

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zoladex depot 10,8 mg implantát v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Goserelin acetat v 1 předplněné injekční stříkačce (odpovídá goserelinum 10,8 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Implantát v předplněné injekční stříkačce

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom prostaty.

Endometrióza: Zmírňování příznaků endometriózy, např. bolesti. Maximální doba trvání léčby je 6 měsíců. Při léčbě endometriózy Zoladex depot zmírňuje příznaky, včetně bolesti, a zmenšuje velikost a počet endometriálních ložisek.

Děložní myomy: Předoperačně k léčbě děložních myomů; maximální doba trvání léčby jsou 3 měsíce. Při léčbě děložních myomů Zoladex depot způsobuje jejich zmenšení, umožňuje zlepšení krevního obrazu pacientky a zmírňuje příznaky, včetně bolesti. Je užíván jako doplňková léčba k chirurgickému výkonu za účelem vytvoření dobrých operačních podmínek a snížení peroperačních ztrát krve.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Opatrnosti je třeba při zavádění přípravku Zoladex depot do přední břišní stěny, kvůli blízkosti dolní epigastrické tepny a jejích větví.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat při podávání přípravku Zoladex depot pacientům s nízkým BMI a/nebo pokud jsou na plné antikoagulační léčbě (viz bod 4.4).

Pro správnou aplikaci přípravku se řiďte pokyny na instruktážní kartě.

Muži

Jedna podkožní injekce depotní dávky tohoto přípravku aplikovaná do přední stěny břišní každé 3 měsíce.

Ženy

Jedna podkožní injekce depotní dávky tohoto přípravku aplikovaná do přední stěny břišní každých 12 týdnů.

Renální a jaterní insuficience

Dávku není třeba upravovat u pacientů s poškozenou funkcí ledvin a/nebo jater.

Starší pacienti

Dávku není třeba upravovat u starších pacientů.

Děti

Goserelin není indikován k použití u dětí.

4.3 Kontraindikace

Známa přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zoladex depot není indikován k použití u dětí, protože jeho účinnost a bezpečnost nebyla u této skupiny pacientů stanovena.

Byla hlášena poranění v místě vpichu přípravku Zoladex depot zahrnující případy bolesti, hematom, krvácení a poranění cév. U postižených pacientů je třeba monitorovat známky a příznaky krvácení do břišní dutiny. Ve velmi vzácných případech vedla chyba při aplikaci přípravku k poranění cévy a hemoragickému šoku vyžadující krevní transfuzi a chirurgickou intervenci. Zvláštní pozornost je třeba věnovat při podávání přípravku Zoladex depot pacientům s nízkým BMI a/nebo pacientům na plné antikoagulační léčbě.

Neexistují data o odstraňování nebo disoluci implantátu.

Muži:

Androgen-deprivační léčba může prodlužovat QT interval

Před zahájením léčby přípravkem Zoladex depot by měl lékař zvážit poměr přínosů a rizik, včetně rizika Torsade de pointes, u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu v anamnéze a u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které mohou prodlužovat QT interval (viz bod 4.5).

Použití přípravku Zoladex depot u mužů s významným rizikem obstrukce močovodů nebo komprese míchy je třeba pečlivě zvážit a pacienti musejí být pravidelně kontrolováni v průběhu prvního měsíce léčby. Pokud dojde ke kompresi míchy nebo renální insuficienci v důsledku obstrukce močovodů, je třeba zahájit standardní léčbu 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 bisfosfonátů v kombinaci s LHRH agonistou může snižovat demineralizaci kostí.

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

Byly hlášeny změny nálady včetně deprese.

Pacienty s rozpoznanou depresí a pacienty s hypertenzí je třeba pečlivě sledovat.

Existuje zvýšené riziko výskytu deprese, která může být závažná, u pacientů, kterým jsou podávány agonisté GnRH, např. goserelin. Pacienti by měli být o tomto riziku vhodným způsobem informováni, a pokud se objeví příznaky deprese, adekvátně léčeni.

U mužů léčených LHRH agonisty bylo pozorováno snížení glukózové tolerance, které se může projevovat jako diabetes mellitus, popř. ztráta kontroly glykémie u pacientů s preexistujícím diabetes mellitus. Je třeba zvážit monitorování hladiny glukosy v krvi.

Ve farmakoepidemiologické studii s LHRH agonisty používanými k léčbě karcinomu prostaty byl pozorován infarkt myokardu a srdeční selhání. Zdá se, že riziko je vyšší, pokud jsou LHRH agonisté používány v kombinaci s antiandrogeny.

Ženy:

U žen je Zoladex depot 10,8 mg indikován pouze k léčbě endometriózy a děložních myomů. Pokud je třeba indikovat léčbu goserelinem v jiné indikaci, pak je třeba konzultovat Souhrn údajů o přípravku pro Zoladex depot 3,6 mg.

Ztráta minerální kostní denzity

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

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

U pacientek, kterým byl podáván goserelin k léčbě endometriózy, vede podávání hormonální substituční léčby (HRT) ke snížení ztráty minerální kostní denzity a vazomotorických projevů. S použitím HRT u žen léčených přípravkem Zoladex depot nejsou zkušenosti.

Nejsou k dispozici data u pacientek s rozvinutou osteoporózou nebo rizikovými faktory pro osteoporózu (např. chronické pití alkoholu, kouření, dlouhodobá léčba léky, 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 vysazení

V průběhu zahajovací fáze léčby goserelinem mohou některé ženy krváct 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 mělo by spontánně vymizet. Pokud přetrvává, je třeba hledat příčinu.

U některých pacientek bylo pozorováno prodloužení intervalu do návratu menstruace po přerušení léčby přípravkem Zoladex depot 10,8 mg (průměrná doba trvání sekundární

amenorhey po přerušení léčby přípravkem Zoladex depot 10,8 mg je 7-8 měsíců). Pokud je žádoucí rychlý návrat menstruace, doporučuje se podávat Zoladex depot 3,6 mg.

Zoladex depot může zvýšit rezistenci děložního hrdla, a tím působit obtíže při jeho dilataci.

Nejsou k dispozici klinická data o účinnosti goserelinu při léčbě benigních onemocnění po dobu delší než 6 měsíců.

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

Pacientky s diagnostikovanou depresí a pacientky s hypertenzí mají být pečlivě sledovány.

Léčba goserelinem může vést k pozitivním výsledkům v antidopingových testech.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kvůli souvislosti androgen-deprivační léčby a prodloužení QT intervalu by měla být pečlivě zvážena souběžná léčba přípravkem Zoladex depot s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, a léčba přípravky, které mohou vyvolat Torsade de pointes, jako antiarytmika třídy I A (např. chinidin, disopyramid), třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsychotika a další (viz bod 4.4.).

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství:

Zoladex depot se nesmí používat v těhotenství, neboť při užívání agonistů LHRH během těhotenství existuje teoretické riziko potratu nebo abnormality plodu. U žen ve fertilním věku se musí před započetím léčby přípravkem Zoladex depot pečlivým vyšetřením vyloučit těhotenství. Během léčby je třeba používat nehormonální kontracepční prostředky a pokračovat s nimi až do obnovení menstruace (viz též upozornění týkající se obnovení menstruace v bodě 4.4).

Kojení:

Zoladex depot 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 ovlivňoval schopnost řídit motorová vozidla nebo ovládat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující kategorie frekvencí pro nežádoucí účinky byly vypočteny na základě hlášení z klinických hodnocení s přípravkem Zoladex depot a v poregistračním období.

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 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
	Není známo*	-	Degenerace děložních myomů
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita na léčivo	Hypersenzitivita na léčivo
	Vzácné	Anafylaktická reakce	Anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy	Velmi vzácné	Hypofyzární hemoragie	Hypofyzární hemoragie
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Porucha glukózové tolerance ^a	-
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Snížení libida ^b	Snížení libida ^b
	Časté	Změny nálady, deprese	Změny nálady, deprese
	Velmi vzácné	Psychotické poruchy	Psychotické poruchy
Poruchy nervového systému	Časté	Parestézie	Parestézie
		Komprese míchy	-
		-	Bolest hlavy
Srdeční poruchy	Časté	Srdeční selhání ^f , infarkt myokardu ^f	-
	Není známo*	Prodloužení QT intervalu (viz body 4.4 a 4.5)	
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	Hyperhidróza ^b	Hyperhidróza ^b , akné ⁱ
	Časté	Vyrážka ^d	Vyrážka ^d , alopecie ^g
	Není známo*	Alopecie ^h	(viz časté)
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 močových cest	Méně časté	Obstrukce močovodů	-
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi časté	Erektální dysfunkce	-
		-	Vulvovaginální suchost
		-	Zvětšení prsů
	Časté	Gynekomastie	-
	Méně časté	Citlivost prsou na dotek	-
	Vzácné	-	Cysty na vaječnících
	Není známo*	-	Krvácení z pochvy (viz bod 4.4)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	(viz časté)	Reakce v místě vpichu (např. zčervenání, bolest, otok, krvácení)
	Časté	-	Reakce „tumor flare“, bolest v oblasti nádoru
	Časté	Reakce v místě vpichu (např. zčervenání, bolest, otok, krvácení)	(viz velmi časté)
Vyšetření	Časté	Pokles minerální kostní denzity, zvýšení tělesné hmotnosti	Pokles minerální kostní denzity, zvýšení tělesné hmotnosti

- * Frekvence odvozená z klinických studií/studií bezpečnosti, pokud při určení frekvence nejsou dostatečná data dostupná, může být uvedeno „není známo“.
- ^a U mužů, kteří byli léčeni LHRH analogy, bylo pozorováno snížení glukózové tolerance. Ta se může manifestovat jako diabetes mellitus nebo ztráta kontroly glykémie u pacientů s již existujícím diabetes mellitus.
- ^b Jde o farmakologický účinek, který zřídka vyžaduje přerušení léčby. Hyperhidróza a návaly horka mohou přetrvávat i po ukončení léčby.
- ^c Může se manifestovat jako hypotenze nebo hypertenze, které byly příležitostně 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 dočasný nárůst bolesti v kostech, kterou lze léčit symptomaticky.
- ^f Pozorováno ve farmakoepidemiologické studii s LHRH agonisty používanými k 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 příležitostně může být závažná.
- ^h Zvláště ztráta ochlupení jako důsledek snížené hladiny androgenů.
- ⁱ Ve většině případů bylo akné hlášeno v průběhu jednoho měsíce po zahájení léčby přípravkem Zoladex depot.

Poregistrační zkušenosti

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

U žen léčených pro endometriózu a/nebo děložní myomy byl v malém počtu případů hlášen výskyt hyperkalcémie. V případě příznaků, které mohou indikovat hyperkalcémii (např. žízeň, zácpa, nechutenství, nauzea, zvracení, zmatenost, apatie, poruchy srdečního rytmu), je třeba hyperkalcémii 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.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité.

Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

S předávkováním u lidí jsou pouze omezené zkušenosti. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné nežádoucí účinky v případech, kdy byl goserelin podán častěji 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 dojde, je třeba přistoupit k symptomatické léčbě.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: agonista gonadoliberinu, cytostatikum
ATC skupina: L02AE03 - analog gonadoliberinu

Zoladex (goserelin), (D-Ser(But)⁶Azgly¹⁰LHRH) je syntetickým analogem přirozeného gonadoliberinu (LHRH). Při opakované aplikaci přípravku Zoladex depot 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 depot, stejně jako ostatní LHRH agonisté, přechodně zvýšit sérovou hladinu testosteronu u mužů a estradiolu u žen.

Asi 21 dnů po první dávce přípravku Zoladex depot klesá sérová hladina testosteronu u mužů na kastrální úroveň, která je udržována pravidelnou aplikací přípravku ve 3měsíčních intervalech. Pokud se dávka po třech měsících ve výjimečných případech neopakuje, zůstává hladina testosteronu na kastrální úrovni u většiny pacientů po dobu 16 týdnů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Podávání přípravku Zoladex depot jednou za 12 týdnů zajišťuje udržování účinné koncentrace goserelinu bez tkáňové kumulace. Zoladex depot se váže na proteiny ve velmi malé míře a poločas jeho eliminace při normální funkci ledvin je 2-4 hodiny.

Poločas eliminace je delší u pacientů s poškozenou funkcí ledvin, což však u přípravku Zoladex depot podávaného jednou za 12 týdnů nevede ke kumulaci. Proto není třeba upravovat dávkování.

Nebyly zaznamenány žádné významné farmakokinetické změny u pacientů s jaterním selháváním.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Při dlouhodobém podávání přípravku byl u samců laboratorních potkanů pozorován zvýšený výskyt benigních nádorů hypofýzy. To odpovídá změnám, které byly zjištěny u tohoto živočišného druhu po kastraci. Jakýkoliv vztah k situaci u lidí 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 (1:19)

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jednorázová předplněná injekční stříkačka 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, vše zataveno v PETP/Al/PE sáčku, krabička.

Jeden implantát.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pro správnou aplikaci přípravku se řiďte pokyny na instruktážní kartě.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat při podávání přípravku Zoladex depot pacientům s nízkým BMI a/nebo pacientům na plné antikoagulační léčbě (viz bod 4.4).

Použijte podle návodu na obalu. Použijte pouze tehdy, je-li zatavený sáček neporušený. Aplikujte ihned po otevření zataveného sáčku, subkutánní podání.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

56/681/96-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 11. 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 18. 12. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 3. 2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Česká republika/Státní ústav pro kontrolu léčiv, www.sukl.cz