

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Salvacyl przeznaczone do publicznej wiadomości

VI. 2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Wskazanie 1, rak gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego jest najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn oraz drugim po raku płuca nowotworem o najwyższym wskaźniku śmiertelności u mężczyzn po 50 roku życia w świecie zachodnim. Każdego roku tysiące mężczyzn zapada na tę chorobę; około 1 na 6 mężczyzn w ciągu swojego życia zachoruje na raka gruczołu krokowego. Azjaci rzadziej zapadają na ten typ nowotworu (ale zachorowalność zwiększa się z upływem lat), natomiast jest on powszechny u Europejczyków i często rozpoznawany u mieszkańców Ameryki Północnej.

Czynniki ryzyka w bardzo znaczącym stopniu związane z chorobą to rasa (częściej rozwija się u mężczyzn rasy czarnej niż u białej i Latynosów), wiek (średni wiek wykrywania to 70 lat) oraz rak gruczołu krokowego w wywiadzie rodzinnym. Do innych czynników ryzyka należy zaliczyć raka pęcherza moczowego, wazektomię oraz otyłość lub spożywanie tłuszczów.

U większości pacjentów rak gruczołu krokowego wykorzystuje do rozwoju naturalny hormon męski (testosteron). Główne metody leczenia zmierzają więc do zahamowania wydzielania testosteronu w celu zatrzymania rozwoju raka. W przypadku pacjentów z agresywnymi postaciami raka gruczołu krokowego przeprowadza się chirurgiczne usunięcie prostaty, radioterapię lub terapię hormonalną (przy zastosowaniu tryptoreliny).

U pacjentów z obciążoną niskim ryzykiem postacią raka gruczołu krokowego lekarze preferują strategię „aktywnego monitorowania”: szczegółowo kontrolują pacjentów oraz zlecają częste badania laboratoryjne przez cały okres uśpienia nowotworu.

Wskazanie 2, poważne dewiacje seksualne

Poważne dewiacje seksualne to ciągłe i intensywne fantazje seksualne, popędy i zachowania dotyczące przedmiotów (np. fetyszizm), zadawania bólu lub upokarzania własnej osoby lub partnera (np. sadyzm), bądź wykorzystywanie dzieci (np. pedofilia) lub innych osób bez ich zgody. Oszacowanie liczby osób dotkniętych dewiacjami seksualnymi stanowi wyzwanie. Ze względu na charakter choroby: wstyd, względy religijne, moralne, prawne i/lub konsekwencje rodzinne takich dewiacyjnych zachowań seksualnych bardzo niewielu pacjentów obciążonych dewiacją dobrowolnie zgłasza się na leczenie, a większość dostępnych danych pochodzi od pacjentów przebywających w więzieniach lub pacjentów przyjętych do szpitali psychiatrycznych na podstawie decyzji wymiaru sprawiedliwości.

Na ogół parafilie są znacznie bardziej powszechne u mężczyzn niż u kobiet, a wiele dewiacji seksualnych rozpoczyna się w okresie dojrzewania.

Właściwe leczenie jest kluczowe dla zmniejszenia liczby ofiar i ryzyka nawrotu choroby. Z kanadyjskiego badania przeprowadzonego na 4 724 gwałcicielach i pedofilach (bez rozróżnienia na osoby z rozpoznaną dewiacją seksualną oraz bez rozpoznania) szacuje się, iż 17% z nich ponownie dokona przestępstwa po 5 latach, a 21% po 10 latach.

Oprócz psychoterapii obecnie stosowane leczenie farmakologiczne parafilii obejmuje podawanie leków przeciwdepresyjnych w przypadku niektórych „łagodnych” typów parafilii (np. ekshibicjonizmu) i parafilii występujących u młodzieży, a także obejmuje zmniejszające popęd płciowy leczenie hormonalne z zastosowaniem steroidowych antyandrogenów i analogów gonadoliberyny (GnRH) (np. tryptoreliny). W przeszłości stosowano kastrację chirurgiczną. Połączenie psychoterapii i farmakoterapii wiąże się z lepszą skutecznością, w porównaniu do stosowania tylko jednej metody leczenia.

Wskazanie 3, endometrioza

Endometrioza jest bolesną i bardzo często występującą chorobą, w której komórki endometrium, czyli macicy, ulegają wszczepieniu do innych organów poza jamą macicy. Dotyka od 6 do 10% kobiet.

Przyczyny endometriozy nie zostały jeszcze wyjaśnione, ale podejrzewa się, iż odpowiedzialnymi mogą być zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia odporności i czynniki genetyczne. Wiele kobiet z endometriozą cierpi z powodu niepłodności i aby zajść w ciążę jest zmuszona do korzystania z metod wspomaganego rozrodu.

Do czynników ryzyka zalicza się krótki cykl miesięczkowy, obfite miesiączki, wystąpienie pierwszego okresu w młodym wieku, dużą liczbę ciąż, palenie tytoniu lub drobna budowa ciała.

Obecnie dostępne metody leczenia obejmują podawanie leków przeciwbólowych, leczenie hormonalne, chirurgiczne, lub kombinację tych metod, w zależności od danej kobiety i objawów u niej występujących, wieku, płodności i planów dotyczących rozrodu.

Wskazanie 4, przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego

Przedwczesne dojrzewanie polega na pojawieniu się drugorzędowych cech płciowych (takich jak wzrost piersi lub pojawienie się owłosienia ciała) przed 8 rokiem życia lub pierwszej miesiączki przed ukończeniem 9 lat. Przedwczesne dojrzewanie diagnozuje się u około 1 dziecka na 5 000 do 1 na 10 000 dzieci. Przedwczesne dojrzewanie dotyczy 10 razy częściej dziewcząt niż chłopców.

W większości przypadków przyczyny przedwczesnego dojrzewania są nieznane. Przedwczesne dojrzewanie może być spowodowane przez guzy lub uszkodzenia mózgu, zaburzenia funkcji tarczycy lub przyjmowanie hormonów płciowych.

U pacjentów z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym pochodzenia ośrodkowego nieprawidłowo funkcjonują takie obszary mózgu jak podwzgórze lub przysadka mózgowa u podstawy mózgu. Agoniści GnRH jak tryptorelina są preferowaną formą leczenia tej postaci choroby i stosuje się je w celu opóźnienia pokwitania do momentu osiągnięcia wieku dojrzewania.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Wskazanie 1, rak gruczołu krokowego

Tryptorelina należy do grupy leków zwanych agonistami hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH). Tryptorelina jest zbliżona do hormonu uwalniającego gonadotropinę, który występuje naturalnie w organizmie człowieka, lecz jest 100-krotnie bardziej aktywna niż naturalny hormon. Poza innymi funkcjami, hormon uwalniający gonadotropinę może także zatrzymać produkcję testosteronu u mężczyzn.

Leki hormonalne, takie jak tryptorelina, stosowane są u mężczyzn w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Poprzez obniżenie poziomu testosteronu tryptorelina blokuje dalszy rozwój nowotworu. Tryptorelina nie powoduje zniszczenia nowotworu, ale zatrzymuje jego wzrost.

Skuteczność działania tryptoreliny jest podobna do kastracji chirurgicznej. Tryptorelina zmniejsza poziom testosteronu, ograniczając tym samym wszystkie funkcje zależne od tego hormonu, w tym także rozwój nowotworu. Po zaprzestaniu leczenia skutki zażywania tryptoreliny są zazwyczaj odwracalne. W związku z tym terapia tryptoreliną jest preferowaną metodą leczenia w odróżnieniu od kastracji chirurgicznej.

Na rynku tryptorelina jest dostępna w różnych postaciach:

- Tryptorelina 3,75 mg, jedno wstrzyknięcie domięśniowe co miesiąc wykonane przez lekarza lub pielęgniarkę
- Tryptorelina 11,25 mg, jedno wstrzyknięcie domięśniowe raz na trzy miesiące podawane przez lekarza lub pielęgniarkę
- Tryptorelina 22,5 mg, jedno wstrzyknięcie domięśniowe raz na sześć miesięcy podawane przez lekarza lub pielęgniarkę

Skuteczność trzech postaci tryptoreliny oceniono w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego. Skuteczność określono jako zdolność leku do obniżenia

testosteronu w organizmie mężczyzny w ciągu kilku miesięcy, poniżej poziomu kastracyjnego, czyli poziomu równoważnego lub mniejszego od poziomu testosteronu u pacjenta po chirurgicznej kastracji.

Poniższa tabela podsumowuje główne wyniki skuteczności badań klinicznych z tryptoreliną u chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego.

Tabela 18: Główne wyniki skuteczności wybranych badań klinicznych z tryptoreliną u chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego — streszczenie do informacji publicznej

Postać leku	Tryptorelina 3,75mg	Tryptorelina 11,25mg	Tryptorelina 22,5mg
Schemat leczenia	Jedno wstrzyknięcie w miesiącu	Jedno wstrzyknięcie raz na 3 miesiące	Jedno wstrzyknięcie raz na 6 miesięcy
Liczba pacjentów z rakiem gruczołu krokowego leczonych tryptoreliną w wybranym badaniu*	159 pacjentów	166 pacjentów	120 pacjentów
Czas trwania badania	9 miesięcy	9 miesięcy	12 miesięcy
Odsetek pacjentów z kastracyjnym poziomem testosteronu po 28 dniach od pierwszego wstrzyknięcia	92,5%	97,6%	97,5%
Odsetek pacjentów z utrzymującym się kastracyjnym poziomem testosteronu	95,3% pacjentów z kastracyjnym poziomem testosteronu po 9 miesiącach	94,1% pacjentów z kastracyjnym poziomem testosteronu po 9 miesiącach	93% pacjentów z kastracyjnym poziomem testosteronu po 12 miesiącach

*Wyniki z badania DEB-96-TRI-01 (pierwszy etap) dla dawki 3,75 mg oraz 11,25 mg oraz z badania DEB-TRI6M-301 dla dawki 22,5 mg

Ogólnie, tryptorelina jest w stanie obniżyć poziom testosteronu w podobny sposób jak kastracja chirurgiczna u 92% do 98% pacjentów (pomiar w 28 dni od pierwszego wstrzyknięcia). Ponadto efekt działania tryptoreliny utrzymuje się:

- przez ponad 9 miesięcy u 94% i 95% populacji pacjentów, którzy otrzymywali odpowiednio jedno wstrzyknięcie raz w miesiącu oraz raz na 3 miesiące,
- przez ponad 12 miesięcy u 93% populacji pacjentów, którzy otrzymywali jedno wstrzyknięcie raz na 6 miesięcy.

Badania kliniczne u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego wykazały, że kastracja chemiczna wywołana tryptoreliną utrzymuje się przez wiele miesięcy, co ma tak skuteczne działanie na zahamowanie rozwoju nowotworu jak kastracja chirurgiczna, lecz nie niesie ze sobą skutków i urazu wynikających z interwencji chirurgicznej.

Wskazanie 2, poważne dewiacje seksualne

Poprzez supresję testosteronu, tryptorelina obniża popęd seksualny u mężczyzn. Zatem leki hormonalne, takie jak tryptorelina, są stosowane w celu zmniejszenia popędu płciowego u dorosłych mężczyzn z poważnymi dewiacjami seksualnymi. Tryptorelina nie zastępuje psychoterapii i nie leczy stanu psychicznego, lecz hamuje dewiacyjne popędy seksualne zapobiegając ponownemu pojawieniu się parafilii oraz umożliwiając pacjentom większą otwartość na psychoterapię.

W ramach dwóch badań klinicznych trzydziestu sześciu (36) mężczyzn z poważnymi zaburzeniami seksualnymi (takimi jak np. pedofilia) leczono octanem tryptoreliny w dawce 3,75 mg. U wszystkich pacjentów podawanie tryptoreliny zmniejszyło testosteron do poziomu jak po kastracji chirurgicznej.

Odnotowano jednoczesne zmniejszenie dewiacyjnych zachowań i fantazji seksualnych. Nagłe odstawienie terapii tryptoreliną doprowadziło do powrotu objawów w sumie u 3 pacjentów.

Obecnie zarejestrowano postać tryptoreliny różniącą się od stosowanej w badaniach i jest ona dostępna na rynku jako embonian tryptoreliny w dawce 11,25 mg. Preparat ten jest tak skuteczny w osiągnięciu i utrzymaniu kastracyjnego poziomu testosteronu u mężczyzn jak tryptorelina 3,75 mg, ale działa przez ponad 3 miesiące zamiast 1 miesiąca. Pacjent z zaburzeniami seksualnymi otrzymuje jedno wstrzyknięcie domięśniowe embonianu tryptoreliny 11,25 mg raz na 3 miesiące podawane przez lekarza lub pielęgniarkę i jego testosteron pozostaje na poziomie kastracyjnym przez ponad 3 miesiące, co oznacza obniżenie jego popędu seksualnego na ponad 3 miesiące. Przewiduje się, iż taki schemat podawania leku pomoże pacjentowi lepiej zaakceptować ciągłą terapię tryptoreliną, ponieważ jedno wstrzyknięcie raz na 3 miesiące będzie dla niego mniej uciążliwe, co z kolei pozwoli ograniczyć ryzyko porzucenia leczenia i potencjalnej recydywy.

Wskazanie 3, endometrioza

Podobnie jak w przypadku działania u mężczyzn (czyli supresji testosteronu), tryptorelina jest w stanie obniżyć poziom żeńskich hormonów, estrogenów, u kobiet. Rozrost komórek powodujących endometriozę zależy od estrogenów. Poprzez zmniejszenie poziomu estrogenów, tryptorelina osłabia komórki zaangażowane w rozwój endometriozy i zmiany powstające w błonie śluzowej macicy, a także konsekwentnie zmniejsza ból spowodowany przez te zmiany.

W badaniu Choktanasiri et al. (1996), 45 kobietom z endometriozą podawano tryptorelinę 3,75 mg raz na 4 tygodnie. Wyniki skuteczności tego badania zostały podsumowane w poniższej tabeli.

Tabela 19: Wyniki skuteczności badania Choktanasiri et al. (1996) przeprowadzonego na kobietach z endometriozą leczonych tryptoreliną

Leczenie	Schemat leczenia	Tryptorelina 3,75 mg podawana raz w miesiącu w sumie przez 6 miesięcy
	Liczba pacjentek z endometriozą leczonych tryptoreliną	45 pacjentek
	Czas trwania badania	24 tygodnie
Wyniki badania	Odsetek pacjentek z pomenopauzalnym poziomem estradiolu [40 przebadanych pacjentek]	100% (po 2 miesiącach leczenia)
	Odsetek pacjentek nie odczuwających silnego i umiarkowanego bólu [43 przebadane pacjentki]	85% (po 6 miesiącach leczenia) 15% pacjentek nadal odczuwało łagodny ból
	Odsetek pacjentek o zmniejszonym nasileniu endometriozy według oceny laparoskopowej [25 przebadanych pacjentek]	84%
	Odsetek pacjentek ze zmniejszonym rozmiarem tkanki endometrialnej na powierzchni jajników [9 przebadanych pacjentek]	89%

U wszystkich badanych pacjentek poziom żeńskiego hormonu płciowego, estradiolu, zmniejszył się po 2 miesiącach leczenia tryptoreliną do poziomu jak u kobiet z menopauzą. W tym samym czasie ból,

nasilenie endometriozy i wielkość zmian endometrialnych uległy zmniejszeniu. Tryptorelina jest skuteczna w leczeniu endometriozy i redukuje uciążliwe objawy choroby uniemożliwiające sprawne funkcjonowanie.

Wskazanie 4, przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego

U dzieci z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym pochodzenia wydzielanie hormonów płciowych rozpoczyna się przed osiągnięciem wieku dojrzewania płciowego i w konsekwencji dochodzi do rozwoju piersi, pojawienia się owłosienia ciała oraz pierwszej miesiączki. Działając w ten sam sposób jak u dorosłych, tryptorelina zmniejsza wydzielanie hormonów płciowych u leczonych dzieci do momentu osiągnięcia przez nie normalnego wieku dojrzewania. W następstwie stosowania leku dochodzi do regresji drugorzędowych cech płciowych. W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat skuteczności dwóch badań przeprowadzonych na dzieciach z przedwczesnym dojrzewaniem.

Tabela 20: Wyniki skuteczności dwóch badań przeprowadzonych na dzieciach z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym pochodzenia ośrodkowego leczonych tryptoreliną

Postać leku	Tryptorelina 3,75 mg	Tryptorelina 11,25 mg
Schemat leczenia	Jedno wstrzyknięcie podskórne raz na 6 tygodni lub jedno wstrzyknięcie domięśniowe raz na 4 tygodnie	Jedno wstrzyknięcie raz na 90 dni
Liczba pacjentów leczonych tryptoreliną w wybranych badaniach*	46 dziewcząt (26 dziewcząt leczonych co 6 tygodni i 20 leczonych co 4 tygodnie)	19 dziewcząt i 1 chłopiec
Czas trwania badania	1 rok	2 lata
Odsetek pacjentów z niskim poziomem hormonu luteinizującego (LH) podczas leczenia tryptoreliną (tj. z poziomem normalnym dla wieku dziecięcego)	100% (w 2 miesiącu)	100% (w 6 miesiącu)

* (Liang et al, 2006; Martinez-Agayo et al, 1994)

U wszystkich badanych pacjentów z przedwczesnym dojrzewaniem tryptorelina 3,75 i 11,25 mg wywołuje zmniejszenie funkcji przysadki mózgowej, w następstwie czego dochodzi do spadku LH do poziomów normalnych dla wieku dziecięcego. W następstwie leczenia zaobserwowano poprawę rozwoju dzieci oraz zahamowanie rozwoju drugorzędowych cech płciowych (np. piersi lub zmniejszenie objętości jąder). Po odstawieniu tryptoreliny u 94% pacjentów stężenie LH wróciło do poziomu porównywalnego z poziomem charakterystycznym dla wieku młodocianego (15/16 pacjentów w badaniu Martinez-Agayo (1996)). Obecnie trwają badania kliniczne, które mają dostarczyć więcej danych na temat stosowania embonianu tryptoreliny 22,5 mg u dzieci z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym pochodzenia ośrodkowego.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami leczenia

W oparciu o 28-letnie doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu, przeważnie ze wskazaniem do stosowania w leczeniu raka gruczołu krokowego, skuteczność różnych postaci tryptoreliny w indukowaniu odwracalnej supresji wydzielania hormonów płciowych jest powszechnie uznawana.

Potencjalne skutki stosowania tryptoreliny u kobiet w ciąży/karmiących piersią nie zostały zbadane. Ponieważ badania na zwierzętach wykazały wpływ na parametry rozrodcze, kobiety w ciąży/karmiące nie mogą być narażane na działanie leku.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyka

Ryzyko	Dostępne informacje	Zapobieganie
Utrata masy kostnej zwiększająca ryzyko złamań (Osteoporoza)	Tryptorelina, w ramach mechanizmu swojego działania, blokuje wydzielanie niektórych hormonów (np. w celu zahamowania wzrostu nowotworu), lecz hormony te są również zaangażowane w utrzymanie zdrowych kości. Utrata składników mineralnych kości jest więc powszechnym skutkiem leczenia tryptoreliną. W większości przypadków pacjenci nie wykazują żadnych objawów, ale występuje u nich zwiększone ryzyko złamań. Przykładowo, ryzyko złamania szyjki kości udowej jest dwa razy większe u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego poddanych leczeniu hormonalnemu niż u nieleczonych osób w tym samym wieku i tej samej płci. Kobiety są szczególnie narażone na utratę masy kostnej, ponieważ generalnie są 4 krotnie bardziej podatne na osteoporozę niż mężczyźni. Utrata masy kostnej po leczeniu agonistą GnRH zaobserwowana została także u dzieci z przedwczesnym dojrzewaniem, ale skutek ten był w pełni odwracalny i możliwy do uniknięcia. Stosowanie zapobiegawczego leczenia skojarzonego pomaga ograniczyć demineralizację kości, a zatem zmniejsza ryzyko złamań u wszystkich pacjentów.	Tak, z wykorzystaniem leków mających na celu ograniczenie demineralizacji kości. Dodatkowo zaleca się zmianę stylu życia, w tym rzucenie palenia, umiarkowane spożywanie alkoholu, regularne ćwiczenia, stosowanie odpowiedniej diety (bogatej w wapń, witaminę D). Pacjentki z endometriozą cierpiące na osteoporozę muszą unikać leczenia tryptoreliną. Pacjenci z parafilią cierpiący na poważną osteoporozę muszą unikać leczenia tryptoreliną.
Wysoki poziom cukru we krwi, wysoki poziom lipidów we krwi, mogące prowadzić do zwiększonego ryzyka cukrzycy (zmiany metaboliczne, takie jak wzrost masy tkanki tłuszczowej oraz insulinooporność prowadzące do zwiększonego ryzyka cukrzycy)	Hormony blokowane przez tryptorelinę w ramach mechanizmu jej działania, np. w leczeniu raka, regulują niektóre procesy metaboliczne. Podawanie tryptoreliny skutkuje wzrostem poziomu glukozy we krwi oraz poziomu lipidów we krwi. Wzrost stężenia glukozy we krwi i zmiany w tkance tłuszczowej mogą prowadzić do cukrzycy u osób predysponowanych (np. u pacjentów z cukrzycą w wywiadzie rodzinnym lub z nadwagą). Cukrzyca jest jednak rzadko obserwowana, u mniej niż 0,1% pacjentów włączonych do badań z użyciem tryptoreliny. Ponieważ jest to poważna choroba,	Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów z regularnym badaniem krwi i wczesną interwencją. Ponadto można rozważyć zmianę stylu życia i/lub modyfikację diety.

	zaleca się ściśle kontrole z regularnym badaniem krwi w celu wczesnego wykrycia i leczenia potencjalnych oznak cukrzycy.	
Choroby serca i naczyń krwionośnych (choroby układu krążenia)	Stosowanie tryptoreliny wiąże się ze zmianami metabolicznymi, takimi jak wysoki poziom cukru we krwi oraz wysokie stężenie lipidów we krwi. Wzrost stężenia lipidów we krwi może prowadzić do zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów predysponowanych. Dokładny mechanizm nadal pozostaje niewyjaśniony, a wszystkie badania przeprowadzane były u chorych na raka gruczołu krokowego. Łączenie oddziaływania tryptoreliny z zaburzeniami układu krążenia jest kontrowersyjne, ponieważ większość mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego znajduje się w podeszłym wieku i jest obciążona czynnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego lub czynnikami ryzyka ich rozwoju. Nadciśnienie jest obserwowane u mniej niż 1% pacjentów włączonych do badań z użyciem tryptoreliny. Jednakże u leczonych pacjentów nie zaobserwowano podwyższonego ryzyka zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Nie ma dowodów na istnienie podobnego ryzyka u kobiet leczonych z powodu endometriozy i dzieci leczonych z powodu przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego. Ponadto pacjenci ci są młodsi niż chorzy na raka gruczołu krokowego i przyjmują niskie dawki tryptoreliny. Podobnie jak w przypadku ryzyka wystąpienia cukrzycy zaleca się ściśle kontrole z regularnym badaniem krwi w celu wykrycia i wczesnego rozpoczęcia leczenia potencjalnych oznak zaburzeń sercowo-naczyniowych.	Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów. Ponadto zaleca się zaprzestanie palenia tytoniu oraz zmianę stylu życia i/lub diety. Agresywne leczenie wysokiego stężenia lipidów we krwi nie jest obecnie zalecane, ponieważ związek między niepożądanymi incydentami sercowo-naczyniowymi a leczeniem hormonalnym nie jest jeszcze dostatecznie poznany. W przypadku pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą sercowo-naczyniową zaleca się ścisłą zgodność terapii z lekami przez nich przyjmowanymi, a jeżeli nastąpi rozwój jakichkolwiek objawów należy rozważyć włączenie innego leku.
Nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych raka gruczołu krokowego, takich jak ból, możliwy ucisk na	Przy stosowaniu tryptoreliny u chorych na raka gruczołu krokowego, podobnie jak podczas podawania innych agonistów GnRH, potrzeba czasu do osiągnięcia efektu kastracji i tym samym wstrzymania rozwoju	Tak, poprzez podanie w pierwszej fazie terapii leku anty-androgenowego, który neutralizuje wzrost testosteronu, a co za tym idzie także potencjalne pogorszenie

kręgosłup lub niedrożność dróg moczowych (zaostrenie objawów raka (obejmujące ból spowodowany przerzutami, ucisk na kręgosłup i niedrożność cewki moczowej))	nowotworu. W czasie dostosowywania się komórek (około 1 tygodnia) następuje przejściowy wzrost poziomu testosteronu zanim rozpocznie się jego spadek. W wyniku tego tymczasowego podniesienia testosteronu niektórzy pacjenci (<5%) doświadczają pogorszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych raka oraz chwilowego nasilenia bólu nowotworowego. Zazwyczaj ustępuje on po 1 lub 2 tygodniach. Pacjenci z przerzutami do kręgosłupa oraz pacjenci z niedrożnością dróg moczowych powinni być starannie monitorowani na początku leczenia, ponieważ w następstwie wzrostu poziomu testosteronu może pojawić się ucisk na kręgosłup lub mogą wystąpić zaburzenia funkcji nerek.	objawów raka. Jeśli to konieczne, zalecane jest również podawanie leków przeciwbólowych w celu zwalczenia bólu nowotworowego. Dodatkowo należy ściśle kontrolować pacjentów zagrożonych (pacjenci z przerzutami do kręgosłupa lub niedrożnością dróg moczowych) w celu wczesnego wykrycia powikłań i szybkiego podjęcia leczenia.
Reakcje alergiczne (nadwrażliwość)	Tryptorelina, jak większość leków, może w niektórych przypadkach powodować reakcje alergiczne. Zgłoszono niewiele bardzo ciężkich przypadków (reakcje anafilaktyczne). Reakcje alergiczne występują rzadko, u mniej niż 0,1% pacjentów włączonych do badań z użyciem tryptoreliny.	Tak, pacjenci, którzy są uczuleni na GnRH, agonistów GnRH (takich jak tryptorelina) lub dowolny składnik leku, nie mogą być leczeni tryptoreliną.
Problemy ze wzrodem i utrata popędu płciowego (zaburzenia erekcji, impotencja, obniżone libido)	Tryptorelina, w ramach mechanizmu swojego działania, blokuje wydzielanie niektórych hormonów (np. w celu zahamowania wzrostu nowotworu), lecz hormony te również odpowiadają za wzwód i popęd płciowy u mężczyzn. Zaburzenia erekcji i utrata popędu płciowego są zatem częstymi skutkami leczenia raka gruczołu krokowego, u około 3-4% pacjentów leczonych w badaniach tryptoreliną. U chorych na raka gruczołu krokowego towarzysząca leczeniu terapia psychologiczna lub wsparcie partnerki mogą okazać się przydatne w ograniczeniu potencjalnych skutków zmian w życiu seksualnym. Po wycofaniu leku następuje powrót do funkcji seksualnych wraz ze wzrostem hormonu męskiego do normalnego poziomu. Efekt ten tłumaczy skuteczność stosowania tryptoreliny u pacjentów z	Towarzysząca leczeniu terapia psychologiczna lub wsparcie partnerki mogą okazać się przydatne w ograniczeniu potencjalnych skutków zmian w życiu seksualnym.

	parafiliami (np. u pedofili), u których obniżenie popędu jest zamierzonym celem terapii.	
Zmiany nastroju/depresja (Zmiany nastroju/depresja)	Pacjenci leczeni lekami blokującymi wydzielanie hormonów płciowych są podatni na rozwój depresji. Depresję stwierdzono u mniej niż 1% pacjentów leczonych tryptoreliną w badaniach klinicznych. Leczeni tryptoreliną mężczyźni (rak gruczołu krokowego i parafilie) są obarczeni podwyższonym ryzykiem depresji. Ryzyko jest mniej wyraźne u pacjentek z endometriozą lub dzieci z przedwczesnym dojrzewaniem. Zaleca się ściśle kontrole pacjentów z istniejącą depresją w celu dostosowania leczenia przeciwdepresyjnego, jeżeli zajdzie taka potrzeba.	Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej rozpoznaną depresją.
Młodzieńcze złuszczenie głowy kości udowej pojawiające się po zakończeniu leczenia (Złuszczenie głowy kości udowej po wycofaniu leczenia)	U niektórych nastolatków i dzieci przyjmujących agonistów GnRH w celu leczenia przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego odnotowano przypadki złuszczenia głowy kości udowej. Jest to najczęstsza choroba stawu biodrowego u dzieci/młodzieży. Przeważnie występuje u chłopców i otyłość lub zaburzenia wzrostu uznaje się za związane z łuszczeniem kości. Zgłaszane przypadki związane ze stosowaniem agonistów GnRH dotyczyły głównie dziewcząt o prawidłowej wadze i wzroście. Sugerowany mechanizm osłabienia kości stawu biodrowego polega na utrzymywaniu niskiego poziomu estrogenów za pomocą agonisty GnRH w celu zatrzymania procesu przedwczesnego dojrzewania. Kiedy dzieci osiągają właściwy wiek dla procesu dojrzewania, leczenie agonistą GnRH przestaje być konieczne i zostaje zatrzymane. Pacjenci zaczynają wówczas szybko rosnąć i może to być powodem złuszczenia kości udowej w stawie biodrowym. W celu właściwego umiejscowienia głowy kości udowej konieczna jest operacja.	Tak, wzrost pacjentów z przedwczesnym dojrzewaniem powinien być ściśle kontrolowany w celu wczesnego wykrycia objawów złuszczenia kości.

Istotne potencjalne ryzyka

Ryzyko	Dostępne informacje (włączając przyczynę uznania za potencjalne)
--------	--

	ryzyko)
Próba samobójcza	Pacjenci leczeni lekami blokującymi wydzielanie hormonów płciowych są podatni na rozwój depresji. Depresję stwierdzono u mniej niż 1% pacjentów leczonych tryptoreliną w badaniach klinicznych. Teoretycznie pacjent/-ka z rozpoznaniem depresji może doświadczyć pogorszenia swojego stanu prowadzącego do myśli samobójczych i/lub w najgorszych przypadkach do próby samobójczej. Ryzyko to jest jednak potencjalne, ponieważ dane z obserwacji pacjentów leczonych tryptoreliną wykazały tylko 3 próby samobójcze i 3 samobójstwa w ciągu 28 lat obserwacji. Ponadto leczone choroby stanowią same w sobie czynniki ryzyka samobójstwa. Przykładowo, diagnoza raka jest silnym czynnikiem ryzyka samobójstwa; badania wykazały, że ryzyko samobójstwa jest 4-krotnie większe u pacjenta, u którego zdiagnozowano raka gruczołu krokowego (leczonego dowolnym lekiem lub nieleczonego) w porównaniu do osoby w tym samym wieku i tej samej płci. Jednakże obowiązkowa jest ścisła kontrola w celu lepszego rozpoznania potencjalnego zagrożenia i zalecane jest zachowanie ostrożności w podawaniu tryptoreliny pacjentom z depresją w wywiadzie medycznym.
Zaburzenia rytmu serca w terapii obniżającej wydzielanie testosteronu (wydłużenie odstępu QT podczas terapii deprywacji androgenowej)	Poza znanym, opisanym wcześniej zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, szczególny rodzaj zaburzenia rytmu serca, znany jako „zespół wydłużonego QT”, został opisany w 2 badaniach klinicznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. W badaniach tych mierzono rytm serca u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego leczonych lekami zmniejszającymi wydzielanie testosteronu lub poddanych chirurgicznej kastracji. W obydwu badaniach stwierdzono zmiany w rytmie serca. W szczególności „odstęp QT” rytmu serca okazał się być wydłużony. Żaden z pacjentów uczestniczących w tych 2 badaniach nie wykazywał objawów medycznych dotyczących zmiany rytmu serca, lecz stan ten może być bardzo poważny. W istocie, zmiana rytmu serca jest potencjalnie śmiertelna. Zaobserwowano, iż podobny wpływ na rytm serca mają wszystkie terapie raka gruczołu krokowego (np. agonista GnRH, antagonisty GnRH lub kastracja chirurgiczna) i według opinii lekarzy zmiany te mogą być bezpośrednio związane z obniżeniem stężenia testosteronu; oznacza to bezpośredni związek z mechanizmem działania terapii raka gruczołu krokowego. Tryptorelina nie była wykorzystywana w tych badaniach i przegląd przypadków z użyciem tryptoreliny nie był rozstrzygający. Niemniej jednak, w celu zachowania ostrożności oraz z chwilą uznania związku obniżenia testosteronu ze zmianą rytmu serca, zdefiniowano nowe potencjalne ryzyko: „zaburzenia rytmu serca w terapii obniżającej wydzielanie testosteronu”. Ścisła kontrola takiego zaburzenia została wdrożona i należy zebrać więcej danych w celu lepszego zdefiniowania tego nowego potencjalnego ryzyka. Na podstawie obecnego stanu wiedzy należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca (nieregularne bicie serca) lub leczonych innymi lekami wpływającymi na rytm serca (np. chinidyną, prokainamidem, amiodaronem, sotalolem).

Brakujące istotne informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Istnieje bardzo niewiele informacji na temat stosowania tryptoreliny u pacjentek w ciąży i karmiących piersią.	Badania na zwierzętach z wykorzystaniem wysokich dawek tryptoreliny wykazały wpływ na przebieg ciąży u szczurów. Nie wiadomo, czy obecnie dostępne niskie dawki tryptoreliny mogą mieć wpływ na przebieg ciąży u ludzi lub przenikać do mleka matki. Ponieważ brakuje danych na ten temat, kobiety w ciąży lub karmiące piersią nie powinny otrzymywać tryptoreliny. Przed rozpoczęciem leczenia tryptoreliną należy wykonać test ciążowy, a w trakcie terapii stosować skuteczną metodę antykoncepcji (niehormonalnej). Przed rozpoczęciem leczenia tryptoreliną, jak i podczas terapii, należy zaprzestać karmienia piersią.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Brak dodatkowych wdrożonych środków minimalizacji ryzyka dla istotnych zidentyfikowanych zagrożeń, z wyjątkiem działań rutynowych (np. ulotka informacyjna dla pacjenta).

VI. 2.6 Przewidywany plan rozwoju po uzyskaniu pozwolenia

Nie dotyczy.

VI. 2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Tabela 21: Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja	Data	Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa	Komentarze
5.0	4 lipca 2014 r.	Wersja poprawiona wprowadzająca następujące zmiany: tabela w punkcie III.1 „Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa i opis planowanych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii” zmieniono w celu usunięcia odniesień do ChPL. W punkcie VI.2.1 „Omówienie rozpowszechnienia choroby” skrócono informacje dotyczące dewiacji seksualnych. Zmieniono nazwę istotnego zidentyfikowanego ryzyka ze „złuszczenie kości udowej” na „złuszczenie głowy kości udowej”.	
4.0	2 grudnia 2013 r.		Połączenie istniejących planów zarządzania ryzykiem dotyczących tryptoreliny w jeden plan zarządzania ryzykiem dotyczący wszystkich wskazań (wcześniej istniał rozdział pomiędzy preparatem tryptoreliny używanym w przypadku parafilii oraz preparatami tryptoreliny stosowanymi w innych wskazaniach).

	Dodanie nowego istotnego potencjalnego zagrożenia „Wydłużenie odstępu QT podczas stosowania terapii deprywacji androgenowej”. Po dokonaniu przeglądu publikacji na ten temat zasugerowano właściwy dla klasy leków efekt związany z pozbawieniem testosteronu. W dostępnych publikacjach nie są dostępne informacje na temat wpływu tryptoreliny na odstęp QT, a dane z analiz wewnętrznych były niejednoznaczne.	Aktualizacja punktów „Ostrzeżenia” oraz „Interakcje” w informacjach o produkcie w zakresie zagrożenia „Wydłużenie odstępu QT podczas stosowania terapii deprywacji androgenowej” została złożona do EMA w grudniu 2013 r.
	Zgodnie z aktualnie zatwierdzoną w UE ChPL oraz w celu przedstawienia zgodnych informacji z naszym partnerem biznesowym, firmą Ipsen Pharma, dodano następujące istotne zidentyfikowane ryzyka częste dla środków z tej klasy farmakologicznej: zaostrenie objawów raka, nadwrażliwość, zaburzenia erekcji/impotencja/obniżenie libido, zmiany nastroju/depresja oraz złuszczenie głowy kości udowej po przerwaniu leczenia.	
	Zmiana treści zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa: „Zmiany metaboliczne (wzrost ilości masy tłuszczowej i insulinooporność) prowadzące do podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego i podwyższonego ryzyka cukrzycy” oraz „Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka chorób metabolicznych i układu krążenia powinni zostać wnikliwie zbadani przed rozpoczęciem leczenia oraz być odpowiednio monitorowani w trakcie terapii deprywacji androgenowej” na „Zmiany metaboliczne (wzrost ilości tkanki tłuszczowej i insulinooporność) prowadzące do podwyższonego ryzyka cukrzycy” oraz „Choroby układu krążenia”, oba punkty dotyczą efektów u pacjentów predysponowanych.	W celu ułatwienia przeglądu pojęcie zmian metabolicznych prowadzących do podwyższonego ryzyka cukrzycy oddzielono od pojęcia podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Problem predysponowanych pacjentów i szczególnych środków ostrożności, które należy uwzględnić w subpopulacjach, jest obecnie omawiany w postaci podpunktów dotyczących tych dwóch zidentyfikowanych zagrożeń (cukrzyca i choroby układu krążenia) [patrz punkt SVII.3].