

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

Leczenie raka gruczołu krokowego w następujących przypadkach (patrz punkt 5.1):

- Leczenie raka gruczołu krokowego z przerzutami, gdzie zastosowanie produktu Zoladex wykazało poprawę przeżycia porównywalną z chirurgiczną kastracją (patrz punkt 5.1)
- Leczenie miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego, jako metoda alternatywna do chirurgicznej kastracji, gdzie zastosowanie produktu Zoladex wykazało poprawę przeżycia porównywalną z antyandrogenami (patrz punkt 5.1)
- Leczenie uzupełniające po radioterapii u pacjentów z ograniczonym do narządu lub miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego o wysokim ryzyku nawrotu, gdzie zastosowanie produktu Zoladex wykazało poprawę w zakresie przeżycia bez objawów choroby i przeżycia całkowitego (patrz punkt 5.1)
- Leczenie neoadjuwantowe przed rozpoczęciem radioterapii u pacjentów z ograniczonym do narządu lub miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego o wysokim ryzyku nawrotu, gdzie zastosowanie produktu Zoladex wykazało poprawę w zakresie przeżycia bez objawów choroby (patrz punkt 5.1)
- Leczenie uzupełniające po radykalnej prostatektomii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego o wysokim ryzyku postępu choroby, gdzie zastosowanie produktu Zoladex wykazało poprawę w zakresie przeżycia bez objawów choroby (patrz punkt 5.1).

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

Dawkowanie

Dorośli

Jeden implant produktu Zoladex 3,6 mg, depot, podaje się podskórnym 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 ścięczenia endometrium 2 dawki leku, tzn. jedno wstrzyknięcie 3,6 mg gosereliny co 4 tygodnie. Zabieg chirurgiczny 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 i młodzież

Produkt Zoladex nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

Sposób podawania

Implant wstrzykuje się podskórnym w przednią ścianę brzucha.

Należy zachować ostrożność podając produkt Zoladex w przednią ścianę brzucha ze względu na znajdującą się w pobliżu tętnicę nabrzuszną dolną i jej odgałęzienia.

Należy zachować szczególną ostrożność podając produkt Zoladex LA pacjentom o niskim wskaźniku masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI) i (lub) otrzymujących leki przeciwkrzepliwe (patrz punkt 4.4).

W celu prawidłowego podania produktu Zoladex, należy zapoznać się z instrukcją dołączoną do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Stwierdzona ostra nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6.).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszano przypadki urazów w miejscu podania produktu Zoladex, w tym ból, krwiak, krwawienie i uszkodzenie naczyń. Pacjentów, u których wystąpiły takie zdarzenia należy obserwować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych krwawienia do jamy brzucha. W bardzo rzadkich przypadkach błąd w podaniu powodował uszkodzenie naczyń i wstrząs krwotoczny wymagający przetoczenia krwi i interwencji chirurgicznej. Należy zachować szczególną ostrożność podając produkt Zoladex pacjentom o niskim wskaźniku masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI) i (lub) otrzymującym leki przeciwkrzepliwe (patrz punkt 4.2).

Mężczyźni

U mężczyzn, u których stwierdza się zwiększone ryzyko wystąpienia niedrożności moczowodów lub ucisku na rdzeń kręgowy, produkt Zoladex należy stosować ze szczególną ostrożnością, a podczas pierwszego miesiąca leczenia należy stosować ścisłą kontrolę. Jeśli pojawią lub rozwiną się objawy takie jak ucisk na rdzeń kręgowy lub zaburzenia czynności nerek spowodowane niedrożnością moczowodów, należy podjąć standardowe leczenie takich powikłań. Należy rozważyć zastosowanie antyandrogeny, 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. Stosowanie analogów LHRH może powodować redukcję wysycenia mineralnego kości. U mężczyzn, wstępne dane wskazują, iż zastosowanie bisfosfonianu w połączeniu z analogami LHRH może zmniejszać redukcję wysycenia mineralnego kości. Konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów dodatkowo zagrożonych wystąpieniem osteoporozy (np. osoby stale nadużywające alkoholu, palacze, osoby poddane długotrwałej terapii lekami przeciwdrgawkowymi lub kortykosteroidami, przypadki osteoporozy w rodzinie).

Raportowano o zmianach nastroju, w tym depresji. Należy dokładnie obserwować pacjentów ze stwierdzoną depresją i nadciśnieniem.

U mężczyzn przyjmujących analogi LHRH obserwowano zmniejszoną tolerancję glukozy. Może to świadczyć o cukrzycy lub o zmniejszeniu kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą. Dlatego należy rozważyć konieczność kontrolowania stężenia glukozy we krwi.

Kobiety

Rak sutka

Redukcja wysycenia mineralnego kości:

Stosowanie analogów LHRH może powodować redukcję wysycenia mineralnego kości.

Wykazano, iż średnia utrata wysycenia kości po 2-letnim leczeniu wczesnego raka sutka wynosiła 6,2% w szyjce kości udowej i 11,5% w kręgosłupie na odcinku lędźwiowym. Utrata ta okazała się częściowo odwracalna po roku od zakończenia leczenia prowadząc do regeneracji 3,4% szyjki kości udowej i 6,4% kręgosłupa na odcinku lędźwiowym w porównaniu do wartości wyjściowych, jednakże dane dotyczące odzyskania wysycenia mineralnego kości są bardzo ograniczone. U większości kobiet, aktualnie dostępne dane sugerują, że odbudowa kości występuje po zakończeniu leczenia. Wstępne dane wskazują, iż stosowanie leku Zoladex w skojarzeniu z tamoksyfenem u pacjentek z rakiem sutka może zmniejszać redukcję wysycenia mineralnego kości.

Łagodne wskazania

Redukcja wysycenia mineralnego kości:

Stosowanie analogów LHRH może powodować redukcję wysycenia mineralnego kości średnio o 1% miesięcznie podczas 6-cio miesięcznego okresu leczenia. Każde 10% zmniejszenia wysycenia mineralnego kości związane jest z 2- lub 3-krotnie zwiększonym ryzykiem złamań kości. U większości kobiet, aktualnie dostępne dane wskazują, że odbudowa kości występuje po zakończeniu leczenia.

U pacjentek z endometriozą leczonych produktem Zoladex zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej zmniejsza utratę wysycenia mineralnego kości i objawy naczynioruchowe.

Brak szczególnych danych dotyczących pacjentów ze stwierdzoną osteoporozą lub z ryzykiem wystąpienia osteoporozy (np. osoby stale nadużywające alkoholu, palacze, osoby poddane długotrwałej terapii lekami obniżającymi wysycenie mineralne kości, np. leki przeciwdrgawkowe lub kortykosteroidy, przypadki osteoporozy w rodzinie, niedożywienie, np. jadłowstręt psychiczny). Ponieważ redukcja wysycenia mineralnego kości jest prawdopodobnie bardziej szkodliwa u tych pacjentów, należy rozważyć stosowanie leku Zoladex indywidualnie u każdego pacjenta i rozpocząć leczenie tylko jeśli po dokładnym oszacowaniu korzyści wynikające ze stosowania leku przewyższają ryzyko związane z leczeniem. Należy rozważyć zastosowanie dodatkowych środków mających na celu przeciwdziałanie zmniejszeniu wysycenia mineralnego kości.

Krwawienia

W początkowym etapie stosowania leku Zoladex u niektórych kobiet wystąpić mogą krwawienia z dróg rodnych o różnym czasie trwania i nasileniu. Krwawienia takie, jeśli występują, obserwowane są zwykle w pierwszym miesiącu od rozpoczęcia terapii. Krwawienia te prawdopodobnie reprezentują krwawienia wynikające z odstawienia estrogenu i oczekuje się, iż samoistnie zanikną. Jeśli natomiast krwawienie nadal występuje, należy zdiagnozować przyczynę.

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

Stosowanie leku Zoladex może powodować zwiększony opór szyjki macicy, dlatego należy zachować ostrożność podczas rozwierania szyjki macicy.

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

Po zastosowaniu produktu Zoladex 3,6 mg w skojarzeniu z gonadotropiną obserwowano, tak jak w przypadku stosowania innych leków z grupy agonistów LHRH, występowanie zespołu nadmiernej stymulacji owulacji (OHSS). Stymulacja cyklu powinna być ściśle monitorowana, aby móc rozpoznać objawy rozwoju OHSS. W przypadku wystąpienia OHSS może być konieczne zaprzestanie podawania ludzkiej gonadotropiny łożyskowej, jeśli możliwe.

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

Kobiety w wieku płodnym powinny stosować nie-hormonalne metody antykoncepcji podczas stosowania leku Zoladex i do czasu przywrócenia menstruacji po zakończeniu stosowania leku Zoladex.

Należy dokładnie kontrolować pacjentów ze stwierdzoną depresją lub nadciśnieniem.

Stosowanie produktu Zoladex może wywoływać pozytywny wynik testu anty-dopingowego.

Leczenie antyandrogenowe może powodować wydłużenie odstępu QT.

U pacjentów, u których uprzednio występowało wydłużenie odstępu QT lub u których obecne są czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT, a także u pacjentów przyjmujących równocześnie produkty lecznicze, które mogłyby powodować wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5), przed rozpoczęciem leczenia produktem Zoladex lekarze powinni dokonywać oceny stosunku korzyści do ryzyka, z uwzględnieniem prawdopodobieństwa wystąpienia *torsade de pointes*.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na to, że leczenie antyandrogenowe może powodować wydłużenie odstępu QT, równoczesne stosowanie produktu Zoladex z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QT lub z produktami leczniczymi mogącymi indukować *torsade de pointes*, takimi jak leki przeciwaritmiczne klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), a także z metadonem, moksyflokscyną, lekami przeciwpsychotycznymi, itd. powinno podlegać starannej ocenie (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produktu Zoladex nie należy stosować w czasie ciąży, ponieważ stosowaniu agonistów LHRH towarzyszy teoretyczne ryzyko poronienia lub zaburzeń w rozwoju płodu. Przed rozpoczęciem leczenia, kobiety w wieku rozrodczym powinny być dokładnie zbadane w celu wykluczenia ciąży. Podczas leczenia oraz do czasu przywrócenia menstruacji należy stosować nie-hormonalne metody antykoncepcji (patrz również ostrzeżenia dotyczące czasu przywrócenia menstruacji w punkcie 4.4).

Przed zastosowaniem produktu Zoladex w zapłodnieniu należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Kiedy Zoladex stosowany jest w tym przypadku brak jest klinicznych oznak wskazujących na związek między przyjmowaniem leku a późniejszymi nieprawidłowościami w rozwoju oocytu lub ciąży lub porodu. 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.

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu Zoladex podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych świadczących, że produkt Zoladex może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poniższe kategorie częstości wynikają ze wszystkich działań niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych, badań porejestacyjnych i raportów spontanicznych (z rynku). Najczęściej obserwowane działania niepożądane to zaczerwienienie twarzy, pocenie i reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według następującej częstości: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$), Bardzo rzadko ($< 1/10,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Zoladex przedstawione według klasyfikacji organów i układów MedDRA.

Narządy i organy	Częstość	Mężczyźni	Kobiety
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Bardzo rzadko	Guz przysadki	Guz przysadki
	Nieznana	N/A	Degeneracja włókniaków u kobiet z włókniakami
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości	Reakcje nadwrażliwości
	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna	Reakcja anafilaktyczna

Narządy i organy	Częstość	Mężczyźni	Kobiety
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo rzadko	Krwotoki do przysadki	Krwotoki do przysadki
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zaburzona tolerancja glukozy ^a	N/A
	Niezbyt często	N/A	Hiperkalcemia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Zmniejszenie popędu płciowego ^b	Zmniejszenie popędu płciowego ^b
	Często	Zmiany nastroju, w tym depresja	Zmiany nastroju, w tym depresja
	Bardzo rzadko	Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia psychiczne
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Parestezje	Parestezje
		Ucisk na rdzeń kręgowy	N/A
		N/A	Ból głowy
Zaburzenia serca	Często	Niewydolność serca ^f , Zawał mięśnia sercowego ^f	N/A
	Nieznana	Wydłużenie odstępu QT (patrz punkty 4.4 i 4.5)	Wydłużenie odstępu QT (patrz punkty 4.4 i 4.5)
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Zaczerwienie twarzy ^b	Zaczerwienienie twarzy ^b
	Często	Nieprawidłowe ciśnienie krwi ^c	Nieprawidłowe ciśnienie krwi ^c
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Nadmierna potliwość ^b	Nadmierna potliwość ^b , trądzik ⁱ
	Często	Wysypka ^d	Wysypka ^d , łysienie ^g
	Nieznana	Łysienie ^h	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból kości ^e	N/A
		(patrz Niezbyt często)	Ból stawów
	Niezbyt często	Ból stawów	(patrz Często)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Niedrożność moczowodów	N/A
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często	Zaburzenia erekcji	N/A
		N/A	Suchość pochwy
		N/A	Powiększenie sutków
	Często	Ginekomastia	N/A
	Niezbyt często	Bolesność sutków	N/A
	Rzadko	N/A	Torbiel jajnika
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	(patrz Często)	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. zaczerwienie, ból, obrzęk, krwawienie)
	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. zaczerwienie, ból, obrzęk, krwawienie)	(patrz Bardzo często) Efekt flary, ból guza (na początku leczenia)
Badania diagnostyczne	Często	Redukcja wysycenia mineralnego kości (patrz punkt 4.4), zwiększenie masy ciała	Redukcja wysycenia mineralnego kości (patrz punkt 4.4), zwiększenie masy ciała

a U mężczyzn przyjmujących analogi LHRH obserwowano zmniejszoną tolerancję glukozy. Może to świadczyć o cukrzycy lub o zmniejszeniu kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą.

b Efekty farmakologiczne rzadko wymagające przerwania stosowania leku.. Nadmierna potliwość i zaczerwienienie twarzy mogą występować także po zakończeniu leczenia produktem Zoladex

- c Sporadycznie u pacjentów leczonych produktem Zoladex obserwowano zmiany w wartościach ciśnienia tętniczego, objawiające się jako niedociśnienie lub nadciśnienie. Zmiany te na ogół były przejściowe, ustępowały w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu. Rzadko wymagały interwencji medycznej, włączając konieczność zaprzestania podawania leku Zoladex.
- d Objawy łagodne, zwykle ustępujące samoistnie bez konieczności przerwania leczenia.
- e Początkowo pacjenci z rakiem gruczołu krokowego mogą odczuwać okresowe nasilenie bólów kostnych, które mogą wymagać leczenia objawowego.
- f obserwowano w badaniach farmakoepidemiologicznych dotyczących stosowania agonistów LHRH w leczeniu raka gruczołu krokowego.
- g przypadki utraty włosów na głowie zgłaszano u kobiet, w tym młodszych pacjentek leczonych z powodu łagodnych zmian. Łysienie ma zwykle charakter łagodny, ale w pojedynczych przypadkach może mieć charakter ciężki.
- h szczególnie utrata owłosienia na ciele jest oczekiwanym efektem zmniejszenia poziomu androgenów.
- i w większości przypadków trądzik występował w pierwszym miesiącu po zastosowaniu produktu Zoladex.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Raportowano o niewielu przypadkach zmian w liczebności krwinek, zaburzeń czynności wątroby, zatorów płucnych i śródmiąższowego zapalenia płuc w związku ze stosowaniem leku Zoladex.

Dodatkowo, zgłaszano następujące działania niepożądane występujące u kobiet z łagodnymi ginekologicznymi wskazaniami:

Trądzik, zmiany w owłosieniu ciała, suchość skóry, wzrost masy ciała, wzrost stężenie cholesterolu w surowicy, zespół nadmiernej stymulacji owulacji (jeśli stosowany jednocześnie z gonadotropiną), zapalenie pochwy, upławy, nerwowość, zaburzenia snu, zmęczenie, obrzęk obwodowy, bóle mięśni, skurcze łydek, nudności, wymioty, biegunka, zatwardzenie, dolegliwości brzuszne, zmiana głosu.

Początkowo pacjentki z rakiem sutka mogą odczuwać przemijające nasilenie objawów związanych z chorobą podstawową, które należy leczyć objawowo.

U pacjentek z rakiem piersi, u których występują przerzuty, w początkowym okresie leczenia, rzadko obserwuje się zwiększenie stężenia wapnia w surowicy (hiperkalcemia). Jeśli występują objawy wskazujące na hiperkalcemię, należy wykluczyć jej występowanie.

Rzadko u kobiet leczonych analogami LHRH występuje menopauza, a cykl miesięczny nie powraca po zakończeniu terapii. Nie wiadomo czy jest to spowodowane stosowaniem leku Zoladex, czy stanem ginekologicznym pacjentki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące przedawkowania u ludzi jest niewielkie. Jeśli kolejna dawka produktu Zoladex była podana za wcześnie lub była podana większa dawka leku niż zalecana, nie obserwowano klinicznie istotnych działań niepożądanych. Próby wykonywane na zwierzętach wskazują brak innych niż zamierzone działań terapeutycznych, wpływających na stężenie hormonów płciowych i na układ rozrodczy. Będą się one bardziej nasilone podczas stosowania większych dawek produktu Zoladex. W przypadku przedawkowania, 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.

W przypadku pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, w porównawczych badaniach klinicznych zastosowanie produktu Zoladex było związane z wynikami w zakresie przeżycia podobnymi do wyników osiągniętych po chirurgicznej kastracji.

W złożonej analizie 2 randomizowanych kontrolnych badań klinicznych porównujących bikalutamid w dawce 150 mg w monoterapii i kastrację (w przeważającej mierze w postaci leku Zoladex), nie wykazano znaczących różnic w całkowitej przeżywalności w przypadku pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego leczonych bikalutamidem i poddawanych kastracji (stosunek niebezpieczeństwa = 1,05 [CI 0,81 do 1,36]). Jednakże, równoważność tych dwóch terapii nie może być potwierdzona statystycznie.

W porównawczych badaniach klinicznych, zastosowanie produktu Zoladex w leczeniu uzupełniającym po radioterapii u pacjentów z wysokim ryzykiem miejscowym (T1- T2 i PSA min 10 ng/ml lub skala Gleasona na poziomie min 7), lub miejscowo zaawansowanym (T3 – T4) rakiem gruczołu krokowego wykazało poprawę w zakresie przeżycia bez objawów choroby i przeżycia całkowitego. Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia uzupełniającego; badania porównawcze wykazały, iż 3-letnie leczenie uzupełniające produktem Zoladex było związane z istotną poprawą w zakresie przeżycia w porównaniu z wyłączną radioterapią. Leczenie neoadjuwantowe produktem Zoladex, przed rozpoczęciem radioterapii, wykazało poprawę w zakresie przeżycia bez objawów choroby u pacjentów z miejscowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, należących do grupy wysokiego ryzyka.

Po prostatektomii, u pacjentów z nowotworem rozprzestrzeniającym się poza gruczoł krokowy, leczenie uzupełniające produktem Zoladex może wydłużyć czas przeżycia bez objawów choroby, ale nie stwierdzono istotnej poprawy w zakresie przeżycia, chyba że u pacjentów występują oznaki zajęcia węzłów chłonnych podczas zabiegu chirurgicznego. U pacjentów z miejscowo zaawansowaną chorobą w patologicznym stadium dodatkowy czynnik ryzyka, taki jak PSA, powinien znajdować się na poziomie minimum 10 ng/ml a współczynnik Gleasona na poziomie minimum 7 przed podjęciem decyzji o leczeniu uzupełniającym produktem Zoladex. Nie ma danych, które wskazywałyby na poprawę parametrów klinicznych podczas stosowania produktu Zoladex w leczeniu neoadjuwantowym przed radykalną prostatektomią.

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 ścieńczenia 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 podczas przechowywania

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 ampułko-strzykawka 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 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W celu prawidłowego podania produktu Zoladex, należy zapoznać się z instrukcją dołączoną do opakowania.

Należy zachować szczególną ostrożność podając produkt Zoladex pacjentom o niskim wskaźniku masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI) i (lub) otrzymującym leki przeciwkrzepliwe (patrz punkt 4.4).

Nie stosować, jeżeli opakowanie foliowe jest uszkodzone. Lek należy podać natychmiast po otwarciu opakowania foliowego.

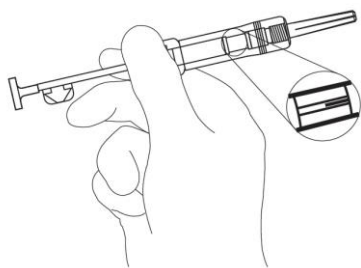
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt Zoladex jest podawany w postaci wstrzyknięcia podskórnego – przed wykonaniem wstrzyknięcia należy zapoznać się z instrukcją dołączoną do opakowania.

1. Ułożyć pacjenta na plecach, z lekko uniesioną górną częścią ciała. Zdezynfekować miejsce wstrzyknięcia w okolicy brzusznej, poniżej pępka.

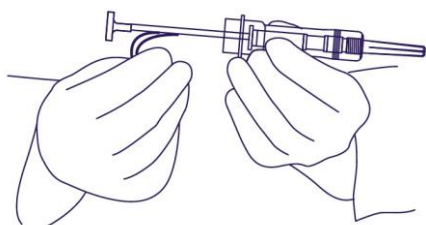
UWAGA: Należy zachować ostrożność podając produkt Zoladex w przednią ścianę brzucha ze względu na znajdującą się w pobliżu tętnicę nabrzuszną dolną i jej odgałęzienia, u bardzo szczupłych pacjentów ryzyko uszkodzenia naczyń może być większe.

2. Sprawdzić czy opakowanie foliowe i ampułko-strzykawka nie są uszkodzone. Otworzyć opakowanie foliowe i wyjąć ampułko-strzykawkę. Trzymając ampułko-strzykawkę pod niewielkim kątem pod światło, sprawdzić, czy w okienku widać implant lub jego część – rysunek 1.



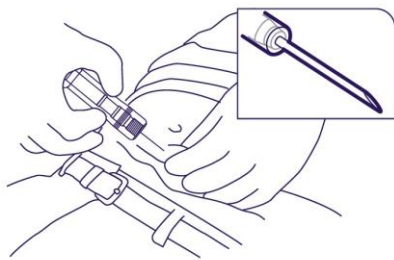
Rysunek 1

3. Zdjąć plastikowe zabezpieczenie tłoka z ampułko-strzykawki i wyrzucić je – rysunek 2. Zdjąć osłonę igły. **W odróżnieniu od roztworów do wstrzyknięć w leku Zoladex nie ma konieczności usunięcia pęcherzyków powietrza. Próba wciśnięcia tłoka może spowodować wystrzyknięcie implantu z ampułko-strzykawki.**



Rysunek 2

4. Trzymając jedną ręką cylinder ampułko-strzykawki, zachowując zasady aseptyki drugą ręką unieść fałd skóry przedniej ściany brzucha, poniżej pępka. Ustawić igłę pod niewielkim kątem do powierzchni skóry (30 do 45°). Igłę - wcięciem do góry – wprowadzić podskórnice, aż część plastikowa dotknie skóry pacjenta – rysunek 3.



Rysunek 3

UWAGA: Po wprowadzeniu strzykawki produktu Zoladex nie należy dokonywać aspiracji. Jeśli wprowadzona pod skórą igła znajdzie się w dużym naczyniu krwionośnym, krew będzie natychmiast widoczna w cylindrze strzykawki. Jeśli doszło do wprowadzenia igły do naczynia krwionośnego należy natychmiast wyjąć igłę i obserwować czy nie doszło do krwawienia, należy monitorować pacjenta pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych krwawienia do jamy brzucha. Po upewnieniu się, że pacjent jest hemodynamicznie stabilny można podać kolejny implant produktu Zoladex z nowej ampulko-strzykawki, wybierając inne miejsce. Należy zachować szczególną ostrożność podając produkt Zoladex pacjentom o niskim wskaźniku masy ciała i (lub) otrzymujących leki przeciwkrzepliwe.

5. **Nie wprowadzać igły do mięśni lub otrzewnej.** Na rysunku 4 pokazano nieprawidłowy uchwyt strzykawki i kąt nachylenia igły przed wstrzyknięciem.



Rysunek 4

6. Nacisnąć tłok **do oporu**, aby wstrzyknąć implant produktu Zoladex i uruchomić osłonę igły. Można wtedy usłyszeć charakterystyczny dźwięk (klik) i wyczuć jak cylindryczna osłona zaczyna nasuwać się na igłę. Jeżeli tłok nie został wciśnięty do końca, sprężyna **NIE** zostanie uruchomiona i cylindryczna osłona **NIE** nasunie się automatycznie na igłę.

UWAGA: Igła sama się nie wysuwa.

7. Trzymając strzykawkę, tak jak wskazuje **rysunek 5**, wyjąć igłę pozwalając, aby osłona nasunęła się na igłę.
8. Zużyta ampulko-strzykawkę należy wyrzucić do pojemnika przeznaczonego na tego typu odpady.



Rysunek 5

UWAGA: W bardzo rzadkim przypadku, gdy wystąpi konieczność chirurgicznego usunięcia implantu produktu Zoladex może on być zlokalizowany za pomocą badania USG.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/0823

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lutego 1994 r
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 maja 2009 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

5 lipca 2018