

|  |            |
|--|------------|
| <b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКА...</b>           |            |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |            |
| Към Рег. № .....                                 | 20150378   |
| Разрешение № БГСА(НР).....                       | 61219      |
| Одобрение № .....                                | 22-02-2023 |
| БГСА(НР) - 612551 / 27-02-2023                   |            |

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

РЕЗЕЛИГО 10,8 mg имплантат в предварително напълнена спринцовка  
 RESELIGO 10,8 mg implant in pre-filled syringe

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Един имплантат съдържа 10,8 mg гозерелин (*goserelin*) (под формата на гозерелин ацетат (*as goserelin acetate*)).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Имплантат в предварително напълнена спринцовка

Бели до почти бели цилиндрични пръчки (приблизителни размери: диаметър 1,5 mm, дължина 13 mm, маса 44 mg), вградени в биоразградима полимерна матрица.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

РЕЗЕЛИГО е показан (вж. също точка 5.1):

- При лечение на метастатичен карцином на простатата, където гозерелин е показал сравними ползи за преживяемостта с тези при хирургична кастрация (вж. точка 5.1).
- При лечение на локално авансирал карцином на простатата, като алтернатива на хирургична кастрация, където гозерелин е показал сравними ползи за преживяемостта с тези при антиандрогенна терапия (вж. точка 5.1).
- Като адювантна терапия към лъчетерапия при пациенти с локализиран или локално авансирал карцином на простатата с висок риск за прогресия на заболяването, където гозерелин е показал подобрена преживяемост без заболяване и обща преживяемост (вж. точка 5.1).
- Като неoadювантна терапия преди лъчетерапия при пациенти с локализиран или локално авансирал карцином на простатата с висок риск за прогресия на заболяването, където гозерелин е показал подобрена преживяемост без заболяване (вж. точка 5.1).
- Като адювантна терапия към радикална простатектомия при пациенти с локално авансирал карцином на простатата с висок риск от прогресия на заболяването, където гозерелин е показал подобрена преживяемост без заболяване (вж. точка 5.1).

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Дозировка

*Възрастни мъже (включително в старческа възраст)*

Едно депо от РЕЗЕЛИГО се инжектира подкожно в предната коремна стена на всеки 12 седмици.

*Педиатрична популация*

РЕЗЕЛИГО не е показан за употреба при деца.



#### Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

#### Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.

#### Начин на приложение

РЕЗЕЛИГО е показан за подкожно приложение. За правилно приложение на РЕЗЕЛИГО, вижте инструкциите върху вътрешната страна на картонената кутия.

**Преди прилагане на продукта трябва да се прочетат инструкциите за употреба.**

Необходимо е повишено внимание при инжектиране на Резелиго в предната коремна стена, поради близостта на подлежащата долна епигастрална артерия и нейните клонове.

Необходима е допълнителна грижа при пациенти с нисък индекс на телесната маса и/или които подлежат на антикоагулантна терапия (вж. точка 4.4).

Трябва да се внимава, за да се гарантира, че инжекцията се прилага подкожно. Не прониквайте в кръвоносен съд, мускул или перитонеум.

В случай на необходимост от хирургично отстраняване на имплантата на гозерелин, той може да бъде локализиран чрез ултразвук.

За специални предпазни мерки при изхвърляне и работа вижте точка 6.6.

#### **4.3 Противопоказания**

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Гозерелин не е показан за употреба при жени, тъй като няма достатъчно данни за надеждно подтискане на серумния естрадиол. За пациентки, нуждаещи се от лечение с гозерелин, вижте информацията за предписване на РЕЗЕЛИГО 3,6 mg.

Лечението с депривация на андрогени може да удължи QT-интервала.

При пациенти с анамнеза или рискови фактори за удължаване на QT-интервала и при пациенти, приемащи едновременно лекарствени продукти, които могат да удължат QT-интервала (вж. точка 4.5), преди започване на лечение с РЕЗЕЛИГО лекарите трябва да оценят съотношението ползи/риск, включително потенциала за Torsade de pointes.

Докладвано е увреждане на мясото на инжектиране на гозерелин, включително болка, хематом, хеморагия и съдово увреждане. Наблюдавайте засегнатите пациенти за признаци или симптоми на абдоминална хеморагия. В много редки случаи грешки при приложението водят до съдово увреждане и хеморагичен шок, налагащи кръвопреливане и хирургическа интервенция. Бъдете особено внимателни, когато прилагате РЕЗЕЛИГО на пациенти с нисък индекс на телесната маса и/или които подлежат на пълна антикоагулантна терапия (вж. точка 4.2).

Липсват данни за отстраняването или разлагането на имплантата.

Има повишен риск от поява на епизоди на депресия (която може да бъде тежка) при пациенти, подложени на лечение с GnRH агонисти, като гозерелин. Пациентите трябва да бъдат информирани и да се лекуват, в зависимост от конкретния случай, ако се появят симптоми



Употребата на гозерелин при пациенти, при които съществува особен риск от развитие на обструкция на уретрата или от компресия на гръбначния мозък, трябва внимателно да се обмисли и пациентите трябва да се наблюдават редовно през първия месец на лечението. При наличие или развитие на компресия на гръбначния мозък или бъбречно увреждане вследствие на обструкция на уретрата, трябва да се приложи специфично стандартно лечение на тези усложнения.

Трябва да се има предвид първото използване на антиандроген (напр. ципротерон ацетат 300 mg дневно в продължение на три дни преди и три седмици след приложение на РЕЗЕЛИГО) в началото на терапията с LHRH аналог, тъй като е съобщено, че това предотвратява възможно повторение на първоначалното нарастване на серумния тестостерон.

Употребата на LHRH агонисти може да доведе до намаляване на костната минерална плътност. Предварителни данни при мъже показват, че употребата на бисфосфонат в комбинация с LHRH агонист може да намали загубата на костна минерална плътност. Специално внимание е необходимо при пациенти с допълнителни рискови фактори за остеопороза (напр. хронична злоупотреба с алкохол, пушене, продължителна терапия с антиконвулсанти или кортикостерониди, фамилна анамнеза за остеопороза).

Пациенти с установена депресия и пациенти с хипертония трябва да се проследяват внимателно.

Миокарден инфаркт и сърдечна недостатъчност са наблюдавани във фармакоепидемиологично проучване на LHRH агонисти, използвани при лечението на рак на простатата. Рискът изглежда се увеличава, когато се използва в комбинация с антиандрогени.

Наблюдава се намаление на глюкозната толерантност при мъже, приемащи LHRH агонисти. Това може да се прояви като диабет или загуба на гликемичен контрол при пациенти с установен захарен диабет. Следователно е необходимо да се обмисли мониториране на нивата на кръвната захар.

Лечението с гозерелин може да доведе до положителни реакции при тестовите за антидопингов контрол.

#### Педиатрична популация

Гозерелин не е показан за употреба при деца, тъй като безопасността и ефикасността при тази група пациенти не са установени.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Тъй като лечението с депривация на андрогени може да удължи QT-интервала, едновременната употреба на РЕЗЕЛИГО с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT-интервала или лекарствени продукти, които могат да индуцират Torsade de pointes като клас IA (напр. хинидин, дизопирамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид) антиаритмични лекарствени продукти, метадон, моксифлоксацин, антипсихотици и т.н. трябва да бъде внимателно оценена (вж. точка 4.4).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Гозерелин не е показан за употреба при жени.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Гозерелин няма отрицателно или има незначително въздействие върху способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**



Следните категории честоти за нежелани лекарствени реакции (НЛР) са изчислени въз основа на доклади от клинични изпитвания на гозерелин и източници след пускането на пазара. Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции включват горещи вълни, изпотяване и реакции на мястото на инжектиране.

Следната конвенция е използвана за класифициране на честотата: Много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица: Нежелани лекарствени реакции при лечение с гозерелин, представени по системно-органични класове по MedDRA

| MedDRA SOC  | Честота              | Нежелани лекарствени реакции  |
|---|----------------------|---|
| Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи) | Много редки          | Тумор на хипофизата   |
| Нарушения на имунната система   | Нечести              | Лекарствена свръхчувствителност   |
|   | Редки                | Анафилактична реакция   |
| Нарушения на ендокринната система   | Много редки          | Хипофизарна хеморагия   |
| Нарушения на метаболизма и храненето  | Чести                | Нарушена глюкозна толерантност <sup>a</sup>                             |
| Психични нарушения  | Много чести          | Намалено либидо <sup>b</sup>  |
|   | Чести                | Промени в настроението, депресия  |
|   | Много редки          | Психотично разстройство   |
| Нарушения на нервната система   | Чести                | Парестезия  |
|   |                      | Компресия на гръбначния мозък   |
| Сърдечни нарушения  | Чести                | Сърдечна недостатъчност <sup>c</sup> , инфаркт на миокарда <sup>c</sup> |
|   | С неизвестна честота | Удължаване на QT-интервала (вж. точки 4.4 и 4.5)                        |
| Съдови нарушения  | Много чести          | Горещи вълни <sup>b</sup>   |
|   | Чести                | Абнормно кръвно налягане <sup>a</sup>                                   |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан  | Много чести          | Хиперхидроза <sup>b</sup>   |
|   | Чести                | Обрив <sup>f</sup>  |
|   | С неизвестна честота | Алоpecia*   |
| Нарушения на мускулно-  | Чести                | Болка в костите <sup>d</sup>  |



|  |             |   |
|--|-------------|---|
| скелетната система, съединителната тъкан и костите | Нечести     | Артралгия   |
|  | Нечести     | Обструкция на уретрата  |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища          | Нечести     | Обструкция на уретрата  |
| Нарушения на репродуктивната система и гърдата     | Много чести | Ерекtilна дисфункция  |
|  | Чести       | Гинекомастия  |
|  | Нечести     | Чувствителност на гърдите   |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение   | Чести       | Реакция на мястото на инжектиране   |
| Изследвания  | Чести       | Намаляване на костната плътност (вж. точка 4.4), увеличаване на телесното тегло |

<sup>a</sup> Наблюдава се понижаване на глюкозната толерантност при мъже, приемащи LHRH агонисти. Това може да се прояви като диабет или загуба на гликемичен контрол при пациенти с предшестващ захарен диабет.

<sup>b</sup> Това са фармакологични ефекти, които рядко налагат преустановяване на лечението. Хиперхидроза и топли вълни могат да продължат след спиране на гозерелин.

<sup>c</sup> Те могат да се проявят като хипотония или хипертония, понякога са наблюдавани при пациенти, приемащи гозерелин. Промените обикновено са преходни, като отзвучават или при продължаване на лечението или след преустановяване на лечението с гозерелин. В редки случаи такива промени налагат лекарска намеса, включително преустановяване на лечението с гозерелин.

<sup>d</sup> Тези НЛР обикновено са леки, като често отзвучават без прекъсване на лечението.

<sup>e</sup> Първоначално, пациентите с рак на простатата могат да изпитат временно увеличаване на болката в костите, което може да се овладее симптоматично.

<sup>f</sup> Наблюдавано във фармакоепидемиологично проучване на LHRH агонисти, използвани при лечението на рак на простатата. Рискът изглежда се увеличава, когато се използва в комбинация с антиандрогени.

\* Особено загуба на окосмяване по тялото, очакван ефект на по-ниските нива на андрогени.

#### Опит след пускането на пазара

Съобщени са малък брой случаи на промени в кръвната картина, чернодробна дисфункция, белодробна емболия и интерстициална пневмония, свързани с употребата на гозерелин.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Презодиране

Има незначителен опит с презодиране при хора. В случаите, когато гозерелин е приложен преди планираното време на приложение или когато е дадена по-голяма доза гозерелин, об



първоначално планираната, не са били наблюдавани клинично значими нежелани лекарствени реакции. Тестове с животни показват, че при по-високи дози на гозерелин не се очаква друг ефект, освен желаните терапевтични ефекти върху концентрациите на половите хормони и върху репродуктивния тракт. В случай на предозиране, състоянието на предозиране трябва да се овладее симптоматично.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: аналози на гонадотропин-освобождаващ хормон АТС код: L02AE03

Гозерелин (D-Ser(But)<sub>6</sub>Azgly 10 LHRH) е синтетичен аналог на естествено срещащия се лутеинизиращ хормон-освобождаващ хормон (LHRH). В резултат на хроничното прилагане на гозерелин се инхибира хипофизната секреция на лутеинизиращия хормон, което води до спадане на серумните концентрации на тестостерона при мъжете. Първоначално гозерелин, както и другите LHRH агонисти, временно повишава серумните концентрации на тестостерона.

При мъжете, около 21 дни след първата депо инжекция, концентрациите на тестостерона спадат до стойностите след кастриране и остават ниски при лечението на всеки 12 седмици.

При лечението на пациенти с метастатичен рак на простатата, в сравнителни клинични изпитвания е доказано, че резултатите по отношение на преживяемостта при лечение с гозерелин са сходни с тези, постигнати с хирургическа кастрация.

В комбиниран анализ на 2 рандомизирани контролирани изпитвания, сравняващи бикалутамид 150 mg монотерапия срещу кастрация (предимно под формата на гозерелин), не е имало значителна разлика в общата преживяемост между пациенти, третирани с бикалутамид и тези, подложени на кастрация (коефициент на риска = 1,05 [ДИ 0,81 до 1,36]) с локално авансирал рак на простатата. От статистическа гледна точка обаче не може да се направи заключение за еквивалентност на двете лечения.

В сравнителни изпитвания е доказано, че гозерелин подобрява преживяемостта без заболяване и общата преживяемост, когато се използва като адювантна терапия към лъчетерапия при пациенти с висок риск от локализиран (T1-T2 и стойности на PSA от най-малко 10 ng/ml или резултат по Gleason най-малко 7) или локално авансирал (T3-T4) рак на простатата. Не е установена оптималната продължителност на адювантната терапия; сравнително изпитване е показало, че 3-годишно приложение на гозерелин като адювантна терапия води до значително подобрение на преживяемостта в сравнение със самостоятелното приложение на лъчетерапия. Доказано е, че приложението на гозерелин като неoadювантна терапия преди лъчетерапия подобрява преживяемостта без заболяване при пациенти с висок риск от развитие на локализиран или локално авансирал рак на простатата.

След простатектомия, при пациенти с установено екстрапростатно разпространение на тумора, приложението на гозерелин като адювантна терапия може да подобри периодите на преживяемост без заболяване, но няма значително подобрение в преживяемостта, освен ако пациентите нямат данни за засягане на лимфните възли по време на операция. Преди приложението на гозерелин като адювантна терапия пациенти, на които е проведено патологично стадирание на локално авансиралото заболяване, трябва да имат допълнителни рискови фактори като стойности на PSA най-малко 10 ng/ml или резултат по Gleason най-малко 7. Няма данни за подобрение на клиничните резултати при приложението на гозерелин като неoadювантна терапия преди прилагането на радикална простатектомия.

### 5.2 Фармакокинетични свойства



Приложението на гозерелин на всеки 12 седмици осигурява поддържането на ефективни концентрации на гозерелин, без клинично значимо натрупване. Гозерелин се свързва слабо с протеините и се елиминира от серума с време на полуживот от два до четири часа при пациенти с нормална бъбречна функция. Времето на полуживот се удължава при пациенти с нарушена бъбречна функция. Тъй като съединението се прилага във вид на 10,8 mg депо на всеки 12 седмици, тази промяна няма да доведе до натрупване. Следователно, не се налага промяна в дозировката при тези пациенти. Няма значителна промяна във фармакокинетиката при пациенти с чернодробна недостатъчност.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

След продължително многократно приложение на гозерелин е наблюдавана повишена честота на доброкачествени тумори на хипофизата при мъжките плъхове. Въпреки че тази находка е подобна на наблюдаваната преди това при този вид животни след оперативна кастрация, не е установено никакво значение за хората.

При мишки, продължителното многократно прилагане на дози, кратни на прилаганите при хората, води до хистологични промени в някои отдели на храносмилателната система. Те се проявяват с хиперплазия на клетките на островчетата в панкреаса и доброкачествено пролиферативно състояние в пилорната област на стомаха, съобщавани и като спонтанни лезии при този вид. Клиничното значение на тези находки не е изяснено.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Поли(D,L-лактид)

Поли(D,L-лактид-ко-гликолид)75:25

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

Преди първото отваряне: 4 години.

След първото отваряне: Продуктът трябва да се използва веднага след отваряне на торбичката.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява при температура над 30°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Спринцовка-апликатор с единична доза, състояща се от три основни части: тялото с държател на имплантата, мандрел и игла. Апликаторът е опакован заедно с капсула десикант в торбичка, състояща се от три ламинирани слоя (от външната страна): PETP-филм, алуминиев слой, PE-филм. Торбичките впоследствие са опаковани в картонена кутия.

РЕЗЕЛИГО се предлага в картонени кутии по 1 или 3 торбички с имплантат в предварително напълнена спринцовка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Да се използва както е указано от предписващия лекар. Да се използва само ако торбичката е неповредена. Да се използва веднага след отваряне на торбичката. Изхвърлете спринцовката в одобрения контейнер за унищожаване на остри предмети.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130,  
Dolní Měcholupy  
102 37, Prague 10  
Чешка република

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Регистрационен номер: 20150378

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 10.11.2015  
Дата на подновяване на разрешението за употреба:

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

06.01.2023

