

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diphereline SR 22,5 mg, 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań, o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 22,5 mg tryptoreliny (*Triptorelinum*) w postaci tryptoreliny embonianu. Po rekonstytucji w 2 ml rozpuszczalnika, 1 ml przygotowanej zawiesiny zawiera 11,25 mg tryptoreliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Diphereline SR 22,5 mg jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego hormonozależnego raka gruczołu krokowego lub z przerzutami.

Produkt leczniczy Diphereline SR 22,5 mg w skojarzeniu z radioterapią jest wskazany w leczeniu ograniczonego do narządu lub miejscowo zaawansowanego hormonozależnego raka gruczołu krokowego o wysokim ryzyku nawrotu (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Diphereline SR 22,5 mg jest wskazany w leczeniu przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego (CPP) u dzieci w wieku 2 lat oraz starszych, u których przedwczesne dojrzewanie płciowe rozpoczęło się u dziewcząt w wieku poniżej 8 lat i u chłopców w wieku poniżej 10 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Diphereline SR 22,5 mg wynosi 22,5 mg tryptoreliny (1 fiolka) podawana co sześć miesięcy (co dwadzieścia cztery tygodnie) w jednym zastrzyku domięśniowym.

W przypadku zastosowania w leczeniu ograniczonego do narządu lub miejscowo zaawansowanego hormonozależnego raka gruczołu krokowego o wysokim ryzyku nawrotu w skojarzeniu z radioterapią lub po radioterapii, dane kliniczne wykazały, że radioterapia z następującą po niej długotrwałą deprywacją androgenową jest korzystniejsza w stosunku do radioterapii z następującą po niej krótkotrwałą deprywacją androgenową. Patrz punkt 5.1.

Zalecana przez medycze wytyczne długość deprywacji androgenowej u pacjentów z ograniczonym do narządu lub miejscowo zaawansowanym hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego o wysokim ryzyku nawrotu otrzymujących radioterapię wynosi 2-3 lata.

U pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, których nie poddano kastracji chirurgicznej, przyjmujących lek z grupy agonistów GnRH np. tryptorelinę oraz

kwalifikujących się do leczenia octanem abirateronu, inhibitorem biosyntezy androgenów lub enzalutamidem, inhibitorem receptora androgenowego, należy kontynuować leczenie agonistą GnRH.

Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby

U pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby nie ma konieczności modyfikowania dawki.

Dzieci i młodzież

Przedwczesne dojrzewanie (dziewczeta w wieku poniżej 8 lat, chłopcy w wieku poniżej 10 lat)

Leczenie dzieci produktem leczniczym Diphereline SR 22,5 mg powinno odbywać się pod ogólnym nadzorem pediatry endokrynologa albo pediatry lub endokrynologa z doświadczeniem w leczeniu przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego.

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

Sposób podawania

Domięśniowo

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych podawanych w postaci do wstrzykiwań, miejsce wstrzyknięcia należy okresowo zmieniać.

Po rekonstytucji produktu leczniczego, zawiesinę Diphereline SR 22,5 mg należy wstrzyknąć domięśniowo w sposób szybki i ciągły w celu uniknięcia potencjalnego zatkania igły.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu

Produkt leczniczy Diphereline SR 22,5 mg jest przeznaczony wyłącznie do podawania domięśniowego.

Ponieważ produkt leczniczy Diphereline SR 22,5 mg jest zawiesiną mikrogranulek, należy unikać przypadkowego podania produktu do naczynia żylnego.

Produkt leczniczy Diphereline SR 22,5 mg musi być podawany pod nadzorem lekarza.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

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 agonistów GnRH może zmniejszać gęstość mineralną kości. U mężczyzn wstępne dane sugerują, że stosowanie bisfosfonianu w kombinacji z agonistą GnRH może zmniejszyć utratę gęstości mineralnej 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 leczenie agonistami GnRH może ujawniać obecność wcześniej niewykrytego gruczolaka wywodzącego się z komórek gonadotropowych przysadki. U pacjentów tych może wystąpić udar przysadki, objawiający się nagłym bólem głowy, wymiotami, zaburzeniami widzenia i oftalmoplegią.

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.

U pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe należy zachować ostrożność podczas wykonywania wstrzyknięcia domięśniowego ze względu na ryzyko wystąpienia krwiaka w miejscu podania.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Diphereline SR 22,5 mg określono wyłącznie dla podawania drogą domięśniową.

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego drogą podskórną.

W związku ze stosowaniem analogów GnRH zgłaszano drgawki, szczególnie u dzieci. U niektórych z tych pacjentów występowały czynniki ryzyka napadów drgawkowych (takie jak padaczka w wywiadzie, guzy wewnątrzczaszkowe lub jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych, o których wiadomo, że powodują ryzyko napadów drgawkowych). Drgawki zgłaszano również u pacjentów, u których nie występowały takie czynniki ryzyka.

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

Rak gruczołu krokowego

W pierwszej fazie leczenia tryptoreliną, podobnie jak w przypadku innych analogów GnRH, może dojść do przemijającego zwiększenia stężenia testosteronu w surowicy krwi. Wskutek tego w ciągu pierwszych tygodni leczenia u niektórych pacjentów może czasem dochodzić do nasilenia objawów i dolegliwości związanych z rakiem gruczołu krokowego. W trakcie początkowej fazy leczenia należy rozważyć dodatkowe podawanie odpowiedniego leku antyandrogenowego w celu przeciwdziałania początkowemu wzrostowi poziomu testosteronu w surowicy oraz nasilenia się objawów klinicznych.

U niedużej liczby pacjentów może wystąpić przejściowe nasilenie przedmiotowych i podmiotowych objawów raka prostaty (gwałtowne zaostrzenie choroby nowotworowej) oraz przemijające nasilenie bólów związanych z chorobą nowotworową (bóle wywołane przez przerzuty nowotworowe), które mogą być leczone objawowo.

Podobnie jak w przypadku innych analogów GnRH, obserwowano izolowane przypadki kompresji rdzenia kręgowego lub niedrożności cewki moczowej. W przypadku wystąpienia ucisku rdzenia kręgowego lub rozwoju niewydolności nerek należy wdrożyć standardowe leczenie tych powikłań, a w skrajnych przypadkach należy rozważyć wykonanie pilnej orchidektomii (kastracji chirurgicznej). Staranne monitorowanie pacjenta jest wskazane w trakcie pierwszych tygodni leczenia, w szczególności u pacjentów z przerzutami do kręgosłupa, zagrożonych kompresją rdzenia kręgowego oraz u pacjentów z zaburzeniami drożności dróg moczowych.

Po kastracji chirurgicznej tryptorelina nie powoduje dalszego obniżenia poziomu testosteronu w surowicy krwi. Po uzyskaniu pod koniec pierwszego miesiąca leczenia kastacyjnego poziomu testosteronu, stężenie testosteronu w surowicy utrzymuje się tak długo, jak długo pacjenci otrzymują wstrzyknięcia co 6 miesięcy (24 tygodnie).

Skuteczność leczenia można monitorować poprzez pomiary poziomów testosteronu i antygenu specyficznego dla prostaty w surowicy.

Długotrwałe pozbawienie androgenów poprzez obustronną orchiektomię lub podawanie analogów GnRH jest związane ze zwiększonym ryzykiem utraty masy kostnej i może prowadzić do osteoporozy i zwiększonego ryzyka złamań kości.

Deprywacja 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 *torsades de pointes*, przed włączeniem produktu leczniczego Diphereline SR 22,5 mg.

Ponadto, na podstawie danych epidemiologicznych zauważono, że pacjenci mogą doświadczać zmian metabolicznych (np. nietolerancja glukozy, stłuszczenie wątroby) lub zwiększonego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w trakcie terapii pozbawiającej androgenów. Jednakże, dane prospektywne nie potwierdzają związku pomiędzy leczeniem analogami GnRH i wzrostem umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń metabolicznych lub chorobami układu sercowo-naczyniowego powinni być dokładnie oceniani przed rozpoczęciem leczenia i odpowiednio monitorowani w trakcie terapii pozbawiającej androgenów.

Podawanie tryptoreliny w dawkach terapeutycznych powoduje supresję osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej. Prawidłowa czynność zwykle powraca po zakończeniu leczenia. Badania diagnostyczne gonadalnej czynności przysadki prowadzone w trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia analogami GnRH mogą dawać błędne wyniki.

Przedwczesne dojrzewanie płciowe

Leczenie 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 lub umiarkowanym nasileniu.

Leczenie jest długotrwałe i dostosowane indywidualnie do pacjenta. Produkt leczniczy Diphereline SR 22,5 mg należy podawać możliwie jak najdokładniej w regularnych odstępach co 6 miesięcy.

W wyjątkowych przypadkach opóźnienie daty wstrzyknięcia produktu leczniczego o kilka dni (169 ± 3 dni) nie wpływa na wyniki leczenia.

Po zaprzestaniu leczenia pojawią się charakterystyczne objawy dojrzewania.

Informacje dotyczące płodności w przyszłości są nadal ograniczone, jednak wydaje się, że leczenie za pomocą analogów GnRH nie ma wpływu na przyszłe funkcje rozrodcze i płodność. U większości dziewcząt regularne miesiączki występują przeciętnie po roku od zakończenia terapii.

W czasie terapii za pomocą agonistów GnRH z powodu przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego może dojść do zmniejszenia gęstości mineralnej kości ze względu na oczekiwane działanie supresji estrogenów. 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 agonistami GnRH można zaobserwować złuszczenie głowy kości udowej.

Według sugerowanej teorii małe stężenia estrogenów w czasie leczenia agonistami GnRH osłabiają chrząstkę nasadową. Zwiększenie szybkości wzrostu po zaprzestaniu leczenia powoduje w rezultacie zmniejszenie siły koniecznej do przemieszczenia chrząstki nasadowej.

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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego przyjmowania tryptoreliny z lekami wpływającymi na wydzielanie gonadotropin w przysadce mózgowej. Zaleca się monitorowanie stanu

hormonalnego pacjenta.

Deprywacja androgenowa może wydłużać odstęp QT, dlatego należy starannie rozważyć jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Diphereline SR 22,5 mg z innymi produktami wydłużającymi odstęp QT lub produktami leczniczymi powodującymi zaburzenia rytmu serca typu *torsades de pointes* takimi, jak leki przeciwyaritmiczne z grupy IA (np. chinidyna, dizopiramid) lub z grupy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), metadon, moksyflokscyna, leki przeciwpsychotyczne itp. (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Diphereline SR 22,5 mg jest wskazany do stosowania u dorosłych mężczyzn oraz u dzieci. Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania tryptoreliny u kobiet w ciąży.

Produkt leczniczy Diphereline SR 22,5 mg nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

Należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży przed przepisaniem produktu leczniczego Diphereline SR 22,5 mg

Nie wolno stosować tryptoreliny w okresie ciąży, ponieważ skojarzone stosowanie agonistów GnRH jest związane z teoretycznym ryzykiem poronienia lub nieprawidłowości płodu. U kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić dokładne badania w celu wykluczenia ciąży. Podczas leczenia należy stosować niehormonalne metody antykoncepcji do czasu przywrócenia miesiączki.

Badania na zwierzętach wykazały wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Diphereline SR 22,5 mg nie jest wskazany do stosowania u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie badano wpływu 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

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>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>	<i>Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu Częstość nieznana</i>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Trombocytoza		
Zaburzenia serca			Kołatanie serca		Wydłużenie odstępu QT* (patrz punkt 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 gazów	
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
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				Zapalenie jamy nosowej i gardła	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej Zwiększona aktywność aminotrans-	Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	

Klasyfikacja układów i narządów	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>	<i>Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu Częstość nieznana</i>
			ferazy asparginowej Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi Wzrost ciśnienia tętniczego krwi Zwiększone stężenie mocznika we krwi Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy Spadek masy ciała		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Jadłowstręt Cukrzyca Dna 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	Utrata libido Depresja* Zaburzenia nastroju*	Bezsensowność Drażliwość	Stan splątania Zmniejszenie aktywności Euforyczny nastrój	Niepokój
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Moczenie nocne Zatrzymanie moczu		Nietrzymanie moczu

Klasyfikacja układów i narządów	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>	<i>Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu Częstość nieznana</i>
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 naczynio-ruchowy
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Nadciśnienie tętnicze		Spadek ciśnienia	

*Częstość podano na podstawie wspólnej częstości 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-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 wzrostu ryzyka złamań kości. Może to również prowadzić do niewłaściwej diagnozy przerzutów do kości.

U pacjentów, poddanych długotrwałemu leczeniu analogami GnRH w połączeniu z radioterapią, może występować zwiększona liczba działań niepożądanych, głównie ze strony układu żołądkowo-jelitowego i związanych z zastosowaniem radioterapii.

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 $< 1/100$).

<i>Klasyfikacja układów i narządów</i>	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu Częstość nieznana</i>
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, rumień oraz stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia)	Złe samopoczucie	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcja nadwrażliwości		Wstrząs anafilaktyczny
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała		Wzrost ciśnienia tętniczego Wzrost stężenia prolaktyny we krwi
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) <u>Drgawki*</u>
Zaburzenia psychiczne			Zmiany nastroju	Chwiejność emocjonalna Depresja Nerwowość

<i>Klasyfikacja układów i narządów</i>	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu Częstość nieznana</i>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwawienie z pochwy (w tym krwotok z pochwy, krwawienie z odstawienia, krwotok z macicy, upławy, krwawienie z pochwy, w tym plamienie)		Ból piersi	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Krwawienie z nosa	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik	Świąd Wysypka Pokrzywka	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia naczyniowe		Uderzenia gorąca		Nadciśnienie tętnicze

** Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów przyjmujących analogi GnRH, w tym triptorelinę.*

Informacje ogólne

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

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

Właściwości farmakologiczne produktu leczniczego Diphereline SR 22,5 mg i jego droga podawania sprawiają, że przypadkowe lub zamierzone przedawkowanie jest mało prawdopodobne. Brak danych

na temat przedawkowania u ludzi. Badania na zwierzętach wskazują, że w przypadku podania wyższych dawek produktu leczniczego Diphereline SR 22,5 mg nie obserwuje się innych skutków poza zamierzonym terapeutycznym wpływem na stężenie hormonu płciowego oraz na układ rozrodczy. W przypadku przedawkowania wskazane jest leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony i ich pochodne, analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę.

Kod ATC: L02AE04

Mechanizm działania i efekty farmakodynamiczne

Tryptorelina, analog GnRH podawana w sposób ciągły i w dawkach terapeutycznych, działa jak silny inhibitor sekrecji gonadotropin. Badania na zwierzętach i z udziałem ludzi wykazały, że po podaniu tryptoreliny występuje początkowy i przemijający wzrost stężenia krążącego hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH), testosteronu u mężczyzn oraz estradiolu u kobiet.

Jednakże, długotrwałe i ciągłe podawanie tryptoreliny powoduje spadek sekrecji LH i FSH oraz supresję syntezy steroidów w jądrach i jajnikach.

U mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego:

Redukcja stężenia testosteronu w surowicy krwi do poziomu normalnie obserwowanego u mężczyzn poddanych kastracji chirurgicznej występuje po mniej więcej 2 do 4 tygodniach od rozpoczęcia terapii. Produkt leczniczy Diphereline SR 22,5 mg został opracowany tak, aby dostarczać 22,5 mg tryptoreliny w ciągu 6 miesięcy. Po osiągnięciu pod koniec pierwszego miesiąca leczenia poziomu testosteronu takiego jak po kastracji, poziom testosteronu utrzymuje się tak długo, jak długo pacjent otrzymuje kolejne iniekcje co dwadzieścia cztery tygodnie.

Prowadzi to do atrofii gruczołów płciowych dodatkowych. Efekty te są zwykle odwracalne po przerwaniu podawania tego produktu leczniczego. Skuteczność leczenia można monitorować określając stężenie testosteronu w surowicy krwi oraz poziom antygenu swoistego dla gruczołu krokowego (PSA). W trakcie programu badań klinicznych wykazano obecność 97% mediany względnej redukcji poziomu PSA w miesiącu 6. dla produktu leczniczego Diphereline SR 22,5 mg.

W eksperymentalnych modelach zwierzęcych podawanie tryptoreliny powoduje zahamowanie wzrostu niektórych wrażliwych na hormony guzów gruczołu krokowego.

Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne w leczeniu raka gruczołu krokowego

Podawanie produktu leczniczego Diphereline SR 22,5 mg u pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego w postaci iniekcji domięśniowych 2 dawek (12 miesięcy) spowodowało uzyskanie poziomu testosteronu jak po zabiegu kastracji u 97,5% pacjentów po czterech tygodniach oraz utrzymanie stężenia testosteronu jak po zabiegu kastracji u 93,0% pacjentów w okresie od miesiąca 2. do miesiąca 12. leczenia.

U pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego wyniki kilku randomizowanych, długoterminowych badań klinicznych wykazały większe korzyści z terapii antyandrogenowej (ADT) w połączeniu z radioterapią (RT) w porównaniu do samej radioterapii (RT) (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico *et al.*, JAMA, 2008).

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy (EORTC 22961) z udziałem 970 pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego (głównie z T2c – T4 i kilku pacjentów z T1c do T2b z miejscową chorobą węzłów chłonnych), z których 483 przydzielono do grupy z krótkoterminową supresją androgenową (6 miesięcy) w połączeniu z radioterapią oraz 487 do grupy z długoterminową terapią, porównywano z pomocą analizy równoważności (non-inferiority)

krótkoterminową versus długoterminową terapię hormonalną agonistą LHRH, głównie tryptoreliną (62,2%) lub gosereliną (30,1%), w trakcie lub po radioterapii.

Ogólnie, całkowita śmiertelność po 5 latach w grupie z „krótkoterminową terapią hormonalną” i „długoterminową terapią hormonalną” wyniosła odpowiednio 19,0% i 15,2%, a względne ryzyko 1,42 (górnym jednostronnym przedziałem ufności (CI) wyniósł 1,79 dla poziomu ufności równego 95,71%, a dwustronny przedział ufności (CI) [1,09; 1,85] dla poziomu ufności równego 95,71%. Graniczne poziomy istotności (p-wartość) przy testowaniu różnic pomiędzy grupami, w których stosowano różne terapie wynoszą: 0.65 przy testowaniu równoważności oraz 0.0082 przy teście post-hoc). Pięcioletnia śmiertelność wyraźnie związana z rakiem prostaty w grupie z „krótkoterminową terapią hormonalną” i „długoterminową terapią hormonalną” wyniosła odpowiednio 4,78% i 3,2%, a ryzyko względne 1,71 (95% CI [1,14 do 2,57], p = 0,002).

Ogólna jakość życia oceniana zgodnie z QLQ-C30 nie różniła się znacząco w obu grupach (P=0,37). Wskazanie dla stosowania w zlokalizowanym raku gruczołu krokowego wysokiego ryzyka opiera się na badaniach rezultatów stosowania połączenia radioterapii z analogami GnRH. Przeanalizowano wyniki z pięciu opublikowanych badań klinicznych (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10 i D'Amico et al., JAMA, 2008), które wykazały korzyści ze stosowania połączenia analogów GnRH z radioterapią. Wśród uczestników powyższych badań rozróżnienie pacjentów ze wskazaniem z powodu miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego, a zlokalizowanym rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka nie było możliwe.

U pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami opornym na kastrację badania kliniczne wykazały korzyść z włączenia do leczenia analogami GnRH takimi jak tryptorelina octanu abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów lub enzalutamidu, inhibitora receptora androgenowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u dzieci z przedwczesną dojrzałością płciową

W nieporównawczym badaniu klinicznym 44 dzieci z przedwczesną dojrzałością płciową (39 dziewcząt i 5 chłopców) było leczonych za pomocą łącznie dwóch wstrzyknięć domięśniowych produktu leczniczego Diphereline SR 22,5 mg podawanych w okresie ponad 12 miesięcy (48 tygodni). Zahamowanie stymulowanych stężeń LH do poziomów sprzed okresu dojrzewania uzyskano u 95,5% pacjentów po 3 miesiącach oraz odpowiednio u 93,2% i 97,7% pacjentów po 6 i 12 miesiącach. W następstwie leczenia obserwowano regresję lub stabilizację wtórnych cech płciowych oraz spowolnienie przyspieszonego wieku kostnego oraz wzrostu.

U dziewcząt, początkowa stymulacja jajników po rozpoczęciu leczenia, w wyniku którego dochodzi do zaniku stężenia estrogenów, może prowadzić w pierwszym miesiącu leczenia do krwawień z pochwy o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu pojedynczej iniekcji domięśniowej produktu leczniczego Diphereline SR 22,5 mg u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego wartość t_{max} wynosiła 3 (2-12) godziny, a C_{max} (0-169 dni) wynosiło 40,0 (22,2-76,8) ng/ml.

U dzieci z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym wartość t_{max} wynosiła 4 (2-8) godziny, a wartość C_{max} (0-169 dni) wynosiła 39,9 (19,1-107,0) ng/ml.

Tryptorelina nie ulegała kumulacji przez okres 12 miesięcy leczenia.

Dystrybucja

Wyniki badań farmakokinetycznych przeprowadzonych u zdrowych mężczyzn wskazują, że po podaniu dożylnym w bolusie tryptorelina ulega dystrybucji i jest eliminowana zgodnie z modelem 3-kompartmentowym, a poszczególne okresy półtrwania wynoszą w przybliżeniu 6 minut, 45 minut i 3 godziny.

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym tryptoreliny po podaniu dożylnym 0,5 mg octanu tryptoreliny wynosi w przybliżeniu 30 l u zdrowych ochotników płci męskiej. Ponieważ nie ma dowodów, że tryptorelina w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z białkami osocza, interakcje produktu leczniczego związane z mechanizmem wypierania z miejsca wiązania są mało prawdopodobne.

Metabolizm

Nie wykryto metabolitów tryptoreliny u ludzi. Jednakże, dane z badań farmakokinetycznych prowadzonych z udziałem ludzi wskazują, że fragmenty C-końcowe powstające wskutek degradacji tkankowej są albo całkowicie rozkładane w obrębie tkanek, albo szybko rozkładane w osoczu lub usuwane przez nerki.

Eliminacja

Tryptorelina jest eliminowana przez nerki i wątrobę. Po podaniu drogą dożylną tryptoreliny w dawce 0,5 mg u zdrowych ochotników płci męskiej, 42% dawki było wydalone z moczem w postaci niezmienionej tryptoreliny, wartość ta uległa zwiększeniu do 62% u osób z niewydolnością wątroby.

Ponieważ klirens kreatyniny (Cl_{creat}) u zdrowych ochotników wynosił 150 ml/min i jedynie 90 ml/min u osób z niewydolnością wątroby, wskazuje to, że wątroba jest głównym miejscem eliminacji tryptoreliny. U tych zdrowych ochotników rzeczywisty okres półtrwania tryptoreliny wynosił 2,8 godzin, a całkowity klirens tryptoreliny wynosił 212 ml/min, ta druga wartość zależała od łącznej eliminacji wątrobowej i nerkowej.

Szczególne populacje

Po podaniu dożylnym tryptoreliny w dawce 0,5 mg u osób z umiarkowaną niewydolnością nerek (Cl_{creat} 40 ml/min), okres półtrwania tryptoreliny wynosił 6,7 godzin, 7,81 godzin u osób z ciężką niewydolnością nerek (Cl_{creat} 8,9 ml/min) oraz 7,65 godzin u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (Cl_{creat} 89,9 ml/min).

Wpływ wieku i rasy na farmakokinetykę tryptoreliny nie był przedmiotem systematycznych badań. Jednakże, dane farmakokinetyczne otrzymane u zdrowych ochotników płci męskiej w wieku 20 do 22 lat z podwyższonym klirensem kreatyniny (w przybliżeniu 150 ml/min) wskazują, że tryptorelina była eliminowana dwukrotnie szybciej w populacji osób młodszych. Jest to związane z faktem, że klirens tryptoreliny jest skorelowany z całkowitym klirensem kreatyniny, który jak wiadomo maleje wraz z wiekiem.

Ze względu na szeroki margines bezpieczeństwa tryptoreliny i ponieważ preparat Diphereline SR 22,5 mg jest w postaci o przedłużonym uwalnianiu, nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Oddziaływanie farmakokinetyki na farmakodynamikę

Wzajemne oddziaływanie farmakokinetyki i farmakodynamiki tryptoreliny nie jest proste do oceny ze względu na to, że jest nieliniowy i zależny od czasu. Dlatego też po doraźnym podaniu u pacjentów dotychczas nieleczonych, tryptorelina wywołuje zależny od dawki wzrost odpowiedzi LH i FSH. Po podaniu postaci o przedłużonym uwalnianiu, tryptorelina stymuluje sekrecję LH i FSH w ciągu pierwszych dni od podania dawki, a w rezultacie - również sekrecję testosteronu. Zgodnie z wynikami różnych badań biorównoważności, maksymalne zwiększenie stężenia testosteronu jest osiągane po około 4 dniach przy zrównoważonym C_{max} , którego wartość jest niezależna od szybkości uwalniania tryptoreliny. Ta początkowa odpowiedź zanika pomimo utrzymującej się ekspozycji na tryptorelinę, a jej miejsce zajmuje postępujące i zrównoważone obniżanie się stężenia testosteronu. Również w tym przypadku wielkość ekspozycji na tryptorelinę może się istotnie zmieniać przy braku wpływu na zmiany stężenia testosteronu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność tryptoreliny wobec narządów poza układem rozrodczym jest mała.

Obserwowane działania były głównie związane z zaostrzeniem efektów farmakologicznych tryptoreliny.

W badaniach nad przewlekłą toksycznością w dawkach istotnych klinicznie, tryptorelina indukowała makro- i mikroskopowe zmiany w narządach rozrodczych samców szczurów, psów i małp. Uważa się, że były one reakcją na supresję czynności gonadalnej wywołanej aktywnością farmakologiczną substancji czynnej. Zmiany te częściowo ustępowały po jej odstawieniu. Po podaniu podskórnym tryptoreliny w dawce 10 mikrogramów/kg mc. szczurom w 6 do 15 dniu ciąży, tryptorelina nie wywierała działania embriotoksycznego, teratogennego ani żadnego innego wpływu na rozwój potomstwa (pokolenie F1) lub ich sprawność rozrodczą. W dawce 100 mikrogramów/kg mc. obserwowano redukcję przyrostu masy ciała matki i zwiększoną liczbę resorpcji.

Tryptorelina nie jest mutagenna w warunkach *in vitro* lub *in vivo*. U myszy nie wykazano działania onkogenego tryptoreliny w dawkach do 6000 mikrogramów/kg mc. przez okres do 18 miesięcy leczenia. W trwającym 23 miesiące badaniu działania rakotwórczego u szczurów wykazano niemal 100% częstość występowania łagodnych guzów przysadki dla każdej wielkości dawek, które prowadziły do przedwczesnej śmierci zwierząt. Zwiększenie częstości występowania guzów przysadki u szczurów jest powszechnie związane z leczeniem agonistami GnRH. Klinicznie znaczenie tej obserwacji nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Kopolimer kwasu mlekowego i glikolowego (PLG 75/25 COOH)

Kopolimer kwasu mlekowego i glikolowego (PLG 85/15 Lauryl ester)

Mannitol

Karmeloza sodowa

Polisorbat 80

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

4 lata.

Zużyć bezpośrednio po rekonstytucji.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, gotową do użycia zawiesinę do wstrzykiwań należy zużyć bezpośrednio po odtworzeniu. Jeśli zawiesina do wstrzykiwań nie jest wykorzystana bezpośrednio po odtworzeniu, użytkownik jest odpowiedzialny za zapewnienie odpowiedniego czasu i warunków przechowywania do momentu podania, zwykle nie powinny one przekraczać 24 godzin w temperaturze 2 do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

W celu uzyskania informacji na temat warunków przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z proszkiem: fiolka z przezroczystego, jasnobrazowego szkła typu I o pojemności 6 ml, z korkiem z gumy bromobutylowej, z aluminiowym zamknięciem i ciemnozieloną nakładką typu *flip-off*.

Ampułka z rozpuszczalnikiem: ampułka z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu I zawierająca 2 ml jałowego rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny i zestaw z blistrem zawierającym strzykawkę oraz 2 igły do wstrzykiwań, całość w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Zawiesina do wstrzykiwań musi być rekonstruowana w warunkach aseptycznych, przy użyciu tylko i wyłącznie rozpuszczalnika dołączonego do opakowania. Należy dokładnie przestrzegać instrukcji rekonstruowania 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 nieodtworzonego proszku. Otrzymaną zawiesinę należy pobrać do strzykawki bez odwracania fiolki.

Następnie należy wymienić igłę i za pomocą igły do wstrzykiwań (20 G, wyposażonej w urządzenie zabezpieczające) podać produkt pacjentowi. 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.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z krajowymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ipsen Pharma
65 Quai Georges Gorse
92 100 Boulogne Billancourt
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17882

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.03.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.02.2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.10.2024 r.