

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xanderla LA, 10,8 mg, implant w ampułko-strzykawce

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden implant zawiera 10,8 mg gosereliny (*Goserelinum*) 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 1,5 mm, długość 20 mm, masa 44 mg), osadzone w biodegradowalnej macierzy polimerowej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xanderla LA jest wskazany (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 metoda alternatywna do 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 ograniczonym do narządu lub miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego o wysokim ryzyku nawrotu - 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 ograniczonym do narządu lub miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego o wysokim ryzyku nawrotu – 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).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Dorośli mężczyźni (także w podeszłym wieku)*

Jeden implant produktu leczniczego Xanderla LA, 10,8 mg, depot, podaje się podskórnie w przednią ścianę brzucha co 12 tygodni.

### *Dzieci i młodzież*

Produkt leczniczy Xanderla LA nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

### *Szczególne grupy pacjentów*

#### Pacjenci z zaburzeniami nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami nerek.

#### Pacjenci z zaburzeniami wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami wątroby.

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Xanderla LA jest przeznaczony do podawania podskórnego. Zalecenia dotyczące prawidłowego sposobu podawania produktu Xanderla LA znajdują się w instrukcji umieszczonej na opakowaniu zewnętrznym (tekturowe pudełko).

Należy zachować ostrożność podając produkt Xanderla LA w przednią ścianę brzucha ze względu na znajdującą się w pobliżu tętnicę nabrzuszną dolną i jej odgałęzienia.

Należy zachować szczególną ostrożność podając produkt Xanderla LA pacjentom o niskim wskaźniku masy ciała (ang. *body mass index*, BMI) lub otrzymujących leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.4).

Należy dołożyć szczególnych starań, w celu zapewnienia, że wstrzyknięcie jest wykonane podskórnie stosując technikę opisaną na opakowaniu. Nie należy wbijać się w naczynie krwionośne, mięsień lub otrzewną.

W razie konieczności chirurgicznego usunięcia implantu Xanderla LA, można zlokalizować go za pomocą ultrasonografu.

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

Produkt Xanderla LA nie jest wskazany do stosowania u kobiet, ponieważ dane pozwalające ocenić skuteczność zmniejszenia stężenia estradiolu we krwi są niewystarczające. W przypadku pacjentek, które wymagają leczenia gosereliną, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Xanderla, w dawce 3,6 mg.

Brak jest danych dotyczących usuwania lub rozpuszczenia implantu.

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.

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

Terapia antyandrogenowa może powodować wydłużenie odstępu QT.

U pacjentów, u których uprzednio występowało wydłużenie odstępu QT oraz u pacjentów przyjmujących równocześnie produkty lecznicze, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5), przed rozpoczęciem leczenia produktem Xanderla LA lekarze powinni ocenić stosunek stosunku korzyści do ryzyka, z uwzględnieniem prawdopodobieństwa wystąpienia wielokształtnego częstoskurczu komorowego (*torsade de pointes*).

Zgłaszano przypadki urazów w miejscu podania produktu Xanderla LA, w tym ból, krwiak, krwawienie i uszkodzenie naczyń. Pacjentów, u których wystąpiły takie zdarzenia należy obserwować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych krwawienia do jamy brzucha. W bardzo rzadkich przypadkach błąd w podaniu powodował uszkodzenie naczyń i wstrząs krwotoczny wymagający przetoczenia krwi i interwencji chirurgicznej. Należy zachować szczególną ostrożność podając produkt Xanderla LA pacjentom o niskim wskaźniku masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI) i (lub) otrzymującym leki przeciwkrzepliwie (patrz punkt 4.2).

Należy rozważyć początkowe zastosowanie antyandrogenów (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 równoczesnego 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, przypadki osteoporozy w rodzinie).

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

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

U mężczyzn przyjmujących analogi LHRH obserwowano nieprawidłową 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.

Leczenie gosereliną może powodować dodatnie wyniki w testach antidopingowych.

#### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Xanderla LA u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania gosereliny 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 równoczesnego stosowania produktu Xanderla LA z produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT lub, które mogą wywoływać wystąpienie wielokształtnego częstoskurczu komorowego (*torsades de pointes*), takimi jak leki przeciwartmicyjne klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid) oraz metadon, moksyflokscyna, leki przeciwpsychotyczne, itp. (patrz punkt 4.4).

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

Produkt leczniczy Xanderla LA nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

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

Goserelina nie wywiera lub wywiera 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 z zastosowaniem gosereliny oraz zgłoszonych przypadków 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 ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

*Tabela: Działania niepożądane powiązane ze stosowaniem produktu Xanderla LA przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA*

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Bardzo rzadko	Guz przysadki
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość na lek
	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo rzadko	Krwotok do przysadki
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Upośledzona tolerancja glukozy <sup>a</sup>
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Oslabienie popędu płciowego <sup>b</sup>
	Często	Zmiany nastroju, depresja
	Bardzo rzadko	Zaburzenia psychiatryczne
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Parestezje, ucisk rdzenia kręgowego
Zaburzenia serca	Często	Niewydolność serca <sup>f</sup> , zawał serca <sup>f</sup>
	Nieznana	Wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4 i 4.5)
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Uderzenia gorąca <sup>b</sup>
	Często	Nieprawidłowe ciśnienie tętnicze <sup>c</sup>
Zaburzenia skóry	Bardzo często	Nadmierna potliwość <sup>b</sup>

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
i tkanki podskórnej	Często	Wysypka <sup>d</sup>
	Nieznana	Łysienie <sup>g</sup>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból kości <sup>e</sup>
	Niezbyt często	Bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Niedrożność moczowodów
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często	Zaburzenia wzrodu
	Często	Ginekomastia
	Niezbyt często	Bolesność piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Często	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 leku 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 równoczesnego stosowania antyandrogenów.

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

#### 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.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 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 hormonu uwalniającego gonadotropinę, kod ATC: L02AE03.

Goserelina (D-Ser(But)<sub>6</sub> Azgly<sub>10</sub> LHRH) jest syntetycznym analogiem naturalnie występującego hormonu gonadoliberyny (LHRH –luteinizing hormon releasing hormone). Długotrwałe podawanie gosereliny powoduje zahamowanie wydzielania hormonu luteinizującego (LH) przez przysadkę, co prowadzi do spadku stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn. Początkowo goserelina, podobnie jak inni agoniści LHRH, może przejściowo zwiększać stężenia testosteronu w surowicy.

U mężczyzn, po upływie około 21 dni od pierwszego wstrzyknięcia implantu, stężenia testosteronu zmniejszyły się do wartości charakterystycznych dla stanu kastracji. Supresja utrzymuje się podczas ciągłego leczenia z powtarzaniem dawki co 12 tygodni.

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 w dawce 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 równoważność obu metod leczenia nie może być potwierdzona statystycznie.

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 – z wysokim ryzykiem miejscowym (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 miejscowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, należących do grupy wysokiego ryzyka.

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.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Podanie implantu o przedłużonym uwalnianiu co 12 tygodni zapewnia utrzymywanie się stężeń terapeutycznych gosereliny bez kumulacji leku 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 w dawce 10,8 mg w postaci o przedłużonym uwalnianiu co 12 tygodni, zmiana ta nie prowadzi do kumulacji leku w tkankach 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, powtarzanym 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**

Polimer DL-laktydu  
Kopolimer DL-laktydu i glikolidu (75:25)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Przed pierwszym otwarciem: 4 lata

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

### **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**

Ampułko-strzykawka zawierająca jeden implant, umieszczona w torebce z PETP/Aluminium/PE, zawierającej środek pochłaniający wilgoć, w tekturowym pudełku.

Opakowanie jednostkowe zawiera 1, 2 lub 3 ampułko-strzykawki w tekturowym pudełku.

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. Strzykawkę wyrzucić do specjalnego pojemnika na ostre narzędzia.

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

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o  
ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa

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

24310

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.10.2017

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

marzec 2022 r.