

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Reseligo 10,8 mg implant în seringă preumplută

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare implant conține acetat de goserelină, echivalent cu goserelină 10,8 mg.  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Implant în seringă preumplută

Cilindru de culoare albă până la aproape albă (dimensiuni aproximative: diametru 1,5 mm, lungime de 13 mm, masă 44 mg), încorporat în matrice de polimer biodegradabil.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Reseligo 10,8 mg implant, în seringă preumplută este indicat pentru tratamentul carcinomului de prostată în următoarele situații (vezi și pct. 5.1):

- Carcinom de prostată metastazat; în acest caz goserelina are beneficii legate de rata de supraviețuire comparabile castrării chirurgicale (vezi pct. 5.1).
- Carcinom de prostată local avansat, ca o alternativă la castrarea chirurgicală; în acest caz goserelina are beneficii legate de rata de supraviețuire comparabile tratamentului antiandrogenic (vezi pct. 5.1).
- Ca tratament adjuvant al radioterapiei la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau carcinom de prostată local avansat: goserelina a îmbunătățit supraviețuirea fără semne de boală și supraviețuirea generală (vezi pct. 5.1).
- Ca tratament adjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau carcinom de prostată local avansat; goserelina a îmbunătățit supraviețuirea fără semne de boală (vezi pct. 5.1).
- Ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii: goserelina a îmbunătățit supraviețuirea fără semne de boală (vezi pct. 5.1).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

*Bărbați adulți (incluzând pacienți vârstnici)*

O doză de Reseligo 10,8 mg implant se administrează sub forma unei injecții subcutanate în peretele anterior abdominal la fiecare 12 săptămâni.

### *Copii și adolescenți*

Reseligo nu este indicat pentru utilizarea la copii și adolescenți.

### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

### Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

### Mod de administrare

Reseligo se administrează subcutanat. Pentru o administrare corectă, se vor urma instrucțiunile de pe partea interioară a cutiei.

### **Instrucțiunile de utilizare trebuie citite înainte administrării.**

Trebuie avută prudență cand se administrează Reseligo în peretele abdominal anterior datorită proximității în dedesubt, a arterei epigastrice inferioare și a ramificațiilor sale.

Trebuie acordată o atenție deosebită pacienților cu IMC mic sau care primesc medicație anticoagulantă (vezi pct. 4.4).

Trebuie avută grijă ca injecția să se administreze subcutanat. Nu perforați vase de sânge, mușchi sau peritoneu.

În eventualitatea în care este nevoie să se îndepărteze chirurgical implantul cu goserelină, acesta poate fi localizat prin intermediul ultrasunetelor.

Pentru precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare, a se vedea pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Reseligo 10,8 mg nu este indicat pentru utilizare la femei întrucât nu sunt dovezi suficiente ale unei supresii reale a estradiolului plasmatic. Pentru pacientele femei care au nevoie de tratament cu goserelină, se vor consulta informațiile de prescriere pentru Reseligo 3,6 mg.

Terapia de privare de androgeni poate prelungi intervalul QT.

La pacienții cu istoric de factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienții care primesc concomitent medicamente care pot prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5), medicii trebuie să evalueze balanța risc-beneficiu, inclusiv eventualitatea producerii torsadei vârfurilor, înainte inițierii terapiei cu Reseligo.

Reacțiile la locul de injectare au fost raportate la goserelină, incluzând: durere, hematom, hemoragie și afectare vasculară. Monitorizați pacienții afectați pentru semne și simptome de hemoragie abdominală. În cazuri foarte rare, erorile de administrare au dus la afectare vasculară și șoc hemoragic necesitând transfuzii de sânge și intervenție chirurgicală. Trebuie acordată o atenție deosebită când se administrează Reseligo pacienților cu IMC mic și/sau care primesc medicație anticoagulantă (vezi pct. 4.2).

Nu există date despre înlăturarea sau dizolvarea implantului.

Există un risc crescut de depresie (care poate fi severă) la pacienții cărora li se efectuează un tratament cu agonști de GnRH, cum este goserelina. Pacienții trebuie să fie informați în consecință și tratați, după caz, dacă apar simptome.

Utilizarea goserelinei la pacienții cu risc crescut de apariție a obstrucției ureterale sau compresiunii spinale, trebuie evaluată cu atenție iar acești pacienți trebuie monitorizați atent în timpul primei luni de tratament. Dacă este prezentă sau apare compresia măduvei spinării sau insuficiența renală prin obstrucție ureterală, trebuie instituit tratamentul standard specific al acestor complicații.

Trebuie avută în vedere utilizarea inițială a unui antiandrogen (de exemplu acetat de ciproteronă 300 mg pe zi, cu trei zile înainte de începerea tratamentului și trei săptămâni după începerea tratamentului cu Reseligo) la începutul tratamentului cu analogi ai LHRH, deoarece au fost raportări că această asocieră a prevenit posibilele sechele determinate de creșterea inițială a concentrației plasmatice de testosteron.

Utilizarea agonștilor LHRH poate să determine o scădere a densității minerale osoase. La bărbați, datele preliminare sugerează că utilizarea biofosfonaților în combinație cu agonști ai LHRH poate reduce pierderea densității minerale. O atenție deosebită este necesară în cazul pacienților cu factori de risc adiționali pentru osteoporoză (de exemplu consumul cronic de alcool etilic, fumatul, tratamentul de lungă durată cu anticonvulsivante sau corticosteroizi, antecedentele heredo-colaterale de osteoporoză).

Pacienții diagnosticați cu depresie și pacienții cu hipertensiune arterială trebuie monitorizați cu atenție.

Într-un studiu farmacoepidemiologic cu agonști ai LHRH folosiți pentru tratamentul neoplasmului de prostată, s-au raportat infarct miocardic și insuficiență cardiacă. Riscul pare să crească la utilizarea asocierii cu anti-androgeni.

La bărbații tratați cu agonști ai LHRH a fost observată o scădere a toleranței la glucoză. Aceasta se poate manifesta fie sub forma apariției diabetului zaharat fie, la pacienții cu diabet zaharat preexistent, prin pierderea controlului glicemic. Din acest motiv, trebuie avută în vedere monitorizarea glicemiei.

Reseligo poate să determine o reacție pozitivă în cadrul testelor pentru controlul antidoping.

Tratamentul cu privare de androgeni poate prelungi intervalul QT.

#### Copii și adolescenți

Goserelina nu este indicată pentru utilizare la copii și adolescenți, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Deoarece tratamentul de privare de androgeni poate prelungi intervalul QT, utilizarea concomitentă a Reseligo cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT sau medicamente capabile să inducă torsada vârfurilor, cum sunt clasa IA (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilid, ibutilida) medicamente antiaritmice, metadonă, moxifloxacină, antipsihotice, etc. trebuie să fie evaluată cu atenție (vezi pct 4.4).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Reseligo 10,8 mg nu este indicat pentru utilizare la femei.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Goserelina nu influențează sau influențează neglijabil capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

Următoarele categorii de frecvență a reacțiilor adverse (RA) au fost stabilite pe baza raportărilor din studii clinice și raportărilor după punerea pe piață și raportărilor spontane. Cel mai frecvent raportate reacții adverse sunt bufeurile, transpirațiile și reacțiile la locul administrării.

S-a folosit următoarea convenție pentru clasificarea frecvenței: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $<1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $<1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $<1/1000$ ), foarte rare ( $<1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabel: Reacții adverse la goserelină clasificate MedDRA, pe aparate, organe și sisteme

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacția adversă
Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Foarte rare	Tumoră pituitară
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate la medicament
	Rare	Reacție anafilactică
Tulburări endocrine	Foarte rare	Hemoragie hipofizară
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Afectare a toleranței la glucoză <sup>a</sup>
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Scăderi ale libidoului <sup>b</sup>
	Frecvente	Alterare a dispoziției, depresie
	Foarte rare	Manifestări psihotice
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Parestezii
		Compresiune a măduvei spinării
Tulburări cardiace	Frecvente	Insuficiență cardiacă <sup>f</sup> , infarct miocardic <sup>f</sup>
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Bufeuri <sup>b</sup>
	Frecvente	Tensiune arterială anormală <sup>c</sup>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Hiperhidroză <sup>b</sup>
	Frecvente	Erupții cutanate tranzitorii <sup>d</sup>
	Cu frecvență necunoscută	Alopecie <sup>g</sup>
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Dureri osoase <sup>e</sup>
	Mai puțin frecvente	Artralгии
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Obstrucție ureterală
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Foarte frecvente	Disfuncție erectilă
	Frecvente	Ginecomastie
	Mai puțin frecvente	Mastodinie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Reacții la locul injectării
Investigații diagnostice	Frecvente	Scădere a densității osoase (vezi pct. 4.4), creștere în greutate

a. O reducere a toleranței la glucoză a fost observată la bărbații tratați cu agoniști de LHRH. Aceasta se poate manifesta ca un diabet zaharat sau pierderea controlului glicemiei, la pacienții cu un diabet zaharat preexistent.

b. Acestea sunt reacții adverse care necesită rareori întreruperea tratamentului. Hiperhidroza și bufeurile pot continua după încetarea tratamentului cu goserelină.

- c. Modificările tensiunii arteriale, manifestate prin hipotensiune arterială și hipertensiune arterială au fost raportate ocazional. Modificările sunt de obicei tranzitorii, dispărând fie în timpul tratamentului, fie după întreruperea lui. Rar, aceste modificări au necesitat o intervenție medicală, incluzând întreruperea tratamentului cu goserelină.
- d. Acestea au fost în general de intensitate medie, adesea au regresat, fără a necesita întreruperea tratamentului.
- e. Inițial, pacienții cu neoplasm de prostată pot acuza o creștere temporară a intensității durerilor osoase, care pot fi tratate simptomatic.
- f. Observată în studiul farmacoeconomic cu agoniști ai LHRH utilizați pentru tratamentul neoplasmului de prostată. Riscul pare să crească la utilizarea asocierii cu anti-androgeni.
- g. Căderea părului a fost raportată la femei, inclusiv la pacienții tineri tratați pentru afecțiuni benigne. Căderea părului este ușoară dar ocazional poate fi severă.

#### Experiența după punerea pe piață

A fost raportat un număr mic de cazuri de modificări ale hemoleucogramei, disfuncție hepatică, embolie pulmonară și pneumonie interstițială ca urmare a administrării de goserelină.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478 - RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Informațiile despre supradozajul la om sunt limitate. În cazurile în care goserelina a fost în mod accidental readministrată înainte de perioada indicată sau a fost administrată în doze mai mari, nu au fost semnalate reacții adverse semnificative clinic. Testele efectuate la animale cu doze mari de goserelină nu au evidențiat alte efecte decât cele terapeutice așteptate asupra concentrației plasmatice a hormonilor sexuali și asupra aparatului de reproducere. Cazurile de supradozaj vor fi tratate simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: tratament endocrin, hormoni și substanțe înrudite, analogi de gonadorelină, codul ATC: L02AE03.

Goserelina (D-Ser (But)<sub>6</sub> Azgly<sub>10</sub>LH-RH) este un analog de sinteză al LHRH natural. Prin administrarea în doze repetate, goserelina inhibă secreția hipofizară de LH, determinând scăderea concentrației plasmatice a testosteronului la bărbați. Inițial, goserelina, similar altor agoniști ai LHRH, poate să crească tranzitor concentrația plasmatică a testosteronului.

La bărbați, după aproximativ 21 zile de la administrarea primei doze, concentrațiile plasmatice ale testosteronului au atins valori similare cu cele induse de castrarea chirurgicală și au rămas la aceste valori pe tot parcursul tratamentului cu administrare la fiecare 12 săptămâni.

În studii clinice comparative a fost demonstrat că pacienții cu carcinom de prostată metastatic, tratați cu goserelină, au o durată de supraviețuire similară celei obținute după castrarea chirurgicală.

Într-o analiză combinată a 2 studii randomizat controlate comparând bicalutamida 150 mg în monoterapie cu castrarea (majoritar medicamentoasă, cu goserelină), nu s-a observat o diferență semnificativă în supraviețuirea generală între pacienții tratați cu bicalutamidă și pacienții tratați prin castrare. (RR=1,05; [II 95% 0,81 - 1,36]). Oricum, echivalența dintre cele două tratamente nu este concludentă din punct de vedere statistic.

În studii clinice comparative, a fost demonstrat că goserelina prelungește durata de supraviețuire fără simptome și durata totală de supraviețuire dacă este utilizată ca tratament adjuvant la radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie (T1-T2 și PSA de cel puțin 10 ng/ml sau scor Gleason de cel puțin 7) sau carcinom de prostată local avansat (T3-T4). Durata optimă a tratamentului adjuvant nu a fost stabilită; într-un studiu clinic comparativ s-a demonstrat că tratamentul adjuvant cu goserelină 10,8 mg timp de 3 ani, determină ameliorarea semnificativă a duratei de supraviețuire comparativ cu radioterapia izolată. A fost demonstrat că tratamentul adjuvant cu goserelină 10,8 mg administrat înainte de radioterapie, a ameliorat durata de supraviețuire fără simptome la pacienții cu risc de apariție a carcinomului de prostată localizat sau local avansat.

După prostatectomie, la pacienții depistați cu metastaze (extraprostatice), tratamentul adjuvant cu goserelină 10,8 mg poate să prelungească durata de supraviețuire fără simptome, dar fără o prelungire semnificativă a duratei globale de supraviețuire, decât dacă pacienții au avut invazie ganglionară descoperită în timpul intervenției chirurgicale. Înaintea inițierii tratamentului adjuvant cu goserelină, la pacienții cu stadializare histopatologică de boală local avansată trebuie avuți în vedere factori suplimentari de risc, cum sunt: PSA minim 10 ng/ml sau un scor Gleason de minim 7. Nu sunt dovezi ale ameliorării răspunsului clinic al pacientului la utilizarea tratamentului adjuvant cu goserelină înainte de prostatectomia radicală.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Administrarea de goserelină 10,8 mg la fiecare 12 săptămâni asigură menținerea expunerii la goserelină fără acumulare tisulară semnificativă clinic. Goserelina se leagă în proporție redusă de proteinele plasmatică și are la pacienții cu funcție renală normală un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare cuprins între 2 și 4 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică este prelungit la pacienții cu insuficiență renală. Pentru componenta din formularea cu 10,8 mg implant, administrată la fiecare 12 săptămâni, această modificare nu va determina acumulare. De aceea, la acești pacienți nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică nu sunt modificări semnificative ale parametrilor farmacocinetici.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

După administrarea îndelungată de doze repetate de goserelină s-a observat creșterea incidenței tumorilor benigne hipofizare la șobolani masculi. Deoarece aceeași observație a fost făcută și în cazul castrării chirurgicale la aceleași specii, nu s-a putut stabili relevanța la om.

La șoareci, administrarea îndelungată și repetată a dozelor utilizate la om, a determinat modificări histologice în anumite zone ale sistemului digestiv, manifestate prin hiperplazia celulelor insulare pancreatice și o proliferare benignă la nivelul regiunii pilorice, raportate ca leziuni spontane la aceste specii. Semnificația clinică a acestor observații este necunoscută.

# **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

## **6.1 Lista excipienților**

Poli(D,L-lactid)

Poli(D,L-lactid-co-glycolid) 75:25

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Înainte de deschidere: 4 ani.

După deschidere: A se utiliza imediat după desfacerea pungii.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Aplicator cu doză unică, sub formă de seringă formată din trei părți principale: corpul care include implantul, o mandrină și un ac. Aplicatorul este ambalat împreună cu o capsulă desicantă într-o pungă compusă din trei straturi laminate (din exterior): film PETP, strat de aluminiu, film PE. Pungile sunt ulterior ambalate într-o cutie de carton.

Reseligo este disponibil în cutie de carton cu 1 sau 3 pungi cu implant, în seringă preumplută.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

A se folosi conform recomandărilor medicului.

A se utiliza numai dacă ambalajul este intact. A se utiliza imediat după deschiderea pungii.

A se arunca seringă într-un dispozitiv de colectare aprobat.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Labormed-Pharma S.A.

Bd. Theodor Pallady, nr. 44B, Sector 3, București, România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14902/2023/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data autorizării - Noiembrie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2023