

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного
Диферелин® (Diphereline®)



Торговое (патентованное) название препарата - Диферелин®

Международное (непатентованное) название препарата - трипторелин

ФОРМА ВЫПУСКА

Порошок лиофилизированный для приготовления суспензии пролонгированного высвобождения для внутримышечного введения

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Практически белая рыхлая масса в слегка затемненном прозрачном стеклянном флаконе, запечатанном эластомерной пробкой, в комплекте с растворителем.

СОСТАВ:

В каждом флаконе содержится:

Активный компонент

Трипторелин в виде трипторелина ацетата 3,75 мг

Вспомогательные вещества

D, L лактид когликолид полимер 170,00 мг

Маннит (E421)..... 85,00 мг

Натрия кармелоза 30,00 мг

Полисорбат 80 2,00 мг

Растворитель (ампула)

Маннит (E 421)..... 16,00 мг

Вода для инъекций q.s. до 2000,00 мг

Фармакотерапевтическая группа:

ГОРМОНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА. Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона

Код АТС: L02AE04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Трипторелин является синтетическим декапептидным аналогом натурального GnRH (гонадотропин-рилизинг гормона).

Исследования, проведенные на людях и животных, показали, что после периода начальной стимуляции продолжение приема трипторелина приводит к подавлению секреции гонадотропина с последующим угнетением тестикулярной и овариальной функций.

Дальнейшие исследования на животных предположили еще один механизм действия: прямое воздействие на гонады посредством уменьшения чувствительности периферических рецепторов к GnRH.

Рак предстательной железы

Введение дневной дозы трипторелина может изначально повысить уровень ЛГ и ФСГ в крови и, впоследствии, привести к повышению первичного уровня тестостерона («вспышка»). Продолжающаяся терапия за 2-3 недели снижает показатели ЛГ и ФСГ до концентраций кастрационного уровня, который сохраняется на весь период приема препарата.

Терапия трипторелином может усиливать функциональные и объективные симптомы заболевания.

По данным III фазы рандомизированного исследования, в котором приняли участие 970 пациентов с местнораспространенной формой рака предстательной железы (T2c-T4), проводилось изучение наличия преимущества радиотерапии с кратковременной антиандрогенной терапией (6 месяцев, n = 483) в сравнении с радиотерапией с долговременной антиандрогенной терапией (3 года, n = 487). Агонистами GnRH были трипторелин (62,2%) и другие агонисты GnRH (по отдельным препаратам другие агонисты GnRH не разделялись).

Общая смертность в течение 5 лет составила 19,0% и 15,2% в группах при «кратковременной гормональной терапии» и «долговременной гормональной терапии» соответственно, с относительным риском равным 1,42. Смертность, связанная с заболеванием предстательной железы, за 5 лет составила 4,78% и 3,2% в группах при «кратковременной гормональной терапии» и «долговременной гормональной терапии» соответственно, с относительным риском равным 1,71.

Отдаленный анализ в подгруппе, проходившей лечение трипторелином, также показал преимущество долговременного курса лечения перед кратковременным согласно показателям общей смертности (относительный риск 1,28; IC 95,71% = [0,89; 1,84], p = 0,38 и p = 0,08 соответственно).

Данное исследование показывает, что радиотерапия в сочетании с долговременной антиандрогенной терапией (3 года) имеет преимущество по отношению к радиотерапии в сочетании с кратковременной антиандрогенной терапией (6 месяцев).

Преждевременное половое созревание

Угнетение гонадотропной гиперфункции гипофиза у обоих полов выражается угнетением секреции эстрадиола и тестостерона, снижением максимального значения ЛГ и улучшением показателей коэффициентов «рост-возраст/ костный возраст» (Height Age /Bone Age ratio).

Начальная гонадная стимуляция может вызывать небольшое кровотечение, которое купируется применением медроксипрогестерона или ципротерона ацетата.

Эндометриоз

Длительное лечение трипторелином подавляет секрецию эстрадиола и таким образом обеспечивает «покой» эктопического эндометрия.

Женское бесплодие

Продолжительная терапия трипторелином подавляет секрецию гонадотропинов (ФСГ и ЛГ). Таким образом подавляется интеркуррентный пик эндогенного ЛГ, что делает возможным повышение качества фолликулогенеза и ускорение восстановления фолликулов.

Фиброма матки

Проведенные исследования показали в отдельных случаях стойкое и выраженное уменьшение объема фибромы матки, максимум которого достигается на третий месяц лечения.

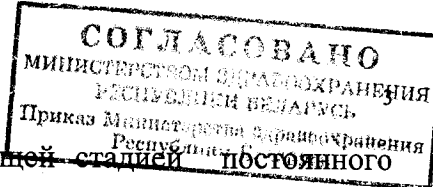
Терапия трипторелином у большинства пациентов вызывает аменорею уже после первого месяца лечения, что позволяет скорректировать возможную анемию, возникающую в результате меноррагии и/или метроррагии.

Рак молочной железы

Проведенные исследования показали, что у пациенток с гормонозависимым раком молочной железы на ранних стадиях с сохранившейся менструальной функцией адъювантное применение трипторелина с тамоксифеном или ингибитором ароматазы подавляет функцию яичников, что, в свою очередь, угнетает секрецию эстрадиола, являющегося основным источником эстрогена.

Фармакокинетика

После внутримышечного введения пролонгированной формы препарата наступает начальная



фаза быстрого высвобождения активного вещества с последующей стадией высвобождения на протяжении 28 дней.

По результатам токсикологических исследований на животных данный препарат не продемонстрировал какого-либо токсического действия. Наблюдаемые эффекты были связаны с воздействием активного вещества на эндокринную систему.

Полное всасывание порошка происходит в течение 40-45 дней.

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Рак предстательной железы

Лечение местно-распространенной формы рака предстательной железы (как единственный метод лечения, так и в качестве адъювантной терапии в дополнение к лучевой терапии).

Лечение рака предстательной железы с метастазами.

Положительный эффект лечения чаще достигается в случаях, если ранее пациент не подвергался лечению иными гормональными препаратами.

- Преждевременное половое созревание (у девочек до 8 лет, у мальчиков до 10 лет).

- Генитальный и экстрагенитальный эндометриоз (стадии I-IV).

Лечение не должно продолжаться свыше 6 месяцев. Не рекомендуется проводить повторный курс лечения трипторелином либо другим аналогом гонадотропин-рилизинг гормона (GnRH).

- Женское бесплодие

Дополнительное лечение в комбинации с гонадотропинами (hMG), (FSH), (hCG)) для стимуляции овуляции с целью оплодотворения in vitro и переноса эмбриона (I.V.F.E.T.).

- Предоперационное лечение фибромы матки:

- при сопутствующей анемии (гемоглобин ниже или равен 8 г/дл),

- если необходимо уменьшить размеры фибромы для облегчения или изменения техники проведения операции: эндоскопическая хирургия и трансвагинальная хирургия.

- Рак молочной железы

Адъювантная терапия гормонозависимого рака молочной железы на ранней стадии с высоким риском рецидива в комбинации с тамоксифеном или ингибитором ароматазы у женщин в пременопаузе, сохранивших менструальную функцию после проведенной химиотерапии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат вводят только внутримышечно.

- Рак предстательной железы

Возможны две схемы лечения:

По первой схеме: одна ежедневная подкожная инъекция Диферелина 0,1 мг (форма с быстрым высвобождением) в течение 7 дней, затем, на восьмой день, одна внутримышечная инъекция Диферелина 3,75 мг с повторением инъекции каждые 4 недели.

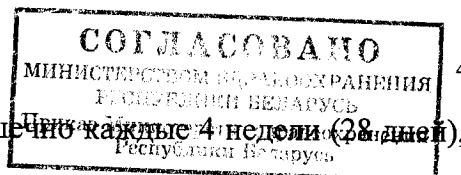
По второй схеме: одна внутримышечная инъекция Диферелина 3,75 мг каждые 4 недели.

Продолжительность лечения: при лечении в комбинации с лучевой терапией длительная антиандрогенная терапия (3 года) является предпочтительнее краткосрочной антиандрогенной терапии (6 месяцев).

У пациентов с метастатической формой заболевания, устойчивой к действию агонистов GnRH и не подвергшихся хирургической кастрации, при назначении ингибиторов биосинтеза андрогенов (абиратерона ацетат) или ингибиторов андрогенных рецепторов (энзалутамид), лечение агонистом GnRH следует продолжать.

- Преждевременное половое созревание

Лечение детей трипторелином должно проводиться под тщательным наблюдением детского эндокринолога, педиатра или эндокринолога с опытом лечения преждевременного полового созревания центрального генеза.



- Дети с весом тела до 20 кг: половина (1/2) дозы внутримышечно каждые 4 недели (28 дней), т.е. введение половины объема приготовленной суспензии.
- Дети с весом тела от 20 до 30 кг: две третьих (2/3) дозы внутримышечно каждые 4 недели (28 дней), т.е. введение двух третьих объема приготовленной суспензии.
- Дети с весом тела более 30 кг: одна доза внутримышечно каждые 4 недели (28 дней), т.е. введение полного объема приготовленной суспензии.

- Эндометриоз

Одна внутримышечная инъекция Диферелина 3,75 мг вводится каждые 4 недели.

Лечение следует начинать в течение первых пяти дней менструального цикла.

Длительность лечения: зависит от начальной тяжести эндометриоза и эволюции его клинических проявлений (функциональных и анатомических) в ходе терапии. Обычно эндометриоз следует лечить, как минимум, в течение 4 месяцев и максимум в течение 6 месяцев. Повторное проведение лечения трипторелином или другими аналогами GnRH не рекомендуется.

- Женское бесплодие

При обычной схеме лечения одна внутримышечная инъекция Диферелина 3,75 мг вводится на второй день менструального цикла. Лечение гонадотропинами следует начинать после десенсибилизации гипофиза (уровень эстрогенов плазмы менее 50 пг/мл), обычно через 15 дней после инъекции Диферелина.

- Предоперационное лечение фибромы матки:

Введение инъекции Диферелина 3,75 мг должно осуществляться каждые 4 недели.

Лечение следует начинать в первые пять дней менструального цикла.

Длительность курса лечения не должна превышать 3 месяца.

- Рак молочной железы

Одна внутримышечная инъекция Диферелина 3,75 мг проводится каждые 4 недели в комбинации с терапией тамоксифеном или ингибитором ароматазы.

Лечение трипторелином следует начинать после окончания курсов химиотерапии и только после подтверждения отсутствия у пациентки менопаузы.

Инъекции трипторелина следует начинать как минимум за 6-8 недель до начала терапии ингибитором ароматазы. Перед началом терапии ингибитором ароматазы следует провести не менее двух инъекций трипторелина (с 4-недельным интервалом между инъекциями).

Во время терапии ингибитором ароматазы введение трипторелина не должно прерываться, чтобы избежать рикошетного повышения концентрации циркулирующих эстрогенов у пациенток в пременопаузе.

Рекомендуемая продолжительность адъювантной терапии трипторелином в сочетании с другими гормональными препаратами составляет до 5 лет.

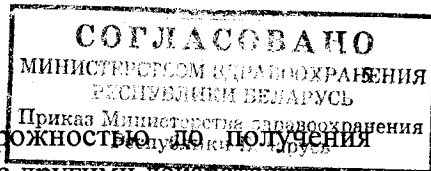
Поскольку Диферелин 3,75 мг является суспензией микрочастиц, следует строго избегать внутрисосудистых инъекций.

Примечание: препарат в форме пролонгированного высвобождения должен вводиться в строгом соответствии с инструкцией, приведенной в листке-вкладыше. О любых неполных инъекциях из-за потерь объема суспензии больше, чем обычно остается в шприце, следует сообщать лечащему врачу.

Пациенту следует сообщить лечащему врачу, если в процессе лечения действие препарата ему кажется слишком выраженным или слишком слабым.

Инструкция по приготовлению и введению препарата.

Растворение порошка в прилагаемом растворителе должно проводиться непосредственно перед



введением. Перемешивать содержимое флакона следует с осторожностью до получения однородной суспензии. Восстановленный раствор нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

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

Инструкция по использованию

1 – ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТА

Пациент должен находиться в лежачем положении, кожа на ягодиче должна быть продезинфицирована.

2 – ПОДГОТОВКА К ПРОВЕДЕНИЮ ИНЪЕКЦИИ

Наличие пузырьков в верхней части лиофилизата является нормальным видом препарата.

- Надломить шейку ампулы (положение точки спереди).
- Наполнить шприц всем содержимым ампулы с растворителем с помощью иглы.
- Удалить зеленый колпачок в верхней части флакона.
- Выпустить растворитель во флакон с порошком.
- Переместить иглу в такое положение, чтобы она находилась над уровнем жидкости. Не вынимать иголку из флакона.
- Встряхивать флакон, не переворачивая, до тех пор, пока не образуется однородная смесь.
- Убедиться в отсутствии комочков, перед тем как наполнить шприц суспензией (в случае, если есть нерастворенные комочки, продолжить встряхивание до полного их растворения).
- Наполнить шприц полученной суспензией, не переворачивая флакон.

- Удалить иглу, которая использовалась для приготовления препарата и надеть (плотно) другую иглу на канюлю шприца. Держать иглу при этом нужно только за цветное основание.
- Выпустить воздух из шприца

3 – ПРОВЕДЕНИЕ ВНУТРИМЫШЕЧНОЙ ИНЪЕКЦИИ

- Незамедлительно ввести инъекцию в ягодичную мышцу.

4 – УТИЛИЗАЦИЯ

- Утилизировать иглы в специальном узком контейнере.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

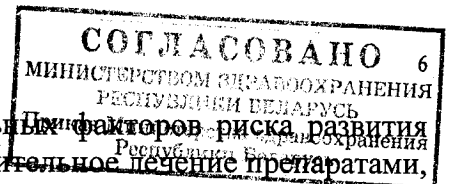
Повышенная чувствительность к гонадотропин-рилизинг гормону (GnRH) и его аналогам, а также к любому из компонентов препарата.

Беременность и кормление грудью.

При лечении рака молочной железы у женщин в пременопаузе противопоказано начинать прием ингибитора ароматазы до адекватного подавления функции яичников трипторелином.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

Применение агонистов GnRH может вызвать снижение минеральной плотности костной ткани. Предварительные данные показывают, что у мужчин применение вместе с агонистом GnRH бисфосфоната может снизить потерю минеральной плотности кости.



Особого внимания требуют пациенты с наличием дополнительных факторов риска развития остеопороза (например, злоупотребление алкоголем, курение, длительное лечение препаратами, которые снижают минеральную плотность костной ткани, таких как противосудорожные средства или кортикостероиды, наследственная склонность к остеопорозу, недостаточность питания). О наличии таких факторов риска необходимо сообщить лечащему врачу до начала терапии.

Перед назначением Диферелина 3,75 мг важно убедиться в отсутствии беременности у пациентки.

В исключительных случаях терапия агонистами GnRH может выявить ранее недиагностированную гонадотропную аденому гипофиза. У таких пациентов может проявляться гипофизарная апоплексия, характеризующаяся внезапными головными болями, рвотой, нарушениями зрения и офтальмоплегией.

Необходимо информировать врача о наличии у пациента диабета, депрессии, заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В ходе лечения были зафиксированы случаи изменения настроения, в том числе развитие депрессии. Пациенты, которые находятся в состоянии депрессии, должны находиться под пристальным наблюдением в течение всего курса терапии.

Диферелин 3,75 мг в каждой дозе содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), т.е. препарат является фактически «безнатриевым».

Инъекция препарата пациентам, которые получают антикоагулянты, должна проводиться с осторожностью из-за риска образования гематомы в месте введения.

Рак предстательной железы

Изначально трипторелин, подобно другим агонистам GnRH, вызывает временное повышение уровня тестостерона в сыворотке крови. В результате этого, в редких случаях в период первых недель лечения, может развиваться временное ухудшение признаков и симптомов рака предстательной железы и усиление болей, связанных с раком (боли при метастатическом поражении), которые лечатся симптоматически. Во время начального периода лечения следует, при необходимости, вводить дополнительный препарат подходящего антиандрогена с целью предупреждения возникновения повышения уровня тестостерона в сыворотке крови и ухудшения клинических симптомов.

Как и при применении прочих агонистов GnRH, были зафиксированы отдельные случаи формирования спинальной компрессии или непроходимости уретры. При развитии спинальной компрессии или почечной недостаточности необходимо проводить стандартную терапию таких осложнений, в крайних случаях приходится прибегать к орхиэктомии (хирургической кастрации).

В первые недели терапии необходимо тщательное наблюдение за пациентами. Особого наблюдения требуют пациенты с метастазами в позвоночник, с высоким риском развития спинальной компрессии и обструкцией мочевыводящих путей.

После проведения хирургической кастрации трипторелин в дальнейшем не вызывает снижения уровня тестостерона в сыворотке крови.

Длительный недостаток андрогена вследствие двухсторонней орхиэктомии или введения аналогов GnRH приводит к потере костной массы, способствует развитию остеопороза и повышается риск перелома костей.

Андрогенная супрессия может привести к удлинению интервала QT. Перед назначением Диферелина пациентам с неблагоприятным анамнезом или получавших лечение препаратами, способствующими удлинению интервала QT, следует оценить соотношение польза/риск.

Согласно эпидемиологическим данным при проведении у пациентов антиандрогенной терапии могут происходить изменения в обмене веществ (например, нарушение толерантности к глюкозе) или повышаться риск возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Проспективные данные не подтвердили наличие связи между терапией аналогами GnRH и повышением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее, пациенты с высоким риском возникновения нарушений обмена веществ и сердечно-сосудистых

заболеваний должны быть тщательно обследованы перед началом лечения. Пациентки должны находиться под должным наблюдением на протяжении проведения всего курса антиандрогенной терапии. Андрогенная супрессия, вызванная применением аналогов GnRH, может увеличивать риск развития анемии. Данный риск следует оценить при назначении аналогов GnRH.

Назначение трипторелина в лечебных дозах приводит к подавлению функции гипофизарно-гонадной системы. Как правило, после прекращения терапии ее нормальное функционирование восстанавливается. Поэтому данные диагностических тестов, отражающих функцию гипофизарно-гонадной системы, которые проводятся во время или сразу после терапии аналогами GnRH, могут быть неверными.

В начальном периоде терапии может наблюдаться повышение активности кислой фосфатазы. Может быть полезным проведение периодической проверки уровня тестостерона в крови с помощью точного метода, так как его показатель не должен превышать 1 нг/мл.

У женщин

Перед назначением Диферелина 3,75 мг необходимо удостовериться, что пациентка не беременна.

При применении агонистов GnRH существует высокий риск снижения минеральной плотности костной ткани, в среднем на 1% в месяц за время шестимесячного курса терапии. Снижение минеральной плотности костной ткани на 10% повышает риск перелома костей в 2-3 раза.

Согласно существующим данным, снижение костной плотности у женщин прекращается после завершения терапии.

В данный момент не существует конкретной информации о состоянии плотности костей у пациенток, получающих лечение агонистами GnRH, в случаях установленного у них диагноза остеопороза или с наличием факторов риска развития остеопороза. К факторам риска относятся: злоупотребление алкоголем, курение, наследственная склонность к заболеванию остеопорозом, недостаточность питания, в том числе нейрогенная анорексия, длительное лечение препаратами, которые вызывают снижение минеральной плотности костной ткани (противосудорожные препараты или кортикостероиды). Так как снижение минеральной плотности костной ткани у таких пациенток может значительно ухудшить их состояние здоровья, решение о назначении трипторелина должно приниматься индивидуально. Терапию нужно начинать, только если польза превосходит риск, согласно тщательно проведенной оценки рисков. Необходимо уделить внимание дополнительным мерам для противодействия снижению минеральной плотности костной ткани.

Женское бесплодие

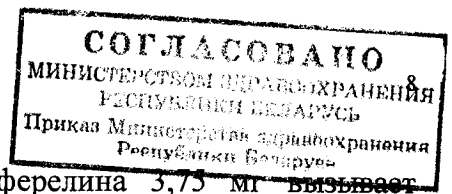
Введение трипторелина с гонадотропинами у некоторых предрасположенных пациенток, особенно с поликистозом яичников, может вызвать резкое увеличение числа созревших фолликулов. При применении гонадотропинов с трипторелином, как и с другими аналогами GnRH, может возникнуть синдром гиперстимуляции яичников.

Реакция яичников на комбинацию трипторелина с гонадотропинами может быть различной при одной и той же дозе у разных пациенток и, в некоторых случаях, в различных циклах у одной и той же пациентки.

Индукцированная овуляция должна находиться под строгим медицинским наблюдением с регулярным биологическим и клиническим контролем: быстрое определение эстрогенов плазмы и УЗИ.

При чрезмерной реакции яичников на овуляцию рекомендуется прервать цикл стимуляции гонадотропинами.

Период полувыведения трипторелина у здоровых добровольцев составляет 3-5 часов. У пациентов с почечной или печеночной недостаточностью период полувыведения трипторелина увеличивается до 7-8 часов. Несмотря на удлинение периода полувыведения, к моменту пересадки эмбриона трипторелин уже не должен находиться в крови пациентки.



Эндометриоз и предоперационное лечение фибромы матки

Регулярное введение каждые 4 недели одного флакона Диферелина 3,75 мг вызывает постоянную гипогонадотропную аменорею.

Появление в ходе лечения метроррагии, за исключением первого месяца применения, является ненормальным и в таких случаях необходимо определять уровень эстрадиола плазмы. Если уровень эстрадиола менее 50 пг/мл, следует исключить возможные сопутствующие органические заболевания.

Во время лечения трипторелином месячные должны прекратиться, поэтому требуется провести с пациенткой инструктаж о необходимости поставить в известность лечащего врача о случае продолжения обычного менструального цикла.

Гормональные методы контрацепции у пациенток должны быть исключены во время проведения курса лечения трипторелином и в течение 1 месяца после введения последней инъекции.

После окончания курса лечения трипторелином функция яичников восстанавливается и овуляция происходит приблизительно через 2 месяца после введения последней инъекции.

При лечении фибромы матки рекомендуется регулярно проводить исследование размера фиброматозных узлов. У пациенток с фибромами, расположенными в подслизистом слое матки, при лечении аналогом GnRH было зафиксировано несколько случаев кровотечения. Как правило, кровотечение происходило на 6-10 неделе лечения.

Рак молочной железы

В целях обеспечения адекватного подавления функции яичников у женщин в пременопаузе, лечение трипторелином следует назначать как минимум за 6-8 недель до начала терапии ингибитором ароматазы. Проводить инъекции Диферелина 3,75 мг следует каждые четыре недели.

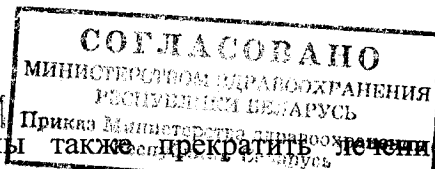
У женщин в пременопаузе после проведенной химиотерапии выработка эстрогена яичниками может сохраняться или быть подавленной. Чтобы начать терапию трипторелином следует подтвердить у пациентки состояние гормонального статуса, соответствующего пременопаузе, путем определения уровней эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови.

В случае наличия у женщины менопаузы, индуцированной проведенной химиотерапией, лечение трипторелином проводить не следует.

После начала терапии трипторелином и до начала терапии ингибитором ароматазы, для подтверждения того, что концентрация циркулирующих эстрогенов в крови находится на постменопаузном уровне, рекомендуется определение концентраций ФСГ и эстрадиола через каждые 3-4 недели. В последующем такие обследования рекомендуется повторять каждые три месяца в течение всего периода комбинированного лечения. Следует отметить, что подавление функции яичников, вызванное назначением GnRH (индуцированная менопауза) характеризуется снижением уровня как эстрадиола, так и ФСГ, в отличие от естественной менопаузы, когда уровень ФСГ высокий.

Во время терапии ингибитором ароматазы введение трипторелина не должно прерываться, чтобы избежать рикошетного повышения концентрации циркулирующих эстрогенов у пациенток в пременопаузе.

Применение трипторелина в комбинации с тамоксифеном или ингибитором ароматазы в качестве адъювантного лечения связано с высоким риском развития остеопороза. Остеопороз чаще выявляется при применении трипторелина с ингибитором ароматазы (39% случаев), чем при применении трипторелина с тамоксифеном (25%). Минеральная плотность костей подлежит оценке до начала лечения трипторелином, особенно у женщин, которые имеют множественный риск развития остеопороза. Такие пациентки должны тщательно наблюдаться и, при необходимости, получать лечение или профилактику остеопороза. Лечение трипторелином в комбинации с тамоксифеном или ингибитором ароматазы у женщин в пременопаузе на ранних стадиях гормонозависимого рака молочной железы следует проводить только после тщательной индивидуальной оценки риск/польза.



Пациентки, прекращающие лечение трипторелином, должны также прекратить лечение ингибитором ароматазы в течение 1 месяца после последней инъекции трипторелина (для лекарственной формы с месячным высвобождением).

Риск развития нарушений скелетно-мышечной системы (включая суставную или скелетно-мышечную боль) при комбинированной терапии трипторелином с ингибитором ароматазы приблизительно равен 89%, в комбинации с ингибитором ароматазы - 76%.

Гипертензия выявлялась как ожидаемое нежелательное явление с очень большой частотой при терапии трипторелином в комбинации с экземестаном или тамоксифеном. Женщинам в пременопаузе, получающим терапию трипторелином в комбинации с ингибитором ароматазы или с тамоксифеном, необходимо регулярно проверять состояние сердечно-сосудистой системы и проводить измерение артериального давления.

При проведении комбинированного лечения трипторелином в комбинации с экземестаном или тамоксифеном гипергликемия и диабет как ожидаемые нежелательные явления выявлялись с большой частотой. Женщинам в пременопаузе с раком молочной железы, получающим лечение трипторелином в комбинации с экземестаном или тамоксифеном, необходимо на регулярной основе проводить мониторинг факторов риска развития сахарного диабета путем определения содержания глюкозы в крови и, в случае необходимости, начать соответствующую антидиабетическую терапию в соответствии с национальным протоколом.

Депрессия выявлялась приблизительно у 50% пациенток, получающих терапию трипторелином в комбинации с экземестаном или с тамоксифеном во всех лечебных группах исследований TEXT и SOFT, но тяжелая форма депрессии (3-4 стадия) встречалась менее, чем у 5% пациенток.

Пациенты должны быть проинформированы о возможном развитии депрессии и, в случае ее развития, получать соответствующее лечение. Пациенты с ранее диагностированной депрессией во время лечения должны находиться под тщательным врачебным наблюдением.

Особое внимание при назначении экземестана или тамоксифена должно быть уделено информации о безопасности их применения в комплексном лечении с трипторелином (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата, который планируется использовать в комбинированной терапии).

Преждевременное половое созревание

Лечение детей с прогрессирующей опухолью мозга необходимо начинать после тщательной оценки риска и пользы от проводимой терапии.

В течение первого месяца лечения стимуляция гонадотропинами у девочек может привести к вагинальному кровотечению слабой или средней интенсивности.

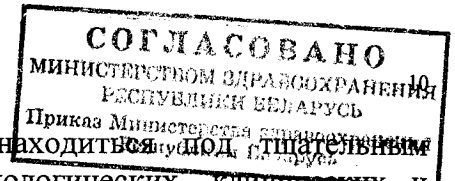
После прекращения терапии дальнейшее развитие половых признаков восстанавливается.

Имеются ограниченные данные о состоянии репродуктивной функции у пациентов, получавших лечение аналогами GnRH в детском возрасте. У большинства девочек в среднем через год устанавливается регулярный менструальный цикл.

Существует необходимость исключения псевдопреждевременного полового созревания (опухоль или гиперплазия яичников или надпочечников) и гонадотропиннезависимого преждевременного полового созревания (тестикулярный токсикоз, семейная гиперплазия клеток Лейдига).

При лечении аналогами GnRH детей с преждевременным половым созреванием центрального генеза может уменьшиться минеральная плотность костной ткани (МПКТ). Однако, после прекращения лечения накопление костной массы восстанавливается, и проведенное лечение не оказывает влияния на максимальный показатель плотности костной ткани в позднем пубертатном периоде.

После окончания терапии аналогами GnRH может наблюдаться эпифизолиз головки бедренной кости. Очевидно, низкая концентрация эстрогенов во время лечения агонистами GnRH замедляет рост эпифизарной пластинки. Ускорение ее роста после окончания лечения приводит к уменьшению смещения эпифиза и уменьшает проявление симптомов.



Пациенты, получающие лечение трипторелином, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением с периодическим контролем биологических, клинических и радиологических показателей.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ

Во время беременности и в период кормления грудью применение Диферелина 3,75 мг противопоказано.

Сопутствующее использование агонистов GnRH связано с теоретическим риском выкидыша или развитием нарушений у плода.

При применении трипторелина по существующим показаниям данных о связи между приемом препарата и формированием каких-либо нарушений в созревании ооцитов, течении и исходе беременности отсутствуют.

Перед началом терапии у женщин фертильного возраста необходимо исключить наличие беременности. При проведении курса лечения агонистами GnRH методы гормональной контрацепции должны быть исключены до восстановления менструального цикла.

Также не следует применять препарат, если женщина планирует беременность (за исключением случаев лечения бесплодия).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

При назначении трипторелина с препаратами, модифицирующими секрецию гипофизарных гонадотропных гормонов, необходимо придерживаться установленных мер предосторожности, а также рекомендуется тщательный контроль уровня гормонов.

Так как длительная андрогенная супрессия может удлинять интервал QT, необходимо проводить оценку соотношения риск/польза перед назначением препарата Диферелин 3,75 мг. Оценка проводится у пациентов, принимающих лекарственные препараты, способные удлинить интервал QT, или лекарственные препараты, которые могут вызвать развитие двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии, такие как антиаритмические лекарственные препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), а также метадон, моксифлоксацин, нейролептические препараты и т.п.

Во время курса лечения Диферелином 3,75 мг прежде, чем принимать любые другие лекарственные средства, включая препараты безрецептурного отпуска, следует проконсультироваться с лечащим врачом.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

У мужчин

При назначении трипторелина могут формироваться побочные эффекты, аналогичные тем, которые возникают после хирургической кастрации или при лечении любыми другими агонистами GnRH.

Поскольку пациенты с гормонозависимым местнораспространенным или метастатическим раком предстательной железы, как правило, были в пожилом возрасте и имели сопутствующие заболевания, побочные неблагоприятные явления были зафиксированы более чем у 90% пациентов. Оценка причинно-следственной связи выявленных побочных реакций часто была затруднена. Наиболее частыми побочными эффектами были приливы и снижение либидо.

За исключением иммуноаллергических реакций и реакций в месте введения инъекции (< 5%), все выявленные побочные эффекты были связаны с изменением уровня тестостерона.

Нежелательные реакции классифицируются как:

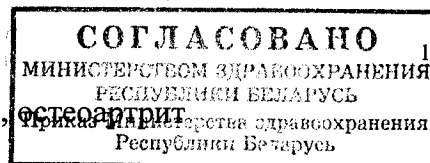
Очень часто ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); *редко* ($1/10000$, но $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10000$). Частота нежелательных реакций, зафиксированных в пострегистрационном периоде, не может быть определена, поэтому они представлены в соответствующей графе («Частота не определена»).

Инфекционные и паразитарные заболевания



Редко	Ринофарингит
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Часто	Анемия
Нечасто	Тромбоцитоз
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Часто	Гиперчувствительность
Редко	Анафилактическая реакция
Частота не определена	Анафилактический шок
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Нечасто	Анорексия, диабет, подагра, гиперлипидемия, повышенный аппетит
<i>Нарушения психики</i>	
Очень часто	Снижение либидо
Часто	Депрессия*, отсутствие либидо, перемены настроения
Нечасто	Бессонница, раздражительность
Редко	Спутанность сознания, снижение активности, состояние эйфории
Частота не определена	Тревожность
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	Парестезии в ногах
Часто	Головокружение, головная боль
Нечасто	Парестезия
Редко	Нарушение памяти
<i>Нарушения со стороны органов зрения</i>	
Нечасто	Нарушения зрительного восприятия
Редко	Неприятные ощущения в глазу, нарушения зрения
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>	
Нечасто	Шум в ушах, головокружение
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Нечасто	Учащенное сердцебиение
Частота не определена	Удлинение интервала QT
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Очень часто	Приливы
Часто	Гипертония
Редко	Гипотония
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Нечасто	Диспноэ, носовое кровотечение
Редко	Ортопноэ
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Часто	Тошнота, сухость во рту
Нечасто	Боли в области живота, запор, диарея, рвота
Редко	Вздутие живота, дисгевзия, метеоризм
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Очень часто	Гипергидроз
Нечасто	Акне, алопеция, эритема, зуд, сыпь, крапивница
Редко	Буллезное поражение, пурпура
Частота не определена	Ангioneвротический отек
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	
Очень часто	Боль в спине
Часто	Скелетно-мышечные боли, боли в конечностях
Нечасто	Артралгия, боли в костях, мышечные судороги, мышечная слабость, миалгия
Редко	Скованность в суставах, отек суставов,

7881 - 2021



	костно-мышечная скованность, остеоартрит
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы</i>	
Нечасто	Никтурия, задержка мочи
Частота не определена	Недержание мочи
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>	
Очень часто	Эректильная дисфункция
Часто	Тазовая боль
Нечасто	Гинекомастия, боль в грудных железах, атрофия яичек, тестикулярная боль
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Очень часто	Астения
Часто	Реакция в месте инъекции (покраснение, воспаление, боль отек)
Нечасто	Вялость, периферические отеки, боль, озноб, сонливость
Редко	Боль в груди, дистазия, гриппоподобное состояние, лихорадка
Частота не определена	Недомогание
<i>Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований</i>	
Часто	Увеличение массы тела
Нечасто	Повышение АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтрансферазы, повышение уровней креатинина, мочевины в крови, повышение артериального давления, снижение массы тела
Редко	Повышение в крови активности щелочной фосфатазы

* Данные основаны на частоте, наблюдаемой для всего класса агонистов GnRH.

Трипторелин вызывает кратковременное повышение уровня циркулирующего в крови тестостерона в течение первой недели после введения препарата в пролонгированной форме. Во время начального повышения уровня циркулирующего в крови тестостерона у некоторых пациентов ($\leq 5\%$) может наблюдаться ухудшение симптоматики имеющегося рака предстательной железы («вспышка»), что, как правило, выражается в усилении симптомов со стороны мочевыводящих путей ($< 2\%$) и боли при метастатическом поражении (5%), которые лечатся симптоматически. Эти симптомы имеют временный характер и обычно прекращаются через 1-2 недели.

Были зафиксированы единичные случаи обострения заболевания, обусловленные обструкцией уретры или спинальной компрессией вследствие наличия метастазов. Поэтому пациенты с метастатическим поражением позвоночника и/или обструкцией верхних или нижних мочевыводящих путей должны находиться под тщательным наблюдением в течение первых нескольких недель терапии.

Применение синтетических аналогов GnRH при лечении рака предстательной железы может приводить к потере костной массы, развитию остеопороза и увеличить риск переломов.

На фоне лечения аналогами гонадотропин-рилизинг гормона может увеличиваться количество лимфоцитов в крови. Лимфоцитоз, вызванный GnRH-индуцированной кастрацией, носит вторичный характер и, предположительно, связан с влиянием гонадных гормонов на инволюцию тимуса.

У пациентов, принимающих длительную терапию аналогом GnRH вместе с облучением, может выявляться большее количество побочных эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, что связано с применением радиотерапии.

У женщин

Большинство побочных эффектов при лечении Диферелином 3,75 мг связано с изменением уровня эстрогенов в организме. Наиболее распространенными побочными эффектами (более

7881 - 2021

13

чем у 10% пациенток) были головные боли, снижение либидо, нарушения сна, перемены настроения, диспареуния, дисменорея, генитальное кровотечение, синдром гиперстимуляции яичников, гипертрофия яичников, тазовые боли, сухость влагалища и вульвы, гипергидроз, приливы, астения

Развитие большинства побочных реакций были обусловлены биохимической или хирургической кастрацией. Сообщалось о следующих побочных эффектах, которые, могут быть связаны с лечением трипторелином.

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто Гиперчувствительность
Частота не определена Анафилактический шок

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто Снижение аппетита, задержка жидкости

Нарушения психики

Очень часто Расстройства сна (в том числе бессонница), перемены настроения, снижение либидо

Часто Депрессия*, нервозность

Нечасто Эмоциональная лабильность, тревожность, депрессия**, дезориентация

Частота не определена Спутанность сознания

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто Головные боли

Часто Головокружение

Нечасто Дисгевзия, гиперестизия, обморок, ухудшение памяти, нарушение внимания, парестезии, тремор

Нарушения со стороны органов зрения

Нечасто Сухость глаз, нарушения зрительного восприятия

Частота не определена Нарушения зрения

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия

Нечасто Головокружение

Нарушения со стороны сердца

Нечасто Учащенное сердцебиение

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто Приливы

Частота не определена Гипертония

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто Диспноэ, носовое кровотечение

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто Тошнота, боли и дискомфорт в области живота

Нечасто Вздутие живота, метеоризм, диарея, рвота, сухость слизистой, язвенные высыпания во рту

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто Акне, гипергидроз, себорея

Нечасто Алопеция, сухость кожи, зуд, сыпь, гирсуитизм, поражение ногтей

Частота не определена Ангионевротический отек, уртикарная сыпь

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Часто Артралгия, мышечные спазмы, боли в конечностях

Нечасто Боли в спине, миалгия

Частота не определена Мышечная слабость

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Очень часто Чувствительность в молочных железах, диспареуния, генитальное кровотечение (включая вагинальное)

7881 - 2021

СОГЛАСОВАНО¹⁴

кровоотечение и кровотечение после отмены препарата), синдром гиперстимуляции яичников, диспрофилия яичников, тазовая боль, вульвовагинальная сухость

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Часто
Нечасто

Боль в молочных железах
Кровоотечение во время полового акта, цистоцеле, нарушения менструального цикла (включая дисменорею, метроррагию и меноррагию), кисты яичников, влагалищные выделения

Частота не определена

Аменорея

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто

Астения

Часто

Реакция в месте инъекции (покраснение, воспаление, боль отек), периферические отеки

Частота не определена

Лихорадка, недомогание

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований

Часто

Увеличение массы тела

Нечасто

Снижение массы тела

Частота не определена

Повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение артериального давления

* При длительной терапии. Данные основаны на частоте, наблюдаемой для всего класса агонистов GnRH.

** При краткосрочной терапии. Данные основаны на частоте, наблюдаемой для всего класса агонистов GnRH.

При лечении эндометриоза в начале терапии в течение одной – двух недель возможно обострение симптомов, связанное с кратковременным повышением уровня эстрадиола в крови (тазовые боли, дисменорея могут наблюдаться очень часто, более чем в 10% случаев). Указанные симптомы могут появляться даже при выраженном лечебном эффекте проводимой терапии. Тем не менее, в случаях появления таких симптомов следует немедленно сообщить об этом лечащему врачу.

В течение месяца после проведения первой инъекции возможно возникновение генитального кровоотечения (меноррагия или метроррагия).

При лечении бесплодия в комбинации с гонадотропными гормонами возможно увеличение размера или возникновение синдрома гиперстимуляции яичников, что сопровождается такими симптомами как тазовые боли и /или боли в области живота, одышка. В таких случаях необходимо немедленно обратиться к врачу.

Длительное применение аналогов GnRH может приводить к потере костной массы, что является фактором риска развития остеопороза.

Рак молочной железы. Наиболее часто встречающимися побочными реакциями на фоне приема трипторелина в комбинации с тамоксифеном или с ингибитором ароматазы в течение 5 лет, по результатам исследований TEXT и SOFT были: приливы, нарушения опорно-двигательного аппарата, утомляемость, бессонница, гипергидроз, сухость слизистой оболочки влагалища и вульвы, депрессия. Частота выявленных побочных реакций при использовании трипторелина в комбинации с тамоксифеном (N=2325) и экземестаном (N=2318) классифицировалась как: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); *редко* ($1/10000$, но $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10000$).

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто

Гиперчувствительность

Нарушения со стороны эндокринной системы

Часто

Диабет (нарушение толерантности к глюкозе), гипергликемия

Нарушения психики

Очень часто

Бессонница, снижение либидо, депрессия

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто

Церебральная ишемия, кровоизлияние в мозг

Нарушения со стороны сердца

Нечасто

Ишемия миокарда

Редко

Удлинение интервала QT

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто

Приливы, гипертония

Часто

Эмболия

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто

Тошнота

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто

Гипергидроз

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Очень часто

Мышечно-суставные расстройства, остеопороз

Часто

Переломы

Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы

Очень часто

Недержание мочи

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Очень часто

Диспареуния, вульвовагинальная сухость

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто

Утомляемость

Часто

Реакция в месте инъекции

Нежелательные реакции, выявленные при лечении рака молочной железы, следует рассматривать как дополнение к нежелательным эффектам, выявленным при лечении трипторелином в соответствии с ранее описанными показаниями. При этом более полно раскрывается профиль неблагоприятных реакций при применении препаратов, оказывающих супрессивное действие на функцию яичников в комбинации с тамоксифеном или ингибитором ароматазы.

О развитии остеопороза при применении трипторелина в комбинации с экземестаном сообщалось чаще, чем при применении трипторелина в комбинации с тамоксифеном (39% против 25%).

Мышечно-суставные расстройства и переломы также чаще выявлялись при использовании трипторелина с экземестаном, чем с тамоксифеном (соответственно 89% против 76% и 6,8% против 5,2%).

При лечении трипторелином в комбинации как с ингибитором ароматазы, так и с тамоксифеном, с большой частотой сообщалось о развитии гипертензии как об ожидаемом нежелательном явлении (23% и 22%, соответственно).

С большой частотой, как ожидаемые нежелательные явления, при терапии трипторелином в комбинации с ингибитором ароматазы и с тамоксифеном, выявлены гипергликемия и диабет (гипергликемия: 2,6% и 3,4%, диабет: 2,3% и 2,3% соответственно).

*У детей**Нарушения со стороны иммунной системы*

Часто

Гиперчувствительность

Частота не определена

Анафилактический шок (у мальчиков и девочек старшего возраста)

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто

Ожирение

Нарушения психики

Нечасто

Перемены настроения

Частота не определена	Эмоциональная лабильность, депрессия, нервозность
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	Головные боли
<i>Нарушения со стороны органов зрения</i>	
Нечасто	Нарушения зрительного восприятия
Частота не определена	Нарушения зрения
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто	Приливы
Частота не определена	Гипертония
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Нечасто	Носовое кровотечение
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Часто	Боли в области живота
Нечасто	Рвота, запор, тошнота
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто	Акне
Нечасто	Зуд, сыпь, крапивница
Частота не определена	Ангioneвротический отек
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	
Нечасто	Боль в области шеи
Частота не определена	Миалгия
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>	
Очень часто	Генитальное кровотечение (в том числе вагинальное кровотечение и кровоизлияние в гениталии), кровотечение отмены, маточное кровотечение, выделения из влагалища
Нечасто	Боль в молочных железах
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Часто	Реакция в месте инъекции (покраснение, воспаление, боль)
Нечасто	Недомогание
<i>Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований</i>	
Часто	Увеличение массы тела
Частота не определена	Повышение уровня пролактина в крови, повышение артериального давления

У девочек стимуляция гонадотропинами в течение первого месяца лечения может привести к вагинальному кровотечению слабой или средней интенсивности, для купирования которого врачом может быть назначена соответствующая терапия.

Исследование безопасности препарата в пострегистрационном периоде

Пациенты должны информировать лечащего врача обо всех случаях появления побочных реакций, как указанных, так и не указанных в данной инструкции.

Отчетность о подозреваемых побочных реакциях в пострегистрационном периоде имеет большое значение. Это позволяет проводить непрерывный мониторинг и оценку соотношения польза/риск лекарственного средства. Специалистам в области здравоохранения следует сообщать обо всех подозреваемых случаях неблагоприятных реакций, связанных с приемом препарата, в рамках национальной системы отчетности.

Адрес сайта французского агентства фармаконадзора: www.anism.sante.fr.

Адрес сайта фармаконадзора РБ: <http://www.rceth.by>

ПЕРЕДОЗИРОВКА.

Побочные эффекты в результате передозировки не были зафиксированы. В случае передозировки проводится симптоматическое лечение.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С ДВИЖУЩИМИСЯ МЕХАНИЗМАМИ

Исследований по влиянию трипторелина на способность управлять транспортными средствами и работать с движущимися механизмами не проводилось. Тем не менее, способность управлять транспортными средствами и работа с движущимися механизмами может быть затруднена из-за головокружения, сонливости и расстройства зрения. Указанные симптомы могут являться как нежелательными эффектами проводимой терапии, так и результатом сопутствующего заболевания.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ**НЕСОВМЕСТИМОСТИ**

Данные о совместимости отсутствуют.

Восстановленный раствор нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

УПАКОВКА

По 3,75 мг трипторелина во флакон из слегка затемненного стекла типа I, укупоренный резиновой пробкой под алюминиевой обкаткой с отверстием для иглы в центре и защитной пластмассовой крышкой контроля первого вскрытия зеленого цвета, в комплекте с растворителем (0,8% раствор маннита в ампуле 2 мл, на луковичной части ампулы полоска черного цвета и точка разлома синего цвета).

Один флакон с порошком, одна ампула с растворителем, одна блистерная упаковка со шприцем и двумя иглами помещаются в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Отпуск по рецепту врача.

Производитель

Порошок

ИПСЕН ФАРМА БИОТЕК / IPSEN PHARMA BIOTECH

Парк д'активите дю Плато де Силь департаментская дорога № 402, 83870 СИЛЬ, Франция

Park d'activites du Plateau de Signes chemin departemental № 402 83870 SIGNES, France

Растворитель

СЕНЕКСИ / SENEXI

рю Марсель е Жак Гоше 52, 94120 ФОНТЕНЕЙ-СУ-БУА, Франция

52 rue Marcel et Jacques Gaucher 94120 Fontenay sous bois, France

ИПСЕН ФАРМА БИОТЕК / IPSEN PHARMA BIOTECH

Парк д'активите дю Плато де Силь департаментская дорога № 402, 83870 СИЛЬ, Франция

Park d'activites du Plateau de Signes chemin departemental № 402 83870 SIGNES, France