

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Reseligo, 10,8 mg, implant w ampułko-strzykawce

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden implant zawiera 10,8 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 1,5 mm, długość 13 mm, masa 44 mg) osadzone w biodegradowalnej macierzy polimerowej.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Reseligo 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 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).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

*Dorośli mężczyźni (w tym w wieku podeszłym)*

Jeden implant produktu Reseligo podaje się podskórnie w przednią ścianę brzucha co 12 tygodni.

*Dzieci i młodzież*

Produkt Reseligo nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

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.

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

Produkt Reseligo 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 Charakterystyką Produktu Leczniczego Reseligo 3,6 mg.

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 naczyń krwionośnych. Należy obserwować pacjentów, u których wystąpiły takie zdarzenia pod kątem 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).

Brak jest danych dotyczących usunięcia 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 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.

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.

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.

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**

Produkt Reseligo 10,8 mg nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

#### **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><i>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</i></b>	<b><i>Częstość występowania</i></b>	<b><i>Działania niepożądane</i></b>
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	Bardzo rzadko	Guz przysadki
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Niezbyt często	Nadwrażliwość na lek
	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	Bardzo rzadko	Krwotok do przysadki
<b>Zaburzenia metabolizmu i</b>	Często	Upośledzona tolerancja glukozy <sup>a</sup>

<b>odżywiania</b>		
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Bardzo często	Oslabienie popędu płciowego <sup>b</sup>
	Często	Zmiany nastroju, depresja
	Bardzo rzadko	Zaburzenia psychotyczne
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Często	Parestezje
		Ucisk rdzenia kręgowego
<b>Zaburzenia serca</b>	Często	Niewydolność serca <sup>f</sup> , zawał serca <sup>f</sup>
	Nieznana	Wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4 i 4.5)
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Bardzo często	Uderzenia gorąca <sup>b</sup>
	Często	Nieprawidłowe ciśnienie tętnicze <sup>c</sup>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Bardzo często	Nadmierna potliwość <sup>b</sup>
	Często	Wysypka <sup>d</sup>
	Nieznana	Łysienie <sup>g</sup>
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Często	Ból kości <sup>e</sup>
	Niezbyt często	Bóle stawów
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Niezbyt często	Niedrożność moczowodów
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Bardzo często	Zaburzenia wzrodu
	Często	Ginekomastia
	Niezbyt często	Bolesność sutków
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
<b>Badania diagnostyczne</b>	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 jednoczesnego stosowania antyandrogenów.

<sup>§</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

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. Początkowo goserelina, podobnie jak inne analogi LHRH, może przejściowo zwiększać stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn.

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 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 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.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Podawanie gosereliny co 12 tygodni zapewnia utrzymywanie się stężeń terapeutycznych gosereliny bez klinicznie istotnej 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. Nie występuje znacząca zmiana 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, zgłoszonych 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 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 umieszczone 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 22926

**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**