рівня естрогенних гормонів у плазмі крові, і якщо показник становить менш ніж 50 пг/мл, необхідно провести дослідження на можливе органічне ураження.

Оскільки менструація має припинитися на період лікування триптореліном, слід повідомити пацієнтку про необхідність повідомити свого лікаря у випадку продовження звичайного менструального циклу.

Під час проходження курсу терапії та протягом 1 місяця після введення останньої ін'єкції слід застосовувати негормональні методи контрацепції.

Після припинення терапії функція яєчників відновлюється, і овуляція відбувається приблизно через 5 місяців після введення останньої ін'єкції.

### ***Рак молочної залози***

У пацієток з раком молочної залози лікування Дифереліном® 11,25 мг може бути ефективним у випадках, коли інші способи лікування не принесли бажаного клінічного результату або втратили ефективність.

При застосуванні препарату в якості препарату першого вибору він не знижує ефективність інших засобів.

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

Дослідження впливу на здатність керувати транспортними засобами та роботу з механізмами не проводилося. Проте здатність керувати транспортними засобами та механізмами може бути ускладнена внаслідок запаморочення, сонливості та порушень зору, які є можливими небажаними ефектами терапії або результатом супутнього захворювання.

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

При лікуванні триптореліном разом з препаратами, які модифікують секрецію гіпофізарних гонадотропних гормонів, необхідно дотримуватися застережних заходів, а також рекомендується проведення ретельного контролю над гормональним рівнем.

### **Фармакологічні властивості.**

#### ***Фармакодинаміка.***

Трипторелін є синтетичним декапептидним аналогом гонадотропін-рилізінг гормону (GnRH) (гонадореліну).

Дослідження, що були проведені на людях та тваринах, показали, що після початкової стимуляції тривалий прийом триптореліну перешкоджає секреції гонадотропіну з подальшим стриманням тестикулярної та оваріальної функцій.

Введення Дифереліну® 11,25 мг може спочатку підвищити рівень ЛГ (лютеїнізуючого гормону) та ФСГ (фолікулостимулюючого гормону) у крові та згодом призвести до підвищення початкового рівня тестостерону («спалах») у чоловіків і рівня естрадіолу у жінок. Продовження терапії знижує рівень ЛГ та ФСГ до концентрацій, які спричиняють зниження рівнів тестостерону та естрадіолу до рівня, що спостерігається після кастрації, протягом близько 20 днів після ін'єкції та протягом усього періоду вивільнення активної речовини.

Тривале лікування триптореліном пригнічує секрецію естрадіолу у жінок, і таким чином, забезпечує спокій ектопічного ендометрія.

У рандомізованому дослідженні III фази 970 пацієнтів з місцевопоширеним раком передміхурової залози (T2c-T4) з'ясувалася наявність переваги радіотерапії, пов'язаної з короткочасною антиандрогенною терапією (6 місяців, n=483), над радіотерапією, пов'язаною з тривалою антиандрогенною терапією (3 роки, n=487). Агоністами гонадотропін-релізинг гормону (GnRH) були трипторелін (62,2 %) або інші агоністи, гонадотропін-релізинг гормону (GnRH), далі за типами агоністів дослідження не поділялися. Загальний рівень летальності протягом 5 років становив 19,0 % та 15,2 % відповідно у групах при «короткочасному гормональному лікуванні» та «тривалому гормональному лікуванні» з відносним ризиком що становить 1,42 (з боку CI 95, 71 % = 1,79; 95,71 % CI = [1,09; 1,85], p = 0,65) – щодо переваги та p = 0,0082 – різниця між групами за показниками дослідження post hoc). Летальність, що пов'язана з передміхуровою залозою, за останні 5 років становила 4,78 % та 3,2 % відповідно у групах при «короткочасному гормональному лікуванні» та «тривалому гормональному лікуванні» з відносним ризиком, що становить 1,71 (CI 95 % [1,14 до 2,57], p = 0,002).

Аналіз post hoc у підгрупі, що проходила лікування триптореліном, також показав перевагу тривалого лікування над короткочасним лікуванням згідно з показниками загальної летальності (відносний ризик 1,28; 95,71 % CI = [0,89 ; 1,84], p = 0,38 та p = 0,08 відповідно за показниками дослідження post hoc щодо переваги та різниці між групами).

Це дослідження показує, що радіотерапія разом із тривалою антиандрогенною терапією (3 роки) має перевагу по відношенню до радіотерапії разом із короткочасною антиандрогенною терапією (6 місяців).

#### *Фармакокінетика.*

При проведенні внутрішньом'язової ін'єкції Диферелін® 11,25 мг у пацієнтів (чоловіків і жінок) пікова концентрація триптореліну у плазмі крові спостерігається приблизно через 3 години після ін'єкції. Після фази зниження концентрації, що триває протягом першого місяця, рівень триптореліну, що циркулює в крові, лишається незмінним до кінця третього місяця після ін'єкції.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** злегка жовтуватий, крихкий ліофілізований порошок, що диспергується у розчиннику, який додається, з утворенням гомогенної суспензії для ін'єкцій.

**Несумісність.** Змішування порошку з розчинником слід виконувати безпосередньо перед ін'єкцією. Слід використовувати тільки той розчинник, що міститься в упаковці.

**Термін придатності.** 3 роки. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** 1 флакон з порошком у комплекті з розчинником по 2 мл в ампулі, шприцом для одноразового використання та двома голками (у блістерній упаковці) у коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ІПСЕН ФАРМА БІОТЕК / IPSEN PHARMA BIOTECH.

**Місцезнаходження.**

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.