

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diphereline SR 3,75; 3,75 mg; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 3,75 mg tryptoreliny (*Triptorelinum*) w postaci tryptoreliny octanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

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).

Korzystny efekt leczenia jest bardziej wyraźniejszy i częstszy, jeśli pacjent nie otrzymał wcześniej żadnego innego leczenia hormonalnego.

- Rak sutka u kobiet przed menopauzą i po menopauzie, gdy wskazane jest leczenie hormonalne
- Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego (przed 8. rokiem życia u dziewcząt i przed 10. rokiem życia u chłopców).
- Endometrioza narządów płciowych i zewnętrzna (stadium od I do IV)

Leczenie nie powinno być prowadzone dłużej niż przez 6 miesięcy (patrz punkt 4.8). Nie zaleca się rozpoczynania drugiego cyklu leczenia tryptoreliną lub innym analogiem GnRH.

- Włókniakomięśniaki macicy

Leczenie włókniakomięśniaków macicy w zakresie przygotowania do zabiegu chirurgicznego lub u pacjentek, których nie zakwalifikowano do zabiegu chirurgicznego.

- Niepłodność u kobiet

Leczenie uzupełniające w połączeniu z podawaniem gonadotropin (hMG, FSH, hCG) w celu wywołania jajeczkowania, w przygotowaniu do zapłodnienia zewnątrzustrojowego i przeniesienia zarodka do macicy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Rak gruczołu krokowego

Możliwe są dwa schematy dawkowania:

- wstrzyknięcie podskórne Diphereline 0,1 mg o natychmiastowym uwalnianiu jeden raz na dobę przez kolejne 7 dni, a następnie jedno wstrzyknięcie domięśniowe Diphereline SR 3,75 w dniu ósmym, co cztery tygodnie.
- lub wstrzyknięcie domięśniowe Diphereline SR 3,75, co cztery tygodnie.

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.

Rak sutka u kobiet przed menopauzą i po menopauzie, gdy wskazane jest leczenie hormonalne

Jedno wstrzyknięcie Diphereline SR 3,75 co cztery tygodnie. Nie przerywać leczenia bez konsultacji z lekarzem.

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

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 30 kg: jedno wstrzyknięcie domięśniowe co 4 tygodnie (28 dni).

Dzieci o masie ciała od 20 do 30 kg: dwie trzecie dawki przy wstrzyknięciu domięśniowym co 4 tygodnie (28 dni), tj. podawać dwie trzecie objętości przygotowanej zawiesiny.

Dzieci o masie ciała poniżej 20 kg: połowa dawki przy wstrzyknięciu domięśniowym co 4 tygodnie (28 dni), tj. podawać połowę objętości przygotowanej zawiesiny.

Leczenie należy przerwać w momencie rozpoczęcia fizjologicznego wieku dojrzewania u chłopców i dziewcząt oraz nie zaleca się kontynuowania leczenia u dziewcząt w okresie wzrastania kości w wieku powyżej 12-13 lat. Dostępne są ograniczone dane dotyczące optymalnego czasu przerwania leczenia u chłopców w oparciu o wiek kostny, jednak zaleca się przerwanie leczenia u chłopców w okresie wzrastania kości w wieku od 13 do 14 lat.

Endometrioza

Leczenie powinno zostać rozpoczęte w ciągu pierwszych pięciu dni cyklu miesięczkowego.

– Schemat podawania leku: jedno wstrzyknięcie Diphereline SR 3,75 co 4 tygodnie.

– Czas trwania leczenia: zależy od początkowego stadium endometriozy i zaobserwowanych w trakcie leczenia zmian stanu klinicznego pacjentki (funkcjonalnych i anatomicznych). Generalnie leczenie powinno być prowadzone przez co najmniej 4 miesiące i co najwyżej przez 6 miesięcy.

Nie zaleca się rozpoczynania drugiego cyklu leczenia tryptoreliną ani żadnym innym analogiem GnRH.

Wykazano, że u pacjentek leczonych analogami GnRH z powodu endometriozy zastosowanie tzw. terapii *add-back* (ang. *add-back therapy*, ABT) (czyli dodatkowej terapii estrogenowo-progestagenowej) zmniejsza utratę gęstości mineralnej kości i objawy naczynioruchowe. Dlatego, jeśli to właściwe terapia *add-back* (dodatkowa terapia estrogenowo-progestagenowa) powinna być stosowana jednocześnie z analogiem GnRH, biorąc pod uwagę ryzyko i korzyści wynikające z każdego leczenia.

Włókniakomięśniaki macicy

Leczenie musi zostać rozpoczęte w ciągu pierwszych pięciu dni cyklu miesięczkowego. Diphereline SR 3,75 powinno się podawać co cztery tygodnie. U pacjentek u których planowany jest zabieg chirurgiczny, leczenie prowadzi się przez 3 miesiące. Natomiast u pacjentek nie kwalifikujących się do operacji leczenie ogranicza się do sześciu miesięcy.

Niepłodność u kobiet

Podaje się jedną fiolkę Diphereline SR 3,75 domięśniowo w drugim dniu cyklu. Podawanie gonadotropin powinno się rozpoczynać po uzyskaniu zmniejszenia wrażliwości przysadki (stężenie estrogenów w osoczu poniżej 50 pg/ml), na ogół około 15 dni po wstrzyknięciu produktu leczniczego Diphereline SR 3,75.

W przypadku kobiet specjalista musi ostrożnie ocenić zasadność przedłużonego podawania produktu leczniczego powyżej sześciu miesięcy, aby określić, czy spodziewana korzyść przewyższa możliwe działania niepożądane związane z przedłużonym zahamowaniem wytwarzania estrogenów, szczególnie w kościach.

Należy stosować się ściśle do zaleceń lekarza i nie przerywać leczenia bez konsultacji z lekarzem.

Produkt leczniczy Diphereline SR 3,75 jest zawiesiną mikrogranulek, dlatego należy bezwzględnie unikać niezamierzonego wstrzyknięcia donaczyniowego.

Produkt leczniczy jest podawany we wstrzyknięciu domięśniowym po doraźnym przygotowaniu.

Uwaga: Ważne, żeby wstrzyknięcie zostało wykonane ściśle według sposobu stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na GnRH, jej analogi lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża i okres karmienia piersią.

Przedwczesne GnRH-niezależne dojrzewanie płciowe.

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).

Przed rozpoczęciem leczenia należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

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.

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

Mężczyźni

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 deprywacja androgenów, 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.

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 *torsade de pointes*, przed włączeniem produktu leczniczego Diphereline SR 3,75.

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 deprywacją androgenów. 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 deprywacją androgenów.

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.

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

Ze względu na deprywację androgenową, leczenie analogami GnRH może zwiększać ryzyko wystąpienia niedokrwistości. Ryzyko to należy ocenić u pacjentów otrzymujących leczenie i odpowiednio kontrolować.

Kobiety

Należy potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży przed przepisaniem produktu leczniczego Diphereline SR 3,75.

Utrata gęstości mineralnej kości

Stosowanie analogów GnRH prawdopodobnie powoduje zmniejszenie gęstości mineralnej kości, o przeciętnie 1% na miesiąc w okresie sześciomiesięcznego leczenia. Każde zmniejszenie gęstości mineralnej kości o 10% wiąże się z około dwu-trzykrotnym wzrostem ryzyka złamań kości.

Nie są dostępne specyficzne dane, dotyczące pacjentów z rozpoznaną osteoporozą lub z 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 np. jadłowstręt psychiczny). Ponieważ zmniejszenie gęstości mineralnej kości jest prawdopodobnie bardziej szkodliwe u tych pacjentów, leczenie za pomocą tryptoreliny należy starannie rozważyć u danego pacjenta i rozpoczynać je po bardzo starannym zbadaniu pacjenta tylko wówczas, gdy korzyści terapii przeważają nad ryzykiem. Należy rozważyć podjęcie dodatkowych działań w celu przeciwdziałania zmniejszeniu gęstości mineralnej kości.

Włóknakiomięśniaki macicy oraz endometrioza narządów płciowych i zewnętrzna

Nie zaleca się stosowania analogów GnRH u pacjentek w wieku poniżej 18 lat. Należy zwrócić szczególną uwagę na dorastające i młode kobiety (zwłaszcza w wieku poniżej 16 lat), które mogły

nie osiągnąć maksymalnej gęstości kości.

Wykazano, że włączenie tzw. terapii *add-back* (dodatkowej terapii estrogenowo–progestagenowej) u pacjentek leczonych analogami GnRH z powodu endometriozy zmniejsza utratę gęstości mineralnej kości i objawy naczynioruchowe (więcej informacji, patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”).

Tryptorelina stosowana w rekomendowanej dawce powoduje utrzymujący się hipogonadotropowy brak miesiączki. Jeżeli po pierwszym miesiącu wystąpi krwawienie z dróg rodnych, należy zmierzyć stężenie estradiolu w osoczu; jeśli stężenie będzie niższe niż 50 pg/ml, należy wykonać badania pod kątem ewentualnych zmian organicznych.

Po zaprzestaniu leczenia funkcja jajników powraca do normy, a owulacja występuje po około 2 miesiącach od ostatniej iniekcji. Podczas leczenia i w ciągu miesiąca od ostatniej iniekcji należy stosować niehormonalną metodę antykoncepcji.

Ponieważ w trakcie leczenia tryptoreliną powinno dojść do zatrzymania miesiączek, pacjentkę należy poinstruować, aby poinformowała lekarza, jeżeli miesiączki nadal będą występowały regularnie.

Zaleca się, aby w czasie leczenia włókniakomięśniaków macicy regularnie oceniać ich wielkość. Kilkakrotnie zgłaszano występowanie krwawień po terapii analogami GnRH u pacjentek z mięśniakami podśluzówkowymi. Typowo krwawienie występowało 6 – 10 tygodni po rozpoczęciu terapii.

Niepłodność u kobiet

Rekrutacja pęcherzyków, indukowana podawaniem analogów GnRH i gonadotropin może być istotnie zwiększona u niewielkiej liczby predysponowanych pacjentek, szczególnie u pacjentek ze stwierdzonym zespołem policystycznych jajników.

Podobnie jak w przypadku innych analogów GnRH zgłaszano przypadki zespołu nadmiernej stymulacji jajników (ang. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS), związanego ze stosowaniem tryptoreliny w skojarzeniu z gonadotropinami. Reakcja jajników na jednoczesne zastosowanie tryptoreliny i gonadotropiny może się różnić u poszczególnych pacjentek, nawet jeśli stosuje się takie same dawki, a w niektórych przypadkach może się różnić u tej samej pacjentki w trakcie różnych cykli miesiączkowych.

Wywołaną owulację należy monitorować poprzez ścisły nadzór lekarski wraz ze ścisłą i regularną kontrolą parametrów biochemicznych i klinicznych: badania stężenia estrogenów w osoczu i badania USG (patrz punkt Działania niepożądane). W przypadku nadmiernej odpowiedzi jajnika, która może wystąpić u podatnych pacjentek lub w przypadku zespołu policystycznych jajników, zaleca się wstrzymanie podawania gonadotropin.

U pacjentek z niewydolnością nerek lub wątroby tryptorelina wykazuje końcowy okres połowicznego rozpadu wynoszący 7-8 godzin, w porównaniu z wynoszącym 3-5 godzin u zdrowych osób. Pomimo przedłużonej ekspozycji nie przewiduje się, aby tryptorelina była obecna w krążeniu w okresie transferu zarodka.

Rak sutka u kobiet przed menopauzą i po menopauzie, gdy wskazane jest leczenie hormonalne

U pacjentek z rakiem sutka leczenie produktem leczniczym Diphereline SR 3,75 może być użyteczne w przypadkach, w których inne metody leczenia nie doprowadziły do uzyskania odpowiedzi klinicznej lub utraciły skuteczność. Jeżeli produkt leczniczy jest stosowany jako lek pierwszego wyboru, nie zmniejsza on skuteczności innych leków, gdy ich zastosowanie jest konieczne.

Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego

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 spadku stężenia estrogenów, może prowadzić w pierwszym miesiącu leczenia do krwawień z dróg rodnych o łagodnym do umiarkowanego nasileniu. Krwawienie to może wymagać leczenia antyestrogenami.

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 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 za pomocą GnRH można zaobserwować złuszczenie głowy kości udowej. Zgodnie z proponowaną teorią, niski poziom estrogenów w czasie leczenia analogami GnRH osłabia 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

Nie zgłoszono żadnych klinicznie istotnych interakcji z innymi produktami leczniczymi.

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 3,75 z innymi produktami wydłużającymi odstęp QT lub produktami leczniczymi powodującymi zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* takimi, jak leki przeciwyrytmiczne z grupy IA (np. chinidyna, prokainamid) 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

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.

Płodność

Należy wykluczyć ciążę przed zastosowaniem tryptoreliny w leczeniu niepłodności. Nie ma danych

klinicznych wskazujących na związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem tryptoreliny w tym wskazaniu a jakimikolwiek nieprawidłowościami w rozwoju oocytów, w przebiegu ciąży lub jej zakończeniu.

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-alergiczných (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		Niedokrwistość
Zaburzenia serca			Kołatanie serca		Wydłużenie odstępu QT* (patrz punkt 4.4 and 4.5)
Zaburzenia ucha i błędnika			Szum w uszach Zawroty głowy		
Zaburzenia endokrynologiczne					Udar przysadki**

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 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
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				Zapalenie jamy nosowej i gardła	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi Wzrost ciśnienia tętniczego krwi Zwiększone stężenie mocznika we krwi Zwiększona aktywność gamma-	Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	

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
			glutamylotransferazy Spadek masy ciała		
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*	Bezsenna Drażliwość	Stan splątania Zmniejszenie aktywności Euforyczny nastrój	Niepokój
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Nokturia Zatrzymanie moczu		Nietrzymanie moczu
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	

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 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).

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

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.

Ogólna tolerancja u kobiet (patrz punkt 4.4)

W rezultacie zmniejszonego stężenia estrogenów najczęściej zgłaszane działania niepożądane (oczekiwane u 10 i więcej procent kobiet) obejmowały ból głowy, spadek libido, zaburzenie snu, zmienność nastroju, bolesne stosunki płciowe, zaburzenie miesiączkowania, krwawienie z dróg rodnych, zespół nadmiernej stymulacji jajników, przerost jajników, ból w miednicy małej, ból brzucha, suchość sromu i pochwy, nadmierną potliwość, uderzenia gorąca i osłabienie.

Zgłaszano następujące działania niepożądane, uważane za związane w sposób co najmniej prawdopodobny z leczeniem tryptoreliną. Wiadomo, że większość z nich jest związana z biochemiczną lub chirurgiczną kastracją.

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 $< 1/100$), 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>Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu</i> <i>Częstość nieznana</i>
Zaburzenia serca			Kołatanie serca	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności Ból brzucha Dyskomfort w jamie brzusznej	Wzdęcia brzucha Suchość w jamie ustnej Wzdęcia z oddawaniem wiatrów Owrzodzenia jamy ustnej Wymioty	Biegunka
Zaburzenia endokrynologiczne				Udar przysadki***
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie oraz stan zapalny) Obrzęki obwodowe		Gorączka Złe samopoczucie
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	Spadek masy ciała	Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi Wzrost ciśnienia tętniczego krwi
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zmniejszenie apetytu Zatrzymanie płynów	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów Skurcze mięśni Ból kończyn	Ból pleców Ból mięśni	Oslabienie mięśniowe
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	Zaburzenia smaku Niedoczulica Omdlenia Zaburzenia pamięci Zaburzenia uwagi Uczucie mrowienia Drżenie	Drgawki****
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia snu (w tym bezsenność) Zmienność nastroju Zmniejszenie libido	Depresja* Nerwowość	Chwiejność emocjonalna Niepokój Depresja** Dezorientacja	Stan splątania

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Dolegliwości ze strony piersi Bolesne stosunki Krwawienie z dróg rodnych (w tym krwawienie z pochwy, krwawienie z odstawienia) Zespół nadmiernej stymulacji jajników Przerost jajników Ból w miednicy małej Suchość sromu i pochwy	Ból piersi	Krwawienie podczas stosunku płciowego Przepuklina pęcherza moczowego Zaburzenia miesiączkowania (w tym bolesne miesiączkowanie, krwotok z macicy i krwotok miesiączkowy) Torbiele jajnika Upławy	Brak miesiączki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik Nadmierna potliwość Łojotok		Łysienie Sucha skóra Nadmierne owłosienie Łamliwość paznokci Świąd Wysypka	Obrzęk naczynioworuchowy Pokrzywka
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca			Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność Krwotoki z nosa	
Zaburzenia oka			Suchość oczu Upośledzenie widzenia	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Wstrząs anafilaktyczny

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

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

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

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

Na początku leczenia objawy endometriozy, obejmujące bóle w miednicy małej, bolesne miesiączki bardzo często ($\geq 10\%$) mogą ulec nasileniu w czasie początkowego przejściowego wzrostu stężenia estradiolu w osoczu. Objawy te mają charakter przemijający i zwykle ustępują w ciągu jednego do dwóch tygodni.

W ciągu miesiąca od pierwszej iniekcji może wystąpić: krwawienia z dróg rodnych, w tym krwotok miesiączkowy lub krwotok maciczny.

Podawanie tryptoreliny w skojarzeniu z gonadotropinami w leczeniu niepłodności może wywołać zespół nadmiernej stymulacji jajników. Może wystąpić przerost jajników, ból w miednicy małej i (lub)

ból brzucha.

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> $\geq 1/10$	<i>Często</i> $\geq 1/100$ do $< 1/10$	<i>Niezbyt często</i> $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	<i>Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu</i> <i>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, 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), Drgawki*
Zaburzenia psychiczne			Zmiany nastroju	Chwiejność emocjonalna Depresja Nerwowość
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwawienie z pochwy (w tym krwawienie z pochwy,		Ból piersi	

	krwawienie z odstawienia, krwawienie z macicy, upławy, krwawienie z pochwy, w tym plamienie)			
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.*

Krwawienie z pochwy może wystąpić w ciągu miesiąca następującego po pierwszym wstrzyknięciu. 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 również zgłaszać 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: L02 AE 04

Tryptorelina jest syntetycznym decapeptydem (D-Trp-6-LHRH), analogiem naturalnego GnRH. Zastąpienie glicyny w pozycji 6 D-tryptofanem prowadzi do uzyskania silniejszego działania agonistycznego i większej oporności na rozkład enzymatyczny. W rzeczywistości w badaniach *in vitro* i *in vivo* uzyskano różne siły działania tryptoreliny, w zależności od modelu eksperymentalnego do 100-krotnie wyższe od siły działania naturalnego neuropeptydu.

Badania przeprowadzone na ludziach i zwierzętach wykazały, że po krótkiej fazie pobudzenia,

trwającej około jednego tygodnia, podawanie tryptoreliny wywiera hamujący wpływ na wydzielanie gonadotropin przez przysadkę mózgową, prowadząc w konsekwencji do zahamowania aktywności gonad. Efekt ten utrzymuje się przez cały czas stosowania leczenia.

Dodatkowo obserwacje na zwierzętach wykazały, że tryptorelina wywiera bezpośredni wpływ na gonady poprzez zmniejszenie wrażliwości obwodowych receptorów GnRH.

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 agonści 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).

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 tryptoreliny o przedłużonym uwalnianiu pierwszy szczyt stężenia leku obserwuje się w ciągu pierwszych 24 godzin dzięki początkowej fazie uwalniania czynnego składnika na powierzchni mikrosfer, a następnie występuje faza stałego uwalniania tryptoreliny ($C_{max} = 0,32 \pm 0,12$ ng/ml) przez co najmniej 28 dni.

Biodostępność zawiesiny mikrosfer jest rzędu 53% w perspektywie jednego miesiąca.

Drugie podanie tryptoreliny po 4 tygodniach determinuje profil farmakokinetyczny, który można bezpośrednio nałożyć na profil wynikający z pierwszego podania.

Pierwsze podanie produktu leczniczego Diphereline SR 3,75 o przedłużonym uwalnianiu powoduje początkowy wzrost stężenia LH i FSH we krwi i w konsekwencji wzrost stężenia gonadalnych hormonów steroidowych (testosteronu, dihydrotestosteronu i estrogenu). Następnie leczenie prowadzi do spadku stężenia gonadotropin w osoczu, co daje spadek wytwarzania gonadalnych hormonów steroidowych po około 2 – 3 tygodniach, do wartości, które w normalnych warunkach występują po chirurgicznej kastracji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostrą toksyczność oceniano u szczura i myszy, podając tryptorelinę dootrzewnowo i podskórną. Przy podaniu dootrzewnowym LD_{50} jest bardzo niska i u szczura odpowiada 100 mg/kg, natomiast u myszy odpowiada 160 – 200 mg/kg.

Po podaniu podskórnym u obu gatunków LD_{50} jest niemierzalna przy dawkach znacznie wyższych (u szczura 150 000-krotnie i u myszy 250 000-krotnie) od zazwyczaj stosowanej dawki terapeutycznej.

Badania przewlekłej toksyczności wykazały, że wielokrotne podania leku nie prowadzą do zmian

w innych narządach i układach narządów poza układem rozrodczym.

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego leku.

Triptorelina 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

Brak danych odnośnie niezgodności z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka (szkło typ I) z proszkiem i ampułka (szkło typ I) z rozpuszczalnikiem

Pudełko zawierające 1 fiolkę i 1 ampułkę z 1 strzykawką (z polipropylenu) i 2 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 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 zawieszinę lub wszelkie odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4869

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 kwiecień 2000 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 grudzień 2008 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01.04.2025 r.