

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZOLADEX DEPOT 3,6 mg

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Goserelin acetat v 1 depotní injekci (odpovídá 3,6 mg goserelinum)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Implantát

Popis přípravku: bílý až krémově zbarvený váleček z rigidního polymerního materiálu bez viditelných nečistot

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

(1) Karcinom prostaty: Zoladex depot 3,6 mg je indikován k léčbě karcinomu prostaty, ve stadiu vhodném pro hormonální léčbu.

(2) Karcinom prsu: Zoladex depot 3,6 mg je indikován k léčbě karcinomu prsu u pre- a perimenopauzálních žen, ve stadiu vhodném pro hormonální léčbu.

(3) Časný karcinom prsu: Zoladex depot 3,6 mg je indikován k adjuvantní léčbě karcinomu prsu u pre- a perimenopauzálních žen s časným karcinomem prsu, ve stadiu vhodném pro hormonální léčbu.

(4) Endometrióza: Předoperačně k léčbě závažné endometriózy kontinuálně po dobu až 6 měsíců. Při léčbě endometriózy Zoladex depot 3,6 mg zmírňuje příznaky, včetně bolesti, a zmenšuje velikost a počet endometriálních ložisek.

(5) Děložní myomy: Ke zmenšení velikosti myomů po dobu až 3 měsíců. ZOLADEX depot 3,6 mg je užíván jako doplňková léčba k chirurgickému výkonu za účelem vytvoření dobrých operačních podmínek a snížení peroperačních ztrát krve.

K léčbě děložních myomů za účelem jejich zmenšení, zlepšení krevního obrazu pacientky a zmírnění příznaků, včetně bolesti.

(6) Ztenčení děložní sliznice (endometria): Zoladex depot 3,6 mg je indikován ke ztenčení děložní sliznice před ablací endometria. Podává se jako 2 implantáty s odstupem 4 týdnů s tím, že operace má být uskutečněna do dvou týdnů po aplikaci druhé dávky.

(7) Asistovaná reprodukce, tj. in vitro fertilizace: snížení funkce hypofýzy jako příprava na podání gonadotropinů (nebo indukce ovulace).

Doporučení: K použití pouze pod dohledem urologa, onkologa nebo gynekologa.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí

Jedna podkožní injekce depotní dávky přípravku Zoladex depot 3,6 mg aplikovaná do přední stěny břišní každých 28 dnů.

Endometrióza:

Endometrióza by měla být léčena pouze po dobu 6 měsíců, neboť v současnosti nejsou klinické údaje pro delší léčbu. Opakované použití by mělo být vyloučeno vzhledem k obavám ze ztráty minerální kostní denzity. U pacientek, kterým byl podáván goserelin k léčbě endometriózy, bylo prokázáno, že přidání hormonální substituční léčby (denně estrogen a gestagen) snižuje úbytek minerální kostní denzity a vazomotorické symptomy.

Ztenčení endometria:

Čtyř nebo osmitýdenní léčba. Druhý implantát může být třeba u pacientek s velkou dělohou nebo s ohledem na flexibilní plánování chirurgického zákroku.

Děložní myomy:

Pro ženy, které jsou anemické v důsledku děložních myomů: Zoladex depot 3,6 mg spolu se suplementací železa po dobu až 3 měsíců před chirurgickým zákrokem.

Asistovaná reprodukce:

Zoladex depot 3,6 mg se podává ke snížení funkce hypofýzy („downregulaci“) měřené podle sérových koncentrací estradiolu a podobné koncentracím naměřeným v časně folikulární fázi cyklu (asi 150 pmol/l). Obvykle bývá dosahována mezi 7 a 21 dny.

Když je dosaženo „downregulace“, zahájí se superovulace (kontrolovaná stimulace vaječnicků) podáním gonadotropinu. „Downregulace“ dosažená podáním agonisty v depotní formě je důslednější, což předpokládá, že v některých případech, může být zvýšená potřeba gonadotropinu. Ve vhodné fázi folikulárního vývoje se přeruší podávání gonadotropinu a podá se lidský choriový gonadotropin (hCG) k indukci ovulace. Monitorování léčby, odsátí oocytů a fertilizační techniky se provádějí podle standardní praxe jednotlivých klinik.

Poškození ledvin a jater: Dávky není třeba upravovat u pacientů s poškozením ledvin nebo jater.

Starší pacienti: Dávky není třeba upravovat u starších pacientů.

Děti: Zoladex se nesmí podávat dětem.

Pro správnou aplikaci přípravku se řiďte pokyny na instruktážní kartě.

4.3 Kontraindikace

Známa závažná přecitlivělost na složky tohoto přípravku.

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

Zoladex depot 3,6 mg se nesmí podávat dětem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zoladex depot 3,6 mg není určen pro použití u dětí, jelikož u této skupiny pacientů nebyla stanovena účinnost a bezpečnost přípravku.

Muži:

Použití přípravku Zoladex depot 3,6 mg u mužů s významným rizikem obstrukce močových nebo komprese míchy je třeba pečlivě zvážit a pacienti musejí být pravidelně kontrolováni v průběhu prvního měsíce léčby. V případě, že se komprese míchy nebo poškození ledvin v důsledku obstrukce močových objeví, je třeba okamžitě přistoupit k obvyklé léčbě těchto komplikací.

Je třeba uvažovat o úvodním podání antiandrogenů (např. cyproteron acetát 300 mg denně po dobu 3 dnů před a po dobu 3 týdnů po zahájení léčby goserelinem) na počátku léčby LHRH analogy, protože bylo hlášeno, že tento přístup může být prevencí počátečního vzestupu hladiny testosteronu.

Podávání LHRH agonistů může snižovat minerální kostní denzitu. Předběžná data u mužů předpokládají, že použití bisfosfonátu v kombinaci s LHRH agonistou může snižovat demineralizaci kostí.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s dalšími rizikovými faktory pro osteoporózu (např. chronické pití alkoholu, kouření, dlouhodobá léčba protikřečnými látkami a kortikoidy, osteoporóza v rodinné anamnéze).

Byly hlášeny změny nálady včetně deprese.

Pacienti se známou depresí a pacienti s hypertenzí by měli být pečlivě monitorováni.

U mužů léčených LHRH agonisty bylo pozorováno snížení glukózové tolerance. _To se může projevovat jako diabetes mellitus, popř. ztráta glykemické kontroly u pacientů s již existujícím diabetem. Je třeba uvažovat o monitorování hladiny glukózy v krvi.

Ženy:

Indikace karcinomu prsu

Snížená minerální kostní denzita

Použití LHRH agonistů může snižovat minerální kostní denzitu. Po dvouleté léčbě časného karcinomu prsu bylo prokázáno průměrné snížení minerální kostní denzity (BMD) o 6,2 % v krčku stehenní kosti a o 11,5 % v bederní páteři. Tato demineralizace je částečně reverzibilní, po roce sledování od ukončení léčby došlo ke zlepšení - 3,4 % v krčku stehenní kosti a 6,4 % v bederní páteři vzhledem k základní hodnotě BMD, i když tato data jsou založena na velmi omezeném vzorku.

Aktuální dostupná data předpokládají, že u většiny žen dochází k obnovení minerální kostní denzity po ukončení léčby.

Předběžná data předpokládají, že použití goserelinu v kombinaci s tamoxifenem u pacientek s karcinomem prsu může snižovat minerální kostní denzitu.

Benigní indikace

Snížení minerální kostní denzity

Použití LHRH analogů pravděpodobně způsobuje snížení minerální kostní denzity v průměru o 1 % za měsíc v průběhu 6měsíční léčby. Každé snížení minerální kostní denzity o 10 % je spojeno s 2-3násobným zvýšením rizika zlomenin.

Aktuální dostupná data předpokládají, že u většiny žen dochází k obnovení minerální kostní denzity po ukončení léčby.

U pacientek, kterým byl podáván goserelin k léčbě endometriózy, vede podávání hormonální substituční léčby ke snížení ztráty minerální kostní denzity a vazomotorických projevů.

Nejsou k dispozici data u pacientek s rozvinutou osteoporózou nebo rizikovými faktory pro osteoporózu (např. chronické pití alkoholu, kouření, dlouhodobá léčba léčiv, která snižují minerální kostní denzitu, např. protikřečové látky a kortikoidy, osteoporóza v rodinné anamnéze, podvýživa, např. anorexia nervosa). Vzhledem k tomu, že snížení minerální kostní denzity je u těchto pacientek pravděpodobně škodlivější, léčba goserelinem by měla být zvažována individuálně a zahajována pouze tehdy, když prospěch z léčby převažuje nad

riziky na základě velmi důkladného posouzení. Je třeba uvažovat i o dalších opatřeních, která by mohla působit proti úbytku kostní denzity.

Krvácení z pochvy

V průběhu zahajovací fáze léčby goserelinem mohou některé ženy krvácet z pochvy. Krvácení může být různé intenzity a délky trvání. Pokud se krvácení z pochvy objeví, je to obvykle v průběhu prvního měsíce po zahájení léčby. Krvácení je pravděpodobně důsledkem snížení hladiny estrogenů a pravděpodobně spontánně vymizí. Pokud přetrvává, je třeba hledat příčinu.

Neexistují klinická data o prospěšnosti léčby benigních gynekologických onemocnění přípravkem Zoladex depot 3,6 mg po dobu delší než 6 měsíců.

Zoladex depot 3,6 mg může zvýšit rezistenci děložního hrdla. Je zapotřebí opatrnosti při dilataci děložního hrdla.

Zoladex depot 3,6 mg může být používán jako součást postupu pro asistovanou reprodukci pouze pod dohledem specialisty v tomto oboru.

Podobně jako u ostatních agonistů LHRH se v souvislosti s užíváním přípravku Zoladex depot 3,6 mg v kombinaci s gonadotropinem vyskytly případy syndromu ovariální hyperstimulace (OHSS). Je třeba pečlivě sledovat stimulační cyklus, aby bylo možno identifikovat pacientky s rizikem možného vývoje OHSS. Pokud se OHSS objeví, je třeba lidský choriový gonadotropin (hCG) pokud možno vysadit.

Při používání přípravku Zoladex depot 3,6 mg v režimu asistované reprodukce je třeba postupovat s opatrností u pacientek s polycystickým ovariálním syndromem, jelikož počet zrajících folikulů může být zvýšený.

Ženy v plodném věku by měly v průběhu léčby goserelinem používat nehormonální kontracepční přípravky až do doby obnovení menstruace po ukončení léčby goserelinem.

Pacientky se známou depresí a pacientky s hypertenzí by měly být pečlivě sledovány.

Léčba goserelinem může vést k pozitivním výsledkům v antidopingových testech.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nejsou známy.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Zoladex depot 3,6 mg se nesmí používat v těhotenství, neboť užívání agonistů LHRH v průběhu těhotenství představuje teoretické riziko potratu nebo abnormality u plodu. U potenciálně plodných žen se musí před započítím léčby pečlivým vyšetřením vyloučit těhotenství. Během léčby je třeba používat nehormonální kontracepční prostředky a pokračovat s nimi až do obnovení menstruace (viz též varování týkající se času návratu menstruace v bodě 4.4).

Před použitím přípravku Zoladex depot 3,6 mg pro asistovanou reprodukci je třeba vyloučit těhotenství. Podle současných klinických výsledků pro toto použití se neprokázala příčinná souvislost mezi užíváním goserelinu a následnými abnormalitami vývoje oocyty nebo výsledku těhotenství a porodu.

Kojení

Zoladex depot 3,6 mg se nesmí používat během kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou k dispozici žádné důkazy o tom, že by Zoladex depot 3,6 mg ovlivňoval schopnost řídit motorová vozidla nebo ovládat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($> 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo, z dostupných údajů nelze určit.

Tabulka: Nežádoucí účinky přípravku ZOLADEX depot 3,6 mg podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA

Třída orgánových systémů	Frekvence	Muži	Ženy
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Velmi vzácné	Nádor hypofýzy	Nádor hypofýzy
	Neznámá frekvence		Degenerace děložních myomů
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Přecitlivělost na léčivo	Přecitlivělost na léčivo
	Vzácné	Anafylaktická reakce	Anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy	Velmi vzácné	Krvácení z hypofýzy	Krvácení z hypofýzy
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Porucha glukózové tolerance ^a	
	Méně časté		Hyperkalcémie
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Snížené libido ^b	Snížené libido ^b
	Časté	(viz neznámá frekvence)	Změny nálady, deprese
	Velmi vzácné	Psychotické poruchy	Psychotické poruchy
	Neznámá frekvence	Změny nálady včetně deprese	(viz velmi časté)
Poruchy nervového systému	Časté	Parestézie	Parestézie
		Komprese spinální míchy	
			Bolest hlavy
Srdeční poruchy	Časté	Infarkt myokardu ^f , srdeční selhání ^f	
Cévní poruchy	Velmi časté	Návaly horka ^b	Návaly horka ^b
	Časté	Abnormální krevní tlak ^c	Abnormální krevní tlak ^c
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Hyperhydróza ^b	Hyperhydróza ^b
	Časté	Vyrážka ^d	Vyrážka ^d , alopecie ^e
	Neznámá frekvence	Alopecie ^h	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Bolesti v kostech ^e	
		(viz méně časté)	Bolesti kloubů
	Méně časté	Bolesti kloubů	(viz časté)
Poruchy ledvin a	Méně časté	Obstrukce močovodů	

močových cest			
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi časté	Erektivní dysfunkce	
			Vulvovaginální suchost
			Zvětšení prsů
	Časté	Gynekomastie	
	Méně časté	Citlivost prsou na dotek	
	Vzácné		Cysty na vaječnicích
	Neznámá frekvence		Krvácení z pochvy (viz bod 4.4)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	(viz časté)	Reakce v místě injekce (např. zčervenání, bolest, otok, krvácení)
	Časté	Reakce v místě injekce (např. zčervenání, bolest, otok, krvácení)	(viz velmi časté)
Vyšetření	Časté	Ztráta minerální kostní denzity (viz bod 4.4), zvýšení tělesné hmotnosti	Ztráta minerální kostní denzity (viz bod 4.4), zvýšení tělesné hmotnosti

- ^a U mužů, kteří byli léčeni LHRH analogy, bylo pozorováno snížení glukózové tolerance. Ta se může manifestovat jako diabetes mellitus nebo ztráta glykemické kontroly u pacientů s již existujícím diabetes mellitus.
- ^b Jde o farmakologický účinek, který zřídka vyžaduje přerušení léčby.
- ^c Může se manifestovat jako hypotenze nebo hypertenze, které byly občas pozorovány u pacientů léčených goserelinem. Tyto změny jsou obvykle přechodné a upravují se v průběhu pokračující léčby nebo po přerušení léčby goserelinem. Vzácně tyto změny vyžadují lékařskou intervenci, včetně vysazení léčby goserelinem.
- ^d Jsou obvykle mírné, často regredují i bez přerušení léčby.
- ^e Na počátku mohou pacienti s karcinomem prostaty pociťovat dočasné zvětšení bolesti v kostech, kterou lze léčit symptomaticky.
- ^f Pozorováno ve farmakoepidemiologické studii s LHRH agonisty používanými v léčbě karcinomu prostaty. Riziko se zdá být vyšší v kombinaci s antiandrogeny.
- ^g Ztráta vlasů byla hlášena u žen, včetně mladších pacientek, léčených pro benigní nálezy. Ztráta vlasů je obvykle mírná, ale občas může být závažná.
- ^h Zvláště ztráta ochlupení jako důsledek snížené hladiny androgenů.

Poregistrační zkušenosti

V souvislosti s podáváním goserelinu byl hlášen malý počet případů změn krevních testů, hepatální dysfunkce, plicní embolie a intersticiální pneumonie.

Následující nežádoucí účinky byly dále hlášeny u žen léčených pro benigní gynekologické indikace:

Akné, změny ochlupení těla, suchá kůže, nárůst tělesné hmotnosti, zvýšení hladin sérového cholesterolu, ovariální hyperstimulační syndrom (pokud byl goserelin podáván současně s gonadotropiny), vaginitida, výtok z pochvy, nervozita, poruchy spánku, únava, periferní edémy, bolesti svalů, křeče v lýtkách, nauzea, zvracení, průjem, zácpa, břišní obtíže, změny hlasu.

Na počátku léčby mohou pacientky s karcinomem prsu pociťovat dočasné zhoršení příznaků, které lze léčit symptomaticky.

U pacientek s karcinomem prsu se může při zahájení léčby vzácně vyvinout hyperkalcémie. V případě příznaků, které mohou indikovat hyperkalcémii (např. žízeň, zácpa, nechutenství,

nauzea, zvracení, pomatenost, apatie, poruchy srdečního rytmu), je třeba hyperkalcémií diagnosticky vyloučit.

U některých žen se v průběhu léčby analogy LHRH může vzácně dostavit menopauza a nedojde k obnovení menstruace po přerušení léčby. Není známo, zda se jedná o vliv podávání goserelinu nebo zda jde o reakci na gynekologické onemocnění.

4.9 Předávkování

Existují pouze omezené zkušenosti s předávkováním u lidí. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné nežádoucí účinky v případech, kdy byl Zoladex depot 3,6 mg podán dříve než za 28 dnů, nebo ve vyšší dávce. V pokusech na zvířatech nebyly zjištěny žádné jiné projevy předávkování než popsané ovlivnění sérové hladiny pohlavních hormonů a reprodukčních orgánů. Pokud k předávkování přípravkem Zoladex depot 3,6 mg dojde, je třeba přistoupit k symptomatické léčbě.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: agonista gonadoliberinu, cytostatikum

ATC skupina: L02AE03 - analog gonadoliberinu

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Zoladex (goserelin) (D-Ser(But)⁶Azgly¹⁰LHRH) je syntetickým analogem přirozeného gonadoliberinu (LHRH). Při opakované aplikaci přípravku Zoladex dochází k bloádě sekrece luteinizačního hormonu (LH) v hypofýze, což má za následek pokles sérové hladiny testosteronu u mužů a estradiolu u žen.

Na začátku léčby může Zoladex, stejně jako ostatní LHRH agonisté, přechodně zvýšit sérovou hladinu testosteronu u mužů a estradiolu u žen.

Na začátku léčby přípravkem Zoladex se může u žen objevit děložní krvácení proměnlivé intenzity a různě dlouhého trvání. Toto krvácení, které je pravděpodobně způsobeno poklesem hladiny estrogenu, se spontánně upraví.

Asi 21 dnů po podání první depotní dávky přípravku Zoladex klesá sérová hladina testosteronu u mužů na kastracní úroveň, která je udržována pravidelnou aplikací přípravku ve 28denních intervalech. Tato bloádá sekrece LH způsobuje zmenšení nádoru prostaty a zlepšení příznaků u většiny pacientů.

Sérová hladina estradiolu u žen klesá asi po 21 dnech po podání první depotní dávky. Při pokračující aplikaci ve 28denních intervalech zůstává hladina estradiolu na úrovni srovnatelné s hladinou estradiolu u postmenopauzálních žen. Tento pokles sérové hladiny estradiolu je spojen s klinickou odpovědí u hormonálně dependentního karcinomu prsu (ER pozitivní nádory a/nebo PgR pozitivní nádory), endometriózy, děložních myomů a inhibicí zrání folikulů v ováriích. Způsobuje ztenčení endometria a u většiny pacientek vyvolává ztrátu menstruace.

Zoladex vyvolává ztrátu menstruace a v kombinaci se železem u anemických žen s děložními myomy zvyšuje koncentraci hemoglobinu a souvisejících hematologických parametrů. Touto kombinací lze dosáhnout průměrné koncentrace hemoglobinu o 1 g/100 ml vyšší, než při podávání samotného železa.

Vzácně může u některých žen během léčby dojít k nástupu menopauzy, kdy po přerušení léčby již nedojde k obnově menstruace.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biologická dostupnost goserelinu z přípravku Zoladex je téměř úplná. Podávání v depotní dávce jednou za 4 týdny zajišťuje udržování účinné koncentrace bez tkáňové kumulace. Goserelin se váže na proteiny ve velmi malé míře a poločas eliminace z krve při normální funkci ledvin je 2-4 hodiny. Tento poločas je delší u pacientů s poškozenou funkcí ledvin, což má minimální vliv na účinnost přípravku podávaného v depotní formě jednou měsíčně. Dávkování není proto třeba upravovat. Nebyly zaznamenány žádné významné farmakokinetické změny u pacientů s jaterním selháváním.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Při dlouhodobém podávání přípravku Zoladex byl u samců potkanů pozorován zvýšený výskyt benigních nádorů hypofýzy. To odpovídá změnám, které byly zjištěny u tohoto živočišného druhu po chirurgické kastraci. Jakýkoliv vztah k člověku nebyl potvrzen.

Dlouhodobé podávání mnohonásobně vyšších dávek než u lidí vedlo u myši k histologickým změnám v některých částech trávicího traktu. Byla zjištěna hyperplazie buněk pankreatických ostrůvků a benigní proliferativní změny v pylorické části žaludku. To však odpovídá změnám, které se u tohoto druhu vyskytují spontánně. Klinický význam těchto změn je neznámý.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polyglaktin

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Jednorázový naplněný injekční aplikátor s chráničem na jehlu z plastické hmoty a pístem z nerezavějící oceli zajištěným proti stlačení, jehla "lancet tip" ze silikonizované nerezavějící oceli, polypropylenová tobolka s 0,4 g silikagelu zataveno v PETP/Al/PE sáčku, krabička.

Jeden implantát.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Použijte podle návodu na obalu. Použijte pouze tehdy, je-li vnitřní obal neporušený. Aplikujte

ihned po otevření vnitřního obalu, subkutánní podání.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca UK Limited, 2 Kingdom Street, London W2 6BD, Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

56/276/92-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

15.4.1992 /31.12.2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

21.7.2011