

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diphereline 0,1 mg; 0,1 mg; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 0,1 mg tryptoreliny (*Triptorelinum*) w postaci tryptoreliny octanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

– Rak gruczołu krokowego z przerzutami

Leczenie początkowe przed zastosowaniem postaci o przedłużonym uwalnianiu.

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

– Niepłodność u kobiet

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

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Podanie podskórne.

– Rak gruczołu krokowego z przerzutami

Jedno wstrzyknięcie podskórne preparatu Diphereline 0,1 mg jeden raz na dobę przez 7 dni przed zastosowaniem postaci o przedłużonym uwalnianiu.

– Niepłodność u kobiet

Podawać podskórnie jedną dawkę leku (0,1 mg) na dobę od drugiego dnia cyklu. Po uzyskaniu zmniejszenia wrażliwości przysadki (stężenie estrogenów w osoczu poniżej 50 pg/ml, tj. około 15. dnia od początku leczenia) rozpoczyna się stymulację gonadotropinami i kontynuuje ją, podając jednocześnie tryptorelinę, aż do dnia poprzedzającego dzień wyznaczony na dzień podania hCG.

#### 4.3. Przeciwwskazania

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

Ciąża i okres karmienia piersią.

#### 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W rzadkich przypadkach stosowanie analogów GnRH może ujawnić obecność wcześniej nierozpoznanego gruczolaka wywodzącego się z komórek gonadotropowych przysadki.

U pacjentów tych może wystąpić udar przysadki, objawiający się nagłym bólem głowy, wymiotami, zaburzeniami widzenia i porażeniem mięśni oka.

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

Pacjenci z depresją powinni być ściśle kontrolowani podczas terapii.

#### Rak gruczołu krokowego

Stosowanie agonistów GnRH może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości.

Wstępne dane sugerują, że u mężczyzn zastosowanie bisfosfonianu w połączeniu z agonistą GnRH może zmniejszać utratę minerałów kostnych. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka osteoporozy (np. przewlekłe nadużywanie alkoholu, palenie tytoniu, długotrwała terapia lekami zmniejszającymi gęstość mineralną kości, np. lekami przeciwdrgawkowymi lub kortykosteroidami, osteoporoza w wywiadzie rodzinnym, niedożywienie).

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 rozwinię 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. Z tego samego powodu należy zachować szczególną ostrożność rozpoczynając leczenie pacjentów z objawami poprzedzającymi ucisk rdzenia kręgowego.

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

Długotrwała deprivacja 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.

Deprivacja androgenowa może wydłużać odstęp QT.

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

Ponadto, w badaniach epidemiologicznych obserwowano, że u pacjentów może dojść do zmian metabolicznych (np. nietolerancja glukozy, stłuszczenie wątroby) lub może zwiększać się ryzyko choroby układu krążenia w czasie terapii z deprivacją 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 deprivacją 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.

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

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

#### Niepłodność u kobiet

##### 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 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.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Diphereline 0,1 mg należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

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 miesięcznych.

Podczas leczenia pacjentka powinna być kontrolowana przez lekarza, z wykorzystaniem dokładnych i regularnych badań sprawdzających parametry biochemiczne i kliniczne: szybkiego badania stężenia estrogenów i badania USG (patrz punkt Działania niepożądane).

W przypadku nadmiernej odpowiedzi jajników należy przestać wstrzykiwać gonadotropiny.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby tryptorelina ma średni końcowy okres półtrwania wynoszący 7-8 godzin w porównaniu do 3-5 godzin u zdrowych osób. Pomimo tej przedłużonej ekspozycji, tryptorelina nie powinna być obecna w krążeniu w czasie transferu zarodka.

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 deprivacja androgenowa może wydłużać odstęp QT, należy starannie rozważyć jednoczesne stosowanie tryptoreliny z innymi produktami wydłużającymi odstęp QT lub produktami leczniczymi powodującymi zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* takimi, jak leki przeciwarytmiczne 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

Należy potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży przed przepisaniem tryptoreliny.

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 potencjalnie płodne kobiety 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

Przed zastosowaniem tryptoreliny w leczeniu niepłodności należy wykluczyć ciążę. Nie ma danych klinicznych wskazujących na związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem tryptoreliny w tym wskazaniu a jakimikolwiek nieprawidłowościami w rozwoju oocytów, 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-alericznych (rzadko) oraz odczynów w miejscu podania wstrzyknięcia (<5%), są związane ze zmianą stężenia testosteronu.

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	<i>Bardzo często</i> $\geq 1/10$	<i>Często</i> $\geq 1/100$ do $< 1/10$	<i>Niezbyt często</i> $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	<i>Rzadko</i> $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	<i>Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu</i> Częstość występowania nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Trombocytoza		
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**
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 aminotransferazy	Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	

Klasyfikacja układów i narządów	<i>Bardzo często</i> ≥ 1/10	<i>Często</i> ≥ 1/100 do < 1/10	<i>Niezbyt często</i> ≥ 1/1000 do < 1/100	<i>Rzadko</i> ≥ 1/10 000 do < 1/1000	<i>Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu</i> Częstość występowania nieznana
			asparginowej Wzrost stężenia kreatyniny we krwi Wzrost ciśnienia tętniczego krwi Wzrost stężenia 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	Depresja* Utrata libido Zaburzenia nastroju*	Bezsensowność 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			Duszność Krwawienie z nosa	Duszność w pozycji leżącej	

Klasyfikacja układów i narządów	<i>Bardzo często</i> ≥ 1/10	<i>Często</i> ≥ 1/100 do < 1/10	<i>Niezbyt często</i> ≥ 1/1000 do < 1/100	<i>Rzadko</i> ≥ 1/10 000 do < 1/1000	<i>Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu</i> Częstość występowania nieznana
i śródpiersia					
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierna potliwość		Trądzik Łysienie Rumień Świąd Wysypka Pokrzywka	Powstawanie pęcherzy Płamica	Obrzęk naczyńioruchowy
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Nadciśnienie tętnicze		Spadek ciśnienia tętniczego	

\* 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 - dwóch tygodni.

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

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

#### 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  $< 1/100$ ).

Klasyfikacja układów i narządów	<i>Bardzo często</i> ≥ 1/10	<i>Często</i> ≥ 1/100 do < 1/10	<i>Niezbyt często</i> ≥ 1/1000 do < 1/100	<i>Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu</i> Częstość występowania nieznana
Zaburzenia serca			Kołatanie serca	
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy	
Zaburzenia oka			Suchość oczu Upośledzenie widzenia	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności Ból brzucha Dyskomfort w jamie brzusznej	Wzdęcia brzucha Suchość w jamie ustnej Wzdęcia z oddawaniem gazów 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
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Wstrząs anafilaktyczny
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	Spadek masy ciała	Zwiększona aktywności 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	
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 układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność Krwotoki z nosa	
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

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

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

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

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: krwawienie 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.

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 postępowanie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

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

Tryptorelina, substancja czynna produktu Diphereline 0,1 mg to syntetyczny decapeptyd, analog naturalnego hormonu GnRH - gonadoliberyny.

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

Dalsze badania na zwierzętach sugerowały inny mechanizm działania leku: bezpośredni wpływ na gonady przez zmniejszenie wrażliwości receptorów obwodowych na GnRH.

#### **Rak gruczołu krokowego**

Podawanie jednej dawki preparatu może na początku leczenia doprowadzić do wzrostu stężenia LH i FSH we krwi (początkowa aktywacja), a w konsekwencji do zwiększenia poziomu testosteronu.

Kontynuacja leczenia doprowadza do zmniejszenia stężenia LH i FSH, a w konsekwencji do obniżenia stężenia hormonów steroidowych w ciągu 2-3 tygodni do poziomu odpowiadającego kastracji. Stan ten zależy od czasu podawania preparatu.

#### **Niepłodność u kobiet**

Długotrwałe leczenie preparatem powoduje zahamowanie wydzielania hormonów gonadotropowych (FSH i LH). Leczenie to zapewnia zniesienie występującego w tym czasie piku endogennego LH, poprawiając przebieg folikulogenezy, zwiększając liczbę dojrzewających pęcherzyków co doprowadza do zwiększonego odsetka ciąży na cykl.

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

U dorosłych zdrowych ochotników

Po podskórnym wstrzyknięciu resorpcja tryptoreliny (0,1 mg) jest szybka ( $t_{max} = 0,63 \pm 0,26$  godz.) i lek osiąga maksymalne stężenie w osoczu  $C_{max} = 1,85 \pm 0,23$  ng/ml. Eliminacja zachodzi przy czasie biologicznego półtrwania wynoszącym  $7,6 \pm 1,6$  godz., po fazie dystrybucji trwającej od 3 do 4 godzin. Całkowity klirens osoczowy wynosi:  $161 \pm 28$  ml/min. Objętość dystrybucji wynosi  $1562 \pm 158$  ml/kg.

U pacjentów z rakiem gruczołu krokowego

Po podskórnym wstrzyknięciu leku (w dawce 0,1 mg) jego stężenie w osoczu oscyluje pomiędzy wartościami maksymalnymi wynoszącymi  $1,28 \pm 0,24$  ng/ml ( $C_{max}$ ), uzyskiwanymi zazwyczaj godzinę po wstrzyknięciu ( $t_{max}$ ) i wartościami minimalnymi wynoszącymi  $0,28 \pm 0,15$  ng/ml ( $C_{min}$ ), uzyskiwanymi 24 godziny po wstrzyknięciu.

Czas biologicznego półtrwania wynosi średnio  $11,7 \pm 3,4$  godz., jednak jest zmienny u różnych chorych, klirens osocza ( $118 \pm 32$  ml/min) odzwierciedla eliminację u tej grupy pacjentów, natomiast objętości dystrybucji są zbliżone do uzyskiwanych u zdrowych ochotników ( $1130 \pm 210$  ml).

## 5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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:  
Mannitol

Ampułka z rozpuszczalnikiem:  
Sodu chlorek  
Woda do wstrzykiwań

### 6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3. Okres ważności

2 lata

### 6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

#### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka (szklana) zawierająca proszek i ampulka (szklana) zawierająca rozpuszczalnik.  
Opakowanie: 7 fiolek z proszkiem + 7 ampulek z rozpuszczalnikiem.

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

Przenieść rozpuszczalnik do fiolki zawierającej proszek. Wstrząsnąć do uzyskania całkowitego rozpuszczenia i podać natychmiast.  
Zużyte strzykawki należy wyrzucić do odpowiedniego pojemnika na ostre przedmioty. Wszelkie resztki produktu należy wyrzucić.

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

Ipsen Pharma  
65 Quai Georges Gorse  
92100 Boulogne Billancourt  
Francja

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 8869

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 lipiec 2001 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 grudzień 2008 r.

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

27.03.2023 r.