

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KISLIAR 3,6 mg impianto

1. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un impianto contiene 3,6 mg di goserelin (come goserelin acetato)

Eccipienti:

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

2. FORMA FARMACEUTICA

Impianto, ago per iniezione preriempito.

L'impianto è sterile, cilindrico e di colore bianco crema, ed è contenuto in un ago di iniezione sterile.

3. INFORMAZIONI CLINICHE

3.1 Indicazioni terapeutiche

KISLIAR è un agonista dell'LHRH (*luteinization hormone releasing hormone*, fattore di rilascio delle gonadotropine), ossia un analogo dell'LHRH naturale.

KISLIAR è usato per il trattamento di pazienti affetti da cancro prostatico in stadio avanzato nei casi in cui è indicato un trattamento endocrino.

3.2 Posologia e modo di somministrazione

1 impianto ogni mese.

KISLIAR è iniettato per via sottocutanea nella parete addominale anteriore.

In genere, il trattamento del cancro della prostata con goserelin comporta una terapia a lungo termine. Per valutare l'effetto terapeutico si raccomanda di praticare i periodici esami di controllo che vengono normalmente eseguiti nei pazienti affetti da cancro della prostata.

Osservazioni sulla tecnica di iniezione:

1. L'impianto consiste di due bustine: una contiene l'ago di iniezione sterile e l'altra contiene l'applicatore sterile. Notare che l'impianto è visibilmente fissato all'ago di iniezione. Aprire entrambe le bustine e collegare l'ago di iniezione all'applicatore mediante l'attacco Luer lock. Assicurarsi che l'attacco sia serrato e che il pistone non si sposti dalla sua posizione.
2. Verificare che l'impianto sia visibile nella finestrella di controllo nell'ago.
3. Rimuovere il dispositivo di blocco dal pistone. Inserire l'ago nella parete addominale anteriore e iniettare l'impianto premendo il pistone fino a fondo corsa.

Pazienti pediatrici

KISLIAR è controindicato in bambini e adolescenti (vedere paragrafo 4.3).

Gruppi di pazienti particolari

Nei pazienti con insufficienza renale o epatica o negli anziani non sono necessari aggiustamenti della dose.

3.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

L'uso di KISLIAR non è indicato nei bambini e negli adolescenti a causa della mancanza di dati sull'efficacia e sulla tollerabilità in questa fascia di età.

3.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

È necessario usare particolare cautela in pazienti con rischio elevato di sviluppare un'ostruzione ureterica o una compressione del midollo spinale. Durante i primi mesi di terapia è necessario valutare attentamente e monitorare accuratamente la somministrazione di KISLIAR.

Se sono presenti o si manifestano compressione del midollo spinale o insufficienza renale a causa di un'ostruzione ureterica, si deve istituire un trattamento standard specifico per queste complicazioni.

All'inizio della terapia con KISLIAR si dovrebbe considerare l'uso di un antiandrogeno, poiché è stato riportato che questo trattamento previene le possibili sequele.

La soppressione continua della produzione di ormone sessuale porta a infertilità nell'uomo.

3.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

3.6 Gravidanza e allattamento

Non pertinente, poiché KISLIAR è destinato esclusivamente a soggetti di sesso maschile.

3.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

3.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati per sistemi e organi e per frequenza, utilizzando le convenzioni seguenti:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

In generale

Patologie cardiache:

non comune: alterazioni della pressione arteriosa (ipotensione o ipertensione)

Patologie del sistema nervoso:

molto comune: parestesie non specifiche.

molto raro: apoplezia ipofisaria in seguito alla somministrazione iniziale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

comune: eruzioni cutanee lievi

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo:

molto raro: artralgia/dolore osseo

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

raro: reazioni locali a livello della sede di somministrazione

Disturbi del sistema immunitario:

raro: reazioni di ipersensibilità, compresi sintomi di anafilassi

All'inizio della terapia

Inizialmente si osserva un aumento a breve termine del testosterone sierico, che induce un aumento transitorio di sintomi specifici:

Patologie del sistema nervoso:

molto raro: compressione del midollo spinale

Patologie renali e urinarie:

molto raro: ostruzione ureterica (dovuta all'ostruzione del passaggio nel tratto urinario)

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo:

comune: dolore osseo

In questi casi i pazienti devono essere attentamente monitorati e trattati sintomaticamente durante il primo mese di trattamento.

Durante la terapia

A causa della riduzione del testosterone sierico durante il trattamento, l'uso di agonisti dell'LHRH causa una perdita della densità minerale ossea. Per questo motivo, anche se finora non è stato rilevato un incremento dell'incidenza di fratture, durante la terapia a lungo termine con KISLIAR non si può escludere un aumento del rischio di fratture.

Patologie del sistema nervoso:

molto raro: adenomi ipofisari

Patologie endocrine:

molto comune: vampate di calore e sudorazione

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

molto comune: calo della libido e della potenza sessuale, atrofia testicolare

comune: ginecomastia

molto raro: dolorabilità mammaria

Gli adenomi ipofisari si manifestano più di frequente in pazienti affetti da cancro della prostata. Tuttavia, dal momento che per questi pochi casi sotto trattamento monitorati non sono disponibili rapporti medici sulle condizioni iniziali dell'ipofisi, non si può escludere con certezza che il loro sviluppo sia stato favorito dall'uso di KISLIAR.

3.9 Sovradosaggio

Sono disponibili solo esperienze limitate di sovradosaggio nell'uomo. Nei casi in cui il goserelin è stato ri-somministrato involontariamente prima del dovuto o è stato iniettato a dosi più elevate non sono stati osservati effetti indesiderati clinicamente rilevanti.

I test condotti sugli animali indicano che a dosi più elevate non si manifestano effetti diversi da quelli terapeutici attesi sulle concentrazioni di ormone sessuale e sull'apparato riproduttivo.

In caso di intossicazione si deve istituire un trattamento sintomatico.

4. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

4.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agonista dell'LHRH.

Codice ATC: L02AE03

Il trattamento con KISLIAR nell'uomo porta a una riduzione drastica dei livelli sierici di testosterone fino ai valori osservati dopo castrazione.

Il trattamento con KISLIAR causa un'inibizione della crescita o una regressione del cancro della prostata ormone-dipendente (tumori positivi ai recettori per l'estradiolo e/o il progesterone).

La biosintesi e la secrezione di ormoni sessuali maschili e femminili (rispettivamente testosterone ed estradiolo) sono controllate dall'LHRH ipotalamico e dall'ormone luteinizzante (LH) e dall'ormone follicolo-stimolante prodotti dall'ipofisi. Il rilascio pulsatile dell'LHRH naturale dall'ipotalamo induce la sintesi e l'escrezione di LH ed FSH dal lobo anteriore dell'ipofisi.

Il goserelin acetato, il principio attivo di KISLIAR, è un analogo dell'LHRH con attività più elevata ed emivita più lunga dell'ormone naturale.

Il trattamento a lungo termine con goserelin acetato determina una down-regulation dei recettori per l'LHRH, il cui numero si riduce. Per questo motivo viene soppressa la secrezione di LH ed FSH e quindi la biosintesi di estradiolo e testosterone nelle gonadi.

Nell'uomo, dopo un aumento iniziale nel corso dei primi 3-5 giorni, il livello di testosterone diminuisce. Tra la seconda e la terza settimana dopo l'inizio del trattamento con KISLIAR si raggiungono livelli ormonali pari a quelli conseguenti a castrazione. La soppressione del testosterone sierico mediante KISLIAR è equivalente alla situazione dopo orchietomia.

1.1 Proprietà farmacocinetiche

Il principio attivo è integrato in una matrice completamente biodegradabile di poli(D,L-lattide-co-glicolide). KISLIAR rilascia in media 120 µg di goserelin al giorno. Da sette a 14 giorni dopo la somministrazione di KISLIAR si raggiungono i livelli sierici massimi di goserelin. In seguito si riducono lentamente nel corso della terza e della quarta settimana di terapia. Non si verifica alcun accumulo.

Il legame del goserelin alle proteine sieriche è basso (25%). Dopo somministrazione sottocutanea di una dose singola di goserelin (soluzione acquosa di 250 µg) in pazienti di sesso maschile con funzione renale normale è stata osservata un'emivita di eliminazione di 4,2 ore.

L'influenza dell'insufficienza renale sui livelli sierici e sulla clearance corporea totale del goserelin è stata studiata in pazienti di sesso maschile affetti da cancro della prostata. L'eliminazione della sostanza è stata ritardata con l'aumentare del grado di insufficienza renale. In questo caso è stato possibile dimostrare una correlazione stretta tra la clearance della creatinina e la clearance corporea totale.

Tuttavia, il goserelin è stato eliminato abbastanza rapidamente (emivita di 12,1 h) in pazienti affetti da insufficienza renale grave (clearance della creatinina <20 ml/min), per cui si ritiene che esista una ulteriore via di eliminazione non renale a probabile sede epatica. Per questo motivo, la somministrazione cronica in pazienti affetti da insufficienza renale non dovrebbe causare un accumulo di goserelin.

La farmacocinetica nei pazienti affetti da insufficienza epatica non mostra variazioni significative.

4.2 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici con agonisti dell'LHRH hanno rivelato, in entrambi i sessi, effetti sull'apparato riproduttivo che erano previsti in base alle proprietà farmacologiche conosciute. È stato dimostrato che questi effetti sono reversibili dopo interruzione del trattamento e opportuno periodo di rigenerazione.

Il goserelin acetato non ha mostrato effetti teratogeni nel ratto e nel coniglio. A causa degli effetti farmacologici degli agonisti dell'LHRH sul sistema riproduttivo è stata osservata tossicità e letalità embrionale nel coniglio.

Il goserelin acetato non ha mostrato effetti mutageni in una serie di test *in vitro* e *in vivo*.

Nel ratto e nel topo sono stati condotti studi di cancerogenesi della durata di 24 mesi con analoghi dell'LHRH. Nei ratti, è stato osservato un aumento degli adenomi ipofisari correlato alla dose in seguito a somministrazione sottocutanea di dosi da 0,6 a 4 mg/kg/die. Tali effetti non sono stati osservati nei topi, consentendo di considerare l'effetto nel ratto come specie-specifico e quindi senza alcuna importanza per l'uomo.

5. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

5.1 Elenco degli eccipienti

Poli(DL-lattide-co-glicolide) (1:1)

5.2 Incompatibilità

Non pertinente.

5.3 Periodo di validità

2 anni.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. In caso di uso non immediato, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione prima della somministrazione.

5.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Conservare nella confezione originale.

5.5 Natura e contenuto del contenitore

Ciascun impianto è situato in un ago di iniezione in acciaio inossidabile siliconato e sterile, chiuso con un tappo a vite Luer lock e protetto da un cappuccio. L'unità formata dall'ago è confezionata, insieme a un essiccante, in una bustina in poliestere/alluminio/polietilene. In una bustina separata viene fornito un applicatore sterilizzato.

KISLIAR è disponibile in confezioni da 1, 3 e 6 impianti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

6. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CRINOS S.p.A., Via Pavia, 6 – 20136 Milano

7. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KISLIAR 3,6 mg impianto, 1 Impianto in ago per iniezione con applicatore sterile AIC n. 039917012/M
KISLIAR 3,6 mg impianto, 3 Impianti in ago per iniezione con applicatore sterile AIC n. 039917024/M
KISLIAR 3,6 mg impianto, 6 Impianti in ago per iniezione con applicatore sterile AIC n. 039917036/M

8. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30 Marzo 2011

9. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2011