

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xanderla, 3,6 mg, implant w ampulko-strzykawce

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Implant w ampulko-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

Produkt leczniczy Xanderla 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).

Zaawansowany rak piersi u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym, u których właściwe jest leczenie hormonalne.

Produkt leczniczy Xanderla jest wskazany do stosowania jako metoda alternatywna dla chemioterapii w standardowym leczeniu wczesnego raka piersi z dodatkimi receptorami estrogenowymi (ER) u kobiet w okresie przed- i około menopauzalnym.

Endometrioza: w leczeniu endometriozy, produkt leczniczy Xanderla łagodzi objawy choroby, w tym ból oraz zmniejsza wielkość i liczbę zmian endometrialnych.

Ścieńczenie endometrium: produkt leczniczy Xanderla jest wskazany w celu wstępnego ścieńczenia endometrium macicy przed zabiegiem ablacji lub resekcji.

Włókniaki macicy: przed zabiegiem operacyjnym, w połączeniu z preparatami żelaza w celu poprawy parametrów hematologicznych u pacjentek z niedokrwistością z włókniami.

Rozród wspomagany: zahamowanie czynności przysadki w przygotowaniu na superowulację.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

#### *Dorośli*

Jeden implant produktu Xanderla, 3,6 mg, depot, 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, ze względu na brak danych klinicznych uzasadniających dłuższe leczenie. Nie należy powtarzać leczenia z uwagi na ryzyko zmniejszenia gęstości mineralnej kości. Wykazano, że u pacjentek otrzymujących produkt Xanderla 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 Xanderla, 3,6 mg w połączeniu z preparatami żelaza można podawać do trzech miesięcy przed zabiegiem.

Rozród wspomagany: produkt Xanderla, 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 po około 7 do 21 dni.

Po zahamowaniu czynności przysadki rozpoczyna się superowulację (kontrolowaną stymulację jajników) gonadotropiną. Zahamowanie czynności przysadki, uzyskiwane przez podanie agonisty LHRH w postaci o przedłużonym uwalnianiu jest bardziej stałe, co powoduje, 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.

#### *Dzieci i młodzież*

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

### Sposób podawania

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

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

Należy zachować szczególną ostrożność podając produkt Xanderla 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, 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.

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.

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 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, 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 pacjentom o niskim wskaźniku masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI) i (lub) otrzymującym leki przeciwkrzepliwe (patrz punkt 4.2).

#### Mężczyźni

U pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niedrożności moczowodów lub ucisku na rdzeń kręgowy, decyzję o zastosowaniu produktu leczniczego 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.

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.

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.

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.

## 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 wskazania*

Utrata gęstości mineralnej kości:

Stosowanie agonistów LHRH może powodować utratę gęstości mineralnej kości średnio o 1% na miesiąc podczas sześciomiesięcznego okresu leczenia. Zmniejszenie 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, przypadki 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, *ovarian hyperstimulation syndrome*) 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

Nie zaleca się stosowania produktu Xanderla u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczność 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 z produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT lub, które mogą wywoływać wystąpienie wielokształtnego częstoskurczu komorowego (*torsades de pointes*), takimi jak leki przeciwaritmiczne 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**

### Ciąża

Produktu leczniczego Xanderla nie należy stosować w czasie 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 Xanderla w okresie karmienia piersią.

#### **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 przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA*

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Mężczyźni</b>	<b>Kobiety</b>
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Bardzo rzadko	Guz przysadki	Guz przysadki
	Nieznana	Brak danych	Degeneracja włókniaków macicy
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość na lek	Nadwrażliwość na lek
	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo rzadko	Krwotok do przysadki	Krwotok do przysadki
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Upośledzona tolerancja glukozy <sup>a</sup>	Brak danych
	Niezbyt często	Brak danych	Hiperkalcemia
Zaburzenia psychiczne	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
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Parestezje	Parestezje
		Ucisk rdzenia kręgowego	Brak danych
		Brak danych	Ból głowy
Zaburzenia serca	Często	Niewydolność serca <sup>f</sup> , zawał serca <sup>f</sup>	Brak danych

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Mężczyźni</b>	<b>Kobiety</b>
	Nieznana	Wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4 i 4.5)	Wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4 i 4.5)
Zaburzenia naczyniowe	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>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	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)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból kości <sup>e</sup>	Brak danych
		(patrz Niezbyt często)	Bóle stawów
	Niezbyt często	Bóle stawów	(patrz Często)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Niedrożność moczowodów	Brak danych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często	Zaburzenia wzrodu	Brak danych
		Brak danych	Suchość sromu i pochwy
		Brak danych	Powiększenie piersi
	Często	Ginekomastia	Brak danych
	Niezbyt często	Bolesność piersi	Brak danych
	Rzadko	Brak danych	Torbiel jajnika
		Brak danych	Zespół nadmiernej stymulacji jajników (przy równoczesnym stosowaniu gonadotropin)
	Nieznana	Brak danych	Krwawienie z odstawienia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	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)
Badania diagnostyczne	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 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> 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. pragnienie), 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: [stroma](mailto:stroma@smz.ezdrowie.gov.pl) 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 –luteinizujący hormon releasing hormone). 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 inni agonści 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 implantu, 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 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.

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 włókniakami 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 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 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, 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**

Kopolimer DL-laktydu i glikolidu (50:50)

### **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**

24306

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4.10.2017

Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3.11.2023

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

marzec 2022