

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diphereline SR 11,25 mg; 11,25 mg; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 11,25 mg tryptoreliny (*Triptorelinum*) w postaci tryptoreliny pamoinianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań (*im. lub sc.*).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak gruczołu krokowego.

Leczenie raka gruczołu krokowego kiedy wymagane jest obniżenie stężenia testosteronu do stężenia charakterystycznego dla braku czynności gruczołów płciowych (stężenia kastracyjnego).

Pacjenci, którzy uprzednio nie byli poddawani terapii hormonalnej, lepiej reagują na leczenie tryptoreliną.

Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego (przed 8. rokiem życia u dziewcząt i przed 10. rokiem życia u chłopców).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Rak gruczołu krokowego

Jedno wstrzyknięcie domięśniowe lub podskórne preparatu o przedłużonym uwalnianiu co 3 miesiące.

Czas trwania leczenia: patrz punkt 5.1

U pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami opornym na kastrację, niepoddającym się leczeniu operacyjnemu, otrzymujących tryptorelinę oraz kwalifikujących się do leczenia inhibitorami biosyntezy androgenów, leczenie tryptoreliną powinno być kontynuowane.

Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego

Leczenie dzieci za pomocą tryptoreliny powinno odbywać się pod wszechstronnym nadzorem endokrynologa dziecięcego albo pediatry lub endokrynologa z doświadczeniem w leczeniu przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego.

Dzieci o masie ciała powyżej 20 kg: jedno wstrzyknięcie domięśniowe produktu leczniczego Diphereline SR 11,25 mg podawane co 3 miesiące.

Leczenie należy przerwać w okolicy fizjologicznego wieku dojrzewania płciowego u chłopców i dziewcząt. Nie należy kontynuować leczenia u dziewcząt, u których wiek kostny przekracza 12-13 lat. Istnieją ograniczone dane dotyczące optymalnego czasu odstawienia leczenia w oparciu o wiek kostny u chłopców, jednakże zaleca się przerwanie leczenia u chłopców, u których wiek kostny wynosi 13-14 lat.

Produktu leczniczego Diphereline SR 11,25 mg nie należy wstrzykiwać dożylnie.

Podanie podskórne nie było badane u kobiet i dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na GnRH, jej analogi lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.8).

Stosowanie tryptoreliny jest przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie analogów GnRH może zmniejszać gęstość mineralną kości. U mężczyzn wstępne dane wskazują, że stosowanie bisfosfonianów w skojarzeniu z analogami GnRH może zmniejszyć utratę gęstości kości. Zachowanie szczególnej ostrożności jest konieczne u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka osteoporozy (np. przewlekłe nadużywanie alkoholu, palenie papierosów, długoterminowa terapia lekami zmniejszającymi gęstość mineralną kości, np. leki przeciwdrgawkowe lub kortykosteroidy, dodatni wywiad rodzinny w kierunku osteoporozy, niedożywienie).

W rzadkich przypadkach stosowanie analogów GnRH może ujawnić obecność wcześniej nierozpoznanego gruczolaka wywodzącego się z komórek gonadotropowych przysadki. U pacjentów tych może wystąpić udar przysadki, objawiający się nagłym bólem głowy, wymiotami, zaburzeniami widzenia i porażeniem mięśni oka.

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia epizodu depresyjnego (z możliwymi przypadkami ciężkiej depresji) u pacjentów będących w trakcie leczenia agonistami hormonu uwalniającego gonadotropinę, takich jak tryptorelina. Pacjentów należy odpowiednio poinformować i leczyć w zależności od występujących objawów.

Pacjenci z depresją powinni być ściśle kontrolowani podczas terapii.

Rak gruczołu krokowego

Na początku leczenia tryptorelina, podobnie jak inne analogi GnRH, powoduje przemijający wzrost stężenia testosteronu w surowicy. W rezultacie, sporadycznie, w pierwszych tygodniach leczenia w pojedynczych przypadkach rozwijało się przemijające nasilenie przedmiotowych i podmiotowych objawów raka gruczołu krokowego. W początkowej fazie leczenia należy rozważyć dodatkowe podanie odpowiedniego antyandrogenu, aby przełamać początkowy wzrost stężenia testosteronu w surowicy i nasilenie objawów klinicznych.

U niewielkiej liczby pacjentów może dojść do przejściowego nasilenia podmiotowych i przedmiotowych objawów raka gruczołu krokowego (przejściowe zaostrzenie objawów nowotworu) i przejściowego nasilenia bólu związanego z chorobą nowotworową (ból związany z przerzutami), które można leczyć objawowo.

Podobnie jak w przypadku innych analogów GnRH obserwowano izolowane przypadki ucisku (kompresji) rdzenia kręgowego lub niedrożności cewki moczowej. Jeżeli rozwinie się ucisk (kompresja) rdzenia kręgowego lub niewydolność nerek, należy wdrożyć standardowe leczenie, a w ekstremalnych przypadkach należy rozważyć wykonanie pilnej orchidektomii (usunięcie jądra). W pierwszych tygodniach leczenia wskazane jest staranne monitorowanie terapii, szczególnie u pacjentów z przerzutami do kręgosłupa, narażonych na ryzyko ucisku rdzenia kręgowego oraz u pacjentów z niedrożnością układu moczowego.

Po kastracji chirurgicznej tryptorelina nie indukuje dalszego zmniejszenia stężenia testosteronu w surowicy.

Długotrwała deprivacja androgenu, zarówno po obustronnej orchidektomii (usunięcie jądra), jak i po podaniu analogów GnRH, związana jest ze zwiększonym ryzykiem utraty masy kostnej i może prowadzić do osteoporozy oraz wzrostu ryzyka złamań kości.

Deprivacja androgenowa może wydłużać odstęp QT.

U pacjentów z występującym w wywiadzie wydłużeniem odstępu QT lub z czynnikami ryzyka jego wystąpienia, jak również u pacjentów otrzymujących leczenie towarzyszące, które może powodować wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5), lekarz powinien oszacować stosunek korzyści do ryzyka, w tym możliwość wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*, przed włączeniem produktu leczniczego Diphereline SR 11,25 mg.

Ponadto, w badaniach epidemiologicznych obserwowano, że u pacjentów może dojść do zmian metabolicznych (np. nietolerancja glukozy, stłuszczenie wątroby) lub może zwiększać się ryzyko choroby układu krążenia w czasie terapii z deprivacją androgenu. Jednakże prospektywne dane nie potwierdziły związku pomiędzy analogami GnRH i wzrostem śmiertelności z przyczyn sercowych. Pacjentów z dużym ryzykiem chorób metabolicznych i chorób układu krążenia należy starannie ocenić przed włączeniem leczenia i w odpowiedni sposób kontrolować w czasie terapii z deprivacją androgenu.

Podawanie tryptoreliny w dawkach terapeutycznych powoduje supresję osi przysadkowo-gonadalnej. Normalna funkcja powraca zwykle po zaprzestaniu leczenia. Dlatego testy diagnostyczne gonadalnej funkcji przysadki w czasie leczenia i po zaprzestaniu terapii za pomocą analogów mogą być mylące.

Na początku leczenia stwierdza się przemijające zwiększenie aktywności fosfatazy kwaśnej. W czasie leczenia zaleca się przeprowadzać ocenę reakcji układu kostnego za pomocą scyntygrafii i (lub) tomografii komputerowej, natomiast ocenę reakcji gruczołu krokowego na leczenie przeprowadza się za pomocą USG i (lub) tomografii komputerowej oraz badania klinicznego i *per rectum*.

Skuteczność leczenia może być monitorowana poprzez oznaczanie stężenia testosteronu i antygenu specyficznego dla prostaty w surowicy krwi.

Dzieci i młodzież

Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego

U dziewcząt przed przepisaniem tryptoreliny należy potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży.

Leczenie u dzieci z postępującymi guzami mózgu powinno w każdym przypadku być poprzedzone staranną analizą ryzyka i korzyści.

Należy wykluczyć pseudo-przedwczesne dojrzewanie płciowe (guz lub przerost gonad lub nadnerczy) oraz niezależne od gonadotropin przedwczesne dojrzewanie płciowe (toksykoza jądrowa, rodzinny przerost komórek Leydiga).

U dziewcząt początkowa stymulacja jajników po rozpoczęciu leczenia, w wyniku którego dochodzi do zmniejszenia stężenia estrogenów, może prowadzić w pierwszym miesiącu leczenia do krwawień z dróg rodnych o łagodnym do umiarkowanego nasileniu.

Po zaprzestaniu leczenia pojawiają się charakterystyczne objawy dojrzewania.

Informacje dotyczące płodności w przyszłości są nadal ograniczone. U większości dziewcząt regularne miesiączki występują przeciętnie po roku od zakończenia terapii.

W czasie terapii za pomocą analogów GnRH z powodu przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego może dojść do zmniejszenia gęstości mineralnej kości. Jednakże po przerwaniu leczenia gromadzenie masy kostnej jest zachowane, a leczenie nie wydaje się wpływać na szczytową masę kostną w późnym okresie dojrzewania.

Po odstawieniu leczenia analogami GnRH można zaobserwować złuszczenie głowy kości udowej. Według sugerowanej teorii małe stężenia estrogenów w czasie leczenia analogami GnRH osłabiają chrząstkę nasadową. Zwiększenie szybkości wzrostu po zaprzestaniu leczenia powoduje w rezultacie zmniejszenie siły koniecznej do przemieszczenia chrząstki.

Idiopatyczne nadciśnienie śródczaszkowe

U dzieci i młodzieży otrzymujących tryptorelinę notowano występowanie idiopatycznego nadciśnienia śródczaszkowego (rzekomy guz mózgu). Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych idiopatycznego nadciśnienia śródczaszkowego, w tym ciężkiego lub nawracającego bólu głowy, zaburzeń widzenia i szumów usznych. Jeśli u pacjenta wystąpi idiopatyczne nadciśnienie śródczaszkowe, należy rozważyć odstawienie tryptoreliny.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania tryptoreliny z lekami wpływającymi na wydzielanie gonadotropin; zaleca się kontrolowanie stanu hormonalnego pacjenta. Ponieważ deprywacja androgenowa może wydłużać odstęp QT, należy starannie rozważyć jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Diphereline SR 11,25 mg z innymi produktami wydłużającymi odstęp QT lub produktami leczniczymi powodującymi zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* takimi, jak leki przeciwyrtmiczne z grupy IA (np. chinidyna, dizopiramid) lub z grupy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), metadon, moksyflokscyna, leki przeciwpsychotyczne itp. (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Diphereline SR 11,25 mg nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

Ciąża

Tryptoreliny nie należy stosować w okresie ciąży, jako że stosowanie analogów GnRH jest związane z teoretycznym ryzykiem poronienia lub wystąpienia nieprawidłowości u płodu. Przed leczeniem kobiety w wieku rozrodczym należy starannie zbadać w celu wykluczenia ciąży. W czasie leczenia tryptoreliną należy stosować niehormonalne metody antykoncepcji do czasu powrotu miesiączek.

Karmienie piersią

Tryptoreliny nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być upośledzona, jeśli u pacjenta wystąpią zawroty głowy, senność i zaburzenia widzenia, będące działaniami niepożądanymi leczenia lub wynikające z choroby podstawowej.

4.8 Działania niepożądane

Ogólna tolerancja u mężczyzn (patrz punkt 4.4)

Ponieważ pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym zależnym od hormonów rakiem gruczołu krokowego są zazwyczaj osobami w starszym wieku i występują u nich inne choroby typowe

dla wieku podeszłego, działania niepożądane leku zgłosiło ponad 90% pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, ocena istnienia związku przyczynowego między stosowanym lekiem a występującym objawem jest trudna. Podobnie jak w przypadku leczenia z udziałem innych agonistów GnRH lub po kastracji chirurgicznej, najczęściej obserwowane działania niepożądane związane z leczeniem tryptoreliną spowodowane były przewidywanym działaniem farmakologicznym. Działania te obejmowały uderzenia gorąca i spadek libido.

Wszystkie zdarzenia niepożądane z wyjątkiem reakcji immuno-alericznych (rzadko) oraz odczynów w miejscu podania wstrzyknięcia (< 5%), są związane ze zmianą stężenia testosteronu.

Uznano, że zgłoszone następujące działania niepożądane były prawdopodobnie związane ze stosowaniem tryptoreliny. O większości z nich wiadomo, że są związane z biochemiczną lub chirurgiczną kastracją.

Częstość występowania działań niepożądanych została sklasyfikowana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$.); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

Klasyfikacja układów i narządów	<i>Bardzo często</i> $\geq 1/10$	<i>Często</i> $\geq 1/100$ do $< 1/10$	<i>Niezbyt często</i> $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	<i>Rzadko</i> $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	<i>Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu</i> Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Trombocytoza		
Zaburzenia serca			Kołatanie serca		Wydłużenie odstępu QT* (patrz punkty 4.4 i 4.5)
Zaburzenia ucha i błędnika			Szum w uszach Zawroty głowy		
Zaburzenia endokrynologiczne					Udar przysadki**
Zaburzenia oka			Upośledzenie widzenia	Nieprawidłowe uczucie w obrębie oczu Zaburzenia widzenia	
Zaburzenia żołądka i jelit		Uczucie suchości w jamie ustnej Nudności	Ból brzucha Zaparcie Biegunka Wymioty	Wzdęcia Zaburzenia smaku Wzdęcia z oddawaniem wiatrów	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, zapalenie i ból) Obrzęk	Letarg Obrzęki obwodowe Ból Dreszcze Senność	Ból w klatce piersiowej Trudność w utrzymaniu pozycji stojącej Objawy grypopodobne Gorączka	Złe samopoczucie
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Reakcja anafilaktyczna	Wstrząs anafilaktyczny

Klasyfikacja układów i narządów	<i>Bardzo często</i> $\geq 1/10$	<i>Często</i> $\geq 1/100$ do $< 1/10$	<i>Niezbyt często</i> $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	<i>Rzadko</i> $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	<i>Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu</i> Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				Zapalenie jamy nosowej i gardła	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej Zwiększona aktywność aminotransferazy asparginowej Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi Wzrost ciśnienia tętniczego krwi Zwiększone stężenie mocznika we krwi Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy Spadek masy ciała	Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Jadłowstręt Cukrzyca Dna moczanowa Hiperlipidemia Zwiększenie apetytu		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Ból mięśniowo-szkieletowy Ból kończyn	Ból stawów Ból kości Skurcze mięśni Osłabienie mięśniowe Ból mięśniowy	Sztywność stawów Obrzęk stawów Sztywność układu mięśniowo-szkieletowego Zapalenie kości i stawów	
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezje w kończynach dolnych	Zawroty głowy Ból głowy	Parestezje	Zaburzenia pamięci	
Zaburzenia psychiczne	Zmniejszenie libido	Depresja* Utrata libido Zaburzenia nastroju*	Bezsensowność Drażliwość	Stan splątania Zmniejszenie aktywności Euforyczny nastrój	Niepokój
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Nokturia Zatrzymanie moczu		Nietrzymanie moczu

Klasyfikacja układów i narządów	<i>Bardzo często</i> $\geq 1/10$	<i>Często</i> $\geq 1/100$ do $< 1/10$	<i>Niezbyt często</i> $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	<i>Rzadko</i> $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	<i>Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu</i> Częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji (w tym brak wytrysku, zaburzenia wytrysku)	Ból miednicy	Ginekomastia Ból sutków (gruczołów piersiowych) Atrofia jąder Ból jąder		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność Krwawienie z nosa	Duszność w pozycji leżącej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierna potliwość		Trądzik Łysienie Rumień Świąd Wysypka Pokrzywka	Powstawanie pęcherzy Plamica	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Nadciśnienie tętnicze		Spadek ciśnienia	

* Częstość występowania podano na podstawie częstości występowania wspólnej dla całej klasy agonistów GnRH

** Działanie niepożądane zgłaszane po pierwszym podaniu u pacjentów z gruczolakiem przysadki

Tryptorelina powoduje przemijający wzrost stężenia krążącego testosteronu w ciągu pierwszego tygodnia po pierwszej iniekcji postaci o przedłużonym uwalnianiu. Przy takim początkowym wzroście stężenia krążącego testosteronu u niewielkiego odsetka pacjentów ($\leq 5\%$) może dojść do przemijającego nasilenia podmiotowych i przedmiotowych objawów raka gruczołu krokowego (przejściowe zaostrzenie objawów nowotworu), które zwykle objawia się nasileniem objawów ze strony układu moczowego ($< 2\%$) oraz bólu związanego z obecnością przerzutów (5%), które można leczyć objawowo. Objawy te są przemijające i zwykle ustępują w ciągu jednego do dwóch tygodni.

W pojedynczych przypadkach wystąpiło zaostrzenie objawów choroby, objawiające się niedrożnością cewki moczowej lub uciskiem (kompresją) rdzenia kręgowego, związaną z obecnością przerzutów. Dlatego pacjentów z przerzutami do kręgosłupa i (lub) niedrożnością górnego lub dolnego odcinka dróg moczowych należy ściśle obserwować w pierwszych tygodniach terapii (patrz punkt 4.4).

Stosowanie analogów GnRH w terapii raka gruczołu krokowego może wiązać się ze zwiększoną utratą masy kostnej i może prowadzić do osteoporozy oraz zwiększonego ryzyka złamań kości.

U pacjentów otrzymujących długotrwałe leczenie analogiem GnRH w połączeniu z radioterapią może wystąpić więcej działań niepożądanych, głównie żołądkowo-jelitowych i związanych z radioterapią.

Ogólna tolerancja u dzieci (patrz punkt 4.4)

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Klasyfikacja układów i narządów	<i>Bardzo często</i> ≥ 1/10	<i>Często</i> ≥ 1/100 do < 1/10	<i>Niezbyt często</i> ≥ 1/1000 do < 1/100	<i>Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu</i> Częstość nieznana
Zaburzenia oka			Upośledzenie widzenia	Zaburzone widzenie
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha	Wymioty Zaparcia Nudności	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, zaczerwienienie oraz stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia)	Złe samopoczucie	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcja nadwrażliwości		Wstrząs anafilaktyczny
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała		Wzrost stężenia prolaktyny we krwi Wzrost ciśnienia tętniczego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Otyłość	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból szyi	Ból mięśni
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy		Idiopatyczne nadciśnienie śródczaszkowe (rzekomy guz mózgu) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia psychiczne			Zmiany nastroju	Chwiejność emocjonalna Depresja Nerwowość
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwawienie z pochwy (w tym krwawienie z pochwy, krwawienie z odstawienia, krwawienie z macicy, upławy, krwawienie z pochwy, w tym		Ból piersi	

	plamienie)			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Krwawienie z nosa	
Choroby skóry i tkanki podskórnej		Trądzik	Świąd Wysypka Pokrzywka	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia naczyniowe		Uderzenia gorąca		Nadciśnienie tętnicze

W pierwszym miesiącu po wstrzyknięciu może wystąpić krwawienie z pochwy.

U pacjentów leczonych za pomocą analogu GnRH zgłaszano zwiększenie liczby limfocytów. Ta wtórna limfocytoza jest najwyraźniej związana z kastracją indukowaną przez analogi GnRH i wydaje się wskazywać, że hormony płciowe są włączone w proces inwolucji grasicy.

Tolerancja długoterminowa w populacji dzieci:

W długoterminowym badaniu klinicznym 2-54-52014-159 (NCT00909844) brało udział 35 pacjentów w wieku od 4 do 10,4 lat, którzy otrzymywali leczenie (przez okres do 4 lat) tryptoreliną w dawce 11,25 mg. Podczas badania ponad połowa pacjentów (20 pacjentów: 57,1%) zgłosiła co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, z których najczęstszymi były: ból brzucha (17,1%), ból w miejscu wstrzyknięcia (11,4%), ból głowy i uderzenia gorąca (każde po 8,6%). Ogólnie profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego w innych badaniach przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania wskazane jest leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi gonadoliberyny; tryptorelina; kod ATC: L02AE04

Tryptorelina substancja czynna produktu leczniczego Diphereline SR 11,25 mg to syntetyczny decapeptyd, analog naturalnego hormonu GnRH - gonadoliberyny.

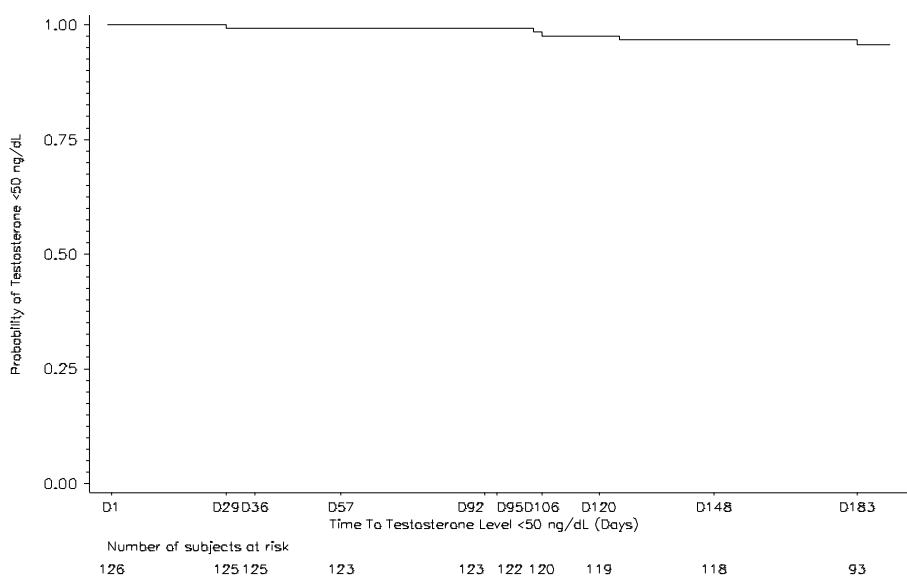
Długotrwałe podawanie tryptoreliny, po początkowej stymulacji, powoduje zahamowanie wydzielania hormonów gonadotropowych, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania czynności gonad (jąder i jajników).

Podawanie jednej dawki preparatu może na początku leczenia doprowadzić do wzrostu stężenia LH i FSH we krwi (początkowa aktywacja), a w konsekwencji do zwiększenia poziomu testosteronu. Kontynuacja leczenia doprowadza do zmniejszenia stężenia LH i FSH, a w konsekwencji do obniżenia stężenia hormonów steroidowych w ciągu 20 dni do poziomu odpowiadającego kastracji. Stan ten zależy od czasu podawania preparatu.

Rak gruczołu krokowego

Po podaniu drogą podskórną lub domięśniową u mężczyzn uzyskano zbliżone wyniki (tj. osiągnięcie kastracyjnego poziomu testosteronu w ciągu ok. 20 dni oraz jego utrzymania przez okres 3 miesięcy od podania).

Podanie produktu leczniczego Diphereline SR 11,25 mg pacjentom z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego w postaci iniekcji podskórnej w łącznej liczbie 2 dawek (6 miesięcy) skutkowało osiągnięciem kastracyjnego poziomu testosteronu w pierwszym miesiącu i jego utrzymaniem w 6. miesiącu. Po czterech tygodniach u 97,6% pacjentów uzyskano kastracyjny poziom testosteronu (poziom testosteronu < 50 ng/dL) (95% CI: [93,2; 99,5]), przy czym u 96,6% pacjentów kastracyjny poziom testosteronu utrzymał się w 6. miesiącu (95% CI: [91,6; 99,1]). Prawdopodobieństwo uzyskania kastracyjnego poziomu testosteronu u pacjenta w pierwszym miesiącu terapii i jego utrzymania się przy każdym pomiarze do 6. miesiąca wyniosło 96% (95% CI: [0,92; 0,99]) (patrz rys. 1).



Rys. 1 Wykres Kaplana-Meiera prawdopodobieństwa obniżenia poziomu testosteronu do < 50 ng/dL od dnia 29. do dnia 183. po podaniu podskórnym.

Produkt leczniczy Diphereline SR 11,25 mg jest skuteczny w uzyskaniu supresji testosteronu (patrz tabela 1).

Tabela 1. Poziomy testosteronu w surowicy po podaniu podskórnym.

	Średnia ± SD (ng/dl)
Bazowa	341,68 ± 150,19
1. mies.	18,43 ± 16,75
3. mies.	10,69 ± 7,42
6. mies.	8,40 ± 5,98

Dodatkowo zbadano proporcję pacjentów z poziomem testosteronu < 20 ng/dL. Między 2. I 6. miesiącem odsetek pacjentów z poziomem testosteronu w surowicy < 20 ng/dL przekraczał 90%. Prawdopodobieństwo uzyskania poziomu testosteronu < 20 ng/dL do 6. miesiąca wyniosło 90% (95% CI: [0,85; 0,95]) w populacji ITT. Mediana poziomu PSA obniżyła się znacznie po pierwszym podaniu tryptoreliny. Poziom PSA obniżył się o 64,2% w 1. miesiącu i o 96,0% w 6. miesiącu. Mediana poziomu PSA utrzymywała się w normalnym zakresie 0-4 ng/ml od 2. miesiąca do końca badania.

W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 970 pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego (T2c – T4) badano, czy radioterapia w połączeniu z krótkotrwałą deprywacją androgenów (6 miesięcy, n = 483) jest równoważna radioterapii powiązanej z długotrwałą deprywacją androgenów (3 lata, n = 487). Tryptorelina podawana była u 62,2% pacjentów, zaś inni agoniści GnRH u 37,8% pacjentów. W badaniu nie stosowano stratyfikacji pod względem typu agonisty GnRH.

Ogólnie, całkowita śmiertelność po 5 latach w grupie „krótkotrwałego leczenia hormonalnego” i „długotrwałego leczenia hormonalnego” wyniosła odpowiednio 19,0% i 15,2%, a względne ryzyko 1,42 (przedział ufności [CI] 95,71% = 1,79; 95,71% CI = [1,09; 1,85], p = 0,65 dla równoważności leczenia i p = 0,0082 dla testu post-hoc różnicy między grupami terapeutycznymi). Pięcioletnia śmiertelność wyraźnie związana z gruczołem krokowym w grupie „krótkotrwałego leczenia hormonalnego” i „długotrwałego leczenia hormonalnego” wyniosła odpowiednio 4,78% i 3,2%, a ryzyko względne 1,71 (95% CI [1,14 do 2,57], p = 0,002).

Analiza post-hoc przeprowadzona pod względem całkowitej śmiertelności w podgrupie otrzymującej tryptorelinę wykazała tendencję w tym samym kierunku leczenia (ryzyko względne dla krótkotrwałego leczenia 1,28; 95,71% CI = [0,89; 1,84], p = 0,38 i p = 0,08 odpowiednio dla testów post-hoc równoważności leczenia i różnicy między grupami terapeutycznymi).

Badanie to wskazuje, że skojarzenie radioterapii i długotrwałej deprywacji androgenów (3 lata) jest korzystniejsze wobec skojarzenia radioterapii i krótkotrwałej deprywacji androgenów (6 miesięcy).

Dzieci i młodzież – przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego

Zahamowanie nadmiernej aktywności gonadotropowej przysadki u obu płci manifestuje się supresją wydzielania estradiolu i testosteronu, zmniejszeniem szczytowego stężenia LH oraz poprawą współczynnika wzrost dla wieku/wiek kostny.

Początkowa stymulacja gonad może spowodować niewielkie krwawienie z narządów rodnych wymagające leczenia medroksyprogesteronem lub octanem cyproteronu.

W długoterminowym badaniu klinicznym 2-54-52014-159 (NCT00909844) trzydzieści cztery dziewczynki oraz jeden chłopiec z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym pochodzenia ośrodkowego było leczonych embonianem tryptoreliny w dawce 11,25 mg co 3 miesiące przez okres do 4 lat. Leczenie było zakończone zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego w wieku około 11 lat u dziewcząt i 13 lat u chłopców, zwykle po 1-3 lat terapii. W tym punkcie czasowym, u 31/34 (91%) dziewcząt utrzymywała się stabilizacja lub regresja stadium dojrzewania piersi według skali Tannera.

U pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami opornym na kastrację, badania kliniczne potwierdzają korzyść z włączenia inhibitorów biosyntezy androgenów, takich jak octan abirateronu do leczenia analogami GnRH, takimi jak tryptorelina.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po domięśniowym wstrzyknięciu produktu leczniczego Diphereline SR 11,25 mg pacjentom z rakiem gruczołu krokowego maksymalne stężenie tryptoreliny w osoczu jest obserwowane w ciągu 3 godzin od wstrzyknięcia. Po spadku stężenia, które trwa przez pierwszy miesiąc, poziom tryptoreliny pozostaje stały do 90. dnia po podaniu.

Właściwości farmakokinetyczne po podskórnym wstrzyknięciu produktu leczniczego Diphereline SR 11,25 mg u mężczyzn są zbliżone do obserwowanych po wstrzyknięciu domięśniowym: maksymalne

stężenie tryptoreliny w osoczu następuje gwałtownie po podaniu (mediana T_{max} wynosi od 2,0 do 4,5 h, bez względu na drogę podania - podskórna/domięśniowa), zaś tryptorelina jest uwalniana w sposób ciągły przez okres 91 dni. Po trzech miesiącach od podania podskórnego lub domięśniowego śladowe poziomy tryptoreliny (C_{min}) były zbliżone (0,062 ng/ml dla drogi podskórnej, 0,032-0,063 ng/ml dla drogi domięśniowej).

W związku z tym stężenie testosteronu odpowiadające kastracji występuje po około 20 dniach od chwili wstrzyknięcia preparatu i utrzymuje się na podobnym poziomie przez okres uwalniania substancji czynnej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Tryptorelina nie wykazywała żadnych specyficznych właściwości toksycznych w toksykologicznych badaniach na zwierzętach. Obserwowane efekty były związane z farmakologicznym wpływem substancji na układ wydzielania wewnętrznego.

Preparat ulega całkowitej resorpcji w ciągu 120 dni.

Tryptorelina nie wykazuje działania mutagennego zarówno *in vitro* jak i *in vivo*. Nie wykazano działania onkogennego tryptoreliny u myszy w dawkach do 6000 mikrogramów/kg po 18 miesiącach leczenia. 23-miesięczne badanie działania rakotwórczego na szczurach wykazało prawie stuprocentową częstość występowania łagodnych guzów przysadki po podaniu każdej z dawek, co prowadziło do przedwczesnej śmierci. Zwiększona częstość występowania guzów przysadki u szczurów jest częstym efektem leczenia agonistą GnRH. Kliniczne znaczenie tego faktu nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fiolka z proszkiem:

Polimer laktydowo-koglikolidowy

Mannitol

Karmeloza sodowa

Polisorbat 80

Ampułka z rozpuszczalnikiem:

Mannitol

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Zawiesinę wstrzykiwać bezpośrednio po sporządzeniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z proszkiem: fiolka z ciemnego szkła typu I zamknięta korkiem z halogenobutylowego elastomeru, zabezpieczona aluminiowym kapslem z polipropylenową nakładką.

Ampułka z rozpuszczalnikiem: ampułka z bezbarwnego, przezroczystego szkła typu I.

Pudełko zawierające 1 fiolkę i 1 ampułkę z 1 strzykawką (z polipropylenu) i 3 igłami.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Zawiesina do iniekcji musi być rekonstruowana w warunkach aseptycznych, przy użyciu tylko i wyłącznie rozpuszczalnika dołączonego do opakowania.

Należy dokładnie przestrzegać instrukcji rekonstrukcji podanej poniżej oraz w ulotce informacyjnej.

Za pomocą igły do rekonstrukcji (20 G, bez urządzenia zabezpieczającego) należy pobrać rozpuszczalnik z ampułki do załączonej strzykawki i przenieść go do fiolki zawierającej proszek. Zawiesinę należy rekonstruować poprzez delikatne poruszanie fiolką na boki wystarczająco długo, tak aby uzyskać jednorodną zawiesinę o mlecznej konsystencji. Nie należy odwracać fiolki.

Należy sprawdzić czy w fiolce nie pozostały resztki niezrekonstruowanego proszku. Otrzymaną zawiesinę należy pobrać do strzykawki bez odwracania fiolki.

Następnie należy wymienić igłę zużytą do rekonstrukcji na odpowiednią igłę do wstrzykiwań, w zależności od zalecanej drogi podania (20 G, wyposażoną w urządzenie zabezpieczające), za pomocą, której produkt należy podać pacjentowi.

- Igła o długości 38 mm (20 G) wyposażona w urządzenie zabezpieczające do wstrzyknięcia **domięśniowego** w mięsień pośladkowy (u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego oraz z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym pochodzenia ośrodkowego).
- Igła o długości 25 mm (20 G) wyposażona w urządzenie zabezpieczające do wstrzyknięcia **podskórnego** w brzuch lub udo (jedynie u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego).

Jako że, produkt występuje w postaci zawiesiny, należy podać go jak najszybciej, aby zapobiec wytrąceniu osadu.

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Zużyte igły, niewykorzystaną zawiesinę lub wszelkie odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ipsen Pharma
65 Quai Georges Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 8944

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 sierpnia 2001 r

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.06.2024 r.