

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE- INFORMACE PRO UŽIVATELE

### DIPHERELINE S.R. 3 mg (triptorelinum)

#### Prášek pro přípravu injekční suspenze s rozpouštědlem.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat. Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.

Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.

Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Diphereline S.R. 3 mg a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Diphereline S.R. 3 mg používat
3. Jak se Diphereline S.R. 3 mg používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Diphereline S.R. 3 mg uchovávat
6. Další informace

### 1. CO JE DIPHERELINE S.R. 3 MG A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Triptorelin je syntetický decapeptidový analog přirozeného gonadotropin-releasing hormonu (GnRH). Studie prováděné u lidí a u zvířat ukázaly, že po počáteční stimulaci potlačuje prolongované podání triptorelinu sekreci gonadotropinů s následným potlačením testikulárních a ovariálních funkcí. Triptorelin má také přímý účinek na gonády snížením citlivosti periferních receptorů na GnRH.

#### Rakovina prostaty:

Podání triptorelinu může zpočátku zvýšit krevní hladiny luteinizačního a folikulostimulačního hormonu (LH a FSH) a může následně zvýšit iniciální hladiny testosteronu (tzv. flare-up). Dlouhodobá léčba snižuje hladiny LH a FSH na koncentrace, které mají za následek úroveň steroidní kastrace do 2-3 týdnů a dále po celou dobu podávání přípravku.

Průvodní a přechodné zvýšení kyselé fosfatázy se pozoruje na začátku léčby.

Léčba může zlepšit klinické příznaky rakoviny prostaty.

#### Předčasná puberta:

Potlačení nadměrné hypofyzární gonadotropní aktivity u obou pohlaví vede k potlačení peaku LH po LHRH stimulačním testu a následně ke snížení sekrece estradiolu nebo testosteronu a ke zlepšení poměru výškový věk/kostní věk a finální výšky.

### Endometriosis:

Prolongovaná léčba triptorelinem potlačí sekreci estradiolu a tak umožní uklidnění ektopické tkáně endometria.

### Uterinní fibromyomy

Provedené studie ukázaly pravidelnou a značnou redukci velikosti děložních fibromyomů. Tato redukce je nejzřetelnější během třetího měsíce léčby.

Po prvním měsíci léčby triptorelin rychle indukuje amenorrheu u většiny pacientek a zbavuje příznaků obvykle spojených s uterinními fibromyomy. Také řeší anemii plynoucí z menorrhagie a/nebo metrorrhagie.

### Ženská infertilita:

Prolongovaná léčba triptorelinem potlačuje sekreci gonadotropinů (FSH a LH). Léčba tak zajišťuje potlačení peaku endogenního LH umožňující zvýšenou kvalitu folikulogeneze a obnovení folikulárních funkcí.

### **Diphereline S.R. 3 mg se používá při léčbě těchto onemocnění:**

- Rakovina prostaty:  
Léčba místně pokročilé nebo metastatické rakoviny prostaty.  
Příznivý účinek léčby je výraznější a častější jestliže pacient dosud neužíval žádnou jinou hormonální léčbu.
- Předčasná puberta:  
(před 8 lety věku u dívek a 10 lety u chlapců)
- Genitální a extragenitální endometrióza (stádium I až IV)  
Léčba by neměla být podávána déle než 6 měsíců (viz oddíl „Možné nežádoucí účinky“).  
Nedoporučuje se začínat druhou léčebnou kúru s triptorelinem nebo jinými analogy GnRH
- Fibromyomy dělohy:  
Léčba uterinních fibromyomů buď před operací nebo když je operace za daných okolností nevhodná.
- Ženská infertilita:  
Doplňková léčba v kombinaci s gonadotropiny (hMG, FSH, hCG) k indukci ovulace a za účelem *in vitro* fertilizace a embryonálního transferu (IVFET)

## **2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE DIPHERELINE S.R. 3 MG POUŽÍVAT**

### **Nepoužívejte Diphereline S.R. 3 mg**

- při přecitlivělosti na gonadotropin releasing hormon, jeho analoga nebo na kteroukoli další složku léčivého přípravku (viz oddíl „Možné nežádoucí účinky“)

### **Zvláštní opatření při použití Diphereline S.R. 3 mg je zapotřebí:**

U dospělých může dlouhodobá léčba analogy GnRH vést ke ztrátě kostní hmoty, což zvyšuje riziko osteoporózy.

Úprava antihypertenzní léčby může být potřeba u pacientů s takovou léčbou.

Před předepsáním triptorelinu by mělo být potvrzeno, že pacientka není těhotná.

#### Rakovina prostaty

Triptorelin, tak jako jiná analoga GnRH, nejprve působí přechodné zvýšení hladiny testosteronu v krvi a případným následným vyvoláním příznaků zpravidla spojených s rakovinou prostaty. Ke zrušení tohoto počátečního vzestupu hladiny testosteronu je možné zvážit užití antiandrogenu na začátku léčby.

Pacienti s močovou obstrukcí nebo kompresí míchy nebo pacienti s obzvláštním rizikem jejich rozvoje by měli být pozorně sledováni.

Je užitečné pravidelně kontrolovat krevní hladiny testosteronu, které by neměly přesáhnout 1 ng/ml.

#### Uterinní fibromyomy a endometrióza

Při užití v doporučené dávce působí triptorelin stálou hypogonadotrofickou amenorrhoeu (zástavu menstruace). Jestliže se krvácení objeví po prvním měsíci, měla by se změřit hladina plasmatického estradiolu a pokud je hladina pod 50 pg/ml, mělo by se pátrat po možné organické lézi.

Po vysazení léčby se navrácí funkce vaječnicků a ovulace se objevuje přibližně 2 měsíce po poslední injekci. Očekává se, že asi o 2 týdny později se objeví následné menses. Nehormonální metoda antikoncepce by se měla užívat během léčby včetně 1 měsíce po poslední injekci.

#### Ženská infertilita

Folikulární nábor, vyvolaný užitím analog GnRH a gonadotropinů, může být značně zvýšen u menšiny predisponovaných pacientek, obzvláště v případě polycystického ovariálního syndromu. Ovariální odpověď na kombinaci triptorelin-gonadotropin se může při stejné dávce od pacientky k pacientce lišit a v určitých případech i u stejné pacientky od jednoho cyklu k druhému.

Indukovaná ovulace by se měla monitorovat pod důsledným lékařským dohledem se striktními a pravidelnými biologickými a klinickými kontrolami.

Jako u jiných analog GnRH byly zaznamenány ovariální hyperstimulační syndromy spojené s užitím triptorelinu v kombinaci s gonadotropiny. Pokud je ovariální odpověď nadměrná, doporučuje se přerušit stimulační cyklus přerušáním injekcí gonadotropinu.

#### Předčasná puberta

Počáteční stimulace ovarií může u dívek způsobit menší uterinní krvácení.

### **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**

Prosím, informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Dosud nebyly hlášeny žádné klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky.

### **Těhotenství a kojení**

Porad'te se se svým lékařem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

#### Těhotenství

Studie na zvířatech neodhalily žádné teratogenní účinky. Během postmarketingového sledování a u omezeného počtu těhotných žen vystavených triptorelinu nebyly zaznamenány malformace nebo fetotoxicita přisouditelná přípravku. Avšak jelikož je počet pacientů příliš malý na to, aby se dospělo k závěrům o rizicích fetální malformace nebo fetotoxicity, v případě otěhotnění pacientky léčené triptorelinem by měla být léčba zastavena.

Kojení

Přípravek se nedoporučuje užívat během kojení.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Nebyly zaznamenány žádné účinky na schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

### **3. JAK SE DIPHERELINE S.R. 3 MG POUŽÍVÁ**

Vždy používejte Diphereline S.R. 3 mg přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem. Obvyklá dávka přípravku je

#### Rakovina prostaty:

- jedna intramuskulární injekce Diphereline 3 mg každé 4 týdny

#### Předčasná puberta:

- děti s hmotností více než 20 kg: jedna intramuskulární injekce každých 28 dní.  
- děti s hmotností méně než 20 kg: polovina dávky Diphereline S.R. 3 mg, tedy podat polovinu připravené suspenze i.m. každých 28 dní.

#### Endometrióza:

- Podání pouze intramuskulárně po pečlivé přípravě injekce, bez ztráty tekutiny (řídte se instrukcemi z příbalové informace).

Léčba musí začít v prvních pěti dnech menstruačního cyklu.

- Schéma injekcí: jedna injekce Diphereline S.R. 3 mg každé 4 týdny.  
- Trvání léčby: *záleží* na počáteční závažnosti endometriózy a na změnách (funkčních a anatomických) pozorovaných v klinickém obraze během léčby. V zásadě by léčba měla být podávána alespoň 4 měsíce a nanejvýš 6 měsíců. Nedoporučuje se začínat druhou léčebnou kúru s triptorelinem nebo jiným analogem GnRH.

#### Uterinní fibromyomy:

- Podání pouze intramuskulárně po pečlivé přípravě injekce, bez ztráty tekutiny (řídte se instrukcemi z této příbalové informace).

Léčba musí začít v prvních pěti dnech menstruačního cyklu.

- Schéma injekcí: jedna injekce Diphereline S.R. 3 mg každé 4 týdny.  
- Trvání léčby: léčba se doporučuje na 3 měsíce u pacientek plánovaných k operaci a je omezena na 6 měsíců u pacientek, pro něž je operace nevhodná.

#### Ženská infertilita:

Obvyklý režim odpovídá jedné lahvičce Diphereline S.R. 3 mg podané intramuskulárně druhý den cyklu. S gonadotropiny by se mělo začít po snížení citlivosti hypofýzy (plazmatické estrogény < 50 pg/ml), obecně asi 15 dní po injekci Diphereline S.R. 3 mg.

Při podání formy s prodlouženým uvolňováním se musí přísně dodržet instrukce v příbalové informaci.

Pokud se stane, že pacientovi není aplikován celý obsah injekce, je třeba tuto skutečnost zaznamenat.

## Způsob podání

Diphereline S.R. 3 mg musí být před použitím naředěn.

Prášek se rozpustí ve speciálním rozpouštědle bezprostředně před injekcí protřepáním lahvičky až vznikne homogenní suspenze (viz pokyny s obrázky níže). Výsledná suspenze se nesmí míchat se žádným jiným lékem. Podává se intramuskulárně.

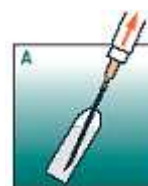
Jakákoli nekompletní injekce, při které dojde ke ztrátě objemu většího, než je obvyklý zbytek v injekční stříkačce, musí být zaznamenána.

### 1 – Příprava pacienta

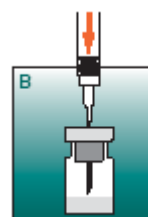
Pacient leží na břiše, s desinfikovanou kůží na hýždí.

### 2 – Příprava injekce

Přítomnost bublinek na povrchu lyofylizátu je normální vzhled přípravku  
Odlomte hrdlo ampulky (bodovou značkou směrem vzhůru)



Nasajte všechno rozpouštědlo do stříkačky jehlou.



Odstraňte zelený kryt z vršku lahvičky.

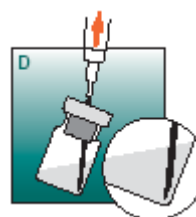
Přemístěte rozpouštědlo do lahvičky s obsahem prášku.

Povytahněte jehlu nad hladinu tekutiny. Nevytahujte jehlu z lahvičky.



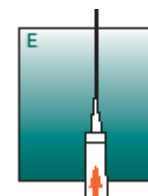
Jemně třepejte lahvičkou, aniž byste ji obraceli, až získáte homogenní směs.

Než nasajete suspenzi, zkontrolujte, zda nejsou přítomny shluky (pokud jsou shluky přítomny, pokračujte s třepáním až do kompletní homogenizace)



Nasajte celou suspenzi aniž byste obraceli lahvičku.

Vyjměte jehlu použitou při ředění. Nasad'te druhou jehlu na špičku stříkačky (pevně našroubujte). K připojení jehly pouze uchopte barevné hrdlo .



Vytlačte vzduch ze stříkačky



### 3 – INJEKCE

Bezprostředně injikujte do gluteálního svalu.

### 4 – PO POUŽITÍ

Odstraňte jehlu do určené nádoby na ostré předměty.

### **Jestliže jste použil více přípravku, než jste měl(a)**

Žádné nežádoucí účinky nebyly hlášeny jako následek předávkování

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek**

Nezvyšujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou či opožděnou dávku

### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek**

Informujte svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

## **4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**

Podobně jako všechny léky, může mít i Diphereline S.R. 3 mg nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři.

#### **Zkušenosti z klinických studií**

Dospělá populace zařazená do klinických studií a léčená triptorelinem 1 měsíc (asi 2100 pacientů) včetně mužů léčených pro rakovinu prostaty, žen léčených pro gynekologická onemocnění (fibromyomy a endometriózu). Dětská populace léčená pro předčasnou pubertu zahrnovala téměř 350 pacientů. Většina nežádoucích účinků hlášených během klinických studií se týkala farmakologických vlastností jako je následek hypogonadotrofického hypogonadismu nebo příležitostně iniciální hypofyzárně-gonadální stimulace.

#### **Terminologie klasifikace nežádoucích účinků léků (frekvence):**

velmi časté ( $\geq 10\%$ ), časté ( $\geq 1\%$ ,  $<10\%$ ), méně časté ( $\geq 0,1\%$ ,  $<1\%$ ), vzácné ( $\geq 0,01\%$ ,  $<0,1\%$ ), velmi vzácné ( $<0,01\%$ ).

#### **- Všeobecná tolerance u dospělých**

Velmi časté: mírné až závažné návaly a pocení, jež obvykle nevyžadují přerušeni léčby

#### **- Všeobecná tolerance u mužů**

Velmi časté na začátku léčby (viz oddíl „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Diphereline S.R. 3 mg používat“): exacerbace močových symptomů. Bolest kostí metastatického původu a příznaky spojené s kompresí míchy z vertebrálních metastáz (bolest zad, slabost, parestézie dolních končetin) když je testosteron iniciálně a přechodně zvýšen na začátku léčby. Tyto příznaky jsou přechodné a obvykle vymizí během jednoho nebo dvou týdnů.

Časté během léčby: snížené libido a impotence jsou spojeny s poklesem hladin plasmatického testosteronu jako výsledek farmakologického účinku triptorelinu.

Méně časté během léčby: gynekomastie.

#### **- Všeobecná tolerance u žen**

Velmi časté na začátku léčby (viz oddíl „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Diphereline S.R. 3 mg používat“):

Exacerbace příznaků endometriózy (pánevní bolest, dysmenorrhea) během iniciálního a přechodného zvýšení hladin plasmatického estradiolu. Tyto příznaky jsou přechodné a obvykle vymizí během jednoho nebo dvou týdnů.

Genitální hemoragie včetně menorrhagie, metrorrhagie nebo špinění, které se objevuje v měsíci po první injekci.

Při použití k léčbě infertility může kombinace s gonadotropiny vyústit v ovariální hyperstimulační syndrom. Může být pozorována ovariální hypertrofie, pánevní a/nebo břišní bolest.

Velmi časté během léčby: tyto nežádoucí reakce ukázaly obecný vzorec hypoestrogenních jevů spojených s hypofyzárně-ovariální blokadou jako jsou poruchy spánku, bolest hlavy, změny nálady, vaginální suchost a dyspareunia, snížené libido.

Časté během léčby: bolest prsů, svalové křeče, bolest kloubů, zvýšení hmotnosti, nauzea, břišní bolest/dyskomfort, astenie.

- Všeobecná tolerance u dětí

Alergické reakce, bolest hlavy, návaly horka a genitální krvácení (viz též oddíl „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Diphereline S.R. 3 mg používat“)

- Lokální tolerance

Časté: přechodná bolest, zarudnutí, lokální zánět v místě injekce.

Postmarketingové informace

- U dospělých

Během postmarketingového sledování byly hlášeny dodatečné velmi vzácné nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle orgánu tělesného systému a v sestupném pořadí frekvence hlášených účinků:

Tělo jako celek: horečka, malátnost

Psychiatrické poruchy: mentální deprese, změny osobnosti

Poruchy centrálního a periferního nervového systému: točení hlavy/závrat' spojená příležitostně s gastrointestinálními symptomy, parestézie u mužů.

Oční poruchy: epizody rozmazaného a abnormálního vidění.

Srdeční a cévní poruchy: zvýšený krevní tlak

Respirační poruchy: dušnost

Gastrointestinální poruchy: průjem, zvracení

Poruchy kůže a podkoží: alergické reakce včetně pruritu, kopřivky, vyrážky, Quinckeho edému (viz oddíl „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Diphereline S.R. 3 mg používat“)

Poruchy pohybového systému: arthralgie, myalgie, svalová slabost u mužů i žen, epizody bolesti kostí u mužů objevující se v průběhu léčby. Viz též „Speciální upozornění a opatření pro použití“ vztahující se k riziku osteoporózy.

Poruchy reprodukčního systému: u žen, prolongované menstruační poruchy jako například amenorrhea po léčbě, menorrhagie a metrorrhagie. Viz též paragraf týkající se uterinních fibromyomů a endometriózy v části „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Diphereline S.R. 3 mg používat“

- U dětí

Byly hlášeny následující dodatečné nežádoucí účinky:

Alergické reakce jako například kopřivka, vyrážka a Quinckeho edém (viz oddíl „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Diphereline S.R. 3 mg používat“), přírůstek hmotnosti, zvýšený krevní tlak, epizody rozmazaného nebo abnormálního vidění, dyskomfort gastrointestinálního traktu s bolestí břicha a zvracením, epistaxe, malátnost, myalgie, emoční labilita, nervozita.

## **5. JAK DIPHERELINE S.R. 3 MG UCHOVÁVAT**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí

Přípravek nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Doba použitelnosti po rozpuštění: Fyzikálně-chemická stabilita prokázána na 6 hodin při teplotě 25 °C, z mikrobiologického hlediska použít okamžitě.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. DALŠÍ INFORMACE**

### **Co Diphereline S.R. 3 mg obsahuje**

Léčivou látkou je triptorelinum 4,2 mg (odpovídá triptorelini acetat 4,389 mg)

Pomocnými látkami jsou:

Prášek: polyglaktin, mannitol, sodná sůl karmelosy, polysorbat 80

Rozpouštědlo: mannitol, voda na injekci.

### **Jak Diphereline S.R. 3 mg vypadá a co obsahuje toto balení**

Balení obsahuje 1 lahvičku s práškem a 1 ampuli s rozpouštědlem s 1 stříkačkou s 2 jehlami.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Ipsen Pharma, Boulogne Billancourt, Francie

### **Výrobce**

Ipsen Pharma Biotech, Signes, Francie

**Tato příbalová informace byla naposledy schválena**

28.7.2009