

Андрогендеприваційна терапія у лікуванні хворих на місцево-поширений і метастатичний рак передміхурової залози

Андрогендеприваційна терапія (АДТ) є основним методом лікування хворих на місцево-поширений і метастатичний рак передміхурової залози (РПЗ). Вона спрямована на зниження продукції тестостерону до рівня, що відповідає такому після хірургічної кастрації. Однак, порівняно з останнім методом, АДТ не становить такої психологічної травми для пацієнта. Одним із найпоширеніших напрямів АДТ є застосування агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ), які демонструють ефективність і безпеку у лікуванні РПЗ. Наявні препарати із пролонгованим вивільненням, які застосовуються один раз на 1, 3 та 6 місяців, що зручно для пацієнта та дозволяє підтримувати кастраційний рівень тестостерону протягом тривалого періоду.

Епідеміологія РПЗ

РПЗ є найпоширенішим типом раку у чоловічого населення Європи та Великої Британії. За даними Асоціації з дослідження раку Великої Британії, у різних європейських країнах рівень захворюваності коливається в межах 25-193 на 100 000 населення. За даними Національного інституту раку, у США рівень захворюваності на РПЗ складає 138 на 100 000 населення. У багатьох країнах рівень захворюваності на РПЗ помітно зріс, зокрема, у Великій Британії за 1979-2012 рр. цей показник підвищився на 147%. Однією з причин такого зростання є підвищення частоти ранньої діагностики хвороби за допомогою визначення рівня простатичного специфічного антигену (ПСА). Як результат ранньої діагностики – з 1970-х рр. значно зросла довготривала виживаність пацієнтів з РПЗ – із 25 до близько 80% (P. Cornford et al., 2018; J. Ferlay et al., 2013).

За даними бюлетеня № 22 Національного канцер-реєстру «Рак в Україні 2019-2020», рівень захворюваності на РПЗ становить 16,1 на 100 000 населення (34,6 на 100 000 чоловічого населення). Слід зазначити, що велику кількість нових випадків РПЗ виявляють на пізніх стадіях хвороби (I стадія – у 0,3%, II – у 36,6%, III – у 18,4%, IV стадія – у 30,1%), що дещо відрізняється від світової тенденції.

Вплив на андрогеновий сигнальний шлях у лікуванні РПЗ

РПЗ переважно є гормонозалежною пухлиною. Розуміння механізму андрогенового сигнального шляху, його ролі в рості клітин і виявлення вразливих точок для маніпуляцій є важливим для розроблення фармакологічних методів лікування РПЗ. Ініціація секреції тестостерону відбувається в гіпоталамусі за рахунок вивільнення ГнРГ з подальшим зв'язуванням і стимуляцією у передній частці гіпофіза ГнРГ-рецепторів, що спричиняють вивільнення лютеїнізуючого та фолікуло-стимулюючого гормонів. Лютеїнізуючий гормон (ЛГ) стимулює рецептори на клітинах Лейдіга в яєчках, що індукує секрецію тестостерону. Пригнічення осі гіпоталамус – гіпофіз – гонади є механізмом, за допомогою якого агоністи й антагоністи ГнРГ знижують рівень тестостерону в крові (C. Grundker et al., 2017; рис.). Інгибування секреції гормонів, що беруть участь у стимуляції синтезу тестостерону, є точкою прикладання новітніх методів лікування. Фінальні етапи біосинтезу

включають ферменти 17 α -гідроксилазу та С17,20-ліазу, які перетворюють попередники: прегненолон у слабший андроген – дегідроепіандростерон, а прогестерон – в андростендіон. Ці ферменти зазвичай містяться в яєчках і надниркових залозах, однак деякі клітини РПЗ також можуть їх синтезувати і виробляти тестостерон поза контролем нормальних механізмів регуляції. Інгибування цих ферментів також запобігає синтезу тестостерону. Крім того, андрогеновий сигнальний шлях може безпосередньо пригнічуватися молекулами антиандрогенів, які перешкоджають зв'язуванню андрогену з його рецепторами.

У здорових чоловіків андрогени тестостерон та дигідротестостерон є важливими для виживання клітин і нормальної функції передміхурової залози (G. Wilding et al., 1992). Однак клітини РПЗ здійснюють надмірну активацію андрогенового сигнального шляху, що призводить до неконтрольованої проліферації пухлинних клітин (Z. Culig et al., 2014). Накопичені докази того, що гормони чинять безпосередній вплив на розміри та функцію передміхурової залози, а андрогени стимулюють розвиток РПЗ, стали підставою для розроблення АДТ, яка до сьогодні є основним методом лікування місцево-поширеного та метастатичного РПЗ. Оригінальною формою АДТ є двобічна орхіектомія, яка залишається ефективним та економічно вигідним методом лікування, однак має такі недоліки, як психологічне травмування пацієнта та незворотність процесу. Тому золотим стандартом терапії запущеного РПЗ сьогодні є медикаментозна АДТ (E.D. Crawford et al., 2018).

За останні роки відбувся «науковий вибух» досліджень ефективності та ролі АДТ, накопичилося багато доказів того, що пригнічення активності тестостерону має велике значення у веденні пацієнтів з поширеним і метастатичним РПЗ. На основі досліджень щодо виживаності пацієнтів та продовження періоду без прогресування хвороби бажаним рівнем тестостерону при лікуванні РПЗ є 20 нг/дл (стандартний кастраційний рівень тестостерону – нижче 50 нг/дл). Більшість пухлин реагують на АДТ, проте при тривалій андрогеновій супресії деякі клітини стають рефрактерними – розвивається кастраційно-резистентний РПЗ, який визначають у разі вмісту ПСА >2 нг/мл при рівні тестостерону сироватки крові <50 нг/дл. При кастраційно-резистентному РПЗ відбувається реактивація сигнального андрогенового шляху за допомогою різних механізмів, зокрема продукції андрогенів наднирковими залозами та безпосередньо пухлинними клітинами, андрогенонезалежної активації сигнального шляху, за рахунок ампліфікації гена або гіперекспресії андрогенових рецепторів, конститутивно активних лігандонезалежних варіантів сплайсингу андрогенових рецепторів та посилення функціональних мутацій за участю домену, що зв'язує андрогеновий ліганд. Незважаючи на ці механізми, супресія тестостерону до кастраційного рівня залишається важливим методом лікування навіть при розвитку резистентності. Одним із проявів неоднорідності популяцій пухлинних клітин РПЗ є різний ступінь чутливості до андрогенів (L. Klotz et al., 2013). У середовищі

із низьким рівнем тестостерону пригнічується ріст андрогеночутливих клітин, що зумовлює потребу у проведенні ефективної АДТ, проте росту андрогенонечутливих клітин не можна запобігти.

З'являється все більше доказів того, що досягнення дуже низького рівня тестостерону протягом перших місяців АДТ, відсутність істотних тимчасових сплесків рівня тестостерону можуть бути асоційовані з кращими клінічними результатами, включаючи показники виживаності (M. Perachino et al., 2010; L. Klotz et al., 2015). Тому для АДТ важливо обирати лікарський засіб з найбільшим впливом на рівень тестостерону.

Агоністи й антагоністи ГнРГ

Агоністи й антагоністи ГнРГ стали одними з перших засобів для супресії андрогенового сигнального шляху у пацієнтів з РПЗ. Мішенню для цих препаратів є рецептори ГнРГ у передній частці гіпофіза. Постійна (не імпульсивна) присутність агоністів ГнРГ у сироватці крові супроводжується стимуляцією ГнРГ-рецепторів і тимчасовим різким підвищенням рівня ЛГ та тестостерону з подальшим пригніченням рецептора на 2-3-му тижні та зниженням рівня ЛГ, фолікуло-стимулюючого гормону (ФСГ) і пригніченням виділення тестостерону яєчками (V.A. Cooke et al., 1985). Амплітуда початкового підвищення рівня ЛГ і тестостерону залежить від базового рівня гормону: чим він вищий, тим більш вираженим буде підвищення (J.E. Damber et al., 2012). І навпаки – антагоністи ГнРГ конкурентно та зворотно зв'язуються з рецепторами ГнРГ і блокують їх, інгибуючи вивільнення ЛГ і тестостерону без початкового підвищення його рівня.

У клінічній практиці найбільш широко використовують саме агоністи ГнРГ, зокрема трипторелін (Диферелін®). Показаннями до застосування препарату Диферелін® є місцево-поширений або метастатичний гормонозалежний РПЗ, локальний або місцево-поширений РПЗ з високим ризиком прогресування (у поєднанні з променевою терапією), а також передчасне статеве дозрівання центрального генезу у дітей віком від 2 років. Трипторелін призначають пацієнтам у формі ацетатної або памоатної (також відомої як ембонатна) солі. Для зручності пацієнта та полегшення дотримання схеми лікування розроблені рецептурні

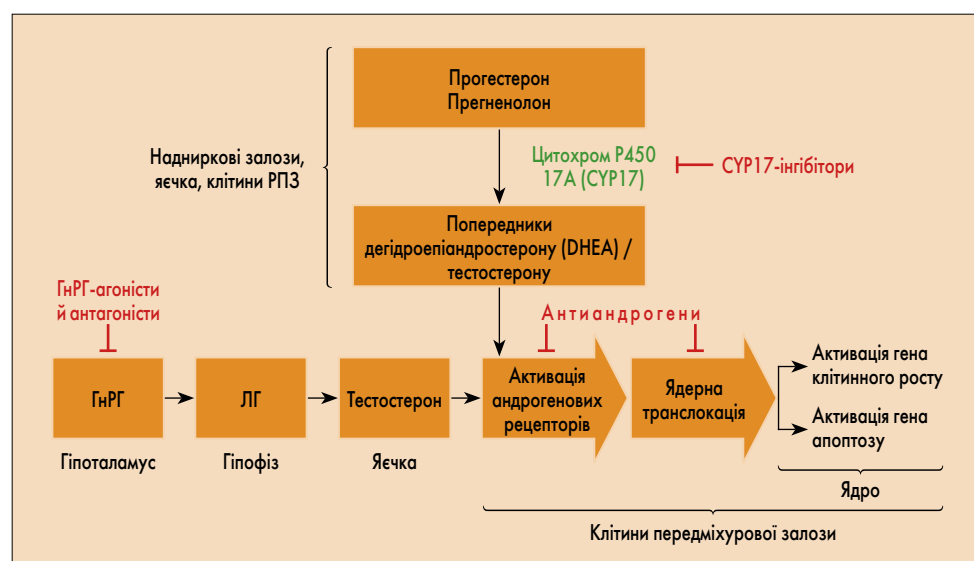


Рис. Механізми пригнічення андрогенового сигнального шляху

Продовження на стор. 20.

Андрогендеприваційна терапія у лікуванні хворих на місцево-поширений і метастатичний рак передміхурової залози

Продовження. Початок на стор. 19.

форми препарату з пролонгованим вивільненням: 1-місячні (3 або 3,75 мг), 3-місячні (11,25 мг) та 6-місячні (22,5 мг). Препарати триптореліну з пролонгованим вивільненням містять мікрочастинки декапептиду, що є біосумісними і біорозкладними кополімерами (полілактид-когліколід).

Фармакокінетика триптореліну

Після внутрішньовенного болюсного введення трипторелін розподіляється й елімінується печінкою та нирками згідно з моделлю з трьома відділеннями, що відповідає періоду напіввиведення із плазми крові 6; 45 та 180 хв. Одразу після внутрішньом'язового (в/м) введення триптореліну з пролонгованим вивільненням відбувається стимуляція продукції ЛГ і ФСГ, а далі – тестостерону. Результати дослідження біоеквівалентності свідчать про максимальне підвищення рівня тестостерону приблизно через 4 дні після введення триптореліну. На тлі постійного впливу триптореліну рівень тестостерону поступово знижується. Згідно з фармакодинамічною/фармакокінетичною моделлю E. Romero та співавт. (2012), у 95% пацієнтів зі стійкою концентрацією триптореліну (C_{min}), що перевищує 0,0609 нг/мл, утримувався кастраційний рівень тестостерону. Зазвичай трипторелін вводиться в/м. Через 1 місяць після одноразової ін'єкції 3-місячної форми препарату середній рівень триптореліну в сироватці крові був стабільним і становив 0,06 нг/мл протягом приблизно 12 тижнів (із середнім (стандартне відхилення) C_{max} 35,7 нг/мл (18,3 нг/мл) та C_{min} 0,063 нг/мл (діапазон 0,021-0,174 нг/мл); O. Bouchot et al., 1998). Одноразове в/м введення 6-місячної форми триптореліну памоату супроводжується C_{max} 40,0 нг/мл (діапазон 22,2-76,8 нг/мл; E.A. Lundstrom et al., 2009). Також доступні препарати триптореліну для підшкірного введення, що може бути альтернативним методом доставки лікарського засобу для деяких пацієнтів (наприклад для хворих, які мають підвищений ризик розвитку кровотечі через додатковий прийом антикоагулянтів). Ключові

фармакокінетичні параметри (C_{max} та C_{min}) при підшкірному введенні триптореліну памоату 11,25 мг (3-місячна форма) перебувають у тому ж діапазоні, що і при в/м введенні (O. Bouchot et al., 1998; T. Lebre et al., 2015).

Клінічна ефективність триптореліну

Значна кількість доказів підтверджує ефективність і безпеку триптореліну з тривалим вивільненням для лікування пацієнтів з місцево-поширеним неметастатичним або метастатичним раком передміхурової залози. Біохімічну ефективність АДТ оцінюють за рівнем тестостерону: традиційний поріг <50 нг/дл (<1,7 нмоль/л), однак більш бажаним є рівень 20 нг/мл. У японському дослідженні за участю 225 пацієнтів, яким виконали комбіновану андрогенову блокаду (медіана спостереження – 45,8 міс), порівнювали різні прогностичні маркери щодо загальної виживаності та виживаності без прогресування. Результати багаторезультативного аналізу показали, що рівень тестостерону <20 нг/дл є найбільш значущим прогностичним маркером загальної виживаності хворих на РПЗ (S. Kamada et al., 2015). Рівень ПСА також можна застосовувати для оцінювання відповіді на лікування. Проте визначення рівня ПСА має багато обмежень: наприклад, мало точних прогностичних значень рівня ПСА, немає єдиної думки щодо величини або тривалості його зниження, які можна використовувати для встановлення відповіді на лікування, а кінетика ПСА має велике значення у прийнятті клінічних рішень.

У дослідженні M. Shim та співавт. (2015), у якому порівнювали ефективність трьох різних агоністів ГнРЛ (гозереліну, триптореліну та лейпроліду) у 125 хворих на РПЗ, трипторелін забезпечив найкращий результат. Слід зазначити, що усі три режими були ефективними щодо зниження рівня тестостерону <20 нг/дл, однак найнижчий середній рівень тестостерону було досягнуто у пацієнтів, які отримували трипторелін ($p < 0,001$). Через 9 місяців лікування агоністами ГнРГ рівень тестостерону <10 нг/дл був досягнутий у 54,2% хворих, які отримували гозерелін,

у 86,4% – лейпролід та у 93,2% – трипторелін (M. Shim et al., 2019).

Ефективність 1-, 3- та 6-місячної форми триптореліну з пролонгованим вивільненням була продемонстрована у ретроспективному аналізі 9 досліджень із загальною кількістю хворих на запущений або метастатичний РПЗ 920 осіб віком 42-96 років. Первинною кінцевою точкою всіх досліджень було визначення рівня тестостерону в сироватці крові. «Успішним результатом лікування» вважалося досягнення порогового рівня тестостерону 20 нг/дл. У дослідженнях використовували різні форми триптореліну з пролонгованим вивільненням: 1-, 3- та 6-місячну. Результати аналізу показали, що через 1; 3; 6; 9 та 12 місяців лікування 79; 92; 93; 90 та 91% пацієнтів відповідно досягли порогового значення тестостерону 20 нг/дл. Рівень успіху лікування коливався в межах 80-92; 83-93 та 65-97% у пацієнтів, які отримували 1-, 3- та 6-місячну форму препарату з медіаною (міжквартильний діапазон) сироваткового значення тестостерону 2,9 (2,9-6,5); 5,0 (2,9-8,7) та 8,7 (5,8-14,1) нг/дл відповідно на кінець дослідження. Таким чином, у більшості пацієнтів з РПЗ, котрі отримують трипторелін, вдається досягти бажаного рівня тестостерону у сироватці крові (J. Breul et al., 2017).

Перші синтетичні агоністи ГнРГ, які були розроблені у 1970-х рр., потребували щоденних підшкірних ін'єкцій. Їм на зміну прийшли агоністи ГнРГ із пролонгованим вивільненням (1-, 3-, 6-місячні форми), які характеризуються такою ж ефективністю та профілем токсичності. У ключовому дослідженні 6-місячної форми триптореліну у 97,5% хворих на місцево-поширений і метастатичний РПЗ було досягнуто кастраційного рівня тестостерону через 29 днів після введення препарату, у 98,3% він підтримувався до 12 місяців (G.M. Keating, 2010; E.A. Lundstrom et al., 2009). Пацієнти обирають препарати тривалої дії, які мають низку переваг: потребують меншої кількості ін'єкцій, що відповідно супроводжується меншою кількістю місцевих реакцій (болю), кращою комплаєнтністю (E.D. Crawford et al., 2011). Крім того, використання 6-місячної форми триптореліну дозволяє пацієнтам

менше обмежувати свою щоденну діяльність, мати вищу якість життя та менше згадувати про хворобу (M. Fode et al., 2014; A. Khan et al., 2011; C. Schulman, 2007).

Ще одним аспектом проблеми є фінансовий тягар для системи охорони здоров'я загалом та кожного пацієнта зокрема. Зі збільшенням захворюваності на РПЗ зростає і навантаження на систему охорони здоров'я. Застосування 6-місячної форми триптореліну може зменшити навантаження на лікарів, витрати та покращити результати лікування порівняно з 1- та 3-місячними формами.

P. Cornford та співавт. (2018) провели ретроспективне неінтервенційне дослідження рутинної клінічної практики, у якому протягом 24 місяців прослідкували чіткий взаємозв'язок між застосуванням різних форм триптореліну із пролонгованим вивільненням та кількістю контактів пацієнта із системою охорони здоров'я (огляд пацієнта, проведення тесту на ПСА, безпосередня ін'єкція препарату). У дослідження було включено 47 пацієнтів, котрі одразу розпочали лікування з прийому 6-місячної форми триптореліну, та 41 хворого, який отримував 1- або 3-місячну форму препарату протягом 12 місяців перед тим, як перейти на 6-місячну форму. Після переходу на 6-місячну форму триптореліну спостерігалось статистично значуще зменшення частоти оглядів пацієнтів (46,8%), ін'єкцій (46,8%) та тестів на ПСА (26,6%; усі – $p < 0,0001$). Загалом частота взаємодії хворого із системою охорони здоров'я істотно зменшилася (41,5%; $p < 0,0001$), також зменшилися і витрати на лікування. Через 12 місяців медіана рівня ПСА становила 1,30 нг/мл (23,50 нг/мл на момент встановлення діагнозу) для пацієнтів, котрі одразу отримували 6-місячну форму триптореліну, та 0,24 нг/мл (0,35 нг/мл на момент переходу) для осіб, які перейшли на інше лікування. Проблем із безпекою лікування не виявлено (P. Cornford et al., 2018).

Отже, застосування 6-місячної форми триптореліну є оптимальним рішенням для лікування хворих на місцево-поширений і метастатичний РПЗ, що дозволяє досягти кастраційного рівня тестостерону та є зручним для пацієнта.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Ілона Цюпа

КОМЕНТАРІ ЕКСПЕРТІВ



Професор кафедри хірургії № 1 ДЗ «Дніпровський державний медичний університет», доктор медичних наук Роберт Миколайович Молчанов.

– Пролонговані форми агоністів ГнРГ відіграють важливу роль у лікуванні місцево-поширеного і метастатичного РПЗ. Як відомо, важливою умовою АДТ у хворих на РПЗ є підтримка постійного кастраційного рівня тестостерону в крові, що істотно впливає на час до прогресування або розвитку кастраційно-резистентної фази РПЗ.

Основними факторами, що компрометують цю умову, можуть бути порушення пацієнтом термінів введення препарату, правил його зберігання, приготування і введення, що позначається поняттям «порушення комплаєнсу». При застосуванні пролонгованих форм забезпечуються найкращі умови для дотримання комплаєнсу за рахунок зменшення кількості ін'єкцій, необхідності частих візитів до лікаря, зниження ризику виникнення небажаних явищ після введення препаратів. Використання цієї форми препаратів виправдане для певних схем лікування, коли показане тривале введення препарату з низькою імовірністю змін у плані лікування, а саме: постійна андрогенова блокада, ініціальний курс антиандрогенової терапії (6-7 міс) у пацієнтів з гормонально-наївним РПЗ, АДТ у пацієнтів, що одержують променевою терапію та після неї, осіб із кастраційно-резистентним РПЗ. Для першої ін'єкції


завжди бажано використовувати 1-місячне депо, щоб проконтролювати переносимість препарату пацієнтом. Для інтермітуючої терапії оптимальним є 3-місячне депо, тоді як для вищевказаних випадків комплаєнс більшою мірою досягається при використанні 6-місячних пролонгованих форм, у разі потреби комбінованих із 3-місячними. Особливої актуальності використання пролонгованих форм набуває під час пандемії COVID-19, коли часті відвідування лікувального закладу для чергової ін'єкції небажані.



Провідний науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Олег Анатолійович Войленко.

– АДТ залишається базисним методом лікування всіх форм РПЗ, починаючи з неметастатичного гормоночутливого, продовжується при появі метастазів і кастраційної рефрактерності та не відміняється до летального результату при метастатичній кастраційно-резистентній фазі. Серед переваг використання пролонгованих 6-місячних форм триптореліну у хворих на РПЗ слід відмітити, що така терапія дозволяє отримувати максимально ефективне лікування (з досягненням рівня тестостерону крові <20 нг/мл) із максимальною тривалістю ефекту при мінімальній кількості лікувальних процедур, забезпечуючи постійний низький рівень тестостерону за відсутності пікоподібних підвищень, що сприятливо впливає на виживаність пацієнтів.

Діяти разом, щоб досягти мети

 **Диферелін[®]**
трипторелін

Скорочена Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Диферелін[®] 11,25 мг

Склад: діюча речовина: трипторелін; 1 флакон містить триптореліну памоат, що відповідає триптореліну 11,25 мг; допоміжні речовини: D, L-лактид когліколід полімер, маніт (E 421), натрію кармелоза, полісорбат 80. **Лікарська форма.** Порошок та розчинник для суспензії для ін'єкцій (внутрішньом'язових або підшкірних) пролонгованого вивільнення. **Основні фізико-хімічні властивості.** Порошок є пухкою злегка жовтуватою масою. **Загальні характеристики відновленої суспензії:** гомогенна суспензія. Розчинник: безбарвний, прозорий розчин. **Фармакотерапевтична група.** Аналоги гонадотропін-релізінг-гормону. Код АТХ L02A E04. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Трипторелін – синтетичний декапептид, аналогічний натуральному гонадотропін-релізінг-гормону (ГнРГ). **Клінічні характеристики.** **Показання.** Рак передміхурової залози. Лікування місцево-поширеного або метастатичного раку передміхурової залози. Лікування високоризикованого локалізованого або місцево-поширеного раку передміхурової залози у поєднанні з радіотерапією (див. розділ «Фармакодинаміка»). Сприятливий результат лікування є більш виражений та спостерігається частіше, якщо раніше пацієнт не отримував будь-якої іншої гормональної терапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до ГнРГ або до будь-якої з допоміжних речовин. Період вагітності або годування груддю. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** При застосуванні триптореліну разом з лікарськими засобами, які модифікують секрецію гіпофізарних гонадотропних гормонів, необхідно дотримуватися застережних заходів, а також рекомендується проведення ретельного контролю за гормональним рівнем. **Особливості застосування.** Застосування агоністів ГнРГ може викликати зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Попередні дані показують, що у чоловіків застосування бісфосфонату разом з агоністом ГнРГ може знизити втрату мінеральної щільності кісткової тканини. Особливу увагу необхідно приділяти пацієнтам з додатковими факторами ризику захворювання на остеопороз (такими як зловживання алкоголем, куріння, тривале лікування препаратами, що спричиняють зниження мінеральної щільності кісткової тканини, наприклад, протисудомними засобами або кортикостероїдами, спадкова схильність до захворювання на остеопороз, недостатність харчування). **Спосіб застосування та дози. Дозування.** Рак передміхурової залози: одна внутрішньом'язова або підшкірна ін'єкція Дифереліну[®] (11,25 мг) через кожні 3 місяці. При лікуванні високоризикованого локалізованого або місцево-поширеного гормонозалежного раку передміхурової залози, коли лікарський засіб застосовують як супутню терапію та після радіотерапії, клінічні дані продемонстрували, що радіотерапія з подальшою тривалою антиандрогенною терапією є більш прийнятною, ніж радіотерапія з подальшою короткочасною антиандрогенною терапією (див. розділ «Фармакодинаміка»). Тривалість антиандрогенної терапії, рекомендована протоколами лікування пацієнтів з високоризикованим локалізованим або місцево-поширеним раком передміхурової залози, які проходять радіотерапію, становить 2-3 роки. Пацієнтам з метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози, які не проходили хірургічну кастрацію та отримують агоніст ГнРГ, наприклад, трипторелін, і для яких лікування абіратерону ацетатом як інгібітором біосинтезу андрогенів або ензалутамідом як інгібітором функції рецепторів андрогенів є прийнятним, терапію агоністом ГнРГ слід продовжувати. **Побічні реакції.** Загальна переносимість у чоловіків – див. розділ «Особливості застосування». У зв'язку з тим, що пацієнти з місцево-поширеним чи метастатичним гормонозалежним раком передміхурової залози зазвичай є особами літнього віку та мають інші захворювання, які часто зустрічаються у пацієнтів цієї вікової групи, більш ніж у 90% хворих, що брали участь у клінічних дослідженнях, спостерігалися небажані явища та нерідко було складно дати оцінку причинно-наслідковому зв'язку. Згідно з результатами лікування іншими агоністами ГнРГ або після хірургічної кастрації, побічні реакції, що спостерігаються найчастіше та пов'язані з терапією триптореліном, виникали внаслідок очікуваної фармакологічної дії. Ці ефекти включали припливи та зниження лібідо. За винятком імуноалергічних реакцій (рідко) та реакцій у місці ін'єкції (<5%), усі побічні явища відомі як такі, що пов'язані зі змінами рівнів тестостерону. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці. Вводити лікарський засіб одразу після його відновлення. **Упаковка.** 1 флакон з порошком у комплекті з розчинником по 2 мл (маніт (E 421), вода для ін'єкцій) в ампулі, 1 шприцом для одноразового використання та трьома голками (у блістерній упаковці) в коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Виробник. ІПСЕН ФАРМА БІОТЕК/ІПСЕН PHARMA BIOTECH. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Парк д'актівіте дю Плато де Сінь, департаментська дорога № 402, 83870 СІНЬ, Франція.

Реєстраційне посвідчення: UA/9454/01/01, зміни внесені наказом МОЗ № 1980 від 28.08.2020.

Інформація про лікарський засіб для застосування у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

№DIP-UA-000166

ТОВ Іпсен Юкрейн Сервісіз, вул. Дегтярівська, 27-Т, Київ, Україна, 04119; телефон/факс: +38(044) 502-65-29; www.ipsen.ua.

 **IPSEN**
Innovation for patient care