

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20020071
Регистрация №	9211 / 31.03.2010
Одобрение №	/

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZOLADEX 3.6 mg implant
 Золадекс 3,6 mg имплантат

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Гозерелин ацетат (*Goserelin acetate*) (еквивалентен на 3,6 mg гозерелин (*goserelin*)).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Имплантат в предварително напълнена спринцовка със защитна система.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

1. Карцином на простатата: Золадекс 3,6 mg е показан за лечение на карцином на простатата, подходящ за хормонална терапия.
2. Напреднал карцином на гърдата при пре и перименопаузални жени подходящи за хормонална манипулация.
3. Золадекс 3,6 mg е показан като алтернатива на химиотерапията в стандартното лечение на пре/перименопаузални жени с позитивен на естрогенови рецептори (ER) ранен карцином на гърдата.
4. Ендометриоза: При лечението на ендометриозата Золадекс 3,6 mg облекчава симптомите, включително болката, и намалява размера и броя на ендометриозните лезии.
5. Намаляване дебелината на ендометриума: Золадекс 3,6 mg е показан за предварително намаляване на дебелината на ендометриума преди неговата аблация или резекция.
6. Фиброми на матката: Золадекс 3,6 mg се използва като предоперативно лечение съвместно с желязо за подобряване хематологичния статус при пациенти с анемия.

7. Асистирана репродукция: Подтискане на секретията на хипофизната жлеза при подготовка за стимулирана овулация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Едно депо от Золадекс 3,6 mg се инжектира подкожно в предната коремна стена на всеки 28 дни. Не е нужна корекция на дозата при пациенти с влошена бъбречна или чернодробна функция или при такива в напреднала възраст.

Ендометриозата трябва да бъде третирана само за период от шест месеца, тъй като за момента няма клинични данни за по-дълги периоди на лечение. Не трябва да се повтаря курса на лечение поради възможността от намаляване на минералната плътност на костите. При пациентки, получаващи Золадекс за лечение на ендометриоза, добавянето на заместваща хормонална терапия (естроген или прогестоген ежедневно) води до намаляване на загубата на костна плътност и редуциране на вазомоторните симптоми.

Като лекарство за изтъняване на ендометриума се прилага четири до осем седмици. Може да е нужно второ депо за пациентки с голяма матка или когато е нужна гъвкавост за срока на операция.

При жени с анемия вследствие на маточни фиброиди: Золадекс 3,6 mg депо със добавъчно желязо може да се предпише за три месеца преди операцията.

Асистирана репродукция: Золадекс 3,6 mg депо се прилага за подтискане на хипофизата, което се определя от серумните нива на естрадиола сходни с тези наблюдавани в ранната фоликуларна фаза (прибл. 150 pmol/l). Това обикновено става между 7 и 21 ден.

Когато супресията е постигната, се започва стимулирана овулация (контролирана овариална стимулация) с гонадотропин. Супресията постигната с депо агонист е по-ефективна, поради факта, че в някои случаи може да има увеличена нужда от гонадотропин. На подходящия стадий на развитие на фоликула се спира гонадотропина и се прилага човешки хорион гонадотропин (hCG) с цел индукция на овулацията. Мониторингът на лечението, взимането на яйцеклетката и фертилизационната техника се осъществяват в съгласие с обичайната практика на всяка клиника.

Деца

Не се препоръчва употребата при деца

За правилното приложение на Золадекс, виж приложените инструкции във вторичната опаковка.

4.3 Противопоказания

Золадекс не трябва да се дава на пациенти с известна свръхчувствителност към активната субстанция, към други LHRH аналози или към помощните вещества в този продукт.

Золадекс не трябва да се използва при бременност (вж. точка 4.6).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Золадекс не е показан за употреба при деца, тъй като безопасността и ефективността не са установени при тази група пациенти.

Мъже

Употребата на Золадекс при мъже, при които съществува особен риск от развитие на обструкция на уретерите или от компресия на гръбначния стълб, трябва внимателно да се обмисли и пациентите трябва да се наблюдават редовно през първия месец на лечението. Трябва да се прецени използването на анти-андроген (напр. сурготеерон ацетат 300 mg дневно за 3 дни преди и 3 седмици след началото с Золадекс) преди старта на терапията с LHRH аналога, тъй като е докладвано, че това предотвратява възможното първоначално покачване на серумния тестостерон. При наличие или развитие на компресия на гръбначния стълб или бъбречно увреждане, дължащо се на обструкция на уретерите, трябва да се приложи специфично стандартно лечение на тези усложнения.

Жени

Употребата на агонисти на LHRH може да причини намаляване на костната плътност. След две години лечение на ранен карцином на гърдата, средната загуба на минерална костна плътност беше 6.2% и 11.5% на бедрената шийка и лумбалния дял на гръбначния стълб респективно. Тази загуба е показала частична обратимост в първата година след лечението с възстановяване до 3.4% и 6.4% релативно на началното състояние на бедрената шийка и лумбалния гръбнак респективно, въпреки че това възстановяване е базирано на много ограничени данни.

Предварителни данни за употребата при мъже показват, че употребата на бифосфонат в комбинация с LHRH агонист може да доведе до намаляване на загубата на костна минерална плътност.

Наблюдава се намаление на глюкозната толерантност при мъже приемачи LHRH агонисти. Това може да се прояви като диабет или загуба на гликемичен контрол при пациенти с устновен diabetes mellitus. Необходимо е да се обмисли мониториране на кръвната захар при тези пациенти.

При пациентки, получаващи Золадекс за лечение на ендометриоза, допълнителната хормонална заместваща терапия (ежедневно естроген или прогестроген) показва намаляване на загубата на костна плътност и редуциране на вазомоторните симптоми.

Золадекс трябва да се използва с внимание при жени с известно заболяване на костния метаболизъм.

Золадекс може да причини увеличение на цервикалната резистентност на матката, което може да доведе до трудно дилатиране на цервикса.

Понастоящем няма клинични данни за ефекта при лечението на доброкачествени гинекологични състояния със Золадекс за периоди, надвишаващи шест месеца.

Золадекс се предписва само като част от режима за асистирана репродукция и то под ръководството на опитен в тази област специалист.

Както и с другите агонисти на LHRH, има съобщения за синдром на овариална хиперстимулация (СОХС), свързан с употребата на Золадекс 3,6 mg в комбинация с гонадотропин. Предполага се, че подтискането, постигнато с депо агонист, може в някои случаи да доведе до повишена нужда от гонадотропин. Трябва внимателно да се проследява стимулираният цикъл, за да се идентифицират пациентките с риск от развитие на СОХС, тъй като неговата тежест и честота могат да зависят от режима на прилагане на гонадотропина. По преценка може да не се приложи човешки хорионгонадотропин (ЧХГ).

Препоръчва се Золадекс 3,6 mg да се прилага внимателно при асистирана репродукция на пациентки със синдром на овариална поликистоза, тъй като получаването на фоликули може да бъде увеличено.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие

Не са познати.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност: Въпреки че при животни няма данни за тератогенен потенциал, Золадекс не трябва да се използва при бременност, тъй като теоретично има риск от аборт или фетална малформация, ако се използват агонисти на LHRH по време на бременност. Потенциално фертилните жени трябва да се преглеждат внимателно преди лечението, за да се изключи бременност. Нехормонални методи на контрацепция трябва да се използват по време на лечението и в случай на ендометриоза до възстановяване на менструацията.

Трябва да се изключи бременност преди Золадекс 3,6 mg да се използва за асистирана репродукция. Клиничните данни от употребата при тези условия са ограничени, но наличните сведения позволяват да се допусне, че няма причинно-следствена връзка между Золадекс 3,6 mg и никакви последващи аномалии в развитието на ооцита или бременността и изхода от нея.

Кърмене: Употребата на Золадекс по време на кърмене не се препоръчва.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни, че Золадекс 3,6 mg води до нарушение на тези дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Посочените по-долу категории честоти на нежелани лекарствени реакции са базирани на всички съобщени нежелани реакции от клинични изпитвания и постмаркетингови проучвания.

По честота на развитие нежеланите реакции са групирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($> 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции със Золадекс 3,6 mg по системно-органна класификация и честота

Системо-органна класификация	Честота	Мъже	Жени
□□□□□□□□ – □□□□□□□□□□□□□□ , □□□□□□□□□□□□ □ □□□□□□□□□□□□ (□□□. □□□□□ □ □□□□□□)	Много редки	Хипофизен тумор	Хипофизен тумор
	Неизвестна честота	Неприложимо	Дегенериране на фиброми на матката при жени с фиброми на матката
Нарушения на имунната система	Нечести	Лекарствена свръхчувствителност	Лекарствена свръхчувствителност
	Редки	Анафилактична реакция	Анафилактична реакция
Нарушения на ендокринната система	Много редки	Хипофизарна хеморагия	Хипофизарна хеморагия
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Нарушен глюкозен толеранс ^a	Неприложимо
Психични нарушения	Нечести		Хиперкациемия
	Много чести	Понижено либидо ^b	Понижено либидо ^b
	Чести	Неприложимо	Депресия с изменено

			настроение
	Много редки	Психотични нарушения	Психотични нарушения
	Неизвестна честота	Промени в настроението, включително депресия	Неприложимо
Нарушения на нервната система	Чести	Парестезия	Парестезия
		Компресия на гръбначния мозък	Неприложимо
		Неприложимо	Главоболие
Съдови нарушения	Много чести	Топли вълни ^b	Топли вълни ^b
	Чести	абнормално артериално налягане ^c	Абнормално артериално налягане ^c
Сърдечни нарушения	Чести	Сърдечна недостатъчност ^{f4}	Неприложимо
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Хиперхидроза ^b	Хиперхидроза ^b
	Чести	Обрив ^d	Обрив ^d
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Костна болка ^e	Неприложимо
		(виж нечести)	Артралгия
	Нечести	Артралгия	(виж чести)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Запушване на уретера	Неприложимо
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Много чести	Еректилна дисфункция	Неприложимо
		Неприложимо	Вулвовагинална сухота
		Неприложимо	Увеличаване на гърдите
	Чести	Гинекомастия	Неприложимо
	Нечести	Болезненост на гърдите	Неприложимо
	Редки	Неприложимо	Овариална киста
	Редки	Неприложимо	Синдром на овариална хиперстимулация
	Неизвестна честота	Неприложимо	Кървене поради ниско ниво на естроген (виж

			точка 4.4)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	(виж чести)	Реакции на мястото на инжектиране (напр. зачервяване, болка, подуване, хеморагия)
	Чести	Реакции на мястото на инжектиране (напр. зачервяване, болка, подуване, хеморагия)	туморно парене, туморна болка
Изследвания	Чести	Понижена костна минерална плътност (виж точка 4.4)	Понижена костна минерална плътност (виж точка 4.4)

- a Понижен глюкозен толеранс се наблюдава при мъже получаващи LHRH агонисти. Това може да се прояви като диабет или загуба на гликемичен контрол при пациенти с предшестващ diabetes mellitus.
- b Това са фармакологични ефекти, които често налагат прекъсване на лечението.
- c Те могат да се проявят като хипотония или хипертония и рядко са наблюдавани при пациенти, които приемат гозерелин. Промените обикновено са преходни, като отшумяват или при продължаване на лечението или след преустановяване на лечението с гозерелин. Рядко се е налагала медицинска интервенция, включително и прекъсване на лечението.
- d Тези нежелани реакции като цяло са леки, често отшумяват без прекъсване на лечението.
- e Първоначално, пациентите с рак на простатата могат да изпитат временно увеличаване на болката в костите, което може да се овладее симптоматично.
- f Наблюдавано в едни фармакоепидемиологично проучване на LHRH антагонисти, използвани при лечението на простатен карцином. Рискът показва повишение когато се използват в комбинация с анти-андрогени.

Постмаркетингов опит

Съобщава се за малък брой случаи на промени в диференциалната кръвна картина, чернодробна дисфункция, белодробна емболия и интерстициална пневмония свързани с приема на гозерелин. В допълнение следните нежелани реакции се съобщават при жени, лекувани за доброкачествени гинекологични индикации:

Акне, промени в окосмяването на тялото, суха кожа, повишаване на теглото, повишаване на серумния холестерин, синдром на овариална хиперстимулация (при едновременно приложение със гонадотропини), вагинит, вагинално кървене, нервност, нарушение на съня, отпадналост, периферен едем, миалгия, крампи в пръсците, гадене, повръщане, диария, констипация, абдоминални оплаквания, промени в гласа.

Първоначално пациентките с рак на гърдата могат да изпитат временно увеличение на белезите и симптомите на заболяването, които могат да се овладеят симптоматично.

В редки случаи пациентки с рак на гърдата развиват хиперкалциемия при инициране на лечението. При наличие на симптоми за хиперкалциемия (напр. жажда), нейното отсъствие трябва да бъде потвърдено.

В редки случаи някои жени биха могли да навлязат в менопауза по време на лечение с LHRH аналози и да не възобновят менструалния си цикъл при спиране на терапията. Не е известно дали това е ефект от лечението с гозерелин или отражение на тяхното гинекологично състояние.

4.9 Предозиране

Има малко данни с предозиране при хората. В случаите, когато Золадекс е приложен по невнимание по-рано или е приложен в по-висока доза, не са били наблюдавани клинично значими странични действия. От опитите с животни може да се предположи, че при по-високи дози Золадекс не може да се очаква друг ефект, освен желаното терапевтично действие върху концентрациите на половите хормони и върху репродуктивния тракт. При възникване на предозиране, то трябва да се лекува симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Золадекс 3,6 mg (D-Ser(But)⁶ Azgly¹⁰ LHRH) е синтетичен аналог на естествения LHRH. В резултат от хроничното прилагане на Золадекс, се инхибира хипофизната секреция на лутеинизиращия хормон, което води до спадане на серумните концентрации на тестостерона при мъжете и на серумните концентрации на естрадиол при жените. Този ефект е обратим при прекратяване на терапията. В началото Золадекс 3,6 mg, както и другите агонисти на LHRH, може преходно да увеличи серумните концентрации на тестостерона при мъжете и серумните концентрации на естрадиол при жените.

При мъжете, около 21 дни след първата депо инжекция, концентрациите на тестостерона спадат до кастрационни нива и остават ниски при продължително лечение на всеки 28 дни. Това инхибиране води до регресия на тумора и симптоматично подобрене при повечето пациенти.

При жените серумните концентрации на естрадиола спадат около 21 дни след първата депо инжекция и при продължително лечение на всеки 28 дни остават ниски, сравними с наблюдаваните при жени в постменопауза. На това подтискане се отдава и намаляването на дебелината на ендометриума, подтискането на развитието на фоликулите в яйчника и отговора от страна на хормоночувствителния рак на гърдата, фибромите на матката, ендометриозата и супресията на фоликуларното развитие в яйчника. Това ще доведе до изтъняване на ендометриума и аменорея у повечето пациентки.

Възможно е пациентки да навлязат в менопауза по време на лечение с аналози на LHRH. Рядко, някои от тях не възстановяват менструацията си след преустановяване на терапията.

Золадекс в комбинация с желязо е показан за индукция на аменорея и подобряване на хемоглобиновите концентрации и хематологичните параметри при жени с

фиброми и анемия. Тази комбинация повишава средната хемоглобинова концентрация с 1 g/dl над монотерапията с желязо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Бионаличността на Золадекс е почти пълна. Прилагането на депото на всеки четири седмици осигурява поддържането на ефективни концентрации без кумулиране в тъканите. Золадекс се свързва слабо с протеините и има време на полуелиминация от серума от два до четири часа при лица с нормална бъбречна функция. Времето на полуелиминация се удължава при пациенти с увредена бъбречна функция. При това съединение, което се въвежда във вид на депо веднъж месечно, тази промяна ще има минимален ефект. Поради това не се налагат промени в дозировката при такива пациенти. Няма значителна промяна във фармакокинетиката при пациенти с чернодробна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Наблюдавана е повишена честота на доброкачествени тумори на хипофизата при мъжки плъхове след продължителни опити с многократно приложение на Золадекс. Въпреки че тази находка е подобна на резултатите, наблюдавани преди това при този вид животни след оперативна кастрация, не е установено някакво значение за хората.

При мишки продължителни опити с многократно приложение в дози, кратни на прилаганите при хората, са довели до хистологични промени в някои отдели на храносмилателната система, проявяващи се с хиперплазия на клетките на островчетата в панкреаса и доброкачествени пролиферативни състояния в пилорната област на стомаха, съобщавани и като спонтанни лезии при този вид. Клиничното значение на тези находки не е известно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактид/ гликолид съполимер

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява при температури под 25°C.

6.5 Естество и съдържание на контейнера

Спринцовка-апликатор с единична доза със защитна система.

6.6 Указания за употреба / работа с препарата

Да се употребява според указанията на предписващия лекар. Да се употребява само, ако индивидуалната опаковка не е повредена. Да се употреби веднага след отварянето на индивидуалната опаковка. Използваната спринцовка трябва да се изхвърли в колектор за остри отпадъци.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca Pharmaceuticals AB,
S-151 85 Södertälje,
□□□□□□

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020071

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

2002-01-24/2009-06-24

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА