

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Reseligo 10,8 mg implantat v napolnjeni injekcijski brizgi

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En implantat vsebuje 10,8 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 1,5 mm, dolžina 13 mm, masa 44 mg), vgrajene v ogrodje iz biorazgradljivega polimera.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Reseligo je indicirano (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).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

*Odrasli moški (vključno s starejšimi)*

En depo zdravila Reseligo injiciran subkutano v sprednjo trebušno steno vsakih 12 tednov.

*Pediatrična populacija*

Zdravilo Reseligo ni indicirano za uporabo pri otrocih.

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z okvaro ledvic.

Okvara jeter

Prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z okvaro jeter.

### 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.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Goserelin ni indiciran za uporabo pri ženskah, ker ni zadostnih dokazov o zanesljivem zmanjšanju serumskega estradiola. Za bolnice, ki potrebujejo zdravljenje z goserelinom, upoštevajte navodila za predpisovanje za zdravilo Reseligo 3,6 mg.

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).

Podatkov o odstranjevanju in razgrajevanju implantanta ni.

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.

Uporabo goserelina pri bolnikih 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 zdravilom Reseligo), 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 zlorabljujejo alkohol, kadilci, dolgotrajno zdravljenje z antikonvulzivi ali kortikoidi, družinska anamneza osteoporoze).

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

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

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.

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**

Goserelin ni indiciran za uporabo pri ženskah.

### **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 neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica: Neželeni učinki goserelina, prikazani po organskih sistemih MedDRA

<b>Organski sistem po klasifikaciji MedDRA</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	zelo redki	tumor hipofize
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost na zdravilo
	redki	anafilaktična reakcija
Bolezni endokrinega sistema	zelo redki	hipofizna krvavitev
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšanje tolerance za glukozo <sup>a</sup>
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	zmanjšan libido <sup>b</sup>
	pogosti	spremembe razpoloženja, depresija
	zelo redki	psihotične motnje
Bolezni živčevja	pogosti	parestezija
		kompresija hrbtenjače
Srčne bolezni	pogosti	srčno popuščanje <sup>f</sup> , miokardni infarkt <sup>f</sup>
	neznana	podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Žilne bolezni	zelo pogosti	vročinski oblivi <sup>b</sup>
	pogosti	nenormalne vrednosti krvnega tlaka <sup>c</sup>
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	hiperhidroza <sup>b</sup>
	pogosti	izpuščaj <sup>d</sup>
	neznana	alopecija <sup>e</sup>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	bolečina v kosteh <sup>c</sup>
	občasni	artralgija
Bolezni sečil	občasni	obstrukcija sečevoda
Motnje reprodukcije in dojk	zelo pogosti	erektilna disfunkcija
	pogosti	ginekomastija
	občasni	občutljivost prsi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	reakcija na mestu injiciranja
Preiskave	pogosti	zmanjšanje kostne gostote (glejte poglavje 4.4), povečanje telesne mase

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

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

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Na splošno so blagi in pogosto minejo brez prekinitve zdravljenja.

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

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

<sup>g</sup> Predvsem izpadanje dlak, kar je pričakovan učinek znižanja ravni androgenov.

#### 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.

#### 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://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)6Azgly10 LHRH) je sintetičen analog naravnega luteinizirajoči hormon sproščajočega hormona (LHRH). Pri dolgotrajnem jemanju goserelin zavira izločanje hipofiznega luteinizirajočega hormona in tako zmanjša serumsko koncentracijo testosterona pri moških. Kot pri drugih agonistih LHRH se lahko na začetku zdravljenja z goserelinom prehodno poveča serumsko koncentracija testosterona.

Pri moških se približno 21 dni po prvi injekciji implantata koncentracija testosterona zmanjša na raven kot po kastraciji in taka ostane pri uporabi zdravila vsakih 12 tednov.

Pri obravnavi bolnikov z rakom prostate z metastazami, ki so prejeli goserelin, so bili rezultati preživetja v primerjalnih kliničnih preiskavanjih 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.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Dajanje goserelina na vsake 12 tednov zagotavlja, da je izpostavljenost goserelinu vzdrževana brez klinično pomembnega kopičenja. Goserelin se le v majhni meri veže na beljakvine 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 10,8 mg depo obliki vsakih 12 tednov ne pride do kopičenja, 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 opazili 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 presejali terapevtske odmerke za ljudi, povzročili histološke spremembe v nekaterih predelih prebavnega sistema. Te se kažejo kot hiperplazija 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)  
poli(D,L-laktid-ko-glikolid) 75:25

### **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/16/02107/001-002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 7.4.2016  
Datum zadnjega podaljšanja:

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

20. 12. 2021