

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM
2009-04-21

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zoladex, 3,6 mg, implant podskórny.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden implant podskórny zawiera jako substancję czynną gosereliny octan w ilości odpowiadającej 3,6 mg gosereliny (*Goserelinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Implant podskórny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak gruczołu krokowego: Zoladex jest wskazany w leczeniu raka gruczołu krokowego reagującego na leczenie hormonalne.

Leczenie raka sutka u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym, u których właściwe jest leczenie hormonalne.

Endometrioza: leczenie endometriozy, produkt Zoladex łagodzi objawy choroby, w tym ból, oraz zmniejsza wielkość i liczbę zmian endometrialnych.

Ścieńczenie endometrium: Zoladex jest wskazany do wstępnego ścieńczenia endometrium przed planowanym zabiegiem ablacji lub resekcji endometrium.

Włókniaki macicy: w połączeniu z preparatami żelaza przed zabiegiem operacyjnym prowadzi do poprawy parametrów hematologicznych.

Rozród wspomagany: Zoladex jest podawany w celu zahamowania czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Jeden implant produktu Zoladex 3,6 mg, depot, podaje się podskórnie w przednią ścianę brzucha, co 28 dni. Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, ani u pacjentów w podeszłym wieku.

Leczenie endometriozy należy prowadzić tylko przez 6 miesięcy, ponieważ obecnie nie ma danych klinicznych wskazujących na potrzebę dłuższego leczenia. Z uwagi na możliwość zmniejszenia wysycenia mineralnego kości nie zaleca się powtarzania terapii. U pacjentek z endometriozą leczonych produktem Zoladex 3,6 mg zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej (codzienna dawka estrogenu z progestagenem) zmniejsza utratę wysycenia mineralnego kości i objawy naczynioruchowe.

W przypadku ścieńczenia endometrium 2 dawki leku, tzn. jedno wstrzyknięcie 3,6 mg gosereliny co 4 tygodnie. Zabieg operacyjny należy przeprowadzić w czasie 2 tygodni od podania drugiej dawki. U pacjentek z niedokrwistością z powodu włókniaków macicy produkt Zoladex w dawce 3,6 mg można stosować w skojarzeniu z preparatami żelaza do 3 miesięcy przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.

Rozród wspomagany: produkt Zoladex w dawce 3,6 mg jest stosowany w celu zahamowania czynności przysadki, do momentu, gdy stężenie estradiolu w surowicy krwi odpowiada stężeniu występującemu we wczesnej fazie folikularnej (około 150 pmol/l). Jest ono osiągnięte po około 7 do 21 dniach.

Po zahamowaniu czynności przysadki rozpoczyna się superowulację (kontrolowana stymulacja jajników) gonadotropiną. Zahamowanie czynności przysadki występujące po zastosowaniu agonistów LHRH w postaci preparatów o długotrwałym działaniu jest bardziej stałe, co może powodować niekiedy, konieczność zastosowania większej dawki gonadotropiny w celu wywołania owulacji. W odpowiednim momencie fazy folikularnej należy przerwać podawanie gonadotropiny i w celu wywołania owulacji podać ludzką gonadotropinę łożyskową (hCG). Kolejne procedury medyczne, takie jak pozyskiwanie komórek jajowych czy techniki zapłodnienia, należy prowadzić zgodnie z doświadczeniem danej kliniki specjalistycznej.

Dzieci

Preparat Zoladex nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Zoladex nie należy stosować u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na goserelinę, którykolwiek składnik produktu lub inne analogi LHRH. Nie zaleca się stosowania produktu Zoladex u kobiet w ciąży lub karmiących piersią (patrz punkt 4.6.).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się stosowania produktu Zoladex u dzieci ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie pacjentów.

Mężczyźni

U mężczyzn, u których stwierdza się zwiększone ryzyko wystąpienia niedrożności moczowodów lub kompresji kręgow, produkt Zoladex należy stosować ze szczególną ostrożnością, a podczas pierwszego miesiąca leczenia należy stosować ścisłą kontrolę. Należy rozważyć zastosowanie antyandrogenu, np. octanu cyproteronu (w dawce 300 mg na dobę) trzy dni przed rozpoczęciem i trzy tygodnie po rozpoczęciu terapii produktem Zoladex. Stwierdzono, że takie postępowanie zapobiega wystąpieniu zwiększonego stężenia testosteronu w początkowym okresie po zastosowaniu analogów LHRH. Jeśli istnieją lub wystąpią objawy niewydolności nerek spowodowane niedrożnością moczowodów lub objawy charakterystyczne dla ucisku na rdzeń kręgowy, należy wprowadzić standardowe leczenie tych powikłań.

Kobiety

Stosowanie analogów LHRH u kobiet może powodować zmniejszenie wysycenia mineralnego kości. Ostatnie doniesienia wskazują, że średnia utrata wysycenia kości w kręgosłupie po 6-miesięcznym leczeniu wynosi 4,6%. W 6 miesięcy po zakończeniu leczenia opisywana wartość wynosi 2,6%. U pacjentek z endometriozą leczonych produktem Zoladex zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej (codzienna dawka estrogeny z progestagenem) zmniejsza utratę wysycenia mineralnego kości i objawy naczynioruchowe.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu Zoladex u pacjentek ze stwierdzonymi zaburzeniami metabolicznymi dotyczącymi układu kostnego.

Po zastosowaniu produktu Zoladex mogą wystąpić trudności podczas rozwierania szyjki macicy, gdyż goserelina może powodować zwiększenie oporu szyjki macicy.

Dotychczas nie ma danych klinicznych na temat wyników leczenia łagodnych schorzeń ginekologicznych produktem Zoladex dłużej niż 6 miesięcy.

Produkt Zoladex może być stosowany w rozrodzie wspomagany jedynie przez lekarza specjalistę mającego doświadczenie w tej dziedzinie.

Po zastosowaniu produktu Zoladex w skojarzeniu z gonadotropiną obserwowano, tak jak w przypadku stosowania innych leków z grupy agonistów LHRH, występowanie zespołu nadmiernej stymulacji owulacji (OHSS). Stwierdzono, że w niektórych przypadkach zastosowanie agonistów LHRH w postaci preparatów o długotrwałym działaniu w celu zahamowania czynności przysadki, może prowadzić do zwiększonego zapotrzebowania na gonadotropinę. Ze względu na możliwość wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji owulacji pacjentka powinna podczas stosowania produktu Zoladex pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarza, tak aby objawy świadczące o wystąpieniu tego zespołu były jak najwcześniej wykryte. Nasilenie zespołu nadmiernej stymulacji owulacji może zależeć od stosowanej dawki gonadotropiny. W przypadku wystąpienia OHSS może być konieczne zaprzestanie podawania ludzkiej gonadotropiny łojyskowej.

U pacjentek ze stwierdzonym zespołem policystycznych jajników produkt Zoladex należy stosować w rozrodzie kontrolowanym ze szczególną ostrożnością ze względu na możliwość stymulacji większej liczby komórek jajowych.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie są znane.

4.6 Ciąża i laktacja

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję prowadzone na zwierzętach wykazują, że produkt Zoladex nie ma właściwości teratogennych. Nie powinien być jednak stosowany u kobiet w ciąży ze względu na teoretyczne ryzyko poronienia lub zaburzeń w rozwoju płodu, jeśli stosowane są analogi LHRH. Kobiety w wieku rozrodczym powinny być dokładnie badane przed rozpoczęciem leczenia w celu wykluczenia ciąży. Podczas leczenia należy stosować niehormonalne środki antykoncepcyjne, w przypadku endometriozy należy je stosować do wystąpienia prawidłowych miesiączek.

Przed zastosowaniem produktu Zoladex w rozrodzie wspomaganym należy stwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży. Dane dotyczące przebiegu ciąży po leczeniu produktem Zoladex są ograniczone. Dotychczas nie stwierdzono, aby w takich przypadkach dochodziło do nieprawidłowości związanych z rozwojem komórek jajowych lub nieprawidłowości w przebiegu ciąży.

Nie zaleca się stosowania produktu Zoladex podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak danych dotyczących wpływu produktu Zoladex na sprawność psychofizyczną kierowców i operatorów maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ogólne

Obserwowano rzadkie przypadki reakcji typu nadwrażliwości, z anafilaksją włącznie.

Opisywano bóle stawowe, parestezje, wysypki skórne o łagodnym przebiegu, zwykle ustępujące samoistnie bez konieczności przerwania leczenia.

Sporadycznie u pacjentów leczonych produktem Zoladex notowano zmiany w wartościach ciśnienia tętniczego, objawiające się jako niedociśnienie lub nadciśnienie. Zmiany są na ogół przejściowe, ustępują w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu. Bardzo rzadko była konieczna interwencja medyczna i trzeba było zaprzestać podawania leku.

Bardzo rzadko, po rozpoczęciu leczenia opisywano u pacjentów krwotoki do przysadki, podobnie jak po innych lekach należących do tej grupy.

Rzadko może wystąpić reakcja w miejscu wkłucia objawiająca się niewielkim zasinieniem.

Mężczyźni

Farmakologiczne działanie u mężczyzn wyraża się napadami zaczerwienienia twarzy i zmniejszeniem potencji, rzadko jednak jest konieczne zaprzestanie podawania leku. Sporadycznie są notowane przypadki obrzęku i bolesności sutków. Początkowo pacjenci z rakiem gruczołu krokowego mogą odczuwać nasilenie bólów kostnych. Objawy te przemijają po zastosowaniu leczenia objawowego. Zanotowano pojedyncze przypadki niedrożności moczowodów i ucisku na rdzeń kręgowy.

Stosowanie analogów LHRH u mężczyzn może powodować zmniejszenie wysycenia mineralnego kości.

Kobiety

Farmakologiczne działanie u kobiet wyraża się uderzeniami gorąca i poceniem, zmniejszeniem popędu płciowego, rzadko jednak jest konieczne przerwanie leczenia. Występowały bóle głowy, zmiany nastroju z depresją włącznie, suchość pochwy i zmiany wielkości sutków. W początkowym okresie po zastosowaniu produktu Zoladex mogą wystąpić krwawienia z dróg rodnych o różnym nasileniu i czasie trwania. Zazwyczaj zmiany te występują w pierwszym miesiącu po podaniu leku. Krwawienia te są prawdopodobnie spowodowane zmniejszeniem stężenia estrogenów we krwi i mijają samoistnie.

Początkowo pacjentki z rakiem sutka mogą odczuwać przemijające nasilenie objawów związanych z chorobą podstawową, które należy leczyć objawowo. U kobiet z włókniakami może dojść do degeneracji tych zmian.

U pacjentek z rakiem piersi, u których występują przerzuty do kości, w początkowym okresie leczenia, rzadko obserwuje się zwiększenie stężenia wapnia w surowicy.

Stosowanie analogów LHRH u kobiet może powodować zmniejszenie wysycenia mineralnego kości.

Bardzo rzadko u kobiet leczonych analogami LHRH występuje menopauza, a cykl miesięczny nie powraca po zakończeniu terapii. Najprawdopodobniej w tych przypadkach wystąpienie menopauzy było zjawiskiem fizjologicznym nie związanym z zastosowaniem leku.

Po zastosowaniu produktu Zoladex i gonadotropiny w rozrodzie wspomaganym może wystąpić zespół nadmiernej stymulacji owulacji (OHSS), tak jak podczas stosowania innych agonistów LHRH. W przypadku stosowania agonistów LHRH w postaci implantu podskórnego do uzyskania zahamowania czynności przysadki może być konieczne podanie większej dawki gonadotropiny w celu uzyskania pożądanego działania. Ze względu na możliwość wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji owulacji pacjentka powinna podczas prowadzenia leczenia pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarza, tak aby objawy świadczące o wystąpieniu tego zespołu były jak najwcześniej wykryte. Nasilenie zespołu nadmiernej stymulacji owulacji może zależeć od stosowanej dawki gonadotropiny. W przypadku wystąpienia OHSS może być konieczne zaprzestanie podawania ludzkiej gonadotropiny łożyskowej.

Po leczeniu agonistami LHRH obserwowano występowanie torbieli pęcherzyka Graafa i torbieli jajnika. Torbiele były najczęściej bezobjawowe, miały różną wielkość. Większość z nich ulegała samoistnej resorpcji.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Jeśli kolejna dawka produktu Zoladex była podana za wcześnie lub była podana większa dawka leku niż zalecana, nie obserwowano klinicznie istotnych działań niepożądanych. Brak danych związanych z przedawkowaniem leku u ludzi. Próby wykonywane na zwierzętach wskazują, że nie ma innych działań oprócz zamierzonych terapeutycznych, wpływających na stężenie hormonów płciowych i na układ rozrodczy. Będą się one bardziej nasilone

podczas stosowania większych dawek produktu Zoladex.
Jeśli nastąpi przedawkowanie, należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej, kod ATC: L02A E03

Produkt Zoladex [D-Ser(Bu)⁶ Azgly¹⁰-LHRH] jest syntetycznym analogiem naturalnie występującego hormonu – gonadoliberyny (LHRH – luteinizing hormone releasing hormone). W wyniku długotrwałego podawania goserelina hamuje wydzielanie przez przysadkę hormonu luteinizującego (LH), co prowadzi do zmniejszenia stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn i estradiolu u kobiet. Działanie to przemija po zakończeniu leczenia. Początkowo produkt Zoladex, podobnie jak inni agoniści LHRH, może powodować przemijające zwiększenie stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn i estradiolu u kobiet.

U mężczyzn mniej więcej po 21 dniach od pierwszego wstrzyknięcia implantu podskórnego stężenie testosteronu w surowicy zmniejsza się do wartości stężeń charakterystycznych dla stanu po kastracji. Podawanie kolejnej dawki co 28 dni podtrzymuje tę supresję. Prowadzi to do regresji guza gruczołu krokowego i objawowej poprawy u większości pacjentów.

U kobiet stężenie estradiolu w surowicy zmniejsza się po 21 dniach od pierwszego wstrzyknięcia, supresja może być podtrzymywana dzięki podawaniu kolejnej dawki co 28 dni, a stężenie estradiolu jest porównywalne ze stężeniem obserwowanym u kobiet w okresie menopauzy. Ta supresja powoduje wywołanie reakcji na leczenie w przypadku zależnych od hormonów raków sutka, endometriozy i włókniaków macicy. U większości pacjentek dochodzi do ścięnięcia endometrium, czego wyrazem jest zatrzymanie miesiączkowania.

Podczas leczenia lekami z grupy analogów LHRH u pacjentek może wystąpić menopauza. Rzadko, u niektórych pacjentek po zaprzestaniu leczenia nie powracała miesiączka.

U kobiet z włókniakami macicy i stwierdzoną niedokrwistością produkt Zoladex podawany równocześnie z preparatami żelaza powoduje zatrzymanie miesiączkowania, zwiększenie stężenia hemoglobiny oraz innych parametrów hematologicznych. Leczenie skojarzone oboma preparatami prowadzi do zwiększenia stężenia hemoglobiny o 1 g/l, większego niż w przypadku podawania tylko preparatów żelaza.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dostępność biologiczna produktu Zoladex jest prawie całkowita. Podawanie implantu co 28 dni zapewnia utrzymanie stężenia terapeutycznego bez kumulacji leku w tkankach.

Goserelina jest słabo wiązana przez białka osocza i jej okres półtrwania w fazie eliminacji z surowicy wynosi od 2 do 4 godzin u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

U chorych z niewydolnością nerek okres półtrwania wydłuża się. W przypadku podawania leku raz w miesiącu różnica ta ma niewielkie znaczenie, dlatego nie jest konieczna zmiana dawki u chorych z zaburzeniami czynności nerek. Brak jest znaczących zmian w farmakokinetyce u pacjentów z niewydolnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Jako następstwo długotrwałego, powtarzanego stosowania produktu Zoladex stwierdzono zwiększoną częstość występowania łagodnych guzów przysadki u szczurów (samców), podobnie jak po kastracji chirurgicznej. Nie określono znaczenia tego zjawiska dla ludzi.

U myszy długotrwałe podawanie dawek wielokrotnie większych niż dawki stosowane u ludzi może powodować histologiczne zmiany w postaci przerostu komórek trzustki i łagodną proliferację w obrębie

odźwiernika żołądka, donoszono także o występowaniu innych łagodnych zmian u tych zwierząt. Kliniczne znaczenie tych doniesień nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kopolimer laktydo-glikolidowy.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 25° C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Zoladex jest jałową substancją w postaci implantu do podawania podskórnego o długim czasie działania (depot), o zabarwieniu białokremowym i cylindrycznym kształcie. Jałowa, gotowa ampulkostrzykawka jednorazowego użycia, z osłoną automatycznie nasuwającą się na igłę po wykonaniu wstrzyknięcia (*ang. Safe system*), w folii aluminiowej w tekturowym pudełku. Opakowanie foliowe zawiera mały pojemnik z substancją pochłaniającą wilgoć. Po otwarciu opakowania należy go wyrzucić.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Produkt Zoladex należy podawać zgodnie z opisem na opakowaniu pośrednim. Nie stosować, jeżeli opakowanie foliowe jest uszkodzone. Lek należy podać natychmiast po otwarciu opakowania foliowego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca UK Ltd
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire SK10 2NA
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/0823

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

23-02-1994 r., 31-03-1999 r., 24-04-2004 r., 06-09-2006 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2009 -05- 22

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15