

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Zoladex[®], 3,6 mg, implant u napunjenom injekcionom špricu

INN: goserelin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan implant sadrži 3,6 mg goserelina (u obliku goserelin-acetata).

Za spisak svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Implant u napunjenom injekcionom špricu.

Beli do skoro beli cilindrični komadići krutog polimernog materijala.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

(I) Karcinom prostate u sledećim slučajevima (videti i odeljak 5.1):

- U terapiji metastatskog karcinoma prostate, gde je Zoladex pokazao uporedivu korist u preživljavanju u odnosu na hiruršku kastraciju (videti odeljak 5.1)
- U terapiji lokalno uznapređovalog karcinoma prostate, kao alternativa hirurškoj kastraciji, gde je Zoladex pokazao uporedivu korist u preživljavanju u odnosu na antiandrogene (videti odeljak 5.1)
- Kao adjuvantna terapija uz radioterapiju kod pacijenata sa visokorizičnim lokalizovanim ili lokalno uznapređovalim karcinomom prostate, gde je Zoladex pokazao poboljšanje u produžavanju preživljavanja bez bolesti i ukupnog preživljavanja (videti odeljak 5.1)
- Kao neoadjuvantna terapija pre započinjanja radioterapije kod pacijenata sa visokorizičnim lokalizovanim ili lokalno uznapređovalim karcinomom prostate, gde je Zoladex pokazao poboljšanje u produžavanju preživljavanja bez bolesti (videti odeljak 5.1)
- Kao adjuvantna terapija radikalnoj prostatektomiji kod pacijenata sa lokalno uznapređovalim karcinomom prostate sa visokim rizikom od progresije bolesti, gde je Zoladex pokazao poboljšanje u produžavanju preživljavanja bez bolesti (videti odeljak 5.1)

(II) Uznapređovali karcinom dojke žena u premenopauzi i perimenopauzi primeren za hormonsko lečenje.

(III) Zoladex, 3,6 mg je indikovao kao alternativa hemioterapiji, u okviru standardnog lečenja kod žena u premenopauzi i perimenopauzi, sa estrogen-receptor (ER) pozitivnim ranim karcinomom dojke.

(IV) Endometrijoza: U terapiji endometrijoze, Zoladex ublažava simptome, uključujući bol, i smanjuje veličinu i broj endometrijumskih lezija

(V) Stanjivanje endometrijuma: Zoladex se primenjuje za stanjivanje endometrijuma pre endometrijalne ablacije ili resekcije.

(VI) Fibroidi uterusa: Uz suplementaciju gvožđa za poboljšanje krvne slike kod pacijenata sa fibroidima uterusa i pratećom anemijom, pre hirurške intervencije

(VII) Asistirana reprodukcija: nishodna regulacija sekretorne funkcije hipofize u pripremi za superovulaciju.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli:

Svakih 28 dana jedan implant leka Zoladex 3,6 mg primenjuje se supkutano, u prednji trbušni zid. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom ili funkcijom jetre ili kod starijih pacijenata.

Lečenje endometrioze ne treba da traje duže od 6 meseci budući da, za sada, ne postoje klinički podaci za duže trajanje lečenja. Terapiju ne treba ponavljati zbog mogućnosti smanjenja mineralne gustine kostiju. Pri terapiji endometrioze lekom Zoladex 3,6 mg, pokazano je da dodatak hormonske supstitucione terapije (dnevna terapija lekovima koji sadrže estrogene i progesterone), može smanjiti gubitak gustine kostiju i vazomotorne simptome.

Za stanjivanje endometrijuma terapija traje četiri ili osam nedelja. Druga doza je potrebna kod žena sa većim uterusom ili da bi se hirurški zahvat odložio za kraće vreme, što omogućava fleksibilnost u planiranju vremena intervencije.

Kod žena sa anemijom kao rezultat fibroida uterusa, Zoladex, 3,6 mg i suplement gvožđa se primenjuju do 3 meseca pre hirurške intervencije.

Asistirana reprodukcija: Zoladex 3,6 mg se primenjuje u cilju postizanja nishodne regulacije funkcije hipofize kada nivo estradiola u krvi dostiže približno vrednost koja odgovara ranoj folikularnoj fazi (oko 150 pikomola/L). Ovo se obično postiže između 7. i 21. dana nakon primene leka.

Kada se postigne nishodna regulacija, prelazi se na primenu gonadotropina radi superovulacije (kontrolisane stimulacije ovarijuma). Nishodna regulacija postignuta primenom depo agonista je konzistentnija što ukazuje na to da je u pojedinim slučajevima, potrebno dati veće doze gonadotropina. U odgovarajućoj fazi folikularnog razvoja, prestaje se sa primenom gonadotropina i prelazi na primenu humanog horionskog gonadotropina (hCG) kako bi se izazvala ovulacije. Praćenje postupka, dobijanje jajne ćelije i tehnike oplodnje se izvode u skladu sa regularnom procedurom u svakoj pojedinačnoj klinici.

Pedijatrijska populacija:

Zoladex, 3,6 mg, implant u napunjenom injekcionom špricu nije indikovano za primenu kod dece.

Način primene:

Za pravilnu primenu leka Zoladex, implant u napunjenom injekcionom špricu, 3,6 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 u prednji trbušni zid zbog blizine donje epigastrične arterije i njenih grana.

Posebnu pažnju treba posvetiti pacijentima sa niskim BMI ili onima 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 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 bilo koju od pomoćnih supstanci u leku, navedenih u odeljku 6.1. Trudnoća i dojenje (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

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 obavešteni i lečeni na odgovarajući način ukoliko dođe do pojave simptoma.

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

Kod pacijenata koji su već imali produženje QT intervala ili kod kojih postoje faktori 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 lekar treba da proceni odnos koristi i rizika, uključujući i mogućnost nastanka *Torsade de pointes*.

Prijavljene su povrede na mestu primene leka Zoladex, 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 pacijentima sa malim BMI i/ili onima koji primaju kompletnu antikoagulantnu terapiju (videti odeljak 4.2).

Muškarci

Upotreba leka Zoladex, 3,6 mg kod pacijenata sa značajnim rizikom za razvoj opstrukcije uretera ili kompresije kičmene moždine mora se prethodno pažljivo razmotriti, a ove pacijente treba nadgledati u toku prvog meseca lečenja. U slučaju razvoja kompresije kičmene moždine, ili bubrežne insuficijencije zbog opstrukcije mokraćnih puteva, treba primeniti specifično standardno lečenje.

Takođe, treba razmisliti o tome da se na početku lečenja analogima LHRH-a inicijalno primeni neki antiandrogen (npr. ciproteron-acetat 300 mg dnevno tokom 3 dana pre i 3 sedmice posle uvođenja goserelina), što može predupređiti posledice inicijalnog porasta testosterona u krvi.

Upotreba LHRH agonista može prouzrokovati smanjenje gustine koštane mase. Kod muškaraca, preliminarni podaci ukazuju da bi upotreba bisfosfonata u kombinaciji sa LHRH agonistima mogla da smanji 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, kao i pacijente sa hipertenzijom.

Primećeno je smanjenje tolerancije na glukozu kod muškaraca koji primaju LHRH agoniste. Ovo se može ispoljiti kao dijabetes ili gubitak kontrole glikemije kod pacijenata sa već postojećim dijabetes melitusom. Zato je potrebno razmotriti kontrolu koncentracije glukoze u krvi.

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.

Žene

Karcinom dojke

Smanjenje mineralne gustine kostiju:

Upotreba LHRH agonista kod žena može prouzrokovati smanjenje mineralne gustine kostiju. Ustanovljeno je da je nakon 2 godine terapije ranog karcinoma dojke, prosečni gubitak mineralne gustine kostiju u vratu

femura iznosio 6,2%, a 11,5% u lumbalnom delu kičmenog stuba. Tokom jednogodišnjeg praćenja nakon prestanka primene leka, pokazano je da je ovaj gubitak bio delimično reverzibilan, i da je došlo do njegovog oporavka za 3,4% u vratu femura i 6,4% u lumbalnom delu kičmenog stuba, u odnosu na bazalne vrednosti, premda je ovaj podatak baziran na veoma limitiranim podacima. Trenutno dostupni podaci ukazuju da se kod većine žena mineralna gustina kostiju vraća u normalno stanje nakon prestanka terapije.

Preliminarni podaci ukazuju da upotreba leka Zoladex u kombinaciji sa tamoksifenom kod pacijenata sa karcinomom dojke može smanjiti gubitak mineralne gustine kostiju.

Benigne indikacije

Gubitak gustine koštane mase:

Upotreba agonista LHRH će verovatno izazvati smanjenje mineralne gustine kostiju za u proseku 1% mesečno tokom šest meseci terapije. Svakih 10% smanjenja mineralne gustine kostiju je povezano sa otprilike dva do tri puta povećanim rizikom od preloma. Trenutno dostupni podaci ukazuju da se kod većine žena mineralna gustina kostiju vrati u normalno stanje nakon prestanka terapije.

Kod pacijentkinja koje su dobijale Zoladex, 3,6 mg zbog endometrioze, istovremena hormonska suplementacija smanjiivala je gubitak koštane mase i vazomotorne simptome.

Nisu dostupni specifični podaci za pacijente sa postojećom osteoporozom ili sa faktorima rizika za osteoporozu (npr. hronični alkoholičari, pušači, dugotrajna terapija lekovima koji smanjuju gustinu koštane mase, npr. antikonvulzivi ili kortikosteroidi, porodična istorija osteoporoze, malnutricija, npr. anoreksija nervoza). Budući da će smanjenje mineralne gustine kostiju verovatno biti štetno kod ovih pacijenata, treba razmotriti terapiju lekom Zoladex na individualnoj osnovi i treba je započeti samo ako se, na osnovu pažljive procene, ustanovi da je korist od terapije veća od rizika. Treba razmotriti uvođenje dodatnih mera u cilju sprečavanja gubitka mineralne gustine kostiju.

Krvarenje kao posledica smanjene koncentracije estrogena (*withdrawal bleeding*):

Tokom rane terapije lekom Zoladex kod nekih žena može doći do vaginalnog krvarenja različitog trajanja i intenziteta. Ako se javi vaginalno krvarenje, obično je to tokom prvog meseca nakon započinjanja terapije. Ovakva krvarenja verovatno predstavljaju posledicu smanjene koncentracije estrogena (*withdrawal bleeding*) i očekuje se da spontano prestanu. Ako se krvarenje nastavi, treba ispitati razlog.

Nema kliničkih iskustava sa primenom leka Zoladex u terapiji benignih ginekoloških stanja, koja je duža od 6 meseci.

Zoladex, 3,6 mg može povećati rezistenciju cerviksa, pa treba biti obazriv prilikom dilatiranja cerviksa.

Zoladex, 3,6 mg se u sklopu asistirane reprodukcije može primenjivati samo pod nadzorom lekara specijaliste, sa iskustvom u ovoj oblasti.

Kao i pri primeni drugih LHRH agonista, istovremena primena goserelina i gonadotropina tokom priprema za asistiranu reprodukciju može dovesti do pojave sindroma hiperstimulacije ovarijuma (OHSS). Tok ovarijalne stimulacije mora se neprekidno i pažljivo kontrolisati, kako bi se prepoznale pacijentkinje sa većim rizikom za javljanje znakova ovarijalne hiperstimulacije. U tom slučaju, treba ukinuti horionski gonadotropin humanog porekla (hCG), ukoliko je to moguće.

Savetuje se oprez prilikom primene leka Zoladex, 3,6 mg u cilju lečenja neplodnosti kod pacijentkinja sa policističnim ovarijumima, jer može doći do povećane mobilizacije folikula.

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste nehormonske kontraceptivne metode tokom terapije lekom Zoladex i sve do ponovnog vraćanja menstruacije nakon prestanka terapije lekom Zoladex.

Pacijente sa depresijom i hipertenzijom treba pažljivo pratiti.

Terapija lekom Zoladex može dovesti do pozitivnog nalaza anti-doping testiranja.

Pedijatrijska populacija:

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Zoladex, 3,6 mg ne treba primenjivati u trudnoći jer, teorijski, postoji rizik od spontanih pobačaja i fetalnih malformacija. Pre uvođenja leka Zoladex, 3,6 mg u terapiju, kod žena u reproduktivnom periodu treba pažljivo isključiti graviditet. Potrebno je primenjivati nehormonske metode kontracepcije tokom čitavog perioda lečenja, sve do ponovnog uspostavljanja menstrualnog ciklusa (videti takođe i upozorenje koje se tiče vremena do ponovnog uspostavljanja menstruacije u odeljku 4.4).

Trudnoća se mora isključiti i pre davanja leka Zoladex u cilju lečenja neplodnosti. U ovom indikacionom području dosadašnji podaci ne daju osnov da se njegova upotreba dovede u vezu sa eventualnim abnormalnostima u razvoju ovocita, u toku trudnoće ili njenom konačnom ishodu.

Dojenje

Ne preporučuje se primena goserelina tokom dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Zoladex 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, prenojavanje 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, 3,6mg – neželjene reakcije klasifikovane prema MedDRA klasama sistema organa.

Sistem organa	Učestalost	Muškarci	Žene
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Veoma retko	Tumor hipofize	Tumor hipofize
	Nepoznato	/	Atrofija fibroida uterusa
Poremećaji imunskog sistema	Povremeno	Reakcije preosetljivosti	Reakcije preosetljivosti
	Retko	Anafilaktička reakcija	Anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	Veoma retko	Hipofizna hemoragija	Hipofizna hemoragija

Poremećaji metabolizma i ishrane	Često	Smanjena tolerancija na glukozu ^a	/
	Povremeno	/	Hiperkalcemija
Psihijatrijski poremećaji	Veoma često	Smanjeni libido ^b	Smanjeni libido ^b
	Često	Promene raspoloženja, depresija	Promene raspoloženja, depresija
	Veoma retko	Psihotični poremećaji	Psihotični poremećaji
Poremećaji nervnog sistema	Često	Parestezija	Parestezija
		Kompresija kičmene moždine	/
		/	Glavobolja
Kardiološki poremećaji	Često	Srčana insuficijencija ^f , infarkt miokarda ^f	/
	Nepoznato	Produženje QT intervala (videti odeljke 4.4 i 4.5)	Produženje QT intervala (videti odeljke 4.4 i 4.5)
Vaskularni poremećaji	Veoma često	Naleti vrućine ^b	Naleti vrućine ^b
	Često	Abnormalnosti krvnog pritiska ^c	Abnormalnosti krvnog pritiska ^c
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	Hiperhidroza ^b	Hiperhidroza ^b , akne ⁱ
	Često	Osip ^d	Osip ^d , alopecija ^g
	Nepoznato	Alopecija ^h	Videti Često
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Često	Bol u kostima ^e	/
		(videti Povremeno)	Artralgija
	Povremeno	Artralgija	(videti Često)
Poremećaji bubrega i urinarnih puteva	Povremeno	Opstrukcija urinarnih puteva	/
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Veoma često	Eretilna disfunkcija	/
		/	Vulvovaginalna suvoća
		/	Uvećanje grudi
	Često	Ginekomastija	/
	Povremeno	Osetljivost dojki	/
	Retko	/	Ciste na jajnicima
		/	Sindrom hiperstimulacije jajnika (ako se istovremeno koristi sa gonadotropinima)
Nepoznato	/	Krvarenje kao posledica smanjene koncentracije estrogena – <i>withdrawal bleeding</i> (videti odeljak 4.4)	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	(videti Često)	Reakcija na mestu injiciranja
	Često	Reakcija na mestu injiciranja	(videti Veoma često)
		/	Privremeno pogoršanje simptoma karcinoma (<i>tumour flare</i>), bol zbog tumora (na početku terapije)

Ispitivanja	Često	Smanjenje gustine koštane mase (videti odeljak 4.4), povećanje telesne mase	Smanjenje mineralne gustine kostiju (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.

^c Ovo se može ispoljiti kao hipotenzija ili hipertenzija, koja je povremeno primećena kod pacijenata koji primaju lek Zoladex. Ove promene su obično prolazne, i rešavaju se obično tokom terapije ili nakon prestanka terapije lekom Zoladex. Retko, ovakve promene su takve da zahtevaju medicinsku intervenciju, uključujući prekid terapije lekom Zoladex.

^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 Gubitak kose je primećen kod žena, uključujući mlađe pacijentkinje lečene od benignih oboljenja. Obično je blag, ali povremeno može biti težak.

^h Posebno gubitak maljavosti na telu, što je očekivani efekat smanjenja nivoa androgena.

ⁱ U najvećem broju slučajeva akne su primećene u toku prvog meseca od početka terapije lekom Zoladex.

Postmarketinško iskustvo

Primećen je mali broj slučajeva promena u krvnoj slici, disfunkcije jetre, plućne embolije i intersticijalne pneumonije koji su povezani sa primenom leka Zoladex.

Dodatno, sledeće neželjene reakcije su primećene kod žena koje imaju benigne ginekološke indikacije: Akne, promene dlakavosti tela, suva koža, dobitak telesne mase, povećanje holesterola u serumu, sindrom hiperstimulacije ovarijuma (ukoliko se koristi istovremeno sa gonadotropinima), vaginitis, vaginalni sekret, nervoza, poremećaj sna, umor, periferni edemi, mialgije, grč u potkolenicama, nauzeja, povraćanje, dijareja, zatvor, abdominalne smetnje, promene glasa.

Na početku terapije lekom Zoladex, neke pacijentkinje sa metastatskim karcinomom dojke mogu da osete privremeno pojačanje znakova i simptoma bolesti, koji se mogu tretirati simptomatski.

Retko se kod pacijentkinja sa metastatskim karcinomom dojke može razviti hiperkalcemija na početku terapije. Ukoliko su prisutni simptomi koji ukazuju na hiperkalcemiju (npr. žeđ), onda nju treba dijagnostički isključiti.

Retko, neke žene mogu ući u menopauzu dok su na terapiji analogima LHRH i nakon prestanka terapije ne dolazi do povratka menstrualnog ciklusa. Nije poznato da li je ovo uticaj terapije lekom Zoladex ili posledica ginekološkog stanja tih žena.

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

4.9. Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Analози hormona koji oslobađaju gonadotropin

ATC šifra: L02AE03

Lek Zoladex (D-Ser (Bu¹)⁶Azgly¹⁰ LHRH) je sintetički analog prirodnog LHRH (gonadorelina). Dugotrajna primena leka Zoladex dovodi do inhibicije sekrecije LH iz hipofize, što dovodi do sniženja serumske koncentracije testosterona kod muškaraca i serumske koncentracije estradiola kod žena. Ovaj efekat nestaje po prestanku terapije. Inicijalno Zoladex, 3,6 mg, kao i drugi LHRH agonisti, može kratkotrajno da dovede do povećanja serumske koncentracije testosterona kod muškaraca i estradiola kod žena.

Kod muškaraca, približno 21. dana nakon prve doze, koncentracija testosterona pada do kastracijskog nivoa i ostaje suprimirana kod kontinuirane primene svakih 28 dana. Ova inhibicija dovodi do regresije tumora prostate i simptomatskog poboljšanja kod većine pacijenata.

U lečenju pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate, lek Zoladex 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 poređen bicalutamid 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 bicalutamid 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, lek Zoladex produžava period preživljavanja bez bolesti (DFS) i ukupno preživljavanje (OS) kada se primenjuje u 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 preživljavanje 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 uvođenja leka Zoladex kao adjuvantne terapije. Nema dokaza o poboljšanju kliničkih ishoda kod primene leka Zoladex u neoadjuvantnom pristupu pre radikalne prostatektomije.

Kod žena, serumska koncentracija estradiola snižava se oko 21. dan nakon prve doze i, sa kontinuiranom primenom svakih 28 dana, ostaje suprimirana na vrednostima komparabilnim sa onima uočenim u postmenopauzalnih žena. Ova supresija je povezana sa odgovorom kod hormon-zavisnog uznapredovalog karcinoma dojke, endometrioze i fibroma uterusa, kao i sa prestankom folikularne aktivnosti ovarijuma. Kod većine pacijentkinja smanjuje se debljina endometrijuma (atrofija), a dolazi i do amenoreje.

Tokom terapije LHRH analogima pacijentkinje mogu ući u menopauzu. Retko, kod nekih pacijentkinja se menstrualno krvarenje ne uspostavlja nakon prestanka lečenja goserelinom.

U kombinaciji sa preparatima gvožđa Zoladex, 3,6 mg izaziva amenoreju i popravljiva koncentracije hemoglobina i druge hematološke parametre kod žena sa fibromima koje imaju anemiju. Ostvareni porast sadržaja hemoglobina obično je za 1 g/dL veći nego onaj posle terapije gvožđem bez goserelina.

5.2. Farmakokinetički podaci

Biološka raspoloživost leka Zoladex je praktično apsolutna. Injiciranje depo preparata svake 4 nedelje omogućava da se lek u cirkulaciji održava na terapijskom nivou, bez akumulacije u tkivima. Zoladex, 3,6 mg 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 obliku depo preparata aplikuje jednom mesečno. 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 50/50 kopolimer.

6.2. Inkompatibilnost

Nema poznatih inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Nakon otvaranja zaštitne kesice lek upotrebiti odmah.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

Za uslove čuvanja nakon otvaranja zaštitne kesice videti odeljak 6.3

Lek držati van domašaja dece.

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.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan implant u napunjenom injekcionom špricu 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.

Uništava se prema važećim propisima.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ASTRAZENECA UK LIMITED BEOGRAD

Bulevar Vojvode Mišića 15, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00677-17-001

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

Datum prve dozvole: 18.06.1996.

Datum poslednje obnove dozvole: 02.10.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktoibar, 2017.