

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Reseligo, 3,6 mg, implant w ampułko-strzykawce

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden implant zawiera 3,6 mg gosereliny (w postaci gosereliny octanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Implant w ampułko-strzykawce.

Białe lub prawie białe cylindryczne pałeczki (przybliżone wymiary: średnica 1,2 mm, długość 13 mm, masa 18 mg), osadzone w biodegradowalnej macierzy polimerowej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- (i) Leczenie raka gruczołu krokowego, w następujących przypadkach (patrz również punkt 5.1):
- w leczeniu raka gruczołu krokowego z przerzutami w przypadku, gdy leczenie gosereliną wykazuje porównywalną skuteczność do kastracji chirurgicznej pod względem wydłużenia czasu przeżycia (patrz punkt 5.1);
  - w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego jako alternatywa dla kastracji chirurgicznej, w przypadku, gdy leczenie gosereliną wykazuje porównywalną skuteczność do leczenia antyandrogenowego pod względem wydłużenia czasu przeżycia (patrz punkt 5.1);
  - jako leczenie uzupełniające radioterapię u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego – miejscowym o wysokim ryzyku lub miejscowo zaawansowanym – u których goserelina wykazuje poprawę czasu przeżycia bez objawów choroby i całkowitego czasu przeżycia (patrz punkt 5.1);
  - jako leczenie neoadjuwantowe przed radioterapią u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego – miejscowym o wysokim ryzyku lub miejscowo zaawansowanym – u których goserelina wykazuje poprawę czasu przeżycia bez objawów choroby (patrz punkt 5.1);
  - jako leczenie uzupełniające prostatektomię radykalną u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego o dużym ryzyku progresji, u których goserelina wykazuje poprawę czasu przeżycia bez objawów choroby (patrz punkt 5.1).
- (ii) Zaawansowany rak piersi u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym, u których właściwe jest leczenie hormonalne.

- (iii) Produkt leczniczy Reseligo, 3,6 mg jest wskazany do stosowania jako alternatywa dla chemioterapii w standardowym leczeniu wczesnego raka piersi z dodatkimi receptorami estrogenowymi (ER) u kobiet w okresie przed- i około menopauzalnym.
- (iv) Endometrioza: w leczeniu endometriozy, produkt Reseligo łagodzi objawy choroby, w tym ból, oraz zmniejsza rozmiary i liczbę zmian endometrialnych.
- (v) Ścieńczenie endometrium: produkt Reseligo jest wskazany w celu wstępnego ścieńczenia endometrium przed zabiegiem ablacji lub resekcji.
- (vi) Włókniaki macicy: przed zabiegiem operacyjnym, w połączeniu z preparatami żelaza w celu poprawy parametrów hematologicznych u pacjentek z niedokrwistością.
- (vii) Rozród wspomagany: zahamowanie czynności przysadki jako przygotowanie do superowulacji.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

#### *Dorośli*

Jeden implant produktu Reseligo, 3,6 mg, podaje się podskórnie w przednią ścianę brzucha co 28 dni. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby ani u osób w podeszłym wieku.

Endometriozę należy leczyć tylko przez 6 miesięcy, ponieważ obecnie brak jest danych klinicznych uzasadniających dłuższe leczenie. Nie należy powtarzać leczenia z uwagi na ryzyko zmniejszenia gęstości mineralnej kości. Wykazano, że u pacjentek otrzymujących produkt Reseligo w leczeniu endometriozy dołączenie hormonalnej terapii zastępczej (codzienna dawka środka estrogenowego i progestagenu) zmniejsza utratę gęstości kości i objawy naczynioruchowe.

Zastosowanie w celu ścieńczenia endometrium: leczenie przez cztery lub osiem tygodni. Zastosowanie drugiego implantu może być konieczne u pacjentek z dużą macicą lub w celu umożliwienia elastycznego zaplanowania zabiegu.

U kobiet z niedokrwistością z powodu włókniaków macicy produkt Reseligo, 3,6 mg o przedłużonym uwalnianiu w połączeniu z preparatami żelaza można podawać do trzech miesięcy przed zabiegiem.

Rozród wspomagany: produkt Reseligo, 3,6 mg, podawany jest w celu zahamowania czynności przysadki, które definiuje się jako stężenia estradiolu w surowicy zbliżone do stężeń występujących we wczesnej fazie folikularnej (około 150 pmol/l). Zazwyczaj jest ono osiągnięte w ciągu 7-21 dni.

Po zahamowaniu czynności przysadki rozpoczyna się superowulację (kontrolowaną stymulację jajników) za pomocą gonadotropiny. Zahamowanie czynności przysadki, uzyskiwane przez podanie agonisty LHRH w postaci o przedłużonym uwalnianiu jest bardziej stabilne, z czego wynika, że w niektórych przypadkach może występować zwiększone zapotrzebowanie na gonadotropinę. W odpowiednim stadium rozwoju pęcherzyków jajnikowych przerywa się podawanie gonadotropiny i podaje się ludzką gonadotropinę łożyskową (hCG) w celu wywołania owulacji. Monitorowanie leczenia, pobieranie komórki jajowej i techniki zapłodnienia są prowadzone zgodnie ze standardową praktyką danej kliniki.

### *Populacja pediatryczna*

Produkt Reseligo nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

### Sposób podawania

Produkt Reseligo jest przeznaczony do podawania drogą podskórną. Zalecenia dotyczące prawidłowego sposobu podawania produktu Reseligo, znajdują się w instrukcji umieszczonej na wewnętrznej stronie tekturowego pudełka.

### **Instrukcja musi zostać przeczytana przed zastosowaniem produktu leczniczego.**

Należy zachować ostrożność w trakcie podawania produktu Reseligo w okolice przedniej ściany jamy brzusznej w związku z obecnością tętnicy nadbrzuszej i jej gałęzi.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z niskim współczynnikiem BMI (ang. *Body Mass Index*, BMI) i (lub) u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.4.).

Należy zachować staranność w celu podania podskórnego. Nie należy podawać do naczyń krwionośnych, mięśni lub otrzewnej.

W razie konieczności chirurgicznego usunięcia implantu z gosereliną, implant może być zlokalizowany za pomocą ultrasonografu.

Specjalne środki ostrożności podczas usuwania i przechowywania, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

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

U pacjentów leczonych analogami GnRH takimi jak goserelina występuje zwiększone ryzyko incydentów depresji (również o znacznym nasileniu). Pacjentów należy poinformować o takim zagrożeniu i podjąć odpowiednie leczenie w przypadku wystąpienia objawów.

Leczenie przeciwandrogenowe może powodować wydłużenie odstępu QT.

U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdza się obecność czynników ryzyka dla wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.5), przed rozpoczęciem stosowania produktu Reseligo lekarz powinien ocenić stosunek korzyści i ryzyka, z uwzględnieniem ryzyka wystąpienia *torsades de pointes*.

Zgłaszano przypadki odczynów w miejscu podania, w tym ból, krwiak, krwotok oraz uszkodzenia naczynia krwionośnego. Należy obserwować pacjentów, u których wystąpiły takie zdarzenia w celu wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia do jamy brzusznej. W bardzo rzadkich przypadkach, błąd w sposobie podania prowadził do uszkodzenia naczyń krwionośnych oraz wstrząsu krwotocznego wymagającego przetoczenia krwi oraz interwencji chirurgicznej.

Należy zachować szczególną ostrożność w trakcie podawania produktu Reseligo u pacjentów z niskim współczynnikiem BMI (ang. *Body Mass Index*, BMI) i (lub) i otrzymujących leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.2).

### Mężczyźni

U mężczyzn, u których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niedrożności moczowodów lub ucisku rdzenia kręgowego, decyzję o zastosowaniu gosereliny należy rozważyć ze szczególną ostrożnością, a podczas pierwszego miesiąca leczenia zapewnić ścisłą kontrolę. Jeśli istnieje lub wystąpi ucisk rdzenia kręgowego lub zaburzenia czynności nerek spowodowane niedrożnością moczowodów, należy zastosować odpowiednie standardowe leczenie tych powikłań.

Należy rozważyć zastosowanie antyandrogenu (np. octanu cyproteronu w dawce 300 mg na dobę przez trzy dni przed rozpoczęciem i trzy tygodnie po rozpoczęciu leczenia gosereliną). Stwierdzono, że takie postępowanie zapobiega możliwym skutkom zwiększonego stężenia testosteronu w surowicy, które występuje na początku leczenia analogami LHRH.

Stosowanie analogów LHRH może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości. Z wstępnych danych wynika, że u mężczyzn stosowanie bisfosfonianu podczas leczenia analogiem LHRH może zmniejszać utratę gęstości mineralnej kości. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów, u których występują dodatkowe czynniki ryzyka dla osteoporozy (np. przewlekłe nadużywanie alkoholu, palenie tytoniu, długotrwałe stosowanie leków przeciwpadaczkowych lub kortykosteroidów, występowanie osteoporozy w rodzinie).

Należy starannie kontrolować pacjentów z rozpoznaną depresją i pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

U mężczyzn przyjmujących analogi LHRH obserwowano zmniejszoną tolerancję glukozy. Może to świadczyć o cukrzycy lub o zmniejszeniu kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą. Dlatego należy rozważyć konieczność kontrolowania stężenia glukozy we krwi.

W badaniu farmakoepidemiologicznym dotyczącym stosowania agonistów LHRH w leczeniu raka gruczołu krokowego obserwowano zawał mięśnia sercowego i niewydolność serca. Ryzyko tych powikłań jest większe w przypadku jednoczesnego stosowania antyandrogenów.

### Kobiety

#### *Rak piersi*

Zmniejszenie gęstości mineralnej kości.

Stosowanie agonistów LHRH może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości. Po dwóch latach leczenia z powodu wczesnego raka piersi, średnia utrata gęstości mineralnej kości w obrębie szyjki kości udowej i kręgosłupa lędźwiowego wynosiła odpowiednio 6,2% i 11,5%. Obserwacja kontrolna po roku od zakończenia leczenia wykazała, że zmiany te były częściowo odwracalne, a gęstość mineralna kości w obrębie szyjki kości udowej i kręgosłupa lędźwiowego powracała do wartości odpowiednio 3,4% i 6,4% w stosunku do punktu początkowego. Dane dotyczące odwracalności zmian są bardzo ograniczone. Z aktualnych danych wynika, że u większości kobiet po zakończeniu leczenia następuje wyrównywanie utraty masy kostnej.

Z wstępnych danych wynika, że stosowanie gosereliny w połączeniu z tamoksyfenem u pacjentek z rakiem piersi może zmniejszać utratę wysycenia mineralnego kości.

### *Łagodne schorzenia ginekologiczne*

Utrata gęstości mineralnej kości:

Stosowanie agonistów LHRH może powodować utratę gęstości mineralnej kości średnio o 1% na miesiąc podczas sześciomiesięcznego okresu leczenia. Zmniejszanie gęstości mineralnej kości o każde 10% oznacza około dwu- lub trzykrotne zwiększenie ryzyka złamań. Z aktualnych danych wynika, że u większości kobiet po zakończeniu leczenia następuje wyrównywanie utraty masy kostnej.

Stwierdzono, że u pacjentek otrzymujących goserelinę w leczeniu endometriozy, dołączenie hormonalnej terapii zastępczej zmniejsza utratę gęstości mineralnej kości i objawy naczynioruchowe.

Brak jest dostępnych danych dotyczących pacjentek z rozpoznaną osteoporozą lub czynnikami ryzyka dla osteoporozy (np. przewlekłe nadużywanie alkoholu, palenie tytoniu, długotrwałe stosowanie leków zmniejszających gęstość mineralną kości, np. leków przeciwpadaczkowych lub kortykosteroidów, występowanie osteoporozy w rodzinie, niedożywienie, np. w przebiegu anoreksji). Ponieważ zmniejszenie gęstości mineralnej kości może powodować większe szkody u tych pacjentek, decyzję o leczeniu gosereliną należy rozważyć indywidualnie i rozpocząć tylko wtedy, gdy po bardzo wnikliwej ocenie lekarz uzna, że korzyści wynikające z leczenia przewyższają możliwe zagrożenia. Należy rozważyć zastosowanie dodatkowych metod w celu przeciwdziałania utracie gęstości mineralnej kości.

### *Krwawienie z odstawienia*

Na wczesnym etapie leczenia gosereliną u niektórych kobiet występuje krwawienie z pochwy o różnym czasie trwania i nasileniu. Krwawienie z pochwy, jeśli występuje, pojawia się zwykle w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia. Krwawienie to prawdopodobnie jest krwawieniem z odstawienia, wynikającym z niedoboru estrogenu i powinno ustępować samoistnie. Jeśli krwawienie utrzymuje się, należy zbadać jego przyczynę.

Brak jest danych klinicznych dotyczących wyników leczenia łagodnych schorzeń ginekologicznych gosereliną dłużej niż sześć miesięcy.

Stosowanie gosereliny może spowodować zwiększenie oporu szyjki macicy, dlatego należy zachować ostrożność podczas rozwierania szyjki macicy.

Goserelina może być stosowana w rozrodzie wspomaganym tylko pod nadzorem lekarza specjalisty, mającego doświadczenie w tej dziedzinie.

Podobnie jak w przypadku innych agonistów LHRH, istnieją doniesienia o występowaniu zespołu nadmiernej stymulacji jajników (ang. OHSS) po zastosowaniu gosereliny w dawce 3,6 mg w połączeniu z gonadotropiną. Przebieg stymulacji należy starannie monitorować w celu rozpoznania ryzyka wystąpienia OHSS. Jeśli istnieje ryzyko wystąpienia OHSS, należy w miarę możliwości wstrzymać podawanie ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (hCG).

Zaleca się ostrożność w przypadku stosowania gosereliny w rozrodzie wspomaganym u pacjentek z zespołem policystycznych jajników, z uwagi na ryzyko stymulacji większej liczby pęcherzyków jajnikowych.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować niehormonalne metody antykoncepcji podczas leczenia gosereliną oraz aż do czasu powrotu miesiączkowania po zaprzestaniu leczenia gosereliną.

Należy starannie kontrolować pacjentki z rozpoznaną depresją i pacjentki z nadciśnieniem tętniczym.

Leczenie gosereliną może powodować dodatnie wyniki w testach antydopingowych.

#### *Dzieci i młodzież*

Goserelina nie jest wskazana do stosowania u dzieci ze względu na brak danych, dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie pacjentów.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Ponieważ leczenie przeciwandrogenowe może wydłużać odstęp QT, należy starannie ocenić ryzyko w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Reseligo z produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT lub, które mogą wywoływać *torsades de pointes*, takimi jak leki przeciwaritmiczne klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), metadon, moksyflokscyna, leki przeciwpsychotyczne, itp. (patrz punkt 4.4).

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Produktu Reseligo nie należy stosować w ciąży, z uwagi na teoretyczne ryzyko poronienia lub zaburzeń rozwoju płodu w przypadku stosowania agonistów LHRH. Przed rozpoczęciem leczenia kobiety w wieku rozrodczym należy dokładnie zbadać w celu wykluczenia ciąży. Podczas leczenia należy stosować niehormonalne metody antykoncepcji do momentu ponownego wystąpienia miesiączek (patrz także ostrzeżenie dotyczące czasu do powrotu miesiączek w punkcie 4.4).

Ciążę należy wykluczyć również przed zastosowaniem gosereliny w leczeniu niepłodności. W takich przypadkach brak jest danych klinicznych wskazujących na występowanie związku przyczynowego między gosereliną a nieprawidłowościami dotyczącymi rozwoju komórek jajowych, przebiegu ciąży lub jej wyniku.

#### Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu Reseligo w okresie karmienia piersią.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Goserelina nie ma lub ma nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Wymienione poniżej kategorie częstości występowania działań niepożądanych zostały obliczone na podstawie raportów z badań klinicznych gosereliny oraz zgłoszeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należą uderzenia gorąca, pocenie się i reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do < 1/10), niezbyt często (> 1/1 000 do < 1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela Działania niepożądane gosereliny przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Mężczyźni</b>	<b>Kobiety</b>
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	Bardzo rzadko	Guz przysadki	Guz przysadki
	Nieznana	Brak danych	Degeneracja włókniaków macicy
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Niezbyt często	Nadwrażliwość na lek	Nadwrażliwość na lek
	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna	Reakcja anafilaktyczna
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	Bardzo rzadko	Krwotok do przysadki	Krwotok do przysadki
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Często	Upośledzona tolerancja glukozy <sup>a</sup>	Brak danych
	Niezbyt często	Brak danych	Hiperkalcemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Bardzo często	Oslabienie popędu płciowego <sup>b</sup>	Oslabienie popędu płciowego <sup>b</sup>
	Często	Zmiany nastroju, depresja	Zmiany nastroju, depresja
	Bardzo rzadko	Zaburzenia psychotyczne	Zaburzenia psychotyczne
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Często	Parestezje	Parestezje
		Ucisk rdzenia kręgowego	Brak danych
		Brak danych	Ból głowy
<b>Zaburzenia serca</b>	Często	Niewydolność serca <sup>f</sup> , zawał serca <sup>f</sup>	Brak danych
	Nieznana	Wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4 i 4.5)	Wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4 i 4.5)
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Bardzo często	Uderzenia gorąca <sup>b</sup>	Uderzenia gorąca <sup>b</sup>
	Często	Nieprawidłowe ciśnienie tętnicze <sup>c</sup>	Nieprawidłowe ciśnienie tętnicze <sup>c</sup>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Bardzo często	Nadmierna potliwość <sup>b</sup>	Nadmierna potliwość <sup>b</sup> , trądzik <sup>i</sup>
	Często	Wysypka <sup>d</sup>	Wysypka <sup>d</sup> , łysienie <sup>g</sup>
	Nieznana	Łysienie <sup>h</sup>	(patrz Często)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Często	Ból kości <sup>e</sup>	Brak danych
		(patrz Niezbyt często)	Bóle stawów
	Niezbyt często	Bóle stawów	(patrz Często)
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Niezbyt często	Niedrożność moczowodów	Brak danych
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Bardzo często	Zaburzenia wzrodu	Brak danych
		Brak danych	Suchość sromu i pochwy
		Brak danych	Powiększenie piersi
	Często	Ginekomastia	Brak danych
	Niezbyt często	Bolesność sutków	Brak danych
	Rzadko	Brak danych	Torbiel jajnika

		Brak danych	Zespół nadmiernej stymulacji jajników (przy jednoczesnym stosowaniu gonadotropin)
	Nieznana	Brak danych	Krwawienie z odstawienia (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Bardzo często	(patrz Często)	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	(patrz Bardzo często)
		Brak danych	Nasilenie objawów nowotworu, ból w okolicy guza (na początku leczenia)
<b>Badania diagnostyczne</b>	Często	Zmniejszenie gęstości kości (patrz punkt 4.4), zwiększenie masy ciała	Zmniejszenie gęstości kości (patrz punkt 4.4), zwiększenie masy ciała

<sup>a</sup> U mężczyzn otrzymujących leki z grupy agonistów LHRH obserwowano zmniejszenie tolerancji glukozy. Może to prowadzić do ujawnienia się cukrzycy lub utraty wyrównania glikemii u pacjentów z cukrzycą.

<sup>b</sup> Objawy te są wynikiem działania farmakologicznego produktu leczniczego i rzadko wymagają przerwania leczenia. Nadmierna potliwość i uderzenia gorąca mogą występować także po zakończeniu leczenia gosereliną.

<sup>c</sup> Mogą się one przejawiać jako niedociśnienie lub nadciśnienie tętnicze, sporadycznie obserwowane u pacjentów, którym podawano goserelinę. Zmiany te są zwykle przemijające i ustępują w trakcie leczenia gosereliną lub po jego zaprzestaniu. Rzadko osiągały one nasilenie, które wymagało interwencji medycznej, włącznie z przerwaniem leczenia gosereliną.

<sup>d</sup> Są one zwykle łagodne, często ustępujące bez konieczności przerwania leczenia.

<sup>e</sup> Początkowo pacjenci z rakiem gruczołu krokowego mogą odczuwać przemijający wzrost nasilenia bólu kostnego, który należy leczyć objawowo.

<sup>f</sup> Obserwowane w badaniu farmakoepidemiologicznym agonistów LHRH stosowanych w leczeniu raka gruczołu krokowego. Ryzyko wydaje się być większe w przypadku jednoczesnego stosowania antyandrogenów.

<sup>g</sup> Utratę włosów na głowie opisywano u kobiet, w tym u młodszych pacjentek leczonych z powodu łagodnych schorzeń. Nasilenie jest zwykle niewielkie, ale sporadycznie może być znaczne.

<sup>h</sup> W szczególności utrata owłosienia ciała jako oczekiwany objaw obniżonego stężenia androgenów.

<sup>i</sup> W większości przypadków trądzik był zgłaszany w ciągu miesiąca od rozpoczęcia stosowania gosereliny.

#### Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu



W niewielkiej liczbie przypadków opisywano zmiany w morfologii krwi, zaburzenia czynności wątroby, zatorowość płucną i śródmiąższowe zapalenie płuc występujące w związku z zastosowaniem gosereliny.

Ponadto u kobiet leczonych z powodu nienowotworowych chorób ginekologicznych zgłaszano następujące działania niepożądane: trądzik, zmiany owłosienia ciała, suchość skóry, wzrost masy ciała, zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy, zespół nadmiernej stymulacji jajników (w przypadku stosowania w skojarzeniu z gonadotropiną), zapalenie pochwy, upławy, nerwowość, zaburzenia snu, zmęczenie, obrzęki obwodowe, bóle mięśni, kurcze łydek, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, dolegliwości brzuszne, zmiany głosu.

Na początku leczenia pacjentki z rakiem piersi mogą odczuwać przemijający wzrost nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych, które można leczyć objawowo.

Rzadko u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi na początku leczenia rozwijała się hiperkalcemia. W przypadku wystąpienia objawów wskazujących na hiperkalcemię (np. pragnienia), należy ją wykluczyć.

Rzadko, u niektórych kobiet podczas leczenia analogami LHRH występuje menopauza a miesiączki nie powracają po zakończeniu leczenia. Nie wiadomo, czy jest to skutek działania gosereliny, czy stanu układu rozrodczego pacjentki.

#### 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Doświadczenie związane z przedawkowaniem gosereliny u ludzi jest niewielkie. W przypadkach podania gosereliny przed planowanym czasem lub w dawce większej niż oryginalnie zaplanowano, nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych działań niepożądanych. Z badań przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że większe dawki gosereliny nie mają innych działań niż zamierzone w odniesieniu do stężeń hormonów płciowych i czynności układu rozrodczego. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Analogi hormonów uwalniających gonadotropinę, kod ATC: L02AE03.

Goserelina (D-Ser(But)<sub>6</sub> Azgly<sub>10</sub> LHRH) jest syntetycznym analogiem naturalnie występującego hormonu gonadoliberyny (LHRH). Długotrwałe podawanie gosereliny powoduje zahamowanie wydzielania hormonu luteinizującego (LH) przez przysadkę, co prowadzi do spadku stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn i spadku stężenia estradiolu w surowicy u kobiet. Działanie to jest odwracalne po zaprzestaniu leczenia. Początkowo goserelina, podobnie jak inne analogi LHRH, może przejściowo zwiększać stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn i stężenia estradiolu w surowicy u kobiet.

U mężczyzn, po upływie około 21 dni od pierwszego wstrzyknięcia produktu o przedłużonym uwalnianiu, stężenia testosteronu zmniejszyły się do wartości charakterystycznych dla stanu kastracji. Supresja utrzymuje się podczas ciągłego leczenia z powtarzaniem dawki co 28 dni. Prowadzi to do regresji guza gruczołu krokowego i poprawy objawów u większości pacjentów.

Porównawcze badania kliniczne wykazały, że goserelina stosowana w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego dawała wyniki podobne pod względem czasu przeżycia do wyników uzyskiwanych metodą kastracji chirurgicznej.

W połączonej analizie 2 prób kontrolowanych z randomizacją, w których porównywano bikalutamid 150 mg w monoterapii z kastracją (przeważnie przez zastosowanie gosereliny), nie stwierdzono znaczących różnic pod względem całkowitego czasu przeżycia między pacjentami leczonymi bikalutamidem i pacjentami leczonymi metodą kastracji hormonalnej (ryzyko względne = 1,05 [CI 0,81-1,36]) w przebiegu miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Jednak nie udało się ustalić równoważności obu metod leczenia w sposób statystycznie jednoznaczny.

W badaniach porównawczych wykazano poprawę czasu przeżycia bez objawów choroby i całkowitego czasu przeżycia po zastosowaniu gosereliny w leczeniu uzupełniającym po radioterapii u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego – miejscowym o dużym ryzyku nawrotu (T1-T2 i PSA co najmniej 10 ng/ml lub z wynikiem co najmniej 7 w skali Gleasona) lub miejscowo zaawansowanym (T3-T4). Nie określono optymalnego czasu trwania leczenia uzupełniającego: badanie porównawcze wykazało, że trwające 3 lata leczenie uzupełniające gosereliną daje znaczącą poprawę czasu przeżycia w porównaniu z samą radioterapią. Wykazano, że goserelina stosowana w leczeniu neoadjuwantowym – przed radioterapią – poprawiała czas przeżycia bez objawów choroby u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego – miejscowym o dużym ryzyku nawrotu lub miejscowo zaawansowanym.

Po zabiegu prostatektomii u pacjentów, u których stwierdzono rozsiew nowotworu wykraczający poza torebkę gruczołu, leczenie uzupełniające gosereliną może poprawić czas przeżycia bez objawów choroby, ale istotną poprawę czasu przeżycia obserwuje się tylko wtedy, gdy u pacjenta stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych podczas operacji. Pacjentów z chorobą zaawansowaną, ustaloną na podstawie wyniku badania histopatologicznego, można zakwalifikować do leczenia uzupełniającego gosereliną, jeśli występują u nich dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak PSA co najmniej 10 ng/ml lub wynik co najmniej 7 w skali Gleasona. Brak jest dowodów na poprawę wyników klinicznych po zastosowaniu gosereliny jako leczenia neoadjuwantowego przed radykalną prostatektomią.

U kobiet, stężenia estradiolu w surowicy zmniejszają się po upływie około 21 dni po pierwszym wstrzyknięciu produktu o przedłużonym uwalnianiu. Supresję utrzymuje się przez powtarzanie dawki co 28 dni, a stężenie estradiolu jest porównywalne ze stężeniem występującym u kobiet po menopauzie. Supresja powoduje odpowiedź na leczenie w przypadku zależnych od hormonów zaawansowanych raków piersi, włókniaków macicy, endometriozy i rozwoju pęcherzyków

jajnikowych. U większości pacjentek supresja prowadzi do ścięczenia endometrium i zatrzymania miesiączkowania.

Podczas leczenia analogami LHRH u pacjentek może wystąpić menopauza. W rzadkich przypadkach u niektórych kobiet miesiączki nie powracają po zaprzestaniu leczenia.

Wykazano, że goserelina w połączeniu z preparatami żelaza powoduje zatrzymanie miesiączkowania oraz poprawia stężenie hemoglobiny i innych parametrów hematologicznych u kobiet z włókniami macicy i niedokrwistością. W wyniku leczenia skojarzonego uzyskiwano stężenia hemoglobiny większe o 1 g/dl w porównaniu z wartościami osiąganymi po zastosowaniu tylko preparatów żelaza.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Dostępność biologiczna gosereliny jest prawie całkowita. Podanie implantu o przedłużonym uwalnianiu co cztery tygodnie zapewnia utrzymywanie się stężeń terapeutycznych bez kumulacji produktu leczniczego w tkankach. Goserelina słabo wiąże się z białkami osocza, a okres półtrwania fazy eliminacji z surowicy wynosi od dwóch do czterech godzin u osób z prawidłową czynnością nerek. Okres półtrwania jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W przypadku związku podawanego raz w miesiącu w postaci o przedłużonym uwalnianiu, zmiana ta ma minimalne znaczenie i nie wymaga dostosowania dawki w tej grupie pacjentów. Nie występują znaczące zmiany w farmakokinetyce u pacjentów z niewydolnością wątroby.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Po długotrwałym, powtarzającym stosowaniu gosereliny obserwowano zwiększoną częstość występowania łagodnych guzów przysadki u samców szczura. Podobny efekt odnotowano wcześniej po kastracji chirurgicznej u tego gatunku zwierząt. Znaczenie tego efektu u ludzi nie zostało ustalone.

U myszy długotrwałe, powtarzane stosowanie dawek wielokrotnie większych niż dawki stosowane u ludzi, wywoływało zmiany histologiczne w niektórych obszarach przewodu pokarmowego w postaci rozrostu komórek wysp trzustki i łagodnej proliferacji komórek okolicy odźwiernika żołądka, zgłaszanych także jako zmiany samoistne u tych zwierząt. Kliniczne znaczenie powyższych wniosków nie jest znane.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kopolimer DL-laktydu i glikolidu (50:50)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Przed otwarciem: 4 lata

Po otwarciu: produkt należy wykorzystać natychmiast po otwarciu torebki foliowej.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

Jednodawkowa strzykawka aplikator składa się z trzech głównych części: korpusu z komorą z implantem, mandrynu i igły. Aplikator wraz z kapsułką pochłaniającą wilgoć umieszczony jest w torebce, która składa się z trzech laminowanych warstw (od strony zewnętrznej): folia PETP, warstwa aluminiowa, folia PE. Torebki umieszczane są w tekturowych pudełkach.

Produkt Reseligo jest dostępny w tekturowych pudełkach zawierających 1 lub 3 torebki z implantem w ampułko-strzykawce.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie stosować, jeśli torebka jest uszkodzona. Należy zużyć natychmiast po otwarciu torebki. Strzykawkę wyrzucić do specjalnego pojemnika na ostre narzędzia.

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

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
Dolní Měcholupy  
102 37 Praga 10  
Republika Czeska

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

Pozwolenie nr 22925

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.12.2015.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU**

## **CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**