

## **Diphereline 3,75mg**

**Liofilizat si solvent pentru suspensie injectabila i.m. cu eliberare prelungita, 3,75 mg**

### **COMPOZITIE**

Un flacon cu liofilizat contine triptorelin 3,75 mg sub forma de acetat de triptorelin 4,20 mg si excipienti: liofilizat - polimer D,L lactida coglicolida, manitol, carmeloza sodica, polisorbitat 80; solvent - manitol, apa pentru preparate injectabile

**GRUPA FARMACOTERAPEUTICA:** hormoni si substante inrudite, analogi de gonadotrofin-reline.

### **INDICATII TERAPEUTICE**

#### **CANCERUL PROSTATEI**

Tratamentul cancerului prostatei local avansat sau metastazat.

Un efect favorabil al medicamentului este mai evident si mai frecvent la pacientii care nu au primit nici un alt tratament hormonal in prealabil.

Pubertate precoce (inainte de 8 ani la fete si inainte de 10 ani la baieti) .

#### **Endometrioza cu localizare genituala si extragenituala (de la stadiul I la stadiul IV).**

Durata tratamentului este limitata la 6 luni. Nu este recomandat a se incepe un al doilea tratament cu triptorelin sau cu alti analogi GNRH.

#### **Tratamentul preoperator al fibromului uterin**

-cand este asociat cu anemia (hemoglobina sub 8g/dl);

-cand este necesara o reducere a marimii fibromului pentru a facilita sau modifica tehnica chirurgicala: chirurgie endoscopica, chirurgie transvaginala.

Durata tratamentului se reduce la 3 luni

#### **Infertilitate la femei**

Tratament complementar in asociere cu gonadotropine (hMG, FSH, hCG) in cursul inducerii ovulatiei in vederea fertilizarii in vitro urmata de transfer embrionar (FIVETE).

### **CONTRAINDICATII**

Sarcina - inainte de inceperea tratamentului trebuie confirmata absenta

### **PRECAUTII**

#### **Cancerul prostatei**

Este recomandat sa se faca controale la intervale regulate ale concentratiilor testosteronului, care trebuie sa fie mai mic de 1 ng/ml. Raspunsul la tratament trebuie evaluat la nivel osos, prin scintigrafie si/sau CT. Raspunsul va fi evaluat si la nivelul prostatei (ca o completare la examenul clinic si tuseu rectal) prin ultrasonografie si/sau CT.

#### **Endometrioza si fibrom uterin:**

Administrarea regulata, la fiecare 4 saptamani, a unui flacon cu liofilizat pentru suspensie injectabila cu eliberarea prelungita Diphereline 3,75 mg determina o amenoree hipogonadotrofica constanta. Aparitia unei metroragii adaugate, in afara primei luni de tratament, este anormala si necesita masurarea nivelului estradiolului plasmatic. Aceste nivele trebuie sa fie mai mici de 50 pg/ml; trebuie avute in vedere posibile asocieri de leziuni organice.

Functia ovariana se reia dupa tratament si ovulatia apare in medie la 58 zile dupa ultima injectie. Prima menstra apare in medie dupa 70 zile de la ultima injectie, de aceea sunt necesare masuri anticonceptionale Infertilitatea la femei.

Inducerea ovulatiei trebuie supravegheata riguros prin control biologic strict si regulat: testul rapid de detectare a estrogenilor in plasma si ecografic In cazul unui raspuns ovarian excesiv, se recomanda a se intrerupe stimularea ciclului, oprind administrarea gonadotropinelor.

## **INTERACTIUNI**

Nu se recomanda asocierea cu medicamente care cresc concentratia plasmatica a prolactinei, pentru ca acestea reduc numarul de receptori GNRH din hipofiza.

## **ATENTIONARI SPECIALE**

### **CANCERUL PROSTATEI**

Initierea tratamentului:

Au fost raportate cazuri izolate de inrautatare tranzitorie a simptomelor clinice (in special dureri osoase) la inceputul tratamentului. Astfel se justifica o supraveghere medicala deosebit de atenta in timpul primelor saptamani de tratament in special la pacientii care prezinta obstructii ale tractului urinar si la pacientii cu metastaze vertebrale. Din aceleasi motive, inceperea tratamentului la pacientii care prezinta simptome premonitorii de compresie medulara va fi facut cu foarte mare atentie.

### **INFERTILITATEA LA FEMEI**

#### **Atentionari:**

Stimularea dezvoltarii foliculare indusa de administrarea de triptorelin in asociere cu gonadotropina poate fi importanta la unele paciente predispuse si, in special, in cazul bolii ovariene polichistice. Raspunsul ovarian la asocierea triptorelin-gonadotropina poate diferi la anumite doze de la o pacienta la alta si, in anumite cazuri, de la un ciclu la altul la aceeasi pacienta.

### **Sarcina si alaptarea**

#### **Sarcina**

In prezent, analogii GNRH sunt utilizati in combinatie cu gonadotropinele pentru a induce ovulatia, in cadrul tratamentului infertilitatii.

Totusi, experienta a aratat ca, dupa inducerea ovulatiei in timpul ciclului precedent, unele femei au ramas insarcinate fara sa-si dea seama si astfel au continuat cu stimularea ovulatiei.

Cunostintele actuale legate de efectele acestei clase de produse in timpul sarcinii sunt:

Studiile la animale nu au revelat nici o actiune teratogena. De aceea, nu sunt de asteptat efecte teratogene la om. Pana in prezent, substantele care determina malformatii la om sunt teratogene la animale in timpul studiilor corect conduse la 2 specii.

In practica clinica, analogii GNRH au fost utilizati intr-un numar mic de cazuri de expunere in timpul sarcinii; nu au fost observate efecte malformative sau fetotoxice. Totusi, sunt necesare alte studii pentru a confirma consecintele expunerii in timpul sarcinii.

#### **Alaptare**

Nu se cunoaste daca medicamentul este excretat in laptele matern.

### **Capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje**

Produsul nu influenteaza capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Doze si mod de administrare**

#### **CANCERUL PROSTATEI**

Pot fi folosite 2 scheme terapeutice:

- doza recomandata zilnica este de 0,1 mg triptorelin (un flacon cu liofilizat pentru suspensie injectabila Diphereline 0,1 mg, forma cu eliberare imediata, subcutanat), timp de 7 zile, urmata de 3,75 mg triptorelin (un flacon cu liofilizat pentru suspensie injectabila i.m. cu eliberare prelungita Diphereline 3,75 mg intramuscular) in ziua a 8-a, care apoi se repeta la fiecare 4 saptamani.

- doza recomandata este de 3,75 mg triptorelin (un flacon cu liofilizat pentru suspensie injectabila i.m. cu eliberare prelungita Diphereline 3,75 mg intramuscular), care se repeta la fiecare 4 saptamani.

### **PUBERTATE PRECOCE**

#### **Copii cu greutate peste 20 kg:**

- doza recomandata este de 3,75 mg triptorelin (un flacon cu liofilizat pentru suspensie injectabila i.m. cu eliberare

prelungita Diphereline 3,75 mg intramuscular) la fiecare 4 saptamani.

#### **Copii cu greutate sub 20 kg:**

- doza recomandata este de 1,875 mg triptorelin (1/2 flacon cu liofilizat pentru suspensie injectabila i.m. cu eliberare prelungita Diphereline 3,75 mg intramuscular) - se administreaza intramuscular jumatate din solutia reconstituita la fiecare 28 zile.

#### **ENDOMETRIOZA**

- doza recomandata este de 3,75 mg triptorelin (un flacon cu liofilizat pentru suspensie injectabila i.m. cu eliberare prelungita Diphereline 3,75 mg intramuscular) la fiecare 4 saptamani, numai dupa o atenta pregatire a injectiei, fara nici o pierdere de lichid (efectuat strict conform modului de administrare). Tratamentul trebuie sa inceapa in primele 5 zile ale ciclului. Durata tratamentului: aceasta depinde de gravitatea initiala a endometri-ozei si de evolutia sub tratament a manifestarilor sale clinice (functionale si anatomice). in mod normal, endometrioza ar trebui tratata timp de cel putin 4 luni si cel mult 6 luni. Nu este indicat sa se inceapa un al doilea tratament cu triptorelin sau cu alti analogi GNRH .

#### **Fibrom uterin (preoperator)**

- doza recomandata este de 3,75 mg triptorelin (un flacon cu liofilizat pentru suspensie injectabila i.m. cu eliberare prelungita Diphereline 3,75 mg intramuscular) la fiecare 4 saptamani. Tratamentul trebuie inceput in primele 5 zile ale ciclului menstrual.

Durata tratamentului nu trebuie sa depaseasca 3 luni.

Trebuie luata in considerare orice pierdere de suspensie mai mare decat cea prevazuta a se pierde prin injectare.

#### **INFERTILITATEA LA FEMEI**

- doza recomandata este de 3,75 mg triptorelin (un flacon cu liofilizat pentru suspensie injectabila i.m. cu eliberare prelungita Diphereline 3,75 mg intramuscular) administrata incepand din a 2-a zi a ciclului. Asocierea cu gonadotropine trebuie facuta dupa desensibilizarea glandei hipofize (nivelul plasmatic de estrogeni mai mic de 50 pg/ml), de obicei in jur de 15 zile administrarea produsului.

Orice injectie incompleta din cauza pierderii unei cantitati de suspensie mai mare fata de cantitatea ramasa normal in recipient dupa injectie, trebuie luata in considerare.

**NB: Este esential ca forma cu eliberare prelungita sa fie injectata in concordanta riguroasa cu urmatoarele indicatii:**

- Suspensia trebuie reconstituita cu solvent imediat inainte de administrare agitand usor flaconul pentru a obtine un amestec omogen;
- Se extrage solventul cu ajutorul acului roz;
- Se transfera in flacon;
- Se agita usor;
- Se extrage solutia obtinuta fara a rasturna flaconul;
- Se schimba acul cu cel verde si se injecteaza imediat intramuscular.

#### **REACTII ADVERSE**

##### **La barbat**

##### **La inceputul tratamentului**

Simptome urinare, dureri osoase de origine metastatica, senzatie de slabiciune sau paretezii la nivelul picioarelor ca urmare a compresiei medulare date de metastaze pot fi exacerbate cand testosteronul plasmatic este crescut tranzitor la inceputul tratamentului. Astfel de manifestari sunt de obicei tranzitorii, disparand in 1-2 saptamani.

##### **In timpul tratamentului**

Cele mai frecvent raportate reactii adverse (inrosirea fetei cu senzatie de caldura, scaderea libidoului, impotenta sexuala) sunt legate de scaderea concentratiilor plasmaticice de testosteron ca urmare a actiunii farmacologice a substantei active si sunt similare cu cele observate la alti analogi de GNRH.

##### **La femei**

##### **La inceputul tratamentului**

Simptomele endometriozei (dureri pelvine, dismenoree) pot fi exacerbate in timpul cresterii tranzitorii, initiale, a nivelelor plasmatiche de estradiol si dispar dupa 1- 2 saptamani.

Metroragia poate apare in timpul primei luni de tratament.

Cand este folosit pentru tratarea infertilitatii, asocierea cu gonadotropinele pot determina hiperstimulare ovariana. Pot fi observate hipertrofie ovariana, durere pelvina si/sau ovariana.

La pacientele cu fibrom uterin, in cazul cresterii volumului uterin, trebuie luata in considerare posibilitatea aparitiei leiomiosarcomului.

### **In timpul tratamentului**

Reactiile adverse mai frecvent raportate, ca inrosirea fetei cu senzatie de caldura sau mucoasa vaginala uscata, scadere a libidoului, dispareunie, reflecta eficacitatea blocarii axului hipofizo-ovarian.

Au fost raportate rare cazuri de cefalee, artralgie si mialgie.

### **La femei si barbat**

Au fost raportate reactii alergice ca urticarie, rash, prurit si foarte rar edem Quincke.

Au fost raportate cateva cazuri de greata, varsaturi, crestere in greutate, hipertensiune arteriala, tulburari de personalitate, tulburari de vedere, durere la locul injectarii si febra.

Utilizarea prelungita a analogilor de GNRH determina scadere a densitatii osoase, un factor posibil de risc pentru osteoporoza.

### **La copil**

Aparitia unor mici hemoragii genitale, ca urmare a stimulării ovariene, dupa prima administrare la fetite justifica un tratament cu medroxiprogesteron acetat (40 mg/zi) sau ciproteron acetat (100 mg/zi) in timpul primei saptamani de tratament.

Similar adultilor, au fost raportate reactii alergice ca urticaria, eruptie cutanata tranzitorie, prurit si ocazional edem Quincke.

Au fost raportate cateva cazuri de greata, varsaturi, crestere in greutate, hipertensiune arteriala, tulburari de dispozitie, tulburari de vedere, durere la locul injectarii si febra.

### **SUPRADOZAJ**

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj la om. Datele din studiile la animale nu au demonstrat alte efecte decat cele asupra hormonilor sexuali si aparatului reproducator. in cazul supradozajului este necesar tratament simptomatic.

### **PASTRARE**

A nu se utiliza dupa data de expirare inscrisa pe ambalaj. Nu necesita conditii speciale de pastrare. A nu se lasa la indemana si vederea copiilor.

### **AMBALAJ**

- cutie cu un flacon din sticla bruna, inchis cu dop din cauciuc, capsula din aluminiu si capac detasabil din polipropilena, care contine liofilizat pentru solutie injectabila;
- o fiola din sticla incolora care contine 2 ml solvent pentru uz parenteral;
- seringă din polipropilena, 3 ml in ambalaj protector;
- 2 ace sterile in ambalaj protector.

### **Producator**

IPSEN PHARMA BIOTECH, Parc d'Activites du Plateau de Signes Chemin Departemental n° 402  
83870 Signes Franta

### **Detinatorul autorizatiei de punere pe piata**

Beaufour Ipsen Pharma 24, rue Erlanger 75016 Paris, Franta

### **Data ultimei verificari a prospectului**

August 2007