Diphereline® SR 11,25 mg (Triptorelinum); Skład jakościowy i ilościowy: 1 fiolka zawiera 11,25 mg tryptoreliny (Triptorelinum) w postaci tryptoreliny pamoinianu. **Postać farmaceutyczna:** Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań (*im.* lub *sc.*) **Wskazania do stosowania:** Rak gruczołu krokowego Leczenie raka gruczołu krokowego kiedy wymagane jest obniżenie stężenia testosteronu do stężenia charakterystycznego dla braku czynności gruczołów płciowych (stężenia kastracyjnego). Pacjenci, którzy uprzednio nie byli poddawani terapii hormonalnej, lepiej reagują na leczenie tryptoreliną. **Dawkowanie i sposób podawania:** Jedno wstrzyknięcie domięśniowe lub podskórne preparatu o przedłużonym uwalnianiu co 3 miesiące. 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. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na GnRH, jej analogi lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Stosowanie tryptoreliny jest przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Stosowanie analogów GnRH może zmniejszać gęstość mineralną kości. U mężczyzn wstępne dane wskazują, że stosowanie bisfosfonianów w skojarzeniu z analogami GnRH może zmniejszyć utratę gęstości kości. Zachowanie szczególnej ostrożności jest konieczne u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka osteoporozy (np. przewlekłe nadużywanie alkoholu, palenie papierosów, długoterminowa terapia lekami zmniejszającymi gęstość mineralną kości, np. leki przeciwdrgawkowe lub kortykosteroidy, dodatni wywiad rodzinny w kierunku osteoporozy, niedożywienie). W rzadkich przypadkach stosowanie analogów GnRH może ujawnić obecność wcześniej nierozpoznanego gruczolaka wywodzącego się z komórek gonadotropowych przysadki. U pacjentów tych może wystąpić udar przysadki, objawiający się nagłym bólem głowy, wymiotami, zaburzeniami widzenia i porażeniem mięśni oka. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia epizodu depresyjnego (z możliwymi przypadkami ciężkiej depresji) u pacjentów będących w trakcie leczenia agonistami hormonu uwalniającego gonadotropinę, takich jak tryptorelina. Pacjentów należy odpowiednio poinformować i leczyć w zależności od występujących objawów. Pacjenci z depresją powinni być ściśle kontrolowani podczas terapii. W związku ze stosowaniem analogów GnRH zgłaszano drgawki, szczególnie u dzieci. U niektórzy z tych pacjentów występowały czynniki ryzyka napadów drgawkowych (takie jak padaczka w wywiadzie, guzy wewnątrzczaszkowe lub jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych, o których wiadomo, że powodują ryzyko napadów drgawkowych). Drgawki zgłaszano również u pacjentów, u których nie występowały takie czynniki ryzyka. 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 androgenu, zarówno po obustronnej orchidektomii (usunięcie jądra), jak i po podaniu analogów GnRH, związana jest ze zwiększonym ryzykiem utraty masy kostnej i może prowadzić do osteoporozy oraz wzrostu ryzyka złamań kości. 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 lekarz powinien oszacować stosunek korzyści do ryzyka, w tym możliwość wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu torsade de pointes, przed włączeniem produktu leczniczego Diphereline SR 11,25

mg. Ponadto, w badaniach epidemiologicznych obserwowano, że u pacjentów może dojść do zmian metabolicznych (np. nietolerancja glukozy, stłuszczenie wątroby) lub może zwiększać się ryzyko choroby układu krążenia w czasie terapii z deprywacją androgenu. Jednakże prospektywne dane nie potwierdziły związku pomiędzy analogami GnRH i wzrostem śmiertelności z przyczyn sercowych. Pacjentów z dużym ryzykiem chorób metabolicznych i chorób układu krążenia należy starannie ocenić przed włączeniem leczenia i w odpowiedni sposób kontrolować w czasie terapii z deprywacją androgenu. Podawanie tryptoreliny w dawkach terapeutycznych powoduje supresję osi przysadkowo-gonadalnej. Normalna funkcja powraca zwykle po zaprzestaniu leczenia. Dlatego testy diagnostyczne gonadalnej funkcji przysadki w czasie leczenia i po zaprzestaniu terapii za pomocą analogów mogą być mylące. Na początku leczenia stwierdza się przemijające zwiększenie aktywności fosfatazy kwaśnej. W czasie leczenia zaleca się przeprowadzać ocenę reakcji układu kostnego za pomocą scyntygrafii i (lub) tomografii komputerowej, natomiast ocenę reakcji gruczołu krokowego na leczenie przeprowadza się za pomocą USG i (lub) tomografii komputerowej oraz badania klinicznego i *per rectum*. Skuteczność leczenia może być monitorowana poprzez oznaczanie stężenia testosteronu i antygenu specyficznego dla prostaty w surowicy krwi. Ze względu na deprywację androgenową, leczenie analogami GnRH może zwiększać ryzyko wystąpienia niedokrwistości. Ryzyko to należy ocenić u pacjentów otrzymujących leczenie i odpowiednio kontrolować. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu". **Działania niepożądane:** 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-alergicznych (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 (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100.); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000).*Bardzo często:* osłabienie, ból pleców, parestezje w kończynach dolnych, zmniejszenie libido, zaburzenia erekcji (w tym brak wytrysku, zaburzenia wytrysku), nadmierna potliwość, uderzenia gorąca; *Często:* uczucie suchości w jamie ustnej, nudności, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, zapalenie i ból), obrzęk, nadwrażliwość, zwiększenie masy ciała, ból mięśniowo-szkieletowy, ból kończyn, zawroty głowy, ból głowy, depresja*, utrata libido, zaburzenia nastroju*, ból miednicy, nadciśnienie tętnicze; *Niezbyt często:* trombocytoza, kołatanie serca, szum w uszach, zawroty głowy, upośledzenie widzenia, ból brzucha, zaparcie, biegunka, wymioty, letarg, obrzęki obwodowe, ból, dreszcze, senność, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparginowej, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, zwiększone stężenie mocznika we krwi, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, spadek masy ciała, jadłowstręt, cukrzyca, dna moczanowa, hiperlipidemia, zwiększenie apetytu, ból stawów, ból kości, skurcze mięśni, osłabienie mięśniowe, ból mięśniowy, parestezje, bezsenność, drażliwość, nokturia, zatrzymanie moczu, ginekomastia, ból sutków (gruczołów piersiowych), atrofia jąder, ból jąder, duszność, krwawienie z nosa, trądzik, łysienie, rumień, świąd, wysypka, pokrzywka; *Rzadko:* nieprawidłowe uczucie w obrębie oczu, zaburzenia widzenia, wzdęcia, zaburzenia smaku, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, ból w klatce piersiowej, trudność w utrzymaniu pozycji stojącej, objawy grypopodobne, gorączka, reakcja anafilaktyczna, zapalenie jamy nosowej i gardła, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi, sztywność stawów, obrzęk stawów, sztywność układu mięśniowo-szkieletowego, zapalenie kości i stawów, zaburzenia pamięci, stan splątania, zmniejszenie aktywności, euforyczny nastrój, duszność w pozycji leżącej, powstawanie pęcherzy, plamica, spadek ciśnienia; *Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu - częstość występowania nieznana:* niedokrwistość, wydłużenie odstępu QT *(Częstość występowania podano na podstawie częstości występowania*

wspólnej dla całej klasy agonistów GnRH), udar przysadki (*Działanie niepożądane zgłaszane po pierwszym podaniu u pacjentów z gruczolakiem przysadki)*, złe samopoczucie, wstrząs anafilaktyczny, niepokój, nietrzymanie moczu, obrzęk naczynioruchowy. 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 (≤ 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. Stosowanie analogów GnRH w terapii raka gruczołu krokowego może wiązać się ze zwiększoną utratą masy kostnej i może prowadzić do osteoporozy oraz zwiększonego ryzyka złamań kości. U pacjentów otrzymujących długotrwałe leczenie analogiem GnRH w połączeniu z radioterapią może wystąpić więcej działań niepożądanych, głównie żołądkowo-jelitowych i związanych z radioterapią. **Podmiot odpowiedzialny:** Ipsen Pharma, 70 rue Balard, 75015 Paris, Francja. **Informacji o leku udziela:** Ipsen Poland Sp. z o.o., ul. Chmielna 69, 00-801 Warszawa, tel.: (22) 653 68 00. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego przez MZ:** 8944. Kategoria dostępności: Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp. Produkt leczniczy umieszczony na wykazie leków refundowanych w chorobach przewlekłych; cena detaliczna 619,82 PLN; wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w raku prostaty - dawka 11,25 mg – 73,61 PLN zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Przed zastosowaniem należy zapoznać się z zatwierdzoną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Data ostatniej aktualizacji ChPL: 01.04.2025 r.*