

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Reseligo 10,8 mg implantat, u napunjenoj injekcionoj šprici

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan implantat sadrži 10,8 mg goserelina (u obliku goserelin-acetata).

Za potpuni spisak pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Implantat, u napunjenoj injekcionoj šprici

Bijela do bjeličasta materija cilindričnog oblika (približne dimenzije: prečnika 1,5 mm, dužine 13 mm, mase 44 mg), ugrađena u biološki razgrađivoj matrici polimera.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

(i) Liječenje raka prostate u sljedećim stanjima (vidjeti i dio 5.1.):

- U terapiji metastatskog karcinoma prostate gdje je goserelin pokazao uporedivu korist u preživljavanju u odnosu na hiruršku kastraciju (vidjeti dio 5.1.)
- U terapiji lokalno uznapredovalog karcinoma prostate, kao alternativa hirurškoj kastraciji, gdje je goserelin pokazao uporedivu korist u preživljavanju u odnosu na antiandrogene (vidjeti dio 5.1.)
- Adjuvantno sa radioterapijom kod pacijenata sa visokorizičnim lokalizovanim ili lokalno uznapredovalim karcinomom prostate gdje je goserelin pokazao poboljšanje u produžavanju preživljavanja bez bolesti i ukupnog preživljavanja (vidjeti dio 5.1.)
- Kao neoadjuvantna terapija prije započinjanja radioterapije kod pacijenata sa visokorizičnim lokalizovanim ili lokalno uznapredovalim karcinomom prostate gdje je goserelin pokazao poboljšanje u produžavanju preživljavanja bez bolesti (vidjeti dio 5.1.)
- Kao adjuvantna terapija radikalnoj prostatektomiji kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom prostate sa visokim rizikom od progresije bolesti gdje je goserelin pokazao poboljšanje u produžavanju preživljavanja bez bolesti (vidjeti dio 5.1.)

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje Reseligo

##### *Odrasli muškarci (uključujući i starije)*

Jedan depo Reseligo 10,8 mg primjenjuje se subkutano u prednji trbušni zid svakih 12 sedmica.

##### *Pedijatrijska populacija*

Reseligo nije namijenjen za upotrebu kod djece.

##### *Specijalne populacije*

##### *Pacijenti sa bubrežnim oštećenjem*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa bubrežnim oštećenjima.

##### *Pacijenti sa oštećenjem jetre*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem jetre.

#### Način primjene

Reseligo je namijenjen za subkutanu primjenu. Za pravilnu primjenu lijeka Reseligo pogledajte uputstvo koje je priloženo u pakovanju.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

Goserelin nije indiciran za primjenu kod žena, obzirom da nema dovoljno dokaza za pouzdanu supresiju serumskog estradiola. Za terapiju sa goserelinom kod žena pogledati informacije navedene za Reseligo 3,6 mg.

Sigurnost i efikasnost nije utvrđena za primjenu kod djece te Reseligo nije namijenjen za upotrebu kod ove grupe pacijenata.

Nema podataka za uklanjanje ili rastvaranje implantata.

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

Upotreba goserelina kod muškaraca sa značajnim rizikom za razvoj opstrukcije uretera ili kompresije kičmene moždine mora se prethodno pažljivo razmotriti, a ove pacijente treba pažljivo nadgledati u toku prvog mjeseca liječenja. U slučaju da već postoje ili se razviju kompresija kičmene moždine, ili bubrežna insuficijencija zbog opstrukcije mokraćnih puteva, treba započeti specifično standardno liječenje.

Također, treba razmisliti o tome da se prije uvođenja LHRH analoga inicijalno primjeni neki antiandrogen (npr. ciproteron-acetat 300 mg dnevno, 3 dana prije i 3 sedmice poslije goserelina), što može spriječiti posljedice inicijalnog porasta testosterona u krvi.

Upotreba LHRH agonista može prouzrokovati smanjenje gustine koštane mase. Kod muškaraca, preliminarni podaci ukazuju da bi upotreba bifosfonata u kombinaciji sa LHRH agonistima mogla da smanji gubitak gustine koštane mase. Neophodan je poseban oprez kod pacijenata sa dodatnim faktorima rizika za osteoporozu (npr. hronični alkoholičari, pušači, dugotrajna terapija antikonvulzivima ili kortikosteroidima, porodična historija osteoporoze).

Potrebno je pažljivo pratiti pacijente sa postojećom depresijom, kao i pacijente sa hipertenzijom.

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.

Primijećeno je smanjenje tolerancije na glukozu kod muškaraca koji primaju LHRH agoniste. Ovo se može ispoljiti kao dijabetes ili gubitak kontrole glikemije kod pacijenata sa već postojećim dijabetes melitusom. Stoga, potrebno je razmotriti kontrolu nivoa glukoze u krvi.

Terapija goserelinom može dovesti do pozitivnog nalaza anti-doping testiranja.

Terapija supresije androgena može produžiti QT interval.

Kod pacijenata sa historijom faktora rizika ili sa trenutno postojećim faktorom rizika za QT interval i kod pacijenata koji istovremeno primaju lijekove koji mogu produžiti QT interval (vidjeti dio 4.5), lijekari trebaju da procijene odnos koristi i rizika, uključujući i potencijal za Torsade de pointes prije započinjanja terapije sa Reseligo.

### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

S obzirom da terapija supresije androgena može produžiti QT interval, treba pažljivo procijeniti istovremenu primjenu Reseligo sa lijekovima za koje je poznato da produžuju QT interval ili sa lijekovima koji mogu da izazovu Torsade de pointes poput lijekova iz klase IA (npr. hinidin, dizopiramid) ili iz klase III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), ili sa antiaritmijским lijekovima, metadonom, moksifloksacinom, antipsihoticima, itd., (vidjeti dio 4.4.).

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Reseligo nije indikovano za primjenu kod žena.

#### 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nema dokaza da bi goserelin mogao uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Sljedeće kategorije učestalosti neželjenih reakcija su određene na osnovu izvještaja iz kliničkih ispitivanja sa goserelinom i postmarketinških izvora. Najčešće uočene neželjene reakcije uključuju navale vrućine, znojenje i reakcije na mjestu primjene lijeka.

Učestalost neželjenih dejstava je klasificirana na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), i nepoznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

*Tabela: Neželjena dejstva za Reseligo prikazana prema MedDRA klasi organskog sistema*

<i>Klasa organskog sistema</i>	<i>Učestalost</i>	<i>Muškarci</i>
Dobročudne, zloćudne i nespecifične neoplazme (uključujući ciste i polipe)	Vrlo rijetko	Tumor hipofize
Poremećaji imunog sistema	Manje često	Reakcije preosjetljivosti
	Rijetko	Anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	Vrlo rijetko	Hipofizna hemoragija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Smanjena tolerancija na glukozu <sup>a</sup>
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često	Smanjen libido <sup>b</sup>
	Često	Promjene raspoloženja, depresija
	Vrlo rijetko	Poremećaji psihe
Poremećaji nevnog sistema	Često	Parestezija
		Kompresija kičmene moždine
Srčani poremećaji	Često	Srčana insuficijencija <sup>f</sup> , infarkt miokarda <sup>f</sup>
	Nepoznato	Produženje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)
Vaskularni poremećaji	Vrlo često	Navale toplote <sup>b</sup>
	Često	Abnormalni krvni pritisak <sup>c</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Hiperhidroza <sup>b</sup>
	Često	Osip <sup>d</sup>
	Nepoznato	Alopecija <sup>g</sup>
Poremećaji mišićno-	Često	Bol u kostima <sup>e</sup>

koštanog sistema i vezivnog tkiva	Manje često	Artralgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	Manje često	Obstrukcija urinarnih puteva
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Vrlo često	Eretilna disfunkcija
	Često	Ginekomastija
	Manje često	Osjetljivost grudi
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Reakcije na mjestu primjene
Pretrage	Često	Smanjenje gustine koštane mase (vidjeti dio 4.4.), povećanje tjelesne mase

<sup>a</sup> Smanjenje tolerancije na glukozu je primijećeno kod muškaraca koji uzimaju LHRH agoniste. Ovo se može ispoljiti kao dijabetes ili gubitak kontrole glikemije kod pacijenata sa postojećim dijabetes melitusom.

<sup>b</sup> Ovo su farmakološki efekti koji rijetko zahtijevaju prekid terapije.

<sup>c</sup> Ovo se može ispoljiti kao hipotenzija ili hipertenzija, koja je povremeno primijećena kod pacijenata koji primaju goserelin. Ove promjene su obično prolazne, i rješavaju se obično tokom terapije ili nakon prestanka terapije goserelinom. Rijetko, ovakve promjene zahtijevaju medicinsku intervenciju, uključujući prekid terapije goserelinom.

<sup>d</sup> Ovo je obično blago, često se povlači bez prekida terapije.

<sup>e</sup> U početku, pacijenti sa karcinomom prostate mogu osjetiti privremeno povećanje bolova u kostima, koji se liječe simptomatski.

<sup>f</sup> Primijećeno u farmakoepidemiološkoj studiji sa LHRH agonistima koji su korišteni u terapiji karcinoma prostate. Rizik se povećava kada se koristi u kombinaciji sa anti-androgenima.

<sup>g</sup> Posebno gubitak dlaka na tijelu, što je očekivani efekat smanjenja nivoa androgena.

#### Postmarketinško iskustvo

Primijećen je mali broj slučajeva promjena u krvnoj slici, disfunkcije jetre, plućne embolije i intersticijalne pneumonije koji su povezani sa primjenom goserelina.

Dodatno, sljedeće neželjene reakcije su primijećene kod žena koje imaju benigne ginekološke indikacije:

Akne, promjene dlakavosti tijela, suha koža, dobitak tjelesne mase, povećanje holesterola u serumu, sindrom hiperstimulacije jajnika (ako se istovremeno primjenjuje sa gonadotropinima) vaginitis, vaginalni sekret, nervoza, poremećaj sna, umor, periferni edemi, mijalgije, grč u potkoljenicama, mučnina, povraćanje, dijareja, zatvor, abdominalne smetnje, promjene glasa.

Kod pacijentica sa karcinomom raka dojke se na početku liječenja mogu prolazno pojačati znakovi i simptomi bolesti, što se može liječiti simptomatski.

Rijetko, neke žene mogu ući u menopauzu dok su na terapiji LHRH agonistima i nakon prestanka terapije ne dolazi do povratka menstrualnog ciklusa. Nije poznato da li je ovo uticaj terapije sa goserelinom ili posljedica ginekološkog stanja tih žena.

## **Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [b.tubic@almbih.gov.ba](mailto:b.tubic@almbih.gov.ba)).

## **4.9. Predoziranje**

Nema puno iskustava sa predoziranje kod ljudi. U slučajevima kad se nova doza goserelina dala prije planiranog vremena primjene ili se uzela veća doza od inicijalno planirane, nisu primijećena klinički značajna neželjena dejstva. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na bilo kakve učinke velikih doza goserelina osim očekivanih terapijskih učinaka na koncentraciju spolnih hormona i na reproduktivni sistem. U slučaju predoziranja, liječenje je simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE**

### **5.1. Farmakodinamičke osobine**

Farmakoterapijska grupa: hormoni i srodni lijekovi, ATC kod: L02AE03

Goserelin (D-Ser(But)6 Azgly10 LHRH) je sintetski analog prirodnog LHRH. Tokom dugotrajne primjene goserelin inhibira lučenje luteinizirajućeg hormona (LH), što kod muškaraca dovodi do pada koncentracije testosterona u serumu, a kod žena do pada koncentracije estradiola u serumu. Nakon prestanka liječenja, lučenje hormona se vraća na početne vrijednosti. Na početku liječenja, poput ostalih LHRH agonista, goserelin može kod muškaraca uzrokovati prolazno povećanje koncentracije testosterona u serumu, a kod žena povećanje koncentracije estradiola.

Kod muškaraca, približno 21. dana nakon prve doze implantata, koncentracija testosterona pada do kastracijskog nivoa i ostaje potisnuta kod kontinuirane primjene svakih 28 dana. Ova inhibicija dovodi do regresije tumora prostate i simptomatskog poboljšanja kod većine pacijenata.

Kod liječenja pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate, goserelin je u komparativnim kliničkim ispitivanjima pokazao približne rezultate u preživljavanju u odnosu na hirurški kastrirane pacijente.

U analizi 2 randomizovana kontrolisana klinička ispitivanja, gdje je poreden bicalutamid 150 mg, kao monoterapija u odnosu na kastraciju (uglavnom u obliku goserelina), nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljavanju između ispitanika koji su primali bicalutamid i kastriranih ispitanika (indeks rizika = 1,05 [CI 0,81 - 1,36]) sa lokalno uznapredovalim karcinomom prostate. Ipak, o ekvivalentnosti dva režima liječenja, ne može se donijeti zaključak statističkim putem.

U komparativnim kliničkim ispitivanjima goserelin je pokazao poboljšanje u preživljavanju bez znakova bolesti i poboljšanje ukupnog preživljavanja, kada je primjenjivan kao adjuvantna terapija uz radioterapiju kod pacijenata sa visokorizičnim lokaliziranim (T1-T2 i PSA od najmanje 10 ng/ml ili Gleason zbroj najmanje 7) ili lokalno uznapredovalim (T3-T4) karcinomom prostate. Nije utvrđeno

optimalno trajanje adjuvantnog liječenja goserelinom; komparativno kliničko ispitivanje je pokazalo da adjuvantno liječenje goserelinom u trajanju od tri godine značajno poboljšava preživljavanje u usporedbi sa primjenom same radioterapije. Neoadjuvantna primjena goserelina prije radioterapije kod pacijenata sa visokorizičnim lokaliziranim ili lokalno uznapredovalim karcinomom prostate, pokazala je poboljšano preživljavanje bez znakova bolesti.

Nakon prostatektomije, kod pacijenata kod kojih je pronađeno širenje ekstra-prostatskog tumora, goserelin 10,8 mg može poboljšati period preživljavanja, ali nema značajnog poboljšanja preživljavanja osim ako se ne posjeduju dokazi o zahvaćenosti čvorova u toku operacije. Pacijenti sa patološkom fazom lokalno uznapredovale bolesti trebali bi odrediti dodatne riziko faktore kao što su PSA najmanje 10ng/ml ili Gleason zbroj najmanje 7, prije davanja goserelin 10,8 mg. Nema podataka o oboljšanju kliničkog ishoda sa primjenom neoadjuvantno goserelina prije radikalne prostatektomije.

## **5.2. Farmakokinetičke osobine**

Primjena Reseligo 10,8 mg svakih 12 sedmica, osigurava učinkovitu koncentraciju lijeka u serumu, bez nakupljanja u tkivima. Goserelin se slabo veže za proteine u plazmi, a poluvrijeme izlučivanja kod osoba sa normalnom bubrežnom funkcijom iznosi dva do četiri sata. Kod pacijenata sa poremećenom bubrežnom funkcijom, poluvrijeme je produženo. U slučaju primjene depo-oblika lijeka, jednom mjesečno, ova promjena nije od značaja. Stoga kod takvih pacijenata nije potrebna promjena doze. Kod pacijenata sa oštećenjem jetre nema značajne promjene farmakokinetike.

## **5.3. Predklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nakon dugotrajne primjene ponovljenih doza goserelina kod mužjaka štakora je primijećena povećana učestalost benignih tumora hipofize. Slična je pojava uočena nakon hirurške kastracije tih životinja ali značaj ovog nalaza za ljude nije utvrđen.

Kod miševa je dugotrajna višekratna primjena doza višestruko većih od doza koje se koriste kod liječenja ljudi dovela do histoloških promjena u nekim dijelovima probavnog sistema koje su se manifestovale u obliku hiperplazije sekretornih ćelija pankreasa i benigne hiperplazije pilorične regije želuca, koja se i spontano javlja kod ove životinjske vrste. Klinički značaj ovog nalaza nije ustanovljen.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Spisak pomoćnih supstanci**

Poli (D,L-laktide)

Poli (D,L-laktid-fo-glikolid) 75:25

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok trajanja**

Reseligo 10,8 mg: Prije prvog otvaranja: 4 godine.

Nakon prvog otvaranja: Lijek se treba odmah iskoristiti nakon otvaranja kesice.

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

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju da bi se zaštitilo od vlage.

### **6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja**

Aplikator sa jednodoznom špricom koji se sastoji od tri glavna dijela: tijelo sa jedinicom za implantat, osovina i jedinica za iglu. Aplikator je upakovan zajedno sa kapsulom za upijanje vlage u kesici koja

se sastoji od tri plastificirana sloja (sa vanjske strane): PETP folija, aluminijski sloj, i PE folija. Kesice su potom upakovane u kartonsku kutiju.

Reseligo 10,8 je dostupan u kartonskim kutijama sa 1 kesicom sa implantatom, u napunjenoj injekcionoj šprici.

#### **6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Primijeniti prema uputstvu ljekara. Upotrijebiti samo ako je kesica neoštećena. Odložite špricu u odobrenom kontejneru za odlaganje iskorištenih šprica.

#### **6.7. Režim izdavanja lijeka**

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

#### **7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedišta)**

AMW GmbH Arzneimittelwerk Warngau  
Birkerfeld 11, Warngau, 83627, Njemačka

#### **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA**

AMW GmbH Arzneimittelwerk Warngau  
Birkerfeld 11, Warngau, 83627, Njemačka

#### **NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zentiva Pharma d.o.o.  
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo

#### **8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Reseligo, implantat, 10,8mg, 1 napunjen injekcioni špric: 04-07.3-2-1738/21 od 05.10.2021.