

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Zoladex[®] LA; 10,8 mg; implant u napunjenom injekcionom špricu

INN: goserelin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan implant u napunjenom injekcionom špricu sadrži 10,8 mg goserelina u obliku goserelin-acetata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Implant u napunjenom injekcionom špricu

Cilindrični komadići, bele do krem bele boje od čvrstog polimernog materijala, bez ili praktično bez vidljivih onečišćenja.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Zoladex LA 10,8 mg je indikovano za (videti takođe odeljak 5.1):

- terapiju metastatskog karcinoma prostate, gde je Zoladex pokazao uporedivu korist u preživljavanju u odnosu na hiruršku kastraciju (videti odeljak 5.1);
- terapiju lokalno uznapređovalog karcinoma prostate, kao alternativa hirurškoj kastraciji, gde je Zoladex pokazao uporedivu korist u preživljavanju u odnosu na terapiju antiandrogenima (videti odeljak 5.1);
- adjuvantnu terapiju uz radioterapiju kod pacijenata sa visokorizičnim lokalizovanim ili lokalno uznapređovalim karcinomom prostate, gde je Zoladex pokazao produžen period preživljavanja bez bolesti (engl. *Disease-free survival* -DFS) i ukupnog preživljavanja (engl. *Overall survival*-OS) (videti odeljak 5.1);
- neoadjuvantnu terapiju pre započinjanja radioterapije kod pacijenata sa visokorizičnim lokalizovanim ili lokalno uznapređovalim karcinomom prostate, gde je Zoladex pokazao produžen period preživljavanja bez bolesti (engl. *Disease-free survival*-DFS, videti odeljak 5.1);
- adjuvantnu terapiju radikalnoj prostatektomiji kod pacijenata sa lokalno uznapređovalim karcinomom prostate sa visokim rizikom od progresije bolesti, gde je Zoladex pokazao produžen period preživljavanja bez bolesti (engl. *Disease-free survival*-DFS, videti odeljak 5.1);

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli muškarci (uključujući i starije pacijente): na svakih 12 nedelja jedan implant leka Zoladex LA 10,8 mg primenjuje se supkutano, u prednji trbušni zid.

Oštećenje funkcije bubrega: nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

Oštećenje funkcije jetre: nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

Pedijatrijska populacija

Lek Zoladex LA nije namenjen za primenu kod dece.

Način primene

Za pravilnu primenu leka Zoladex LA, implant u napunjenom injekcionom špricu, 10,8 mg, videti uputstvo za primenu koje je priloženo u pakovanju.

Pre primene leka obavezno pročitajte uputstvo za primenu koje je priloženo u pakovanju.

Preporučuje se oprez prilikom primene leka Zoladex LA u prednji trbušni zid zbog blizine donje epigastrične arterije i njenih grana.

Posebnu pažnju treba posvetiti pacijenata sa niskim BMI ili koji uzimaju antikoagulantnu terapiju (videti odeljak 4.4).

Treba voditi računa da se injekcija primeni supkutano, koristeći tehniku opisanu u uputstvu za primenu. Ne treba prodirati u krvni sud, mišić ili trbušnu maramicu.

U slučaju potrebe za hirurškim uklanjanjem Zoladex LA implanta, on se može lokalizovati ultrazvukom.

Za posebne mere opreza pri odlaganju i rukovanju videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na goserelin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Zoladex LA 10,8 mg nije indikovano za upotrebu kod žena, budući da nedostaju sigurni podaci o efektu na koncentracije estradiola u serumu, već im, ako je indikovana terapija goserelinom, treba primeniti lek Zoladex 3,6 mg.

Nema podataka o uklanjanju ili rastvaranju implanta.

Postoji povećani rizik od pojave depresije (koja može biti ozbiljna) kod pacijenata koji su na terapiji agonistima GnRH, kao što je goserelin. Shodno tome, pacijenti treba da budu obavješteni i lečeni na odgovarajući način ukoliko dođe do pojave simptoma.

Upotreba Zoladex[®] LA 10,8 mg kod pacijenata sa značajnim rizikom za razvoj opstrukcije uretera ili kompresije kičmene moždine mora se prethodno pažljivo razmotriti, a ove pacijente treba pratiti u toku prvog meseca terapije. U slučaju razvoja kompresije kičmene moždine, ili bubrežne insuficijencije zbog opstrukcije mokraćnih puteva, treba primeniti specifičnu standardnu terapiju.

Terapija kojom se smanjuje koncentracija androgena može dovesti do produženja QT intervala.

Kod pacijenata koji su već imali faktore rizika za produženje QT intervala kao i kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove koji mogu produžiti QT interval (videti odeljak 4.5) pre primene leka Zoladex LA lekar treba da proceni odnos koristi i rizika, uključujući i mogućnost nastanka *Torsade de pointes*.

Prijavljene su povrede na mestu primene leka Zoladex LA, uključujući bol, hematome, krvarenja i povrede krvnih sudova. Kod ovih pacijenata treba pratiti znake ili simptome trbušnog krvarenja. U veoma retkim slučajevima, greške prilikom primene dovele su do povrede krvnih sudova i hemoragičnog šoka koji su zahtevali transfuziju krvi i hirurške intervencije. Posebno treba voditi računa prilikom davanja leka Zoladex LA pacijentima sa niskim BMI i/ ili onima koji primaju antikoagulantnu terapiju (videti odeljak 4.2).

Takođe, treba u obzir uzeti mogućnost da se pre uvođenja LHRH analoga inicijalno primeni neki antiandrogen (npr. ciproteron-acetat 300 mg dnevno, 3 dana pre i 3 nedelje posle leka Zoladex), što može preduprediti posledice inicijalnog porasta testosterona u krvi.

Upotreba LHRH agonista može prouzrokovati smanjenje gustine koštane mase. Kod muškaraca, preliminarni podaci ukazuju da upotreba bifosfonata u kombinaciji sa LHRH agonistima može smanjiti gubitak mineralne gustine kostiju. Neophodan je poseban oprez kod pacijenata sa dodatnim faktorima rizika za osteoporozu (npr. hronični alkoholičari, pušači, dugotrajna terapija antikonvulzivima ili kortikosteroidima, porodična istorija osteoporoze).

Potrebno je pažljivo pratiti pacijente sa postojećom depresijom i pacijente sa hipertenzijom.

Infarkt miokarda i srčana insuficijencija primećeni su u farmakoepidemiološkim studijama primene LHRH agonista u terapiji karcinoma prostate. Ima naznaka da dolazi do povećanja rizika kada se koriste u kombinaciji sa antiandrogenima.

Zapažen je redukcionni efekat analoga LHRH na toleranciju glukoze, što se može manifestovati simptomima dijabetesa ili gubitkom glikemijske kontrole kod pacijenata kojima je ranije dijagnostikovao dijabetes. Stoga, preporučuje se praćenje koncentracije glukoze u krvi pacijenta.

Terapija lekom Zoladex LA 10,8 može dovesti do pozitivnog rezultata anti-doping testa.

Pedijatrijska populacija:

Terapija lekom Zoladex LA nije indicovana kod dece pošto bezbednost i efikasnost leka nije utvrđena u ovoj terapijskoj grupi.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kako terapija kojom se smanjuje koncentracija androgena može dovesti do produženja QT intervala treba pažljivo proceniti istovremenu terapiju lekom Zoladex LA sa lekovima koji produžavaju QT interval ili mogu da izazovu *Torsade de pointes* kao što su antiaritmici klase IA (npr. hinidin, diizopiramid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici i td. (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Zoladex LA nije indicovan za primenu kod žena.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Zoladex LA nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sledeće kategorije učestalosti neželjenih reakcija su određene na osnovu izveštaja iz kliničkih ispitivanja sa lekom Zoladex i postmarketinških izvora. Najčešće primećene neželjene reakcije uključuju nalete vrućine, preznojavanje i reakcije na mestu primene leka.

Učestalost neželjenih dejstava je definisana na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela: Zoladex LA 10,8 – neželjene reakcije klasifikovane prema MedDRA klasama sistema organa.

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Veoma retko	Tumor hipofize
Poremećaji imunskog sistema	Povremeno	Reakcije preosetljivosti
	Retko	Anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	Veoma retko	Hipofizna hemoragija
Poremećaji metabolizma i ishrane	Često	Smanjena tolerancija na glukozu ^a
Psihijatrijski poremećaji	Veoma često	Smanjen libido ^b
	Često	Promene raspoloženja, depresija
	Veoma retko	Psihotični poremećaji
Poremećaji nervnog sistema	Često	Parestezija
		Kompresija kičmene moždine
Kardiološki poremećaji	Često	Srčana insuficijencija ^f , infarkt miokarda ^f
	Nepoznato	Produženje QT intervala (videti odeljke 4.4 i 4.5)
Vaskularni poremećaji	Veoma često	Naleti vrućine ^b
	Često	Abnormalnosti krvnog pritiska ^c
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	Hiperhidroza ^b
	Često	Osip ^d
	Nepoznato	Alopecija ^g
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Često	Bol u kostima ^e
	Povremeno	Artralgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Povremeno	Opstrukcija urinarnih puteva
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Veoma često	Eretilna disfunkcija
	Često	Ginekomastija
	Povremeno	Osetljivost dojki
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Reakcija na mestu injiciranja
Ispitivanja	Često	Smanjenje gustine koštane mase (videti odeljak 4.4), povećanje telesne mase

^a Smanjenje tolerancije na glukozu je primećeno kod muškaraca koji uzimaju LHRH agoniste. Ovo se može ispoljiti kao dijabetes ili gubitak kontrole glikemije kod pacijenata sa postojećim dijabetes melitusom.

^b Ovo su farmakološki efekti koji retko zahtevaju prekid terapije. Hiperhidroza i naleti vrućine se mogu nastaviti i nakon prekida terapije lekom Zoladex LA.

^c Ovo se može ispoljiti kao hipotenzija ili hipertenzija, koja je povremeno primećena kod pacijenata koji primaju lek Zoladex LA. Ove promene su obično prolazne, i rešavaju se obično tokom terapije ili nakon

prestanka terapije lekom Zoladex LA. Retko, ovakve promene su takve da zahtevaju medicinsku intervenciju, uključujući prekid terapije lekom Zoladex LA.

^d Ovo je obično blago, često se povlači bez prekida terapije.

^e U početku, pacijenti sa karcinomom prostate mogu osetiti privremeno povećanje bolova u kostima, koji se leče simptomatski.

^f Primećeno u farmakoepidemiološkoj studiji sa LHRH agonistima koji su korišćeni u terapiji karcinoma prostate. Rizik se povećava kada se koristi u kombinaciji sa anti-androgenima.

^g Posebno gubitak maljavosti na telu, što je očekivani efekat smanjenja koncentracije androgena.

Postmarketinško iskustvo

Primećen je mali broj slučajeva promena u krvnoj slici, poremećaj funkcije jetre, plućne embolije i intersticijalne bolesti pluća koji su povezani sa primenom leka Zoladex LA 10,8.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema mnogo iskustva sa predoziranjem kod ljudi. Kod pojedinih pacijenata koji su dobili veće doze, ili im je lek primenjen pre redovnog termina ponavljanja doze, nisu opisani klinički relevantni poremećaji. Eksperimentalni podaci na životinjama ne ukazuju na mogućnost nastanka drugih efekata osim onih terapijskih vezanih za koncentraciju polnih hormona i funkciju reproduktivnog sistema pri primeni većih doza leka Zoladex LA 10,8. Iz navedenih razloga, eventualno predoziranje treba lečiti simptomatski.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Analizi hormona koji oslobadaju gonadotropin.

ATC šifra: L02AE03

Zoladex (D-Ser (Bu¹)⁶Azgly¹⁰ LHRH) je sintetski analog LHRH (gonadorelina). Dugotrajna primena leka Zoladex LA dovodi do inhibicije sekrecije LH iz hipofize, što dovodi do sniženja serumske koncentracije testosterona kod muškaraca. Inicijalno Zoladex LA 10,8 mg, kao i drugi agonisti LHRH, može kratkotrajno da povisi serumske koncentracije testosterona.

Kod muškaraca, približno 21 dan nakon prve depo doze, koncentracija testosterona pada do kastracijskog nivoa i ostaje suprimirana kod kontinuirane primene svakih 12 nedelja.

U lečenju pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate, lek Zoladex LA je u komparativnim kliničkim ispitivanjima pokazao približne rezultate u preživljavanju u odnosu na hirurški kastrirane pacijente.

U kombinovanoj analizi 2 randomizovana kontrolisana klinička ispitivanja, gde je poreden bikalutamid 150 mg, kao monoterapija u odnosu na kastraciju (uglavnom u obliku leka Zoladex), nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljavanju (OS) između ispitanika koji su primali bikalutamid i kastriranih ispitanika (HR (*Hazard ratio*) =1,05 [CI 0,81 - 1,36]) sa lokalno uznapredovalim karcinomom prostate. Ipak, o ekvivalentnosti dva režima lečenja, ne može se doneti zaključak statističkim putem.

U komparativnim ispitivanjima, Zoladex produžava period preživljavanja bez bolesti (DFS) i ukupno preživljavanje (OS) kada se primenjuje kao adjuvantna terapija uz radioterapiju kod ispitanika sa visokim rizikom od progrediranja bolesti i to sa lokalizovanim karcinomom prostate (T1-T2 i PSA najmanje 10 nanograma/mL ili sa Gleason-ovim skorom od najmanje 7) ili sa lokalno uznapredovalim karcinomom prostate (T3-T4). Optimalna dužina adjuvantne terapije nije određena. Na osnovu komparativnog ispitivanja, trogodišnja primena leka Zoladex dovodi do značajnog produženja preživljavanja u poređenju samo sa primenom radioterapije. U neoadjuvantnom pristupu, pre primene radioterapije, lek Zoladex produžava preživljavanja bez bolesti (DFS) kod pacijenata sa visokim rizikom od progrediranja bolesti kod lokalizovanog ili lokalno uznapredovalog karcinoma prostate.

Posle prostatektomije, kod ispitanika sa propagacijom tumora izvan prostate, lek Zoladex kao adjuvantna terapija, dovodi do produženja perioda preživljavanja bez bolesti (DFS), ali nema značajnog produženja preživljavanja izuzev ukoliko je kod ispitanika potvrđena zahvaćenost nodusa u vreme hirurške intervencije. Kod ispitanika sa patološki verifikovanim lokalno uznapredovalim karcinomom, trebalo bi da budu registrovani dodatni faktori rizika, kao što je PSA od najmanje 10 nanograma/mL ili Gleason-ov skor od najmanje 7, pre razmatranja o uvođenju leka Zoladex kao adjuvantne terapije. Nema dokaza o poboljšanju kliničkih ishoda kod primene leka Zoladex u neoadjuvantnom pristupu pre radikalne prostatektomije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Primena leka Zoladex LA 10,8 svake 12-te nedelje omogućava da se lek u cirkulaciji održava na terapijskom nivou, bez akumulacije u tkivima. Zoladex LA 10,8 se slabo vezuje za proteine plazme, dok mu je poluvreme eliminacije kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega 2-4 sata. Poluvreme eliminacije produžava se kod osoba sa renalnom insuficijencijom. Ovo, međutim, nema značaja kada se lek u dozi od 10,8 mg aplikuje na svakih 12 nedelja. Stoga, kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega nije neophodno vršiti korigovanje doze. Insuficijencija jetre, takođe, nema efekta na farmakokinetiku leka.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Veća učestalost benignih tumora hipofize zapažena je kod mužjaka pacova koji su dobijali ponovljene doze leka Zoladex tokom dužeg vremenskog perioda. Značaj ovakve pojave za ljude, koja je uočena kod istog specijesa i nakon hirurške kastracije, nije moguće sa sigurnošću odrediti.

Hronična primena goserelina u dozama koje su višestruko veće od humanih doza, kod miševa je izazivala histološke promene u pojedinim regijama digestivnog trakta. U prvom redu reč je o hiperplaziji sekretornih ćelija pankreasa i benignoj hiperplaziji pilorične regije želuca, takođe prijavljene kao promene kod miševa koje se javljaju i spontano. Kliničke implikacije ovakvog nalaza teško je proceniti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktid/glikolid 95/5 kopolimer (smeša molekula visoke i niske molekulske mase u odnosu 3:1).

6.2. Inkompatibilnost

Nema poznatih inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati u originalnom pakovanju, na temperaturi do 25° C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Implant u napunjenom injekcionom špricu (jedno-dozni SafeSystem™ špric) koji se nalazi u zaštitnoj kesici. Špric za aplikaciju je izliven od dva plastična materijala, polistirena i polietilena visoke gustine. Igla i klip šprica su od nerđajućeg čelika, a na klipu šprica se nalazi štitnik koji blokira istiskivanje dok se ne ukloni.

Injekcioni špric sa desikantom (kapsula silika gela) se nalazi u kesici od PET/A1/PE folije koja je zavarena sa svih strana.

Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi kesica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek treba upotrebiti samo ukoliko nije oštećena kesica.

Lek treba upotrebiti odmah nakon otvaranja kesice.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti , u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ASTRAZENECA UK LIMITED BEOGRAD
Bulevar Vojvode Mišića 15 A, Beograd - Savski venac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01867-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 20.08.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 05.03.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2019.