

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Salvacyl, 11,25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka proszku zawiera 11,25 mg tryptoreliny w postaci tryptoreliny embonianu. Roztwór po rekonstytucji w 2 ml rozpuszczalnika zawiera 11,25 mg tryptoreliny w postaci embonianu tryptoreliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
- Proszek: o barwie białej do jasnożółtej.
- Rozpuszczalnik: przezroczysty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Salvacyl jest wskazany do odwracalnego zmniejszenia poziomu testosteronu do poziomu kastracyjnego w celu obniżenia popędu płciowego u dorosłych mężczyzn z ciężkimi dewiacjami seksualnymi.

Leczenie produktem leczniczym Salvacyl powinno być wdrożone i nadzorowane przez lekarza psychiatrę. Leczenie powinno być przeprowadzane w połączeniu z psychoterapią w celu ograniczenia dewiacyjnych zachowań seksualnych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Salvacyl wynosi 11,25 mg tryptoreliny (1 fiolka), podawane co 12 tygodni w pojedynczych wstrzyknięciach domięśniowych.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Salvacyl u dzieci. Produktu leczniczego Salvacyl nie należy podawać noworodkom, niemowlętom, dzieciom i młodzieży.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Sposób podawania

W celu uzyskania informacji dotyczących rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego.

Produkt leczniczy Salvacyl jest zawiesiną mikrogranulek i z tego względu należy szczególnie uważać, aby uniknąć nieumyślnego podania produktu do naczynia krwionośnego.

Produkt leczniczy Salvacyl powinien być podawany pod nadzorem osoby posiadającej kwalifikacje do wykonywania zawodu medycznego (pielęgniarki lub lekarza).

Należy systematycznie monitorować korzyści terapeutyczne, na przykład przed każdym nowym wstrzyknięciem.

Miejsce wstrzyknięcia należy okresowo zmieniać.

4.3. Przeciwwskazania

- Chorzy z ciężką postacią osteoporozy.
- Nadwrażliwość na GnRH, jej analogi lub inne składniki produktu leczniczego (patrz punkt 4.8) lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Decyzję o rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Salvacyl należy podejmować indywidualnie i wyłącznie, gdy w wyniku bardzo dokładnej oceny stwierdzone zostanie, że korzyści leczenia przeważają nad zagrożeniami.

Początkowo tryptorelina powoduje przejściowe zwiększenie poziomu testosteronu w surowicy. W początkowej fazie leczenia pacjent powinien być ściśle monitorowany przez prowadzącego go lekarza psychiatrę, który powinien rozważyć podanie dodatkowo odpowiedniego antyandrogeny, aby przeciwdziałać początkowemu zwiększeniu poziomu testosteronu w surowicy w celu kontroli ewentualnego wzrostu popędu płciowego, jeśli zostanie to uznane za właściwe.

Istnieje niebezpieczeństwo, że po zaprzestaniu leczenia nastąpi wzrost wrażliwości na ponownie wytwarzany testosteron, co może spowodować silnie zwiększony popęd płciowy. Z tego powodu przed zakończeniem podawania produktu leczniczego Salvacyl należy rozważyć podawanie dodatkowo odpowiedniego antyandrogeny.

Uzyskany na koniec pierwszego miesiąca kastracyjny poziom testosteronu utrzymuje się tak długo, jak długo pacjent otrzymuje wstrzyknięcia co 12 tygodni.

Ocena skutków leczenia jest oceną efektywności klinicznej. Należy regularnie przeprowadzać kliniczną ocenę leczenia, np. co 3 miesiące przed każdym wstrzyknięciem tryptoreliny. Poziomy testosteronu w surowicy można oznaczać w razie wątpliwości co do efektu leczenia, mogącego mieć związek z wypełnianiem zaleceń lub spowodowanego technicznymi problemami ze wstrzyknięciem.

Szczególnej ostrożności wymagają pacjenci leczeni lekami przeciwzakrzepowymi ze względu na możliwość wystąpienia krwiaków w miejscu wstrzyknięcia.

Podawanie tryptoreliny w dawkach terapeutycznych powoduje zahamowanie działania układu przysadkowo-gonadowego. Jego normalne funkcjonowanie zwykle zostaje przywrócone po zaprzestaniu leczenia. Z tego względu mogą być mylące wyniki badania działania układu przysadkowo-gonadowego prowadzone w trakcie leczenia i po zaprzestaniu terapii antagonistą GnRH.

Długotrwała deprivacja androgenowa, zarówno poprzez obustronną orchidektomię, jak i podawanie analogów GnRH, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem utraty masy kostnej i może prowadzić do osteoporozy oraz zwiększonego zagrożenia złamaniami kości. Wstępne dane sugerują, że stosowanie bisfosfonianów w połączeniu z antagonistą GnRH może zmniejszyć ubytek mineralny kości. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka osteoporozy (np. przewlekłe uzależnienie od alkoholu, palenie tytoniu, długotrwała terapia lekami zmniejszającymi gęstość kości, np. lekami przeciwdrgawkowymi lub kortykoidami, osteoporoza w wywiadzie rodzinnym, niedożywienie).

Ocenę mineralnej gęstości kości można przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia i wykonywać regularnie podczas leczenia.

W celu zapobiegania utracie masy kostnej związanej z leczeniem zaleca się zmianę stylu życia, obejmującą zaprzestanie palenia, ograniczenie spożywania alkoholu i regularne ćwiczenia z obciążeniem. Należy również zapewnić w diecie odpowiednią podaż wapnia i witaminy D.

W rzadkich przypadkach leczenie analogami GnRH może ujawnić gruczolaka przysadki wywodzącego się z komórek gonadotropowych, o którym wcześniej nie wiadano. U tych pacjentów może wystąpić krwotok do przysadki, co charakteryzuje się nagłym bólem głowy, wymiotami, osłabieniem widzenia i oftalmoplegią.

Zgłaszano wzrost liczby limfocytów u pacjentów przechodzących leczenie analogami GnRH. Wtórna limfocytoza jest najwyraźniej związana z kastracją indukowaną przez GnRH i wydaje się wskazywać, że hormony płciowe biorą udział w involucji grasicy.

U pacjentów leczonych antagonistami GnRH, takimi jak tryptorelina, występuje zwiększone ryzyko incydentu depresji (który może mieć ciężką postać). Należy o tym poinformować pacjentów i jeśli pojawią się objawy depresji, podjąć stosowne leczenie. Chorzy na depresję powinni być ściśle monitorowani podczas terapii.

Terapia antyandrogenowa może wydłużać odstęp QT.

Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Salvacyl pacjentom, u których w wywiadzie występują czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów jednocześnie otrzymujących produkty lecznicze mogące wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.5), lekarz powinien rozważyć stosunek korzyści do ryzyka obejmującego możliwy wielokształtny częstoskurcz komorowy.

Ponadto z danych epidemiologicznych wynika, że podczas terapii antyandrogenowej mogą wystąpić u pacjentów zamiany metaboliczne (np. nietolerancja glukozy, stłuszczenie wątroby) lub wzrost ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. Badania prospektywne nie potwierdziły jednak związku leczenia analogami GnRH ze wzrostem umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Przed zleceniem leczenia i w trakcie terapii antyandrogenowej należy dokładnie ocenić i monitorować stan pacjentów obarczonych wysokim ryzykiem wystąpienia choroby metabolicznej lub sercowo-naczyniowej.

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

Zaleca się zachowanie ostrożności przy jednoczesnym podawaniu tryptoreliny i leków oddziałujących na wydzielanie gonadotropin przez przysadkę oraz kontrolowanie hormonalnego stanu pacjenta.

Ponieważ leczenie poprzez deprivację androgenową może wydłużać odstęp QT, należy dokładnie ocenić bezpieczeństwo jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QT lub produktów leczniczych mogących wywoływać wielokształtny częstoskurcz komorowy, takich jak produkty lecznicze przeciwarrytmiczne klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np.

amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), metadon, moksyflokscyna, leki przeciwpyschotyczne itp. (patrz punkt 4.4)

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Salvacyl nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet.

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

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak może dojść do osłabienia zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeżeli u pacjentów wystąpią zawroty głowy, senność i zaburzenia widzenia, będące możliwymi niepożądanymi działaniami leczenia.

4.8. Działania niepożądane

Tak jak w przypadku innych terapii agonistą GnRH lub po kastracji chirurgicznej, najczęściej obserwowane działania niepożądane były związane z leczeniem tryptoreliną ze względu na jej oczekiwane działanie farmakologiczne. Do działań tych należą uderzenia gorąca, zaburzenia wzroku (obserwowane u więcej niż 10% pacjentów).

Z wyjątkiem reakcji nadwrażliwości (rzadko) i bólu w miejscu wstrzyknięcia (< 5%), wszystkie działania niepożądane są związane ze zmianami testosteronu. Długotrwałe stosowanie syntetycznych analogów GnRH może wiązać się ze zwiększonym ubytkiem kości i może prowadzić do zwiększonego zagrożenia złamaniami kości.

Następujące działania niepożądane uznane za co najmniej możliwie związane z leczeniem tryptoreliną stwierdzono na podstawie badań klinicznych przeprowadzonych u mężczyzn z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego i zdrowych ochotników. Wiadomo, że większość tych działań jest związana z kastracją biochemiczną lub chirurgiczną.

Częstość występowania działań niepożądanych sklasyfikowano 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 $< 1/1000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>	<i>Dodatkowe po wprowadzeniu do obrotu</i> <i>Nieznana częstość</i>
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			Niedowidzenie	Nietypowe	

Klasyfikacja układów i narządów	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>	<i>Dodatkowe po wprowadzeniu do obrotu</i> <i>Nieznana częstość</i>
				odczucia w oku Zaburzenia wzroku	
Zaburzenia żołądka i jelit		Suchość w jamie ustnej Nudności	Bóle brzucha Zaparcia Biegunka Wymioty	Dyskomfort w obrębie jamy brzusznej Zaburzenie smaku Wzdęcia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia (w tym stan zapalny i ból, rumień) Obrzęk	Letarg Obrzęk obwodowy Ból Stężenia Senność	Ból w klatce piersiowej Dystazja Choroby grypopodobne Gorączka	Pogorszenie samopoczucia
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Reakcja anafilaktyczna	Wstrząs anafilaktyczny
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				Zapalenie nosogardła	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi Zwiększone stężenie mocznika we krwi Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	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 po wprowadzeniu do obrotu</i> <i>Nieznana częstość</i>
			Zmniejszenie masy ciała		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Brak łaknienia Cukrzyca Dna moczanowa Hiperlipidemia Zwiększony apetyt		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle pleców	Ból mięśniowo-szkieletowy Ból kończyn	Ból stawu Ból kości Skurcze mięśni Osłabienie mięśni Bóle mięśni	Sztywność stawów Obrzęk stawów Sztywność mięśniowo-szkieletowa Zapalenie kości i stawów	
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezja kończyn dolnych	Zawroty głowy Bóle głowy	Parestezja	Zaburzenia pamięci	
Zaburzenia psychiczne	Zmniejszenie libido	Utrata libido Depresja* Zmiany nastroju*	Bezsensowność Drażliwość	Stan splątania Zmniejszony poziom aktywności Euforia	Lęk
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Moczenie nocne Zatrzymanie moczu		Nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia wzwodu (w tym niezdolność wytrysku, zaburzenia wytrysku)	Ból miednicy	Ginekomastia Ból piersi Zanik jąder Ból jąder		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność Krwawienie z nosa	Duszność w pozycji leżącej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierne pocenie się		Trądzik Łysienie Rumień Świąd Wysypka Pokrzywka	Pęcherz Plamica	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Nadciśnienie tętnicze		Niedociśnienie	

* Oparto na częstym występowaniu w przypadku wszystkich agonistów GnRH.

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

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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9. Przedawkowanie

Przypadkowe lub zamierzone przedawkowanie produktu leczniczego Salvacyl jest mało prawdopodobne ze względu na jego postać farmakologiczną i drogę podania. Badania na zwierzętach sugerują, że oprócz zamierzonego oddziaływania leczniczego na stężenie hormonów płciowych i na drogi rodne, produkt leczniczy Salvacyl w wyższych dawkach nie ma innego działania. Jeśli dojdzie do przedawkowania, wskazane jest leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę.

Kod ATC: L02A E04

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Tryptorelina jest agonistą GnRH, a mechanizm jej działania polega na silnym hamowaniu wydzielania gonadotropin przy nieprzerwanym stosowaniu w dawkach terapeutycznych. Badania przeprowadzone u mężczyzn wykazują, że po podaniu tryptoreliny występuje początkowo przemijający wzrost poziomu krążącego hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH) i testosteronu.

Jednak stałe i nieprzerwane podawanie mężczyznom tryptoreliny powoduje zmniejszenie wydzielania LH i FSH oraz hamuje steroidogenezę w jądrach. Obniżenie poziomu testosteronu w surowicy do zakresu zwykle stwierdzanego po kastracji chemicznej występuje po około 2–4 tygodniach od rozpoczęcia terapii. Powoduje to dodatkowo atrofię organu płciowego. Działanie to jest ogólnie odwracalne po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego.

Testosteron odgrywa dużą rolę w regulowaniu aktywności seksualnej, agresji, wpływa na czynności kognitywne, emocje i osobowość. W szczególności jest głównym czynnikiem determinującym popęd płciowy, fantazje i zachowanie seksualne oraz zasadniczo kontroluje częstotliwość, czas trwania i intensywność wzwodów spontanicznych. Działanie testosteronu (i jego zredukowanego metabolitu, 5 α -dihydrotestosteronu [DHT]) odbywa się poprzez wewnątrzkomórkowy receptor androgenowy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Po podaniu produktu leczniczego Salvacyl w postaci wstrzyknięcia łącznie 3 dawek (9 miesięcy) poziom testosteronu osiągnął poziom kastracji u 97,6% pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego po czterech tygodniach leczenia, a u 94,1% pacjentów taki poziom utrzymał się od 2. miesiąca przez 9 miesięcy leczenia.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Po pojedynczym domięśniowym wstrzyknięciu produktu leczniczego Salvacyl, t_{max} wynosił 2 (2–6) godziny, a C_{max} (0–85 dni) wynosił 37,1 (22,4–57,4) ng/ml. Nie stwierdzono akumulowania się tryptoreliny w czasie ponad 9 miesięcy leczenia.

Dystrybucja:

Wyniki badań farmakokinetycznych przeprowadzonych u zdrowych mężczyzn wskazują, że po dożylnym podaniu tryptoreliny w bolusie jej dystrybucja i eliminacja następuje zgodnie z modelem 3-kompartmetykowym, a odpowiadające okresy półtrwania wynosiły w przybliżeniu 6 minut, 45 minut i 3 godziny.

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po dożylnym podaniu 0,5 mg tryptoreliny u zdrowych mężczyzn wynosiła w przybliżeniu 30 l.

Metabolizm:

Nie określono metabolizmu tryptoreliny u ludzi.

Eliminacja:

Tryptorelina jest wydalana zarówno przez nerki, jak i wątrobę. Po dożylnym podaniu tryptoreliny zdrowym mężczyznom ochotnikom w dawce 0,5 g, została ona wydalona w 42% w niezmienionej postaci. U tych zdrowych ochotników rzeczywisty końcowy okres półtrwania tryptoreliny wyniósł 2,8 godziny, a całkowity klirens 212 ml/min.

Szczególne populacje:

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby stwierdza się zmniejszony klirens tryptoreliny. Klirens tryptoreliny po dożylnym podaniu 0,5 mg pacjentom z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 40 ml/min) wynosił 120 ml/min; u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 8,9 ml/min) wynosił 88,6 ml/min, a u pacjentów z niewydolnością nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego (klirens kreatyniny 89,9 ml/min) wynosił 57,8 ml/min.

Ze względu na duży margines bezpieczeństwa produktu leczniczego Salvacyl, nie zleca się dostosowywania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Nie przeprowadzono badań nad wpływem wieku i rasy pacjentów na farmakokinetykę tryptoreliny.

Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczna

Nie można bezpośrednio ocenić zależności farmakokinetyczno-farmakodynamicznej tryptoreliny, gdyż jest ona nieliniowa i niezależna od czasu. Zatem po krótkotrwałym podaniu tryptoreliny

pacjentom, którzy wcześniej jej nie otrzymywali, następuje indukcja wzrostu LH i FSH jako odpowiedź niezależna od czasu.

Podawanie tryptoreliny w postaci produktu o przedłużonym uwalnianiu stymuluje wydzielanie LH i FSH w czasie pierwszych dni po podaniu, a w konsekwencji – wydzielanie testosteronu. Z różnych badań biorównoważności wynika, że maksymalny wzrost testosteronu odpowiadający C_{max} następuje po około 4 dniach, niezależnie od szybkości uwalniania tryptoreliny. Pomimo nieprzerwanej ekspozycji na tryptorelinę, początkowa odpowiedź nie jest utrzymywana i następuje stały i równoważny spadek poziomu testosteronu. Również w tym przypadku zakres ekspozycji na tryptorelinę może być znacznie zróżnicowany, nie wywierając ogólnego wpływu na poziom testosteronu w surowicy.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Oddziaływanie toksyczne tryptoreliny na organy pozagenitalne jest niskie.

Zaobserwowane skutki były głównie związane z nadmiernymi skutkami farmakologicznymi tryptoreliny.

W badaniach nad toksycznością po podaniu dawek odpowiadających klinicznym, tryptorelina indukowała makro- i mikroskopowe zmiany w organach rozrodczych szczurów, psów i małp płci męskiej. Uważa się, że odzwierciedla to zahamowane działanie gonad spowodowane farmakologicznym działaniem składnika. Zmiany te były częściowo odwracalne po zaprzestaniu podawania. Po podskórnym podaniu 10 mikrogramów/kg szczurom w 6 do 15 dnia ciąży, tryptorelina nie wykazywała działania embriotoksycznego, teratogennego, ani nie miała wpływu na rozwój potomstwa (pokolenie F1) czy wydajność reprodukcyjną. Przy zastosowaniu dawki 100 mikrogramów/kg zaobserwowano zmniejszenie masy urodzeniowej i zwiększenie liczby resorpcji.

Nie wykazano działania mutagennego tryptoreliny *in vitro* i *in vivo*. Nie stwierdzono działania rakotwórczego u myszy, którym podano tryptorelinę w dawkach do 6000 mikrogramów/kg po 18 miesiącach leczenia. Trwające 23 miesiące badania dotyczące działania rakotwórczego u szczurów wykazały, że u prawie 100% powstał łagodny nowotwór przysadki przy każdej dawce, prowadzący do przedwczesnej śmierci. Wzrost częstości występowania nowotworów przysadki u szczurów jest częstym skutkiem związanym z leczeniem antagonistą GnRH. Kliniczne znaczenie tego zjawiska jest nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

poli(kwas DL-mlekowy i kwas glikolowy)

mannitol

karmeloza sodowa

polisorbát 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

3 lata.

Po rekonstytucji wykazano chemiczną i fizyczną stabilność w trakcie stosowania dla okresu 24 godzin w temperaturze 25°C. Biorąc pod uwagę względy mikrobiologiczne, produkt należy zużyć natychmiast. W przypadku nieużycia produktu od razu, za czas i warunki przechowywania produktu odpowiada użytkownik, ale czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

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

Ampułka z rozpuszczalnikiem: ampułka z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu I zawierająca 2 ml jałowego rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny oraz zestaw z blistrem zawierającym 1 pustą strzykawkę do wstrzykiwań z polipropylenu i 2 igły do wstrzykiwań (igła do wstrzykiwań wyposażona w urządzenie zabezpieczające, igła do rekonstytucji bez urządzenia zabezpieczającego), całość w tekturowym pudełku.

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

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

Należy dokładnie przestrzegać instrukcji rekonstytucji 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. Po użyciu, należy aktywować osłonę zabezpieczającą jedną ręką. Możliwe są dwie alternatywne metody aktywacji osłonki zabezpieczającej. Należy pchnąć osłonę w kierunku igły lub należy pchnąć osłonę opierając ją o płaskie podłoże. W obu przypadkach należy wcisnąć w dół osłonę szybkim zdecydowanym ruchem do momentu usłyszenia wyraźnego kliknięcia. Należy obejrzeć czy cała igła została zablokowana pod osłoną.

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

24722

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.05.2018 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.02.2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.03.2023 r.