

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Reseligo 3,6 mg implantat u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan implantat sadrži 3,6 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 1,2 mm, dužina 13 mm, težina 18 mg), ugrađena u biološki razgradljivu polimernu matricu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

(i) Liječenje raka prostate u sljedećim stanjima (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).

(ii) Uznapredovali rak dojke u žena u premenopauzi i perimenopauzi primjeren za hormonsko liječenje.

(iii) Reseligo 3,6 mg je indiciran kao alternativa kemoterapiji u standardnom liječenju ranog raka dojke s pozitivnim estrogenskim receptorima (ER) kod bolesnica u premenopauzi ili perimenopauzi.

(iv) Endometrioza: u liječenju endometrioze, Reseligo ublažava znakove endometrioze, uključujući bol, te smanjuje veličinu i broj endometriotičnih žarišta.

(v) Stanjivanje endometrija: Reseligo se primjenjuje pri stanjivanju endometrija prije ablacije ili resekcije.

(vi) Miomi maternice: primjenjuje se u kombinaciji sa željezom kako bi došlo do hematološkog poboljšanja anemičnih bolesnica s miomima prije kirurškog zahvata.

(vii) Umjetna oplodnja: regulacija lučenja hipofize kao priprema za superovulaciju.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Reseligo 3,6 mg implantat primjenjuje se svakih 28 dana potkožno u područje prednjeg trbušnog zida. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s poremećajem funkcije jetre ili bubrega ili kod starijih bolesnika.

Endometrioza se smije liječiti najdulje šest mjeseci, jer za sada nema kliničkog iskustva s dugotrajnijom primjenom lijeka. Liječenje se ne smije ponavljati zbog mogućih posljedica slabljenja mineralizacije kostiju. U bolesnica koje lijekom Reseligo liječe endometriozu, dodatak hormonskoga nadomjesnog liječenja (svakog dana estrogen i progesteron) smanjuje gubitak mineralne gustoće kostiju i vazomotorne simptome.

Stanjivanje endometrija: liječenje traje 4 ili 8 tjedana. Davanje druge depo-injekcije može biti potrebno kod bolesnica s povećanim uterusom ili u svrhu vremenske prilagodbe kirurškog zahvata.

Ženama koje imaju anemiju kao posljedicu mioma maternice, može se dati Reseligo 3,6 mg s dodatkom željeza do tri mjeseca prije kirurškog zahvata.

Umjetna oplodnja: Reseligo 3,6 mg se primjenjuje za smanjenje lučenja hormona hipofize, što se određuje prema razini estradiola u serumu, koja mora biti slična razini u ranoj folikularnoj fazi (približno 150 pmol/l). To se događa obično između 7. i 21. dana.

Kad se postigne smanjenje lučenja hormona hipofize, započinje se sa superovulacijom (kontroliranom stimulacijom ovarija) potaknutom gonadotropinom. Smanjenje lučenja hormona hipofize postojanije je ako je agonist primijenjen, što upućuje da je u nekim slučajevima potrebna veća doza gonadotropina. Na određenom stupnju razvitka folikula davanje gonadotropina se prekida i daje se humani korionski gonadotropin koji potiče ovulaciju. Nadzor tijekom liječenja, skupljanje oocita i tehnika oplodnje provode se prema uobičajenoj praksi pojedine klinike.

Pedijatrijska populacija

Reseligo nije indiciran u liječenju djece.

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.

Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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.

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).

Muškarci

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 goserelina) 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 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.

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.

Žene

Liječenje raka dojke

Smanjena gustoća kostiju:

Uporaba LHRH agonista može izazvati smanjenje mineralne gustoće kostiju. Nakon dvije godine liječenja ranog raka dojke, prosječni je gubitak mineralne gustoće kostiju iznosio 6,2% na vratu femura, a 11,5% na lumbalnom dijelu kralješnice. Pokazalo se da je taj gubitak dijelom reverzibilan u godinu dana nakon prekida liječenja, s poboljšanjem od 3,4% na vratu femura i 6,4% na lumbalnom dijelu kralješnice u odnosu na početne vrijednosti. Ti se pokazatelji, međutim, temelje na vrlo oskudnim podacima. Trenutno dostupni podaci ukazuju da se oporavak gustoće kostiju u većine žena javlja po prestanku liječenja.

Preliminarni podaci ukazuju na to da primjena goserelina u kombinaciji s tamoksifenom za liječenje raka dojke može smanjiti gubitak minerala iz kostiju.

Benigne indikacije

Smanjena gustoća kostiju:

Primjena LHRH agonista će vjerojatno dovesti do smanjenja mineralne gustoće kostiju za prosječno 1% mjesečno tijekom šestomjesečnog liječenja. Svako smanjenje mineralne gustoće kostiju od 10% povezano je s približno dvostrukim do trostrukim povišenjem rizika od prijeloma. Trenutno dostupni podaci ukazuju na to da po prestanku liječenja dolazi do oporavka gustoće kostiju u većine žena.

U bolesnica koje goserelinom liječe endometriozu, dodatak hormonskoga nadomjesnog liječenja smanjuje gubitak mineralne gustoće kostiju i vazomotorne simptome.

Nisu poznati specifični podaci za bolesnice s utvrđenom osteoporozom ili s prisutnim faktorima rizika za osteoporozu (npr. kronična zlouporaba alkohola, pušenje, dugotrajno liječenje lijekovima koji uzrokuju smanjenje mineralne gustoće kostiju kao što su primjerice antikonvulzivi ili kortikosteroidi, osteoporoza u obitelji, pothranjenost, npr. anoreksija nervosa). S obzirom da će smanjenje mineralne gustoće kostiju u ovih bolesnica vjerojatno biti težeg stupnja, liječenje goserelinom treba razmotriti za svaki pojedini slučaj i smije se započeti tek nakon što se pažljivom procjenom utvrdi da koristi liječenja nadilaze moguće rizike. Potrebno je razmotriti dodatne mjere za sprječavanje gubitka mineralne gustoće kostiju.

Disfunkcijsko krvarenje

U početku liječenja goserelinom u nekih se žena može pojaviti vaginalno krvarenje različitog trajanja i intenziteta. Dođe li do vaginalnog krvarenja, to se obično događa u prvom mjesecu nakon početka liječenja. Tom krvarenju je vjerojatno uzrok nedostatak estrogena i može se očekivati njegov spontani prestanak. Ukoliko se krvarenje nastavi, potrebno je ispitati razloge nastanka.

Nema podataka o liječenju benignih ginekoloških stanja goserelinom u razdoblju duljem od šest mjeseci.

Primjena goserelina može uzrokovati porast otpora vrata maternice te je potreban oprez pri dilataciji cerviksa.

Goserelin se kao dio postupka umjetne oplodnje smije primijeniti samo pod nadzorom liječnika specijalista za liječenje neplodnosti.

Kao i u ostalih LHRH agonista, primijećen je sindrom hiperstimulacije jajnika kada se goserelin 3,6 mg koristi zajedno s gonadotropinom. Stimulacijski ciklus umjetne oplodnje treba pomno nadzirati kako bi se prepoznale bolesnice s rizikom za pojavu sindroma hiperstimulacije jajnika. Ako postoji rizik za nastanak sindroma hiperstimulacije jajnika, po mogućnosti treba odgoditi primjenu humanog korionskog gonadotropina.

Preporučuje se oprezna primjena goserelina tijekom umjetne oplodnje u žena sa sindromom policističnih jajnika, jer se broj folikula može povećati.

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju koristiti nehormonske metode kontracepcije za vrijeme liječenja goserelinom sve do ponovnog uspostavljanja menstrualnog ciklusa nakon prestanka liječenja goserelinom.

Bolesnice s utvrđenom depresijom i bolesnice s hipertenzijom je potrebno pažljivo nadzirati.

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

Trudnoća

Reseligo se ne smije koristiti tijekom trudnoće jer je istodobna primjena LHRH analoga povezana s teoretskim rizikom od pobačaja ili fetalnih nakaznosti. Prije početka liječenja žene u fertilnoj dobi treba pažljivo pregledati kako bi se isključila trudnoća. Tijekom liječenja treba primijeniti kontraceptivna sredstva koja ne sadržavaju hormone, sve dok se ne vrati mjesečnica (vidjeti također i upozorenje o povratku mjesečnice u dijelu 4.4).

Prije početka postupka umjetne oplodnje treba pomno isključiti trudnoću. Nema kliničkih dokaza koji bi upućivali na postojanje uzročno-posljedične veze između primjene goserelina u ovoj indikaciji i bilo kojeg naknadnog poremećaja u razvitku oocita ili tijeka ili ishoda trudnoće.

Dojenje

Tijekom dojenja primjena lijeka Reseligo se ne preporučuje.

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 3,6 mg prema organskom sustavu

Organski sustav	Učestalost	Muškarci	Žene
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	vrlo rijetko	tumor hipofize	tumor hipofize
	nepoznata učestalost	-	degeneracija mioma maternice
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost na lijek	preosjetljivost na lijek
	rijetko	anafilaktička reakcija	anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	vrlo rijetko	krvarenje u hipofizi	krvarenje u hipofizi
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	poremećena tolerancija glukoze ^a	-
	manje često	-	hiperkalcijemija

Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	slabljenje spolne želje ^b	slabljenje spolne želje ^b
	često	promjene raspoloženja, depresija	promjene raspoloženja, depresija
	vrlo rijetko	psihotični poremećaj	psihotični poremećaj
Poremećaji živčanog sustava	često	parestezije	parestezije
		kompresija kralješnične moždine	-
		-	glavobolja
Srčani poremećaji	često	zatajenje srca ^f , infarkt miokarda ^f	-
	nepoznata učestalost	produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
Krvožilni poremećaji	vrlo često	navale vrućine ^b	navale vrućine ^b
	često	poremećaji krvnog tlaka ^c	poremećaji krvnog tlaka ^c
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	hiperhidroza ^b	hiperhidroza ^b , akne ⁱ
	često	osip ^d	osip ^d , alopecija ^g
	nepoznata učestalost	alopecija ^h	(vidjeti pod često)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva, poremećaji kostiju	često	bolovi u kostima ^e	-
		(vidjeti pod manje često)	artralgija
	manje često	artralgija	(vidjeti pod često)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	opstrukcija uretera	-
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	vrlo često	erektilna disfunkcija	-
		-	vulvovaginalna suhoća
		-	povećanje veličine dojki
	često	ginekomastija	-
	manje često	bolnost dojki	-
	rijetko	-	ciste jajnika
		-	sindrom hiperstimulacije jajnika (kada se lijek primjenjuje istodobno s gonadotropinom)
	nepoznata učestalost	-	izostanak menstrualnog krvarenja (vidjeti dio 4.4)

Opći poremećaji i poremećaji na mjestu primjene	vrlo često	(vidjeti pod često)	reakcije na mjestu primjene injekcije
	često	reakcije na mjestu primjene injekcije	(vidjeti pod vrlo često)
		-	„flare fenomen“, bolovi tumora (na početku liječenja)
Pretrage	često	smanjenje mineralne gustoće kostiju (vidjeti dio 4.4), povećanje tjelesne težine	smanjenje mineralne gustoće kostiju (vidjeti dio 4.4), povećanje tjelesne težine

^aU 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.

^b Ovo su farmakološki učinci koji rijetko zahtijevaju prekid liječenja. Pojačano znojenje i navale vrućine se mogu nastaviti nakon prestanka primjene goserelina.

^c 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.

^d Ovo je najčešće blage naravi, često se povlači bez prestanka terapije.

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

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

^g Gubitak kose bio je prijavljen u žena, uključujući i mlađe bolesnice kod kojih su liječena benigna stanja. Ovo je obično blage naravi, ali ponekad može biti teško.

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

ⁱ U većini slučajeva akne su bile prijavljene unutar jednog mjeseca od početka liječenja goserelinom.

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.

Dodatno, sljedeće nuspojave su prijavljene kod žena kod kojih su liječene benigne ginekološke indikacije:

akne, promjene dlakavosti po tijelu, suhoća kože, povećanje tjelesne težine, povećanje vrijednosti kolesterola u serumu, sindrom pretjerane stimulacije jajnika (ako se primjenjuje istodobno s gonadotropinima), upala rodnice, iscjedak iz rodnice, nervoza, poremećaji spavanja, umor, periferni edemi, mijalgije, grčevi u listovima, mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija, bolovi u abdomenu, promjene glasa.

Kod bolesnica s rakom dojke se na početku liječenja mogu prolazno pojačati znakovi i simptomi bolesti, što se može liječiti simptomatski.

U rijetkim slučajevima, kod bolesnica s metastatskim rakom dojke se razvila hiperkalcijemija na početku liječenja. U slučaju simptoma koji upućuju na hiperkalcijemiju (npr. žeđ), hiperkalcijemija se mora isključiti.

U rijetkim slučajevima žena može ući u menopauzu tijekom liječenja LHRH analogima i nakon prestanka liječenja ne dobiti ponovno mjesečnicu. Nije poznato je li to učinak liječenja goserelinom ili posljedica drugih ginekoloških stanja.

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-otpustajućeg hormona, ATK oznaka: L02AE03.

Goserelin (D-Ser(But)6 Azgly10 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, a u žena do pada koncentracije estradiola u serumu. Nakon prestanka liječenja lučenje hormona vraća se na početne vrijednosti. U početku liječenja, poput ostalih LHRH agonista, goserelin može u muškaraca uzrokovati prolazno povećanje koncentracije testosterona u serumu, a u žena povećanje koncentracije estradiola.

U muškaraca će koncentracija testosterona u serumu nakon oko 21 dana od početka liječenja pasti na kastracijsku razinu i na toj će razini ostati uz kontinuiranu primjenu svakih 28 dana. To uzrokuje regresiju tumora prostate i simptomatski napredak u većine bolesnika.

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.

U žena će koncentracija estradiola u serumu nakon oko 21 dana od početka liječenja pasti na razinu koja se viđa u postmenopauzi i na toj će razini ostati uz kontinuiranu primjenu svakih 28 dana. To uzrokuje regresiju hormonski ovisnih tumora dojke, regresiju endometrioze i mioma maternice, kao i supresiju razvitka folikula u jajnicima. Stanjuje se endometrij i nastaje amenoreja u većine žena.

Tijekom liječenja LHRH analogima bolesnice mogu ući u menopauzu. U rijetkim slučajevima pojedine bolesnice nisu nakon prestanka liječenja ponovo dobile mjesečnicu.

Goserelin i preparati željeza zajedno induciraju amenoreju i povećavaju koncentraciju hemoglobina i ostalih hematoloških parametara u žena s miomima maternice koje su anemične. Istodobna primjena goserelina 3,6 mg i preparata željeza povećava srednju koncentraciju hemoglobina za 1g/dl više od samog uzimanja preparata željeza.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Bioraspoloživost goserelina je skoro potpuna. Primjena implantata svaka četiri tjedna osigurava učinkovitu koncentraciju lijeka u serumu, bez znakova nakupljanja u tkivima. 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 je produljen, no u slučaju primjene depo-oblika lijeka (implantat), svaka četiri tjedna, to nije od značaja. 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-ko-glikolid) 50:50

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-731754823

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. studenoga 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. siječnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28.02.2023.

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