

Sp. zn. sukls5094/2020

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Reseligo 10,8 mg implantát v předplněné injekční stříkačce.

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden implantát obsahuje goserelinum 10,8 mg (jako goserelini acetat).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Implantát v předplněné injekční stříkačce

Bílé až téměř bílé válcovité tyčinky (přibližné rozměry: průměr 1,5 mm, délka 13 mm, hmotnost 44 mg), z biologicky degradovatelné polymerní matrice.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Reseligo je indikován k (viz také bod 5.1):

- léčbě metastatického maligního nádorového onemocnění prostaty, kde goserelin prokázal srovnatelné přínosy na přežití s chirurgickou kastrací (viz bod 5.1).
- léčbě lokálně pokročilého maligního nádoru prostaty, jako alternativa chirurgické kastrace, kde goserelin prokázal srovnatelný přínos na přežití s anti-androgeny (viz bod 5.1).
- Jako adjuvantní léčba k radioterapii u pacientů s vysokým rizikem lokalizovaného nebo lokálně pokročilého maligního nádoru prostaty, kde goserelin prokázal zlepšení přežití bez nemoci a zlepšení celkového přežití (viz bod 5.1).
- Jako neoadjuvantní léčba před radioterapií u pacientů s vysokým rizikem lokalizovaného nebo lokálně pokročilého maligního nádoru prostaty, kde goserelin prokázal zlepšení přežití bez nemoci (viz bod 5.1).
- Jako adjuvantní léčba k radikální prostatektomii u pacientů s lokálně pokročilým maligním nádorem prostaty s vysokým rizikem progresu choroby, kde goserelin prokázal zlepšení přežití bez nemoci (viz bod 5.1).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

*Dospělí muži (včetně starších mužů)*

Jedna injekce depotní dávky přípravku Reseligo aplikovaná subkutánně do přední stěny břišní každých 12 týdnů.

*Pediatrická populace*

Přípravek Reseligo není indikován k použití u dětí

### Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky.

### Porucha funkce jater

Není nutná úprava dávky pro pacienty s poruchou funkce jater.

### Způsob podání

Přípravek Reseligo je určen k subkutánnímu podání. Pro správné podání přípravku Reseligo si přečtěte pokyny na vnitřní straně krabičky.

### **Před podáním přípravku si přečtěte pokyny pro použití.**

Při podávání přípravku Reseligo do přední břišní stěny je potřeba opatrnosti vzhledem k blízkosti arteria epigastrica inferior a jejích větví.

Zvláštní pozornost musí být věnována pacientům s nízkým BMI a pacientům, kteří užívají antikoagulační léčbu (viz bod 4.4).

Je třeba dbát opatrnosti a ujistit se, že injekce je podána subkutánně. Nepronikněte do krevní cévy, svalů nebo peritonea.

V případě potřeby chirurgického odstranění implantátu goserelinu může být tento implantát lokalizován ultrazvukem.

Pro zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním viz bod 6.6.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Goserelin není určen k použití u žen, protože není dostatek důkazů o spolehlivosti suprese sérového estradiolu. Pro pacientky vyžadující léčbu goserelinem viz informace uvedené v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) přípravku Reseligo 3,6 mg.

Androgendeprivační terapie může prodloužit QT interval.

U pacientů s anamnézou rizikových faktorů prodloužení QT intervalu a u pacientů, kteří dostávají souběžně léčivé přípravky, které by mohly prodloužovat QT interval (viz bod 4.5) mají lékaři zhodnotit poměr přínosu a rizika včetně potenciálu pro vznik torsade de pointes před zahájením podávání přípravku Reseligo.

U goserelinu bylo hlášeno poranění místa injekce, včetně případů bolesti, hematomu, hemoragie a poranění cévy. Postižené pacienty je nutno monitorovat pro známky nebo příznaky abdominálního krvácení. Ve velmi vzácných případech chybné podání vedlo k poranění cévy a hemoragickému šoku, který vyžadoval podání krevní transfuze a chirurgickou intervenci. Zvláštní opatrnosti je zapotřebí, pokud je přípravek Reseligo podáván pacientům s nízkým BMI a/nebo užívajícím plnou antikoagulační medikaci (viz bod 4.2).

Neexistují údaje o odstranění nebo rozpouštění implantátu.

Existuje zvýšené riziko vývoje deprese (která může být závažná) u pacientů, kteří podstupují léčbu agonisty GnRH, jako je goserelin. Pacienti mají být odpovídajícím způsobem informováni a podle

potřeby léčení, pokud se příznaky deprese objeví.

Použití goserelinu u pacientů s rizikem vzniku obstrukce močovodu nebo komprese míchy je třeba důkladně zvážit a pacienty během prvního měsíce léčby důkladně monitorovat. Pokud je přítomna nebo se rozvine komprese míchy nebo porucha ledvin v důsledku obstrukce močovodu, je třeba zahájit specifickou standardní léčbu těchto komplikací.

Je třeba zvážit iniciační použití antiandrogenů (např. cyproteron-acetát 300 mg denně po dobu tří dnů před a tři týdny po zahájení léčby přípravkem Reseligo) při zahájení léčby analogem LHRH, protože bylo hlášeno, že tento postup být prevencí počátečního vzestupu hladiny sérového testosteronu.

Použití agonistů LHRH může způsobovat snížení minerální kostní denzity. U mužů předběžné údaje naznačují, že použití bisfosfonátu v kombinaci s agonistou LHRH může snižovat demineralizaci kostí. Zvláštní pozornost je nutná u pacientů s dalšími rizikovými faktory vzniku osteoporózy (např. chronický abusus alkoholu, kouření, dlouhodobá léčba antikonvulziv nebo kortikosteroidy, rodinná anamnéza osteoporózy).

Pacienti s diagnostikovanou depresí a pacienti s hypertenzí mají být důkladně sledováni.

Infarkt myokardu a srdeční selhání byly pozorovány ve farmakoepidemiologické studii agonistů LHRH používaných k léčbě karcinomu prostaty. Riziko se zdá zvýšené, pokud se používají v kombinaci s antiandrogeny.

Snížení glukózové tolerance bylo pozorováno u mužů, kteří dostávali agonisty LHRH. To se může projevit jako diabetes nebo ztráta korekce glykémie u pacientů s preexistujícím diabetem mellitem. Proto je třeba zvážit monitorování hladin krevního cukru.

Léčba goserelinem může vést k pozitivním výsledkům antidopingových testů.

Pediatrická populace

Goserelin není určen k použití u dětí, protože bezpečnost a účinnost nebyla v této skupině pacientů stanovena.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Kvůli souvislosti androgen-deprivační léčby a prodloužení QT intervalu má být pečlivě zvážena souběžná léčba přípravkem Reseligo a léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, nebo léčivými přípravky, které mohou vyvolat torsade de pointes, jako antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid), třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsychotika a další (viz bod 4.4.).

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Goserelin není určen k použití u žen.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Goserelin nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Následující kategorie frekvencí pro nežádoucí účinky byly vypočteny na základě hlášení z klinických hodnocení s goserelinem a v postmarketingovém období. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky byly návaly horka, pocení a reakce v místě injekce.

Pro klasifikaci frekvence byla použita následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka: Nežádoucí účinky goserelinu podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA

Třída orgánového systému MedDRA	Četnost	Nežádoucí účinky
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Velmi vzácné	Nádor hypofýzy
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita na léčivý přípravek
	Vzácné	Anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy	Velmi vzácné	Krvácení do hypofýzy
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Porušení glukózové tolerance <sup>a</sup>
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Snížené libido <sup>b</sup>
	Časté	Změny nálady, deprese
	Velmi vzácné	Psychotické poruchy
Poruchy nervového systému	Časté	Parestezie
		Komprese míchy
Srdeční poruchy	Časté	Srdeční selhání <sup>f</sup> , infarkt myokardu <sup>f</sup>
	Není známo	Prodloužení QT intervalu (viz body 4.4 a 4.5)
Cévní poruchy	Velmi časté	Návaly horka <sup>b</sup>
	Časté	Abnormální krevní tlak <sup>c</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Hyperhidróza <sup>b</sup>
	Časté	Vyrážka <sup>d</sup>
	Neznámé	Alopecie <sup>g</sup>
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně	Časté	Bolesti v kostech <sup>e</sup>
	Méně časté	Artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Obstrukce močovodu
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi časté	Erektilní dysfunkce
	Časté	Gynekomastie
	Méně časté	Citlivost prsu
Celkové poruchy a reakce V místě aplikace	Časté	Reakce v místě injekce
Vyšetření	Časté	Snížená kostní denzita (viz bod 4.4), zvýšená hmotnost

<sup>a</sup> Snížení glukózové tolerance bylo pozorováno u mužů, kteří dostávali agonisty LHRH. To se může projevit jako diabetes nebo ztráta korekce glykémie u pacientů se již existujícím diabetem mellitem.

<sup>b</sup> Jde o farmakologické účinky, které zřídka vyžadují přerušení léčby. Hyperhidróza a návaly horka mohou přetrvávat i po ukončení podávání goserelinu.

<sup>c</sup> Může se manifestovat jako hypotenze nebo hypertenze, které byly příležitostně pozorovány u pacientů léčených goserelinem. Tyto změny jsou obvykle přechodné a upravují se v průběhu pokračující léčby nebo po přerušení léčby goserelinem. Vzácně tyto změny vyžadují lékařskou intervenci, včetně vysazení léčby goserelinem.

<sup>d</sup> Jsou obvykle mírné, často regredují i bez přerušení léčby.

<sup>e</sup> Na počátku mohou pacienti s maligním nádorovým onemocněním prostaty pociťovat dočasný nárůst bolesti v kostech, kterou lze léčit symptomaticky.

<sup>f</sup> Pozorováno ve farmakoepidemiologické studii s agonisty LHRH používanými k léčbě maligního nádorového onemocnění prostaty. Riziko se zdá zvýšené, pokud se používají v kombinaci s antiandrogeny.

<sup>g</sup> Zvláště ztráta ochlupení jako důsledek snížené hladiny androgenů.

#### Postmarketingové zkušenosti

V souvislosti s podáváním goserelinu byl hlášen malý počet případů změn krevních obrazů, jaterní dysfunkce, plicní embolie a intersticiální pneumonie.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to monitorovat poměr přínos/riziko pro léčivý přípravek. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

S předávkováním u člověka jsou pouze omezené zkušenosti. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné nežádoucí účinky v případech, kdy byl goserelin podán dříve než v plánovanou dobu podání, nebo ve vyšší dávce. V pokusech na zvířatech nebyly při vyšších dávkách goserelinu zjištěny žádné jiné projevy než cílené terapeutické ovlivnění sérové hladiny pohlavních hormonů a ovlivnění reprodukčních orgánů. Pokud k předávkování dojde, je třeba přistoupit k symptomatické léčbě.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: analoga gonadotropin-releasing hormonu - goserelin

ATC kód: L02AE03

Goserelin (D-Ser(But)<sup>6</sup>Azgly<sup>10</sup>LHRH) je syntetický analog přirozeného gonadoliberinu (LHRH). Při dlouhodobém podávání goserelinu dochází k inhibici hypofyzárního luteinizačního hormonu vedoucí k poklesu sérového testosteronu u mužů.

Iniciálně působí goserelin, podobně jako jiní agonisté LHRH, přechodné zvýšení sérových koncentrací testosteronu.

Asi 21 dnů po podání první depotní injekční dávky klesá u mužů sérová hladina testosteronu na

kastrační úroveň, která je udržována aplikací přípravku po každých 12 týdnech.

Při léčbě pacientů s metastatickým maligním nádorovým onemocněním prostaty bylo v komparativních klinických studiích prokázáno, že goserelin poskytuje podobné výsledky na přežití jako u pacientů, kteří podstoupili chirurgickou kastraci.

U kombinované analýzy dvou randomizovaných kontrolovaných studií srovnávajících bikalutamid 150 mg v monoterapii proti kastraci (převážně ve formě goserelinu), se nevyskytly žádné významné rozdíly v celkovém přežití mezi pacienty léčenými bikalutamidem a pacienty léčenými kastrací (poměr rizika = 1,05[IS 0,81 až 1,36]) s lokálně pokročilým maligním nádorem prostaty. Ekvivalenci dvou léčebných režimů však nebylo možné uzavřít statisticky.

Ve srovnávacích studiích bylo prokázáno, že goserelin zlepšuje přežití bez nemoci a celkové přežití, pokud se používá jako adjuvantní terapie s radioterapií u pacientů s vysoce rizikovým lokalizovaným (T1-T2 a PSA minimálně 10 ng/ml nebo s Gleasonovým skóre minimálně 7) nebo lokálně pokročilým (T3-T4) maligním nádorovým onemocněním prostaty. Optimální trvání adjuvantní léčby nebylo stanoveno. Srovnávací studie prokázaly, že tříletá adjuvantní léčba goserelinem poskytuje významné zlepšení přežití ve srovnání se samostatnou radioterapií. Neoadjuvantní léčba goserelinem před radioterapií prokázala zlepšení přežití bez nemoci u pacientů s vysokým rizikem lokalizovaného nebo lokálně pokročilého maligního nádoru prostaty.

Po prostatektomii u pacientů s extraprostatickou diseminací může adjuvantní podávání goserelinu zlepšovat období přežití bez progresu, ale nedochází k významnému zlepšení přežití, pokud pacienti nemají známky postižení uzlin v době operace. Pacienti s patologickým stagingem lokálně pokročilé nemoci by měli mít další rizikové faktory, jako je PSA minimálně 10 ng/ml nebo Gleasonovo skóre alespoň 7 před zvažováním adjuvantního podání goserelinu. Nejsou známky zlepšení klinických výsledků při použití neoadjuvantního goserelinu před radikální prostatektomií.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Podávání goserelinu každých 12 týdnů zajistí, že je expozice goserelinu udržována bez významné klinické akumulace. Goserelin se váže na proteiny ve velmi malé míře a sérový poločas eliminace je 2–4 hodiny u subjektů s normální funkcí ledvin. Tento poločas je delší u pacientů s poruchou funkce ledvin. Léčivá látka podávaná ve formě 10,8 mg depotní dávky každých 12 týdnů nepovede k akumulaci. Proto není u těchto pacientů nutná změna dávkování. Nebyly zaznamenány žádné významné farmakokinetické změny u pacientů s poruchou funkce jater.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Při dlouhodobém podávání goserelinu byl u samců laboratorních potkanů pozorován zvýšený výskyt benigních nádorů hypofýzy. I když je tento nález podobný dřívějším zjištěním u tohoto druhu po chirurgické kastraci, není možné určit žádnou relevanci k situaci u mužů.

Dlouhodobé podávání mnohonásobně vyšších opakovaných dávek než u člověka vedlo u myši k histologickým změnám v některých částech trávicího traktu. To se projevovalo hyperplazií buněk ostrůvků pankreatu a benigními proliferativními změnami v pylorické části žaludku, které však byly hlášeny u tohoto druhu také jako spontánní léze. Klinický význam těchto nálezů není znám.

# **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## **6.1 Seznam pomocných látek**

Polylaktid-DL  
Polyglaktin (3:1)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

Před prvním otevřením: 4 roky

Po prvním otevření: Přípravek se musí použít okamžitě po otevření sáčku.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Jednodávkový injekční aplikátor sestávající ze tří hlavních částí: část obsahující implantát, mandrén a jehla. Aplikátor je balen společně s kapslí obsahující vysoušedlo v laminovaném trojvrstevném sáčku (z vnější strany): PETP film, hliníková vrstva, PE film. Sáčky jsou vloženy do papírové krabičky.

Reseligo je dodáván v krabičkách s 1 sáčkem nebo 3 sáčky s implantátem v předplněné injekční stříkačce. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Používejte podle pokynů lékaře. Používejte pouze v případě, že není sáček poškozen.

Použijte okamžitě po otevření sáčku.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad (injekční stříkačka) musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

56/108/16-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9. 3. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 1. 1. 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

30. 3. 2023