

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Reseligo 10,8 mg implantat u napunjenoj štrcaljki

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan implantat sadrži 10,8 mg goserelina (u obliku goserelinacetata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Implantat u napunjenoj štrcaljki

Bijela do bjelkasta cilindrična šipka (približne dimenzije: promjer 1,5 mm, dužina 13 mm, težina 44 mg), ugrađena u biološki razgradljivu polimernu matricu.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Reseligo je indiciran (vidjeti također dio 5.1):

- U liječenju metastatskog raka prostate gdje je preživljenje pri terapiji goserelinom usporedivo preživljenju nakon kirurške kastracije (vidjeti dio 5.1).
- U liječenju lokalno uznapredovalog raka prostate kao alternativa kirurškoj kastraciji gdje je preživljenje pri terapiji goserelinom usporedivo s preživljenjem pri terapiji antiandrogenom (vidjeti dio 5.1).
- Kao adjuvantno liječenje uz radioterapiju u bolesnika s visokorizičnim lokaliziranim ili lokalno uznapredovalim rakom prostate, gdje je goserelin doveo do duljeg preživljenja bez znakova bolesti i do poboljšanja ukupnog preživljenja (vidjeti dio 5.1).
- Kao neoadjuvantno liječenje prije radioterapije u bolesnika s visokorizičnim lokaliziranim ili lokalno uznapredovalim rakom prostate, gdje je goserelin doveo do duljeg preživljenja bez znakova bolesti (vidjeti dio 5.1).
- Kao adjuvantno liječenje uz radikalnu prostatektomiju u bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate koji imaju velik rizik za progresiju bolesti, gdje je goserelin doveo do duljeg preživljenja bez znakova bolesti (vidjeti dio 5.1).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Odrasli muškarci (uključujući starije)*

Reseligo 10,8 mg implantat primjenjuje se svakih 12 tjedana potkožno u područje prednjeg trbušnog zida.

*Pedijatrijska populacija*

Reseligo nije indiciran u liječenju djece.

Poremećaj funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s poremećajem funkcije bubrega.

Poremećaj funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s poremećajem funkcije jetre

##### Način primjene

Reseligo je indiciran za potkožnu primjenu. Za pravilnu primjenu lijeka Reseligo vidjeti upute za primjenu na unutarnjoj strani kutije.

### **Upute za korištenje lijeka moraju se pročitati prije primjene.**

Potreban je oprez prilikom umetanja Reseliga u prednji trbušni zid zbog blizine donje epigastrične arterije i njezinih ogranaka, koji se nalaze ispod.

Budite posebno pažljivi kada primjenjujete Reseligo kod bolesnika s niskim indeksom tjelesne mase i/ili onih bolesnika koji dobivaju potpunu antikoagulacijsku terapiju (vidjeti dio 4.4).

Potrebno je osigurati da se injekcija primjeni potkožno. Nemojte prodrijeti u krvnu žilu, mišić ili peritoneum.

U slučaju da goserelin implantat treba kirurški odstraniti, može ga se lokalizirati ultrazvukom.

Za posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom vidjeti dio 6.6

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Goserelin nije indiciran za primjenu u žena, jer nema dovoljno dokaza o pouzdanoj supresiji estradiola u serumu. O liječenju žena goserelinom pročitajte u sažetku opisa svojstava lijeka Reseligo 3,6 mg. Terapija s učinkom deprivacije androgena može produljiti QT interval.

U bolesnika s produljenjem QT intervala u anamnezi ili onih kod kojih postoje čimbenici rizika za produljenje QT intervala te u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji mogu produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5), liječnici moraju prije započinjanja liječenja lijekom Reseligom procijeniti omjer rizika i koristi, uključujući mogućnost pojave Torsade de pointes.

Kod liječenja goserelinom prijavljene su ozljede na mjestu primjene lijeka, uključujući bol, hematome, krvarenje i vaskularne ozljede. Takve je bolesnike potrebno pratiti kako bi se uočili znakovi ili simptomi abdominalnog krvarenja. U rijetkim slučajevima, pogreška prilikom primjene lijeka rezultirala je vaskularnim ozljedama i hemoragičnim šokom koji je zahtijevao transfuziju krvi i kiruršku intervenciju. Potreban je poseban oprez kada se Reseligo daje bolesnicima s niskim indeksom tjelesne mase i /ili onim bolesnicima koji primaju punu antikoagulacijsku terapiju (vidjeti dio 4.2).

Nisu dostupni podaci o uklanjanju ili otapanju implantata.

U bolesnika koji se liječe GnRH agonistima, poput goserelina, povećan je rizik od povremene depresije (koja može biti ozbiljna). Bolesnike o tome treba primjereno savjetovati i, u slučaju pojave simptoma, na odgovarajući način liječiti.

U liječenju lijekom goserelin potreban je poseban oprez u muškaraca s povećanom opasnošću od razvoja opstrukcije uretera ili kompresije kralješnične moždine. Bolesnike treba pomno nadzirati tijekom prvog mjeseca liječenja. Ako kompresija kralješnične moždine ili narušena funkcija bubrega uslijed opstrukcije uretera već postoje ili se naknadno pojave, treba primijeniti liječenje uobičajeno u takvim okolnostima.

Potrebno je razmotriti uvođenje jednog antiandrogena (primjerice, 300 mg ciproteronacetata dnevno tijekom tri dana prije i tri tjedna nakon uvođenja lijeka Reseligo) na početku liječenja analogima LHRH-a, jer je primijećeno da to sprječava moguće posljedice početnoga porasta vrijednosti testosterona u serumu.

Uporaba LHRH agonista može uzrokovati smanjenje mineralne gustoće kostiju. U muškaraca, preliminarni podaci ukazuju na to da bi primjena bisfosfonata u kombinaciji s LHRH agonistima mogla smanjiti gubitak minerala iz kosti. Poseban oprez je potreban kod bolesnika kod kojih su prisutni dodatni faktori rizika za

nastanak osteoporoze (npr. kronična zlouporaba alkohola, pušenje, dugotrajno liječenje antikonvulzivima ili kortikosteroidima, osteoporoza u obitelji).

Bolesnike s utvrđenom depresijom i bolesnike s hipertenzijom potrebno je pažljivo nadzirati.

U farmakoepidemiološkom ispitivanju LHRH agonista u liječenju raka prostate zabilježeni su slučajevi infarkta miokarda i zatajenja srca. Čini se da je taj rizik veći ako se primjenjuju u kombinaciji s antiandrogenima.

U muškaraca koji primaju LHRH agoniste uočena je smanjena tolerancija glukoze. Ovo se može manifestirati kao šećerna bolest ili gubitak kontrole glikemije u bolesnika s postojećom šećernom bolešću. Stoga, treba razmotriti nadziranje razine glukoze u krvi.

Liječenje goserelinom može imati za posljedicu pozitivne rezultate na anti-doping testovima.

#### Pedijatrijska populacija

Goserelin nije indiciran za primjenu u djece, jer sigurnost primjene i djelotvornost nisu ustanovljene u toj skupini bolesnika.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

S obzirom da terapija s učinkom deprivacije androgena može produljiti QT interval, istodobna primjena lijeka Reseligo s lijekovima koji produljuju QT interval ili mogu inducirati Torsade de pointes kao npr. antiaritmici skupine IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili skupine III (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici itd., mora biti pažljivo procijenjena (vidjeti dio 4.4).

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Goserelin nije indiciran u liječenju žena.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Goserelin nema ili ima zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

Učestalost nuspojava u tablici koja slijedi je temeljena na prijavama iz kliničkih ispitivanja i prijavama nakon stavljanja lijeka u promet. Najčešće zabilježene nuspojave uključuju: navale vrućine, znojenje i reakcije na mjestu primjene injekcije.

Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način: vrlo česte ( $\geq 1/10$ ); česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje česte ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetke ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetke ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznata učestalost (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

Tablica: Nuspojave goserelina prema organskom sustavu

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	vrlo rijetko	tumor hipofize
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost na lijek
	rijetko	anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	vrlo rijetko	krvarenje u hipofizi

Poremećaji metabolizma i prehrane	često	poremećena tolerancija glukoze <sup>a</sup>
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	slabljenje spolne želje <sup>b</sup>
	često	promjene raspoloženja, depresija
	vrlo rijetko	psihotični poremećaj
Poremećaji živčanog sustava	često	parestezije
		kompresija kralješnične moždine
Srčani poremećaji	često	zatajenje srca <sup>f</sup> , infarkt miokarda <sup>f</sup>
	nepoznata učestalost	produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
Krvožilni poremećaji	vrlo često	navale vrućine <sup>b</sup>
	često	poremećaji krvnog tlaka <sup>c</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	hiperhidroza <sup>b</sup>
	često	osip <sup>d</sup>
	nepoznata učestalost	alopecija <sup>h</sup>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva, poremećaji kostiju	često	bolovi u kostima <sup>e</sup>
	manje često	artralgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	opstrukcija uretera
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	vrlo često	erektilna disfunkcija
	često	ginekomastija
	manje često	bolnost dojki
Opći poremećaji i poremećaji na mjestu primjene	često	reakcije na mjestu primjene injekcije
Pretrage	često	smanjenje mineralne gustoće kostiju (vidjeti dio 4.4), povećanje tjelesne težine

<sup>a</sup>U muškaraca koji koriste LHRH agoniste uočena je smanjena tolerancija glukoze. Ovo se može manifestirati kao šećerna bolest ili gubitak kontrole glikemije u bolesnika s postojećom šećernom bolešću.

<sup>b</sup> Ovo su farmakološki učinci koji rijetko zahtijevaju prekid liječenja.

<sup>c</sup> Ovo se može manifestirati kao hipotenzija ili hipertenzija, koje su povremeno primijećene kod bolesnika kojima je dan goserelin. Promjene su obično prolazne, nestaju tijekom liječenja ili po prestanku uzimanja goserelina. U rijetkim slučajevima su te promjene zahtijevale medicinsku intervenciju, uključujući prestanak liječenja goserelinom.

<sup>d</sup> Ovo je najčešće blage naravi, često se povlači bez prestanka terapije. Pojačano znojenje i navale vrućine se mogu nastaviti nakon prestanka primjene goserelina.

<sup>e</sup> U bolesnika s rakom prostate mogu se u početku liječenja privremeno pojačati bolovi u kostima; liječenje je simptomatsko.

<sup>f</sup> Zabilježeno u farmakoepidemiološkoj studiji LHRH analoga korištenih za liječenje raka prostate. Rizik je bio povećan kada su se koristili u kombinaciji s antiandrogenima.

§ Posebno se odnosi na gubitak dlaka na tijelu, očekivana posljedica sniženih razina androgena.

#### Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Prijavljen je manji broj slučajeva promjena broja krvnih stanica, poremećaja funkcije jetre, plućne embolije i intersticijske pneumonije, povezanih s liječenjem goserelinom.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

Nema puno iskustava s predoziranjem u ljudi. U slučajevima kad se nova doza goserelina dala prije planiranog vremena primjene ili se uzela veća doza od inicijalno planirane, nisu primijećene klinički značajne nuspojave. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na bilo kakve učinke velikih doza goserelina osim očekivanih terapijskih učinaka na koncentraciju spolnih hormona i na reproduktivni sustav. U slučaju predoziranja liječenje je simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina analozi gonadotropin-otpuštajućeg hormona, ATK oznaka: L02AE03

Goserelin (D-Ser(But)6Azgly10 LHRH) je sintetski analog prirodnog LHRH. Tijekom dugotrajne uporabe goserelin inhibira lučenje luteinizirajućeg hormona (LH), što u muškaraca dovodi do pada koncentracije testosterona u serumu. U početku liječenja, poput ostalih LHRH agonista, goserelin može u muškaraca uzrokovati prolazno povećanje koncentracije testosterona u serumu.

U muškaraca će koncentracija testosterona u serumu nakon oko 21 dana od početka liječenja pasti na kastracijsku razinu i na toj će razini ostati sve dok se lijek primjenjuje svakih 12 tjedana.

U komparativnim kliničkim ispitivanjima goserelin je kod bolesnika s metastatskim karcinomom prostate pokazao podjednaku učinkovitost, u smislu preživljenja, kao i kirurška kastracija.

U kombiniranoj analizi dva randomizirana kontrolirana ispitivanja, u kojima se uspoređivala monoterapija bicalutamidom u dozi od 150 mg u odnosu na kastraciju (predominantno goserelinom), nije bilo značajne razlike ukupnog preživljenja kod bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate liječenih bicalutamidom u odnosu na bolesnike liječene kastracijom (omjer rizika = 1,05 [CI 0,81 do 1,36]). O ekvivalentnosti dvaju načina liječenja nije se, međutim, moglo statistički zaključiti.

U komparativnim kliničkim ispitivanjima goserelin je pokazao poboljšanje preživljenja bez znakova bolesti i poboljšanje ukupnog preživljenja, kada je primjenjivan kao adjuvantna terapija uz radioterapiju kod bolesnika s visokorizičnim lokaliziranim (T1-T2 i PSA najmanje 10 ng/ml ili Gleason zbroj najmanje 7) ili lokalno uznapredovalim (T3-T4) rakom prostate. Nije utvrđeno optimalno trajanje adjuvantnog liječenja goserelinom; komparativno kliničko ispitivanje je pokazalo da adjuvantno liječenje goserelinom u trajanju od tri godine značajno poboljšava preživljenje u usporedbi s primjenom same radioterapije. Neoadjuvantna primjena goserelina prije radioterapije kod bolesnika s visokorizičnim lokaliziranim ili lokalno uznapredovalim karcinomom prostate, pokazala je poboljšano preživljenje bez znakova bolesti.

Ukoliko se nakon prostatektomije nađe tumor proširen izvan prostate, adjuvantna terapija goserelinom može produžiti preživljenje bez znakova bolesti, ali nema značajnijeg produženja preživljenja osim ako bolesnici imaju zahvaćene limfne čvorove u vrijeme kirurškog zahvata. Primjenu adjuvantne terapije goserelinom kod bolesnika s patohistološkim nalazom lokalno uznapredovale bolesti, treba razmotriti samo ako su prisutni dodatni rizični faktori, tj. PSA najmanje 10 ng/mL ili Gleason zbroj od najmanje 7. Nema dokaza o

poboljšanju kliničkog ishoda kada se goserelin primjenjuje kao neoadjuvantna terapija prije radikalne prostatektomije.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Primjena goserelina svakih 12 tjedana osigurava učinkovite koncentracije lijeka u serumu, bez klinički značajne kumulacije. Goserelin se slabo veže za proteine u plazmi, a poluvrijeme eliminacije u osoba s urednom bubrežnom funkcijom iznosi dva do četiri sata. U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom poluvijek lijeka je produljen. U slučaju primjene depo oblika lijeka u dozi od 10,8 mg svakih 12 tjedana, to neće dovesti do kumulacije. Stoga u takvih bolesnika nije potrebna promjena doze. U bolesnika s oštećenjem jetre nema značajne promjene farmakokinetike.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nakon dugotrajne višekratne primjene goserelina u mužjaka štakora je primijećena povećana učestalost benignih tumora hipofize. Slična je pojava uočena nakon kirurške kastracije tih životinja. Značaj ovog nalaza za ljude nije utvrđen.

U miševa je dugotrajna višekratna primjena doza višestruko većih od doza koje se koriste u liječenju ljudi dovela do histoloških promjena u nekim dijelovima probavnog sustava. Te su promjene bile u obliku hiperplazije stanica u Langerhansovim otočićima i benigne proliferacije u području pilorusa, koja se i spontano javlja u ove životinjske vrste. Kliničko značenje tog nalaza nije ustanovljeno.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

poli(D,L-laktid)  
poli(D,L-laktid-ko-glikolid) 75:25

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

Prije prvog otvaranja: 4 godine.

Nakon prvog otvaranja: Lijek se mora upotrijebiti odmah nakon otvaranja vrećice.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Štrcaljka za jednokratnu primjenu, koja se sastoji od 3 glavna dijela: tijelo s dijelom za držanje implantata, mandren i igla. Štrcaljka je pakirana zajedno s kapsulom kao sredstvom za sušenje u vrećici koja se sastoji od 3 laminarna sloja (počevši s vanjskim slojem): PETP-film, aluminijski sloj, PE-film. Vrećice su uložene u kartonsku kutiju.

Reseligo je dostupan u kartonskim kutijama koje sadrže 1 ili 3 vrećice s implantatom u napunjenoj štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Primijeniti prema liječničkoj uputi. Upotrijebiti samo ako je vrećica neoštećena. Upotrijebiti odmah nakon otvaranja vrećice. Štrcaljku bacite u spremnik za oštre predmete.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolni Mecholupy, 102 37 Prag 10  
Češka

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-863040656

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 11. studenoga 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. siječnja 2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

28. veljače 2023.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode na <http://www.halmed.hr>.