

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Reseligo, 10,8 mg, implantaat, süstlis

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks implantaat sisaldab 10,8 mg gosereliini (gosereliinatsetaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Implantaat, süstlis.

Valge kuni valkjask silindriline varras (ligikaudsed mõõdud: diameeter 1,5 mm, pikkus 13 mm, mass 44 mg), suletud biolagunevasse polümeermaatriksisse.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Gosereliin on näidustatud (vt ka lõik 5.1):

- Metastaatilise eesnäärmevähi ravis, kus gosereliin on näidanud kirurgilise kastratsiooniga võrreldavat elulemust (vt lõik 5.1).
- Lokaalselt levinud eesnäärmevähi ravis alternatiivina kirurgilisele kastratsioonile, kus gosereliin on näidanud antiandrogeenraviga võrreldavat elulemust (vt lõik 5.1).
- Adjuvantses kiiritusravis lokaalse või lokaalselt levinud eesnäärmevähiga kõrge riskiga patsientidel, kus gosereliin on näidanud haigusevaba elulemuse ja üldise elulemuse paranemist (vt lõik 5.1).
- Neoadjuvantses ravis enne kiiritusravi lokaalse või lokaalselt levinud eesnäärmevähiga kõrge riskiga patsientidel, kus gosereliin on näidanud haigusevaba elulemuse paranemist (vt lõik 5.1).
- Adjuvantravis radikaalse prostatektoomia järgselt kõrge riskiga lokaalselt levinud eesnäärmevähiga patsientidel, kus gosereliin on näidanud haigusevaba elulemuse paranemist (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

*Täiskasvanud mehed (sh eakad)*

Üks Reseligo implantaat süstitakse subkutaanselt kõhu eesseina iga 12 nädala järel.

*Lapsed*

Reseligo ei ole mõeldud lastel kasutamiseks.

#### Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

#### Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

### Manustamisviis

Reseligo on mõeldud nahaaluseks manustamiseks. Reseligo õigeks manustamiseks vt juhised karbi siseküljel.

### **Enne manustamist tuleb lugeda kasutusjuhendit.**

Ettevaatus on nõutav Reseligo manustamisel eesmisel kõhuseina, sest seal asuvad läheduses alumine epigastriaalarter ning selle harud.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimi manustamisel madala KMI-ga või antikoagulantravi saavatele patsientidele (vt lõik 4.4).

Tuleb olla hoolikas, et manustada süste subkutaanselt. Implantaati ei tohi sisestada veresoonda, lihasesse ega kõhukelmesse.

Kui tekib vajadus Reseligo implantaadi kirurgiliseks eemaldamiseks, saab implantaadi asukoha kindlaks määrata ultraheliuuringul.

Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Gosereliin ei ole näidustatud naistele, sest puudub piisav tõendus seerumi östradioolitaseme usaldusväärsest supressioonist. Gosereliini ravi vajavate naispatsientide kohta vt teavet Reseligo 3,6 mg ravimi omaduste kokkuvõttest.

Androgeene pärssiv ravi võib pikendada QT-intervalli.

Patsientidel, kellel on anamneesis QT-intervalli pikenemine või esinevad selle riskitegurid ning patsientidel, kes samaaegselt kasutavad ravimeid, mis võivad pikendada QT-intervalli (vt lõik 4.5), peab arst enne ravi alustamist Reseligo'ga hindama kasu-riski suhet, sh *Torsade de pointes* tüüpi arütmia tekkimise võimalust.

Gosereliini kasutamisel on teatatud süstekoha kahjustustest, sh valu, hematoom, hemorraagia ja veresoonte kahjustus. Kahjustusega patsiente tuleb jälgida kõhuõõne verejooksu nähtude ja sümptomite suhtes. Väga harvadel juhtudel on manustamisviga põhjustanud veresoonte vigastusi ja hemorraagilist šokki, mistõttu patsient vajab vereülekannet ja kirurgilist sekkumist. Eriline ettevaatus on vajalik Reseligo manustamisel madala KMI-ga ja/või täielikku antikoagulantravi saavatele patsientidele (vt lõik 4.2).

Implantaadi eemaldamise või lahustumise kohta teavet ei ole.

Ravi jooksul GnRH agonistidega, nagu gosereliin, on suurenenud risk depressiooni (sealhulgas raske depressioon) tekkeks. Patsiente tuleb sellest teavitada ning sümptomite tekkimisel tuleb neid vastavalt ravida.

Kusejuhade obstruktsiooni või spinaalkompressiooni ohuga meestel tuleb gosereliin-ravi alustamisega olla ettevaatlik ja selle kulgu esimese kuu jooksul hoolikalt jälgida. Spinaalkompressiooni või kusejuha obstruktsioonist tingitud neerukahjustuse või selle kujunemise korral tuleb alustada nende tüsistuste tavapärasest standardravi.

Ravi alustamisel LHRH analoogidega võib kaaluda antiandrogeeni (nt tsüproteroonatsetaat 300 mg ööpäevas kolm päeva enne ja kolm nädalat pärast ravi alustamist gosereliiniga) kasutamist, kuna antiandrogeen väldib seniste kogemuste kohaselt seerumi esmasest testosterooni kontsentratsiooni tõusust tingitud kõrvalnähte.

LHRH agonistide kasutamine võib põhjustada luu mineraalse tiheduse vähenemist. Vastavalt meeste hulgas saadud esialgsetele andmetele võib bisfosfonaadi kasutamine koos LHRH agonistiga vähendada luuhõrenemist. Eriline ettevaatlikkus on vajalik luuhõrenemise lisariskiteguritega patsientide korral (nt krooniline alkoholi kuritarvitamine, suitsetajad, pikaajaline ravi krambivastaste ravimite või hormoonidega, luuhõrenemine perekondlikus anamneesis).

Teadaoleva depressiooni ja hüpertensiooniga patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Farmakoepidemioloogilises uuringus, milles LHRH agoniste kasutati prostata vähi ravis, leiti müokardiinfarkti ja südamepuudulikkuse juhte. Risk nendele sündmustele võib olla suurenenud kombinatsioonravi korral antiandrogeenidega.

LHRH agoniste saavatel meestel on täheldatud glükoositaluvuse vähenemist. See võib väljenduda suhkurtõvena või glükeemilise kontrolli kadumisega patsientidel, kellel on eelnevalt teadaolev suhkurtõbi. Seega tuleb kaaluda vere glükoositasemete jälgimist.

Ravi gosereliiniga võib anda positiivse reaktsiooni dopingutesti tegemisel.

#### Lapsed

Gosereliin ei ole näidustatud kasutamiseks lastel, kuna ohutust ja efektiivsust sellel patsientide rühmal ei ole uuritud.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kuna androgeene pärssiv ravi võib pikendada QT-intervalli, tuleb hoolikalt kaaluda Reseligo samaaegset kasutamist koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli või kutsuvad esile *Torsade de pointes* tüüpi arütmiaid, näiteks IA klassi (nt kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid) antiarütmikumid, metadoon, moksifloksatsiin, antipsühhootikumid jt (vt lõik 4.4).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Gosereliin ei ole näidustatud naistele.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Gosereliin ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Järgnevad kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad gosereliini kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimetel. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks on kuumahood, higistamine ja süstekoha reaktsioonid.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: Väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel: Gosereliini kõrvaltoimed esitatuna MedDRA organsüsteemide klasside järgi

MedDRA organsüsteem	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Väga harv	Ajuripatsi kasvaja
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus ravimile
	Harv	Anafülaktiline reaktsioon
Endokriinsüsteemi häired	Väga harv	Ajuripatsi verejooks
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Glükoositaluvuse häire <sup>a</sup>
Psühhiaatrilised häired	Väga sage	Libiido langus <sup>b</sup>
	Sage	Meeleolu kõikumine, depressioon
	Väga harv	Psühhootilised häired
Närvisüsteemi häired	Sage	Paresteesia
		Seljaaju kompressioon
Südame häired	Sage	Südamepuudulikkus <sup>f</sup> , müokardiinfarkt <sup>f</sup>
	Tadmata	QT-intervalli pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Kuumahood <sup>b</sup>
	Sage	Ebanormaalne vererõhk
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Liighigistamine <sup>b</sup>
	Sage	Nahalööve <sup>d</sup>
	Tadmata	Alopeetsia <sup>g</sup>
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Luuvalu <sup>e</sup>
	Aeg-ajalt	Artralgia
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Kusejuha ummistus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Väga sage	Erektsioonihäired
	Sage	Günekomastia
	Aeg-ajalt	Rindade hellus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Süstekoha reaktsioonid
Uuringud	Sage	Luutiheduse vähenemine (vt lõik 4.4), kehakaalu tõus

<sup>a</sup> Glükoositaluvuse langust on täheldatud LHRH agonistidega ravi saavatel meestel. See võib manifesteeruda suhkurtõve või glükeemilise kontrolli kadumisenähtena eelnevalt teadaoleva suhkurtõve korral.

<sup>b</sup> Need on farmakoloogilised toimed, mis nõuavad harva ravi katkestamist. Liighigistamine ja kuumahood võivad jätkuda pärast ravi lõppu gosereliiniga.

<sup>c</sup> Need võivad manifesteeruda hüpotensiooni või hüpertensioonina, on vahel tekkinud patsientidel, kes saavad gosereliini ravi. Muutused on tavaliselt mööduvad, lahenedes kas gosereliini ravi ajal või pärast ravi lõpetamist. Harva on nende muutuste tõttu vaja läinud meditsiinilist sekkumist, kaasa arvatud gosereliiniga ravi katkestamine.

<sup>d</sup> Need on tavaliselt kerged, möödudes iseseelikult ilma ravi katkestamata.

<sup>e</sup> Eesnäärmevähi patsientidel võib ravi algul ajutiselt valu luudes suurendada, mida võib ravida sümptomaatiliselt.

<sup>f</sup> On täheldatud eesnäärmevähi raviks kasutatud LHRH agonistide farmakoepidemioloogilises uuringus. Risk võib olla tõusnud kasutamisel koos antiandrogenidega.

<sup>g</sup> Peamiselt kehakarvade väljalangemine, androgeeni madala taseme oodatav toime.

Turuletulekujärgne kogemus

Gosereliiniga seoses on teatatud vererakkude arvu muutuste, maksafunktsioonihäirete, kopsuemboolismi ja interstitsiaalse pneumoonia vähestest juhtudest.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Inimestel on üleannustamise kohta senised kogemused piiratud. Neil juhtudel, kui gosereliini on manustatud kogemata planeeritud ajast varem või suuremas annuses, ei ole ilmnenud kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid. Loomkatsed viitavad sellele, et gosereliini üleannustamisega täiendavaid toimeid lisaks suguhormoonide kontsentratsiooni muutusele ja suguelundites avalduvale soovitud ravitoimele ei ole täheldatud. Üleannustamisel on ravi sümptomaatiline.

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: gonadotropiini vabastavate hormoonide analoogid, ATC-kood: L02AE03.

Gosereliin (D-Ser(But)<sub>6</sub> Azgly 10 LHRH) on loodusliku LHRH sünteetiline analoog. Korduval manustamisel pärsib gosereliin hüpofüüsis luteiniseeriva hormooni (LH) sekretsiooni, mis kutsub meestel esile seerumi testosterooni kontsentratsiooni languse. Ravi algul võib gosereliin, nagu teisedki LHRH-agonistid, põhjustada testosteroonisalduse mööduvat suurenemist vereseerumis.

Meestel on langenud testosterooni sisaldus seerumis kastratsioonijärgsele tasemele ligikaudu 21 ööpäeva möödumisel pärast esimese depoosüsti manustamist ja püsib seal korduval manustamisel iga 12 nädala järel.

Võrdlevates kliinilistes uuringutes metastaatilise eesnäärmevähiga patsientide ravis on gosereliini toime elulemusele sarnane kirurgilise kastratsiooni läbi teinud patsientide elulemusega.

Kahe randomiseeritud kontrollitud uuringu - mis võrdlesid 150 mg bikalutamiidi monoterapiat võrreldes kastratsiooniga (peamiselt gosereliiniga) - kombineeritud analüüsis ei olnud lokaalselt levinud eesnäärmevähiga bikalutamiidi saanud ja kastratsiooniga ravitud patsientide üldises elulemuses olulisi erinevusi (riskisuhe = 1,05 [CI 0,81 kuni 1,36]). Siiski ei olnud ravi ekvivalentse kohta võimalik statistilisi järeldusi teha.

Võrdlevates uuringutes on näidatud, et gosereliin parandab haigusevaba elulemust ja üldist elulemust kui seda kasutatakse adjuvantraviks kiiritusravile kõrge riskiga lokaliseerunud (T1-T2 ja PSA väärtus vähemalt 10 ng/ml või Gleason'i skoor vähemalt 7) või lokaalselt levinud (T3-T4) eesnäärmevähiga patsientidel. Adjuvantravi optimaalset kestvust ei ole kindlaks määratud; võrdlevad uuringud on näidanud, et 3-aastane adjuvantravi gosereliiniga annab märkimiväärse elulemuse paranemise võrreldes ainult kiiritusraviga. Kõrge riskiga lokaliseerunud või lokaalselt levinud eesnäärmevähiga patsientidel on kiirituse-eelne neoadjuvantravi gosereliiniga näidanud haigusevaba elulemuse paranemist.

Prostatektoomia järgselt leitud prostata-välise kasvaja levikuga patsientidel võib adjuvantravi gosereliiniga parandada haigusevaba elulemuse perioode, kuid puudub elulemuse oluline paranemine, välja arvatud juhul, kui patsiendil on tõendatud nodulaarne haaratus operatsiooni ajal. Patsientidel, kellel on patoloogiliselt lokaalselt levinud haigus, peaksid olema täiendavad riskifaktorid, nagu näiteks PSA väärtus vähemalt 10 ng/ml või Gleason'i skoor vähemalt 7, enne kui hakatakse kaaluma adjuvantravi gosereliiniga. Puuduvad tõendid kliinilisest paranemisest, kui gosereliini kasutati neoadjuvantraviks enne radikaalset prostatektoomiat.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Gosereliini manustamine iga 12 nädala järel kindlustab ravimi efektiivse kontsentratsiooni püsimise, põhjustamata ravimi kuhjumist kudedes. Gosereliin seondub plasmavalkudega halvasti ja tema poolväärtusaeg seerumis on normaalse neerufunktsiooniga haigetel 2...4 tundi. Neerufunktsiooni häiretega haigetel poolväärtusaeg pikeneb. 10,8 mg sisaldava depoovormi manustamisel iga 12 nädala järel ei tekita see muutus kumulatsiooni organismis. Seetõttu ei ole nendel patsientidel vaja annuseid muuta. Maksapuudulikkuse korral ei esine märkimisväärseid muutusi ravimi farmakokineetikas.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Gosereliini pikaajalisel korduval manustamisel on isastel rottidel täheldatud hüpofüüsi healoomuliste kasvaja esinemissageduse suurenemist. Kuigi see leid on sarnane sellele, mida eelnevalt täheldati selle liigi kohta kirurgilise kastratsiooni järgselt, ei ole mingit tähtsust inimesele kindlaks tehtud.

Hiirtel on gosereliini korduval manustamisel mitmekordsetes inimesele manustatavates annustes tekkinud histoloogilisi muutusi seedekanali mõnes osas - pankrease saarekeste rakkude hüperplaasia, maolukuti piirkonna healoomuline proliferatsioon, millest on teatatud ka kui spontaanset kahjustusest nendel liikidel. Nende leidude kliiniline tähendus on teadmata.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Polü(D,L-laktiid)

Polü(D,L-laktiid-ko-glükoliid) 75:25

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Enne esmast avamist: 4 aastat.

Pärast esmast avamist: ravim tuleb kasutada vahetult pärast kotikese avamist.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Üheannuseline süstal-aplikaator koosneb kolmest peamisest osast: korpus koos implantaadi hoidikuga, mandraän ja nõel. Aplikaator koos niiskust imava aine kapsliga on pakendatud kolmekordse lamineeritud kihiga kotikesse (väljaspoolt): PETP-kile, alumiiniumkiht, PE-kile. Kotikesed on pakendatud pappkarpi.

Reseligo on saadaval karpides, mis sisaldavad 1 või 3 süstlis oleva implantaadiga kotikest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutada vastavalt ravimit määranud arsti ettekirjutusele. Kasutada ainult siis, kui kotike on terve. Kasutada otsekohe peale kotikese avamist. Paigutage süstal teravate jäätmete jaoks määratud kogumisanumasse.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
Dolni Měcholupy  
102 37 Praha 10  
Tšehhi

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

898015

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10.12.2015.

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

aprill 2021