

# Оваріальна супресія у світлі останніх тенденцій лікування раку молочної залози у молодих фертильних жінок

**Проблема поширеності раку молочної залози (РМЗ) у молодих фертильних жінок з кожним роком стає все актуальнішою. Це пов'язано зі стійкою тенденцією до зростання захворюваності на РМЗ пацієнток віком від 15 до 39 років, яку спостерігали американські науковці протягом 2004-2017 рр. (J. Elizabeth et al., 2018). Молодий вік хворих є перешкодою на шляху застосування стандартного лікування, що супроводжується потребою пошуку ефективних і безпечних схем терапії, які дадуть змогу зберегти фертильність молодих жінок. Доцент кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), член експертного комітету МОЗ України з вибору та використання основних лікарських засобів, кандидат медичних наук Олексій Сергійович Зотов є одним з провідних експертів у сфері онкомамології. Він присвятив значну частину свого наукового доробку проблемі ведення пацієнток з РМЗ. Зокрема, на науково-практичній конференції UkraineOncoGlobal 2022 О.С. Зотов представив дві цікаві доповіді щодо сучасних аспектів лікування РМЗ у світлі останніх міжнародних рекомендацій.**



О.С. Зотов

Першу доповідь презентовано на 3-й сесії UkraineOncoGlobal 2022, яка пройшла 24 червня та була присвячена значенню оваріальної супресії (ОС) у лікуванні РМЗ у молодих жінок.

— За даними Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology, ESMO), у 2019 році частота РМЗ у жінок віком 15-39 років становила 8,9% серед усіх вперше виявлених випадків раку (W. Han et al., 2010). РМЗ посідає перше місце у структурі онкологічних захворювань у 77 країнах світу (L. You et al., 2021). Виживаність молодих хворих на РМЗ залежить від низки факторів, одним із яких є їх низька прихильність до системного ад'ювантного лікування, особливо ендокринної терапії (ЕТ), порівняно з пацієнтками старшого віку. Це може впливати на зростання ризику розвитку рецидиву захворювання. Н.А. Azim Jr та співавт. (2014) зазначають, що з віком зростає частка пацієнток із прогностично сприятливим РМЗ люмінального типу А. У молодих пацієнток віком менше ніж 40 років значно частіше виявляють типи РМЗ із несприятливим прогнозом (Her2-позитивний та потрійний негативний), а також підвищений ризик розвитку пізнього рецидиву при люмінальному підтипі А РМЗ порівняно з хворими старшого віку (H. Pan et al., 2017).

У 2011 р. Європейське товариство спеціалістів з раку молочної залози (European Society of Breast Cancer Specialists, EUSOMA) відзначило, що лікування РМЗ у молодих жінок є однією з найважливіших проблем, яка потребує консенсусного вирішення. Останні рекомендації щодо діагностики та лікування РМЗ у молодих пацієнток були розроблені групою експертів ESO-ESMO у 2020 р. У них зазначалося, що РМЗ у цих осіб діагностують на більш пізніх стадіях, при цьому частка Her2/neu позитивного та потрійного негативного РМЗ у них вища (S. Palush-Shimon et al., 2020). У 5-му консенсусі ESO-ESMO стверджується, що стратегія лікування раннього та поширеного РМЗ має ґрунтуватися на тих критеріях, що і у хворих старшого віку, з урахуванням гормонального профілю пухлини, вираженості експресії Her2/neu, стадії захворювання, індексу проліферації пухлини, супутніх захворювань і бажання пацієнтки. У консенсусі також було зауважено, що молодий вік не є причиною призначення більш агресивного лікування (S. Palush-Shimon et al., 2017). У сучасних європейських (ESMO) та американських (Національної онкологічної мережі США, NCCN) рекомендаціях зазначено, що при лікуванні поширеного гормон-рецепторпозитивного РМЗ у жінок у пременопаузі варто віддавати перевагу застосуванню ЕТ, навіть за наявності вісцеральних метастазів. Хіміотерапію необхідно призначати як резерв у разі швидкого прогресування захворювання чи підтвердженій резистентності до ЕТ (F. Cardoso et al., 2018).

Згідно з останніми настановами NCCN (NCCN Guidelines Version 3.2022) щодо лікування поширеного РМЗ у жінок у період пременопаузи, незалежно від прийому попередньої ЕТ за відсутності вісцерального кризу рекомендоване призначення оваріальної абляції чи ОС у поєднанні з системною терапією. Складність лікування цієї групи пацієнток полягає у тому, що у більшості клінічних

досліджень гормон-рецепторпозитивного поширеного РМЗ не включали хворих у період пременопаузи. Незважаючи на це, експерти 5-го консенсусу ESO-ESMO рекомендують молодим пацієнткам з поширеним гормон-рецепторпозитивним РМЗ проводити адекватну ОС чи абляцію з подальшим призначенням ЕТ у поєднанні з таргетною терапією чи без неї (F. Cardoso et al., 2018).

Як ад'ювантне лікування гормон-рецепторпозитивного РМЗ у період пременопаузи можна призначати монотерапію тамоксифеном, застосування якого дозволило знизити смертність від РМЗ на третину протягом перших 15 років, чи рекомендувати ОС (N.E. Davidson et al., 2005). У дослідженні Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1996) було показано, що рутинне додавання оваріальної абляції до системної поліхіміотерапії, тамоксифену чи їх поєднання не рекомендовано. Оваріальну абляцію не варто призначати як альтернативу системній терапії, крім випадків, коли пацієнтка не може її отримувати через непереносимість препаратів чи бажає отримувати альтернативні варіанти системної терапії. Результати цього дослідження стали поштовхом до подальшого вивчення значення ОС у лікуванні жінок із РМЗ.

У дослідженні SOFT взяли участь пацієнтки з гормон-рецепторпозитивним РМЗ, котрі отримували стандартну терапію з приводу раннього РМЗ з подальшим їх розподілом у групи тамоксифену чи тамоксифену + ОС, чи екземестану + ОС протягом 5 років. Як ОС використовували трипторелін (препарат Диферелін), який вводили 1 раз на 28 днів. При субгруповому аналізі було показано, що найбільшу користь від застосування ОС мали пацієнтки, які отримували ад'ювантну хіміотерапію, та хворі молодші 35 років. Серед пацієнток, які не отримували хіміотерапію, виживаність у трьох групах дослідження не відрізнялася. Однак при її використанні найвища загальна виживаність (ЗВ) відмічалася у групі тамоксифену та триптореліну (P.A. Francis et al., 2018).

При первинному аналізі рандомізованих клінічних досліджень III фази SOFT та TEXT, що проходили з 2003 по 2011 р. за участю жінок у пременопаузі з раннім гормон-рецепторпозитивним РМЗ, не відмічалася значної різниці щодо безрецидивної виживаності (БРВ) у групах хворих, яким проводилася ОС (M. Reagan et al., 2013-2017). У 2018 р. у рамках форуму ASCO було представлено об'єднані результати аналізу досліджень TEXT і SOFT, а саме: ступінь різниці між вивченими режимами гормонотерапії значною мірою залежав від початкового ризику розвитку рецидиву, у зв'язку з чим учасниць було розподілено у групи низького, проміжного та високого ризику. При стратифікації пацієнток у групи початкового ризику рецидиву враховували вік, кількість уражених регіонарних лімфатичних вузлів, розмір первинної пухлини, експресію рецепторів естрогену та дані про те, чи отримували пацієнтки ад'ювантну хіміотерапію. При аналізі груп ризику було показано, що у хворих групи високого ризику прийом екземестану у комбінації з ОС порівняно з застосуванням тамоксифену у поєднанні з ОС чи монотерапією тамоксифеном сприяло збільшенню 8-річної виживаності без віддалених

метастазів на 10-15%. У пацієнток групи проміжного ризику, більшість із яких отримували ад'ювантну хіміотерапію, різниця склала 4-5%, а у хворих із низьким ризиком рецидиву потенційний ефект додавання ОС порівняно з монотерапією тамоксифеном був мінімальним, оскільки у цій групі 8-річна виживаність без віддалених рецидивів перевищила 97% (S.E. Vogel et al., 2018).

У наступному рандомізованому дослідженні III фази ASTRRA вивчали роль поєднання ОС та тамоксифену у молодих жінок з гормон-рецепторпозитивним РМЗ, у яких після ад'ювантної хіміотерапії відмічалася відновлення менструального циклу. Тамоксифен призначали протягом 5 років, а в експериментальній групі упродовж перших 2 років терапії додавали ОС. Було встановлено, що 5-річна БРВ склала 91,1% в групі тамоксифен + ОС та 87,5% у групі монотерапії тамоксифеном (відносний ризик – ВР – 0,686; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,483-0,972; p=0,029), а 5-річна ЗВ – 99,4 та 97,8% відповідно (ВР 0,310; 95% ДІ 0,102-0,941; p=0,029). Тобто застосування тамоксифену у поєднанні з ОС у групі жінок, які зберегли пременопаузальний статус, після ад'ювантної хіміотерапії збільшує 5-річну БРВ та ЗВ (H.A. Kim et al., 2020).

В австралійському дослідженні ABCSG 12 за участю 1803 пацієнток у пременопаузі з гормон-рецепторпозитивним РМЗ було показано відсутність відмінностей щодо БРВ у разі прийому анастрозолу чи тамоксифену на тлі попереднього хірургічного втручання у поєднанні з променевою терапією чи без неї та ОС (гозерезелін). Додавання золедронові кислоти покращувало БРВ пацієнток у пременопаузі, які отримували тамоксифен чи анастрозол на фоні ОС. При цьому застосування гозерезеліну з метою ОС істотно не вплинуло на виживаність пацієнток (M. Gnant et al., 2009-2015). Різниця результатів, отриманих у дослідженнях ABCSG 12, TEXT та SOFT пояснюється використанням різних інгібіторів ароматази (ІА), агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) з метою ОС, різною тривалістю ЕТ, відмінностями у когортах пацієнтів, наявності й послідовності хіміотерапії та розмірі вибірки.

У нещодавньому дослідженні НОВОЕ 1065 пацієнток у пременопаузі з РМЗ було розподілено у 3 групи: у першій хворі отримували тамоксифен і трипторелін, у другій – летрозол і трипторелін, а у третій – золедронову кислоту, летрозол і трипторелін. Було показано, що БРВ при медіані спостереження 5,3 року була вищою у групі золедронові кислоти, летрозолу та триптореліну порівняно з групою тамоксифену та триптореліну. У дослідженні встановлено, що у пацієнток у пременопаузі з раннім РМЗ, яким проводили ОС триптореліном, отримання золедронові кислоти у поєднанні з летрозолом значно покращувало БРВ при вищій токсичності порівняно з застосуванням тамоксифену (F. Pegone et al., 2019).

При використанні ОС та ІА потрібно бути обережним, що було продемонстровано у дослідженні SOFT. У 116 учасниць цього клінічного дослідження вимірювали рівень репродуктивних гормонів високочутливим і специфічним методом (цільовим вважали той рівень естрадіолу, який спостерігається у жінок у постменопаузі). Хоча було виявлено істотне

зниження рівня гормонів, у 17-25% пацієнток рівень естрадіолу був вищим за 2,72 пг/мл у кожному зі зразків протягом 12 місяців дослідження. Це свідчить про недостатність ОС, на фоні якої застосування ІА може викликати підвищення рівня естрогенів. Тому варто проводити рутинний моніторинг адекватності досягнення менопаузального статусу (M. Bellet et al., 2016).

Згідно з настановами ASCO (2018), жінкам з гормон-рецепторпозитивним РМЗ II-III стадії, яким зазвичай рекомендують ад'ювантну поліхіміотерапію, слід до ЕТ додавати ОС. Пацієнткам із гормон-рецепторпозитивним РМЗ I-II стадії з високим ризиком рецидиву, яким переважно рекомендують ад'ювантну поліхіміотерапію, також може бути запропонована ОС у поєднанні з ЕТ. Жінкам з РМЗ I стадії, яким не потрібне проведення ад'ювантної поліхіміотерапії, слід призначати ЕТ без ОС. Пацієнткам із розміром пухлини  $\leq 1$  см (T1a, T1b) без уражень лімфатичних вузлів варто призначати ЕТ без ОС. Стандартна тривалість ОС, за даними клінічних досліджень, має становити 5 років. У разі призначення ОС слід оцінювати користь і ризик обраного варіанта лікування.

Експерти консенсусу ESO-ESMO щодо лікування РМЗ у молодих жінок зазначали про необхідність використання агоністів ГнРГ 1 раз на місяць для оптимізації ОС та про потребу у контролі рівня естрадіолу при підозрі на недостатність ОС, особливо у разі виникнення проривних маткових кровотеч. Введення агоністів ГнРГ 1 раз на 3 місяці слід призначати індивідуально з контролем якості ОС у тих випадках, коли щомісячне застосування її у пацієнтки неможливе. При розгляді необхідності продовження ЕТ після 5 років її ад'ювантного застосування варто враховувати прогностичні фактори розвитку рецидиву, до яких належать стадія захворювання, статус лімфатичних вузлів, розмір пухлини, ступінь диференціювання пухлини й ідентифікація геномних сигнатур (S. Palush-Simon et al., 2020).

Результати рандомізованого дослідження III фази TAILORx, у якому взяли участь пацієнтки з гормон-рецепторпозитивним Her2-негативним РМЗ без метастазів у лімфатичних вузлах і проміжним прогнозом за даними аналізу 21 гена (тест OncoTypeDx) свідчать про те, що протягом 9 років спостереження ефективність ЕТ порівняно з комбінованим призначенням ад'ювантної хіміотерапії та гормонотерапії щодо ВБП, локорегіонарного рецидивування та віддалених метастазів не відрізнялася. У цьому дослідженні було виділено когорту хворих молодших 50 років із ризиком рецидиву 16-25 балів за даними OncoTypeDx (p=0,004), яким не потрібно проводити профілактичну хіміотерапію (J.A. Sparano et al., 2018).

У консенсусі ESO-ESMO, присвяченому лікуванню РМЗ у молодих жінок, було показано, що послідовне чи одночасне застосування ОС з хіміотерапією не впливало на результати дослідження. Однак дані M.M. Regan та співавт. (2017), M. Lambertini та співавт. (2018) свідчать, що первинна оваріальна недостатність, пов'язана з дією хіміотерапії, виникала рідше при одночасному застосуванні останньої з ОС. При цьому частота вагітностей у цій групі склала 10,3% порівняно з 5,5% у групі тільки хіміотерапії. Отже, застосування ОС на фоні хіміотерапії є фактором збереження фертильності у молодих жінок із РМЗ.

Таким чином, ОС в ад'ювантному режимі у молодих пацієнток з РМЗ рекомендовано проводити шляхом застосування хірургічної абляції (у носіїв *BRCA*-мутації) чи медикаментозним шляхом (агоністи ГнРГ – трипторелін) протягом 2-5 років у випадках, коли ад'ювантна хіміотерапія не буде проводитися та за наявності факторів високого ризику розвитку рецидиву.

\*\*\*

Наприкінці 2022 р. відбулася 9-та сесія UkraineOncoGlobal-2022, присвячена найактуальнішим проблемам сучасної онкогінекології. У рамках заходу О.С. Зотов розповів про нові тенденції у лікуванні гормонопозитивного РМЗ, фокусуючи увагу учасників на найбільш визначних дослідженнях 2022 р.

– У рамках масштабних заходів 2022 р. – конгресу ESMO та симпозиуму, присвяченого РМЗ, що відбувся у м. Сан-Антоніо (San Antonio Breast Cancer Symposium, SABCS), активно обговорювали питання наявності варіантів вибору ад'ювантної ЕТ та ефективності її поєднання з інгібіторами контрольних точок при гормон-рецепторпозитивному РМЗ. Провідні фахівці також широко висвітлювали теми якості життя пацієнток, які отримують ад'ювантну ЕТ, та застосування нових засобів як варіантів їх подальшого лікування після прогресування на тлі стандартної ЕТ, а також значення ЕТ у лікуванні вісцерального кризу.

У рамках конгресу ESMO-2022 було представлено результати рандомізованого дослідження III фази DATA, яке включало пацієнток у постменопаузі з гормон-рецепторпозитивним РМЗ. Його метою було встановити ефективність подовженого лікування ІА (протягом 6 років) після 2-3 років терапії тамоксифеном. Результати дослідження не виявили статистично значущої відмінності щодо збільшення 10-річної БРВ у пацієнток, що використовували ІА протягом 6 років, порівняно з учасницями, які приймали ІА протягом 3 років. Проте було виділено підгрупу пацієнток з поширеними стадіями (наприклад, pN2), в якій застосування ІА протягом 6 років було ефективним, оскільки різниця щодо 10-річної БРВ між групами склала 13,6% (V.C.G. Tjan-Heijnen et al., 2022).

I. Kang та співавт. (2022) презентували у Сан-Антоніо результати дослідження щодо впливу хіміотерапії на когнітивну функцію жінок з РМЗ. Було встановлено, що найбільш виражене погіршення когнітивної функції відмічалось через 12 місяців від початку терапії з поступовим її відновленням через 36 місяців, але не до початкового рівня. При цьому більш виражене зниження когнітивних функцій спостерігалось у жінок у пременопаузі.

M. Chsvez-MacGregor та співавт. (2022) представили дані про те, що додавання еверолімусу (10 мг на добу протягом року) до ад'ювантної ЕТ у пацієнток групи високого ризику з Her2-негативним гормон-рецепторпозитивним РМЗ не супроводжувалося статистично значущим покращенням виживаності без інвазивної хвороби та ЗВ. Однак при підгруповому аналізі відмічалось покращення виживаності без інвазивної хвороби пацієнток у пременопаузі ( $p=0,02$ ).

Ефективність додавання до ЕТ абемациклібу вивчали у 4-річному дослідженні MonarchE за участю пацієнток у пре- та постменопаузі із гормон-рецепторпозитивним Her2-негативним РМЗ та ураженням лімфатичних вузлів. При медіані спостереження 42 місяці виживаність без інвазивної хвороби склала 85,8% у групі абемациклібу + ЕТ та 79,4% у групі тільки ЕТ (BR 0,664;  $p<0,0001$ ), а БРВ без віддалених метастазів становила 88,4 та 82,5% в обох групах відповідно (BR 0,659;  $p<0,0001$ ). Остаточні дані щодо ЗВ ще не отримані, проте в учасниць, які приймали тільки ЕТ, прогресування захворювання виникало у 2 рази частіше, ніж у групі абемациклібу.

У дослідженні III фази EMERALD за участю пацієнток у постменопаузі із гормон-рецепторпозитивним Her2-негативним метастатичним РМЗ, які попередньо отримували ЕТ без хіміотерапії, було показано, що чим довше хворі приймали інгібітори CDK4/6, тим вищою була у них БРВ, особливо у пацієнток із мутацією *ESR1* (A. Barda et al., 2022).

Перевагу щодо БРВ у групі фулвестранту у поєднанні з палбоциклібом та авелумабом порівняно з лише фулвестрантом чи фулвестрантом із палбоциклібом було показано у дослідженні II фази PACE у пацієнток із гормон-рецепторпозитивним Her2-негативним метастатичним РМЗ із прогресуванням захворювання на тлі попередньої лінії терапії ІА у поєднанні з CDK-інгібіторами. Дані дослідження FACE демонструють, що застосування палбоциклібу після його використання у попередній лінії терапії не супроводжувалося зростанням БРВ (E.L. Mayer et al., 2022). Збільшення медіани БРВ у групі рибоциклібу у поєднанні з ОС та ІА, яка склала 24 місяці, порівняно з використанням поліміотерапії, при якому цей показник становив 12,3 місяця (BR 0,54;  $p=0,0007$ ), було показано у дослідженні RIGHT Choice. У ньому взяли участь пацієнтки у пре- та перименопаузі з Her2-негативним метастатичним гормон-рецепторпозитивним РМЗ без попередньої

терапії розповсюдженого РМЗ, з наявністю симптомних метастазів і вісцеральних кризів (у 54,5% пацієнток). Тобто у хворих у пременопаузі з симптоматичною метастатичною хворобою, зокрема і з вісцеральним кризом, триплет агоніст ГнРГ + ІА + рибоцикліб не менш ефективний, ніж поліміотерапія (Y.-S. Lu et al., 2022).

На симпозиумі у Сан-Антоніо у 2022 р. були висвітлені дані проспективного одногрупового дослідження POSITIVE. У ньому вивчали безпеку щодо рецидиву РМЗ при тимчасовому перериванні ЕТ до 2 років з метою завагітніти, яку попередньо отримували протягом 18-30 місяців. Тимчасове переривання ЕТ з метою вагітності не впливало на короткотермінові результати лікування. При цьому 74% жінок мали принаймні 1 вагітність, а вроджені дефекти були рідкісними (у 2% випадків). Планується подальше спостереження до 2029 р. для моніторингу відновлення ЕТ та результатів перебігу захворювання у цих пацієнток. Ці дані

свідчать про необхідність включення пацієнткою орієнтованої репродуктивної схеми у лікування та подальше спостереження молодих жінок із РМЗ (A.H. Partridge et al., 2021).

**Отже, новітні дані, які обговорювалися у рамках масштабних онкологічних заходів у 2022 р., свідчать про невідповідність дослідження ефективності нових засобів ЕТ у рамках клінічних досліджень, що згодом дозволить відкрити нові можливості лікування пацієнток із гормон-рецепторпозитивним РМЗ. Таким чином, ОС відіграє важливу роль у лікуванні гормон-рецепторпозитивного РМЗ у молодих пацієнток, оскільки її застосування в ад'ювантному режимі дозволяє зберегти фертильність та є ефективним за неможливості використання ад'ювантної хіміотерапії та наявності факторів високого ризику розвитку рецидиву.**

Підготувала Ірина Пікалюк

3



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 паноат, 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 жовтуватого масою. **Загальні характеристики відновленої суспензії:** гомогенна суспензія. Розчинник: безбарвний, прозорий розчин. **Фармакотерапевтична група.** Аналози гонадотропін-рилізінг-гормону. Код АТХ L02A E04. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Трипторелін – синтетичний декапептид, аналогічний натуральному гонадотропін-рилізінг-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 «Фармакокінетика»). 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 «Фармакокінетика»). 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 абіратероном 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 прилипи та зниження лібідю. За винятком імуноталергічних 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 °C 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. **Категорія відпуску.** За рецептом. Виробник: ІПСЕН ФАРМА БІОТЕК/ІПСЕН PHARMA БІОТЕК. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Парк д'актівіте дю Плато де Сін, департаментська дорога № 402, 83870 Сін, 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 Сервісіс, вул. Дегтярівська, 27-Т, Київ, Україна, 04119; телефон/факс: +38(044) 502-65-29; www.ipсен.ua.

IPSEN  
Innovation for patient care