

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Reseligo 3,6 mg implantat v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En implantat vsebuje 3,6 mg goserelina (v obliki goserelinijevega acetata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Implantat v napolnjeni injekcijski brizgi

Bele do sivobele cilindrične palčke (približne dimenzije: premer 1,2 mm, dolžina 13 mm, masa 18 mg), vgrajene v ogrodje iz biorazgradljivega polimera.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

(i) Zdravljenje raka prostate v naslednjih primerih (glejte tudi poglavje 5.1):

- Pri zdravljenju metastatskega raka prostate, pri katerem je goserelin pokazal primerljive koristi v preživetju v primerjavi s kirurškimi kastracijami (glejte poglavje 5.1).
- Kot alternativa kirurški kastraciji pri zdravljenju lokalno napredovalega raka prostate, kjer je goserelin pokazal primerljive koristi v preživetju v primerjavi z antiandrogeni (glejte poglavje 5.1).
- Kot adjuvantno zdravljenje pri radioterapiji pri bolnikih z lokaliziranim ali lokalno napredovalim rakom prostate z velikim tveganjem, kjer je goserelin pokazal izboljšano preživetje v obdobju brez ponovitve bolezni in celokupno preživetje (glejte poglavje 5.1).
- Kot neoadjuvantno zdravljenje pred radioterapijo pri bolnikih z lokaliziranim ali lokalno napredovalim rakom prostate z velikim tveganjem, kjer je goserelin pokazal izboljšano preživetje v obdobju brez ponovitve bolezni (glejte poglavje 5.1).
- Kot adjuvantno zdravljenje pri radikalni prostatektomiji pri bolnikih z lokalno napredovalim rakom prostate z velikim tveganjem, kjer je goserelin pokazal izboljšano preživetje v obdobju brez ponovitve bolezni (glejte poglavje 5.1).

(ii) Napredovali rak dojke pri ženskah pred menopavzo in v perimenopavzi, če se odziva na hormonsko zdravljenje.

(iii) Zdravilo Reseligo 3,6 mg je indicirano kot alternativa kemoterapiji v standardnem zdravljenju za ženske pred menopavzo in v perimenopavzi z zgodnjim rakom dojke, pozitivnim za estrogenske receptorje (ER).

(iv) Endometrioza: pri zdravljenju endometrioze zdravilo Reseligo ublaži simptome, vključno z bolečino, in zmanjša velikost in število lezij na endometriju.

(v) Stanjšanje endometrija: zdravilo Reseligo je indicirano za stanjšanje materničnega endometrija pred ablacijo ali resekcijo.

(vi) Maternični fibromiomi: skupaj z zdravili, ki vsebujejo železo, za izboljšanje hematološkega statusa pred kirurškim posegom pri anemičnih bolnicah s fibromiomi.

(vii) Zdravljenje neplodnosti: zmanjšanje izločanja hipofiznih hormonov med pripravo na superovulacijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

En 3,6 mg depo zdravila Reseligo injiciran subkutano v sprednjo trebušno steno, vsakih 28 dni. Pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ali pri starejših bolnikih ni treba prilagajati odmerka.

Endometriozo je treba zdraviti le šest mesecev, saj za zdaj še ni kliničnih podatkov za dolgotrajnejše zdravljenje. Zaradi nevarnosti izgube mineralne kostne gostote se cikla zdravljenja ne sme ponavljati. Podatki kažejo, da pri bolnicah, ki se zdravijo z zdravilom Reseligo zaradi endometrioze, dodatno hormonsko nadomestno zdravljenje (vsakodnevno jemanje estrogenskega in progestogenskega zdravila) zmanjša izgubo mineralne kostne gostote in vazomotorične simptome.

Za stanjšanje endometrija: štiri- ali osem tedensko zdravljenje. Pri bolnicah z veliko maternico ali za bolj prilagodljivo načrtovanje časa operacije je včasih potrebna še druga injekcija implantata.

Ženske, pri katerih je anemija posledica materničnih fibromiomov: 3,6 mg depo zdravila Reseligo se lahko da skupaj z nadomestki železa do tri mesece pred operacijo.

Zdravljenje neplodnosti: Zdravilo Reseligo 3,6 mg se daje za zmanjšanje delovanja hipofizne žleze, tako da dosežemo podobno serumsko koncentracijo estradiola kot v zgodnji folikularni fazi (približno 150 pmol/l). Za to je običajno potrebnih 7 do 21 dni.

Ko se delovanje hipofize zmanjša, začnemo superovulacijo (nadzorovano stimulacijo ovarijev) z gonadotropinom. Zmanjšanje hipofiznega izločanja hormonov, ki ga dosežemo z depojskim agonistom v implantatu, je bolj stalno, kar pomeni, da lahko pri nekaterih bolnicah pride do povečane potrebe po gonadotropinu. Na ustrezni stopnji razvoja folikla prekinemo dajanje gonadotropina in bolnici damo humani horijev gonadotropin (HCG), da spodbudimo ovulacijo. Spremljanje zdravljenja, pridobivanje oocitov in tehnike oploditve izvajamo po običajnem postopku, ki se uporablja na posamezni kliniki.

Pediatrična populacija

Zdravilo Reseligo ni indicirano za uporabo pri otrocih.

Način uporabe

Zdravilo Reseligo je indicirano za subkutano uporabo. Za pravilno dajanje zdravila Reseligo glejte navodila na notranji strani kartonaste škatle.

Navodilo za uporabo je potrebno prebrati pred apliciranjem.

Med vstavljanjem zdravila Reseligo v sprednjo trebušno steno je zaradi bližine spodnje epigastrične arterije in njenih vej potrebna previdnost.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z nizkim ITM ali bolnikih, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Zagotoviti je treba, da se zdravilo injicira v podkožno tkivo. Ne predrite v krvno žilo, mišico ali peritonej.

V primeru, ko je treba implantat goserelin odstraniti kirurško, je mogoče njegovo lego ugotoviti z ultrazvočno preiskavo.

Za posebne varnostne ukrepe za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, zdravljenih z agonisti GnRH, kot je goserelin, obstaja večje tveganje za pojav novonastale depresije (ki je lahko huda). Bolnike je treba s tem seznaniti in če se pojavijo simptomi, ustrezno zdraviti.

Zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko povzroči podaljšanje intervala QT.

Pri bolnikih z anamnezo podaljšanja intervala QT ali s prisotnimi dejavniki tveganja za tako podaljšanje in pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko povzročajo podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.5), naj zdravnik pred uvedbo zdravila Reseligo oceni razmerje med koristjo in tveganjem uporabe zdravila, pri čemer naj upošteva tudi možnost razvoja aritmije tipa Torsade de pointes.

Pri uporabi goserelina so bile opisane poškodbe na mestu injiciranja, vključno s primeri bolečin, hematomov, krvavitvev in poškodbe žil. Bolnike, pri katerih pride do tega, je treba spremljati glede znakov in simptomov krvavitve v trebuhu. V zelo redkih primerih so napake pri uporabi povzročile poškodbo žil in hemoragični šok, ki je zahteval transfuzije krvi in kirurško zdravljenje. Zdravilo Reseligo je treba posebej previdno uporabljati pri bolnikih z nizkim ITM in/ali bolnikih, ki prejemajo polno antikoagulantno zdravljenje (glejte poglavje 4.2).

Moški

Uporabo goserelina pri moških z večjim tveganjem za razvoj obstrukcije sečevoda ali kompresije hrbtenjače je treba skrbno pretehtati in te bolnike v prvem mesecu zdravljenja skrbno spremljati. Če sta kompresija hrbtenjače ali okvara ledvic zaradi obstrukcije sečevoda že prisotni ali pa se razvijeta, je treba vpeljati specifično standardno zdravljenje teh zapletov.

Na začetku zdravljenja z analogom LHRH je treba pretehtati možnost dodatne uporabe antiandrogena (npr. ciproteronacetat 300 mg na dan, ki ga dajemo tri dni pred začetkom in tri tedne po začetku zdravljenja z goserelinom), ker so poročali, da lahko tako preprečimo možne posledice začetnega povečanja serumske koncentracije testosterona.

Uporaba agonistov LHRH lahko pri moških zmanjša mineralno kostno gostoto. Pri moških preliminarni podatki kažejo, da lahko uporaba bifosfonata v kombinaciji z agonistom LHRH zmanjša izgubo kostnine. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja za osteoporozo (npr. ljudje, ki kronično zlorabljajo alkohol, kadilci, dolgotrajno zdravljenje z antikonvulzivi ali kortikoidi, družinska anamneza osteoporoze).

Bolnike z znano depresijo in bolnike s hipertenzijo je treba skrbno spremljati.

Pri moških, ki so jemali agoniste LHRH, so opazili zmanjšanje tolerance za glukozo. To se lahko pokaže kot sladkorna bolezen ali izguba glikemične kontrole pri bolnikih z že obstoječo sladkorno boleznijo, zato se predlaga spremljanje glukoze v krvi.

Miokardni infarkt in srčno popuščanje so opažali v farmakoepidemiološki študiji agonistov LHRH, uporabljenih za zdravljenje raka prostate. Kaže, da je tveganje večje med uporabo v kombinaciji z antiandrogeni.

Ženske

Indikacija raka dojke

Zmanjšana mineralna kostna gostota :

Agonisti LHRH lahko povzročijo zmanjšanje mineralne kostne gostote. Po dveh letih zdravljenja zgodnjega raka dojke je bila povprečna izguba mineralne gostote kosti na vratu stegenice 6,2 % in 11,5 % v lumbalnem delu hrbtenice. To zmanjšanje se je izkazalo za delno reverzibilno v enem letu spremljanja po koncu zdravljenja. Izguba mineralne gostote kosti se je v primerjavi z izhodiščem izboljšala na 3,4 % v vratu stegenice in na 6,4 % v lumbalnem delu hrbtenice, vendar ocena tega izboljšanja temelji na zelo omejenih podatkih. Razpoložljivi podatki kažejo, da se pri večini žensk izguba kostnine po prenehanju zdravljenja popravi.

Preliminarni podatki kažejo, da sočasna uporaba goserelina in tamoxifena pri bolnicah z rakom dojke lahko zmanjša izgubo mineralne kostne gostote.

Neonkološke indikacije

Zmanjšanje mineralne kostne gostote:

Uporaba LHRH agonistov lahko povzroči zmanjšanje mineralne kostne gostote v povprečju 1 % na mesec v obdobju šestmesečnega zdravljenja. Vsakih 10 % zmanjšanja mineralno kostne gostote je povezanih z dva- do trikratnim povečanjem tveganja za zlom. Razpoložljivi podatki kažejo, da se pri večini žensk zmanjšanje mineralno kostne gostote po prenehanju zdravljenja popravi.

Pri bolnicah, ki prejemajo goserelin za zdravljenje endometriozе se je izkazalo, da dodatek hormonskega nadomestnega zdravljenja omeji zmanjšanje mineralne kostne gostote in vazomotorične simptome.

Ni specifičnih podatkov za bolnike z ugotovljeno osteoporozo ali z dejavniki tveganja za osteoporozo (npr. ljudje, ki kronično zlorabljajo alkohol, kadilci, dolgotrajno zdravljenje z zdravili, ki zmanjšajo mineralno kostno gostoto, npr. antikonvulzivi ali kortikoidi, družinsko anamnezo osteoporoze, podhranjenostjo, npr. nervozno anoreksijo). Pri takih bolnikih so posledice zmanjšanja mineralno kostne gostote praviloma bolj škodljive, zato se je treba za zdravljenje z goserelinom odločiti glede na posameznico in ga uvesti le po zelo natančni oceni, če koristi odtehtajo tveganja. Razmisliti je treba o dodatnih ukrepih za omejitev zmanjševanja mineralne kostne gostote.

Odtegnitvena krvavitev

Med zgodnjim obdobjem zdravljenja z goserelinom se lahko pri nekaterih ženskah pojavijo krvavitve iz nožnice, ki so različno dolge in različno izrazite. Če se krvavitev iz nožnice pojavi, se to po navadi zgodi v prvem mesecu po začetku zdravljenja. Taka krvavitev verjetno predstavlja krvavitev zaradi odtegnitve estrogena in mogoče je pričakovati spontano prenehanje krvavitve. Če se krvavitev nadaljuje, je treba raziskati vzrok zanjo.

Na voljo ni kliničnih podatkov o učinkovitosti goserelina pri zdravljenju benignih ginekoloških obolenj v obdobjih, daljših od šestih mesecev.

Goserelin lahko poveča togost materničnega vratu in ob razširitvi materničnega vratu je potrebna previdnost.

Goserelin naj se uporablja le v sklopu zdravljenja neplodnosti, in sicer pod nadzorom zdravnika specialista, ki ima izkušnje s tovrstnim zdravljenjem.

Tako kot pri drugih agonistih LHRH so tudi pri uporabi kombinacije 3,6 mg goserelina in gonadotropina poročali o pojavu sindroma ovarijske hiperstimulacije (OHSS). Stimulacijski ciklus je treba skrbno spremljati, da bi se pravočasno odkrilo tiste bolnice, pri katerih bi se lahko pojavil sindrom ovarijske hiperstimulacije. Če je prisotno tveganje za pojav ovarijske hiperstimulacije, je treba prekiniti dajanje humanega horijevega gonadotropina (HCG), če je to mogoče.

Kadar se goserelin uporablja v sklopu zdravljenja neplodnosti pri bolnicah s sindromom policističnega ovarija, je priporočljiva previdnost, saj lahko zdravilo poveča mobilizacijo foliklov.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z goserelinom in do ponovnega pojava menstruacije po prenehanju uporabe goserelina uporabljati nehormonsko kontracepcijo.

Bolnike z znano depresijo in bolnike s hipertenzijo je treba skrbno spremljati.

Zdravljenje z goserelinom lahko povzroči pozitivne reakcije na protidopinških testih.

Pediatrična populacija

Goserelin ni indiciran za uporabo pri otrocih, ker varnost in učinkovitost pri tej skupini bolnikov nista bili ugotovljeni.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker lahko zdravljenje z odtegnitvijo androgenov povzroči podaljšanje intervala QT, je treba skrbno pretehtati sočasno uporabo zdravila Reseligo z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT ali tistih, ki lahko sprožijo aritmijo tipa Torsade de pointes, kot so antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, dizopiramid) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotiki in druga zdravila (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravila Reseligo se ne sme uporabljati med nosečnostjo, ker je sočasna uporaba agonistov LHRH povezana s teoretičnim tveganjem za splav ali nepravilnosti pri plodu. Ženske, ki bi lahko zanosile, je treba pred zdravljenjem natančno pregledati, da bi izključili nosečnost. Med zdravljenjem in do ponovnega pojava menstruacije morajo uporabljati nehormonsko kontracepcijo (glejte tudi opozorilo glede časa do ponovnega pojava menstruacije v poglavju 4.4).

Pred uporabo goserelina za zdravljenje neplodnosti je treba izključiti nosečnost. Če je goserelin uporabljen v takih okoliščinah, ni kliničnih dokazov o vzročni povezanosti med goserelinom in morebitnimi kasnejšimi nepravilnostmi razvoja oocitov ali nosečnosti ali izidom nosečnosti.

Dojenje

Uporaba zdravila Reseligo se med dojenjem ne priporoča.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Reseligo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost neželenih učinkov je preračunana na podlagi poročil iz kliničnih študij z goserelinom in izkušenj iz obdobja po prihodu zdravila na trg. Najpogosteje so poročali o neželenih učinkih, kot so vročinski oblivi, znojenje in reakcije na mestu injiciranja.

Neželeni učinki so razdeljeni po pogostnosti po naslednjem sistemu: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica: Neželeni učinki zdravila Reseligo 3,6 mg, prikazani po organskih sistemih MedDRA

Organski sistem po klasifikaciji MedDRA	Pogostnost	Moški	Ženske
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	zelo redki	tumor hipofize	tumor hipofize
	neznana	/	degeneracija materničnih fibromiomov
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost na zdravilo	preobčutljivost na zdravilo
	redki	anafilaktična reakcija	anafilaktična reakcija
Bolezni endokrinega sistema	zelo redki	hipofizna krvavitev	hipofizna krvavitev
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšanje tolerance za glukozo ^a	/
	občasni	/	hiperkalcemija
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	zmanjšan libido ^b	zmanjšan libido ^b
	Pogosti	spremembe razpoloženja, depresija	spremembe razpoloženja, depresija
	zelo redki	psihotične motnje	psihotične motnje
Bolezni živčevja	pogosti	parestezija	parestezija
		kompresija hrbtenjače	/
		/	glavobol
Srčne bolezni	pogosti	srčno popuščanje ^f , miokardni infarkt ^f	/
	neznana	podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Žilne bolezni	zelo pogosti	vročinski oblivi ^b	vročinski oblivi ^b
	pogosti	nenormalne vrednosti krvnega tlaka ^c	nenormalne vrednosti krvnega tlaka ^c
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	hiperhidroza ^b	hiperhidroza ^b , akne ⁱ
	pogosti	izpuščaj ^d	izpuščaj ^d , alopecija ^g
	neznana	alopecija ^h	(glejte pogosti)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	bolečina v kosteh ^e (glejte občasni)	/ artralgiya
	občasni	artralgiya	(glejte pogosti)
Bolezni sečil	občasni	obstrukcija sečevoda	/
Motnje reprodukcije in dojk	zelo pogosti	erektilna disfunkcija	/
		/	suhost vulve in nožnice
		/	povečanje dojk
	pogosti	ginekomastija	/
	občasni	občutljivost dojk	/
	redki	/	cista na jajčniku
		/	sindrom hiperstimulacije jajčnikov (ob sočasni uporabi z gonadotropini)
neznana	/	odtegnitvena krvavitev (glejte poglavje 4.4)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	(glejte pogosti)	reakcija na mestu injiciranja
	pogosti	reakcija na mestu injiciranja	(glejte zelo pogosti)

		/	trenutno poslabšanje simptomov tumorja, bolečine zaradi tumorja (na začetku zdravljenja)
Preiskave	pogosti	zmanjšanje kostne gostote (glejte poglavje 4.4), povečanje telesne mase	zmanjšanje kostne gostote (glejte poglavje 4.4), povečanje telesne mase

^a Pri moških, zdravljenih z agonisti LHRH, so opazili zmanjšanje tolerance za glukozo. To se lahko kaže kot sladkorna bolezen ali poslabšanje urejenosti glikemije pri bolnikih z že obstoječo sladkorno boleznijo.

^b To so farmakološki učinki, ki le redko zahtevajo prenehanje zdravljenja. Hiperhidroza in vročinski oblivi se lahko nadaljujejo tudi po prenehanju zdravljenja z goserelinom.

^c Ti se lahko kažejo kot hipotenzija ali hipertenzija in so bili občasno opaženi pri bolnikih, ki so dobivali goserelin. Spremembe so običajno prehodne in minejo med nadaljevanjem zdravljenja ali po prenehanju zdravljenja z goserelinom. Redko so bile take spremembe tolikšne, da so zahtevale zdravniško posredovanje, vključno s prenehanjem zdravljenja z goserelinom.

^d Na splošno so blagi in pogosto minejo brez prekinitve zdravljenja.

^e Bolniki z rakom prostate lahko na začetku zdravljenja občutijo začasno povečanje bolečine v kosteh, ki se zdravi simptomatsko.

^f Opazanja iz farmakoepidemiološke študije LHRH agonistov, ki se uporabljajo za zdravljenje raka prostate, kažejo, da se tveganje poveča pri sočasni uporabi z antiandrogeni.

^g O izpadanju las so poročali pri ženskah, vključno z mlajšimi bolnicami, ki so se zdravile zaradi benignih stanj. Običajno je izpadanje las blago, občasno pa tudi hujše.

^h Predvsem izpadanje dlak, kar je pričakovan učinek znižanja ravni androgenov.

ⁱ V večini primerov so o aknah poročali v enem mesecu po začetku uporabe goserelina.

Izkušnje iz obdobja po prihodu zdravila na trg

V povezavi z goserelinom so poročali o majhnem številu primerov sprememb krvne slike, motenega delovanja jeter, pljučne embolije in intersticijske pljučnice.

Poleg tega so pri bolnicah, ki so bile zdravljene zaradi neonkoloških ginekoloških indikacij, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Akne, sprememba v poraščenosti, suha koža, povečanje telesne mase, povečanje vrednosti serumskega holesterola, sindrom ovarijske hiperstimulacije (če se uporablja sočasno z gonadotropini), vaginitis, izcedek iz nožnice, razdražljivost, motnje spanja, utrujenost, periferni edem, mialgije, krči v mečih, navzea, bruhanje, driska, zaprtje, trebušne težave, spremembe glasu.

Pri bolnicah z rakom dojke se lahko na začetku zdravljenja prehodno poslabšajo bolezenski znaki in simptomi tumorja, ki se zdravijo simptomatsko.

Pri bolnicah z rakom dojke in metastazami se lahko v redkih primerih na začetku zdravljenja pojavi hiperkalcemija. Če so prisotni simptomi, ki kažejo na hiperkalcemijo (npr. žeja), je treba izključiti hiperkalcemijo.

Redko se lahko pri nekaterih ženskah med zdravljenjem z analogi LHRH začne menopavza, zato se pri

njih menstruacija ne povrne po končanem zdravljenju. Ni znano ali je to posledica zdravljenja z goserelinom ali njihovega ginekološkega stanja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem pri ljudeh ni veliko. V primerih, ko je bil goserelin nenamerno injiciran prezgodaj ali pa je bil injiciran v večjem odmerku kot načrtovano, niso opazili klinično pomembnih neželenih učinkov. Študije na živalih kažejo, da se pri večjih odmerkih goserelina ne pojavljajo učinki, drugačni od sicer pričakovanih terapevtskih učinkov, na koncentracijo spolnih hormonov in rodila. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analogi gonadotropin sproščujočih hormonov, oznaka ATC: L02AE03

Goserelin (D-Ser(But)⁶ Azgly¹⁰ LHRH) je sintetičen analog naravnega LHRH. Pri dolgotrajnem jemanju goserelin zavira izločanje hipofiznega LH in tako zmanjša serumsko koncentracijo testosterona pri moških in serumsko koncentracijo estradiola pri ženskah. Ta učinek je reverzibilen po prekinitvi zdravljenja. Kot pri drugih agonistih LHRH se lahko na začetku zdravljenja z goserelinom prehodno poveča serumska koncentracija testosterona pri moških oz. estradiola pri ženskah.

Pri moških se približno 21 dni po prvi injekciji implantata koncentracija testosterona zmanjša na raven kot po kastraciji in taka ostane ves čas ob neprekinjenem dajanju injekcij na vsakih 28 dni. Ta zaviralni učinek pri večini bolnikov povzroči regresijo tumorja prostate in ublaži simptome.

Pri obravnavi bolnikov z rakom prostate z metastazami, ki so prejeli goserelin, so bili rezultati preživetja v primerjalnih kliničnih preiskovanjih podobni tistim pri kirurški kastraciji.

V združeni analizi 2 randomiziranih nadzorovanih preskušanj, ki je primerjala monoterapijo s 150 mg bikalutamida napram kastraciji (pretežno v obliki goserelina) ni bilo pomembne razlike v celokupnem preživetju med bolniki, ki so prejeli bikalutamid in bolniki s kastracijo (razmerje tveganja = 1,05 [IZ 0,81 do 1,36]) z lokalno napredovalim rakom prostate. Vendar pa ekvivalenca dveh zdravljenj ni mogla biti statistično zaključena.

V primerjalnih preskušanjih je goserelin izboljšal preživetje brez ponovitve bolezni in celokupno preživetje, ko je bil uporabljen kot adjuvantno zdravljenje pri radioterapiji pri bolnikih z velikim tveganjem za lokaliziran (T1-T2 in PSA najmanj 10 ng/ml ali rezultat po Gleason-u vsaj 7) ali lokalno napredovali (T3-T4) rak prostate. Optimalno trajanje adjuvantnega zdravljenja ni bilo ugotovljeno; primerjalno preskušanje je pokazalo, da triletno adjuvantno zdravljenje z goserelinom bistveno

izboljša preživetje v primerjavi z radioterapijo samo. Izkazalo se je, da neoadjuvantno zdravljenje z goserelinom pred radioterapijo izboljša preživetje v obdobju brez ponovitve bolezni pri bolnikih z lokaliziranim ali lokalno napredovalim rakom prostate z velikim tveganjem.

Po prostatektomiji pri bolnikih, ki so imeli dodatno razširjeni tumor prostate, lahko adjuvantno zdravljenje z goserelinom izboljša preživetje v obdobju brez ponovitve bolezni, vendar ni pomembnega izboljšanja preživetja, razen če je bila pri bolnikih v času kirurškega posega dokazana razširjenost na bezgavke. Bolniki s patološko stopnjo lokalno napredovale bolezni bi morali imeti dodatne dejavnike tveganja, kot so PSA vsaj 10 ng/ml ali rezultat po Gleason-u vsaj 7, preden je sprejeta odločitev za adjuvantno zdravljenje z goserelinom. Ni dokazov, da bi neoadjuvantno zdravljenje z goserelinom pred radikalno prostatektomijo izboljšalo klinične izide.

Pri ženskah se približno 21 dni po prvi injekciji implantata zmanjša serumska koncentracija estradiola na raven, ki je značilna za obdobje po menopavzi, in ostane taka ob neprekinjenem dajanju injekcij na vsakih 28 dni. Ta zaviralni učinek je povezan s kliničnim odzivom pri bolnicah z napredovalim rakom dojke, ki se odziva na zdravljenje s hormoni, materničnimi fibromiomi, endometriozo in supresijo razvoja folikla v ovariju. Pri večini bolnic povzroči tanjšanje endometrija in amenorejo.

Med zdravljenjem z analogi LHRH se lahko pri bolnicah začne menopavza. V redkih primerih pri nekaterih bolnicah po koncu zdravljenja ne pride do ponovne menstruacije.

Pokazalo se je, da goserelin v kombinaciji z železom pri anemičnih ženskah z materničnimi fibromiomi povzroči amenorejo ter poveča koncentracijo hemoglobina in izboljša s tem povezane hematološke parametre. Srednja vrednost koncentracije hemoglobina je po uporabi kombinacije goserelina in železa za 1 g/dl presegala tisto, ki so jo izmerili po uporabi samega železa.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Biološka uporabnost goserelina je skoraj popolna. Dajanje implantata na vsake štiri tedne zagotavlja vzdrževanje učinkovite koncentracije brez kopičenja zdravila v tkivih. Goserelin se le v majhni meri veže na beljakovine in ima razpolovni čas izločanja iz seruma dve do štiri ure pri osebah z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z okvaro ledvic je razpolovni čas podaljšan. Pri dajanju spojine v depo obliki enkrat na mesec so posledice podaljšanja razpolovne dobe minimalne, zato prilagajanje odmerka pri teh bolnikih ni potrebno. Odpoved jeter bistveno ne vpliva na farmakokinetiko zdravila.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Po dolgotrajnih ponavljajočih odmerkih goserelina so pri podganjih samcih opažali povečano pogostnost benignih tumorjev hipofize. Ta rezultat je podoben prejšnjim rezultatom, dobljenih pri podganah po kirurški kastraciji, vendar njegov pomen za zdravljenje človeka do zdaj še ni bil ugotovljen.

Pri miših so dolgotrajni ponavljajoči se odmerki, ki so večkrat presegali terapevtske odmerke za ljudi, povzročili histološke spremembe v nekaterih predelih prebavnega sistema, na primer hiperplazijo Langerhansovih otočkov in benigne proliferativne spremembe v piloričnem delu želodca, za katere so pri tej živalski vrsti tudi poročali, da se pojavljajo spontano. Klinični pomen teh izsledkov ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

poli(D,L-laktid-ko-glikolid) 50:50

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pred prvim odprtjem: 4 leta.

Po prvem odprtju: Zdravilo je treba uporabiti takoj po prvem odprtju zaščitnega omota.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Injekcijski aplikator z enkratnim odmerkom, sestavljen iz treh glavnih delov: telesa, ki drži implantat, vodila in igle. Aplikator je pakiran v zaščitni omot, ki je sestavljen iz treh plasti (z zunanje strani): PETP film, plast aluminija, PE film, skupaj s kapsulo s sušilnim sredstvom. Zaščitni omoti so naknadno pakirani v kartonasto škatlo.

Zdravilo Reseligo je na voljo v kartonastih škatlah z 1 ali 3 zaščitnimi omoti z implantatom v napolnjeni injekcijski brizgi.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Uporabiti je treba v skladu z navodili predpisovalca. Uporabite le, če zaščitni omot ni poškodovan. Uporabite takoj po odprtju zaščitnega omota. Injekcijsko brizgo je treba zavreči v zabojnik za odlaganje ostrih predmetov.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
10237 Praga 10
Češka

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02106/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7.4.2016
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 5. 2022