

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zoladex LA 10,8 mg implant

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O seringă preumplută conține goserelină 10,8 mg sub formă de acetat de goserelină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Implant în seringă preumplută

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zoladex LA este indicat (vezi și pct. 5.1):

- În tratamentul carcinomului de prostată metastazat; în acest caz Zoladex LA are beneficii legate de rata de supraviețuire comparabile castrării chirurgicale (vezi și pct. 5.1)
- În tratamentul carcinomului de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală; în acest caz Zoladex LA are beneficii legate de rata de supraviețuire comparabile terapiei antiandrogenice (vezi și pct. 5.1)
- Ca tratament adjuvant al radioterapiei la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat; Zoladex LA a îmbunătățit supraviețuirea fără semne de boală și supraviețuirea generală (vezi și pct. 5.1)
- Ca tratament adjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat; Zoladex LA a îmbunătățit supraviețuirea fără semne de boală (vezi și pct. 5.1)
- Ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii. Zoladex LA a îmbunătățit supraviețuirea fără semne de boală (vezi și pct. 5.1)

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Bărbați adulți (incluzând pacienți vârstnici): o doză de Zoladex LA implant se administrează sub forma unei injecții subcutanate în peretele anterior abdominal la fiecare 12 săptămâni.

Copii: Zoladex LA nu este indicat pentru utilizarea la copii.

Pacienți cu insuficiență renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Pacienții cu insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Mod de administrare

Pentru administrarea corectă a Zoladex, vezi instrucțiunile de pe cardul de administrare.

Cardul cu instrucțiuni de administrare trebuie citit înainte administrării.

Trebuie acordată atenție la inserarea Zoladex LA în peretele abdominal anterior din cauza proximității arterei epigastrice inferioare și ramificațiilor ei.

O atenție deosebită trebuie acordată la administrarea Zoladex LA la pacienții cu IMC scăzut și/sau care primesc medicație anticoagulantă (vezi pct. 4.4).

Trebuie acordată atenție pentru a asigura administrarea subcutanată a injecției, folosind tehnica descrisă în cardul cu instrucțiuni de administrare. A nu se injecta într-un vas de sânge, mușchi sau peritoneu.

În situația în care este nevoie de îndepărtarea chirurgicală a Zoladex LA implant, acesta poate fi localizat cu ultrasunete.

Pentru precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare, vezi pct 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate cunoscută la goserelină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.6..

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Zoladex LA nu este indicat pentru utilizare la femei întrucât nu sunt dovezi suficiente ale unei supresii reale a estradiolului seric. Pentru pacientele femei care au nevoie de tratament cu goserelină, urmați informațiile de prescriere pentru Zoladex 3,6mg.

Nu există date despre înlăturarea sau dizolvarea implantului.

Pentru pacienții tratați cu agoniști LHRH, ca de exemplu goserelina, există un risc crescut al incidenței depresiei (care poate fi severă). Pacienții trebuie informați și tratați corespunzător dacă apar simptome.

Administrarea Zoladex LA la bărbații cu un anumit risc de a dezvolta obstrucție ureterală sau compresie a măduvei spinării trebuie făcută cu prudență și pacienții trebuie atent monitorizați în timpul primei luni de tratament. În cazul în care este prezentă sau apare compresia măduvei spinării sau insuficiența renală prin obstrucție ureterală, trebuie instituit tratamentul standard specific al acestor complicații.

Terapia de supresie androgenică poate prelungi intervalul QT

La pacienții cu antecedente sau factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienții care primesc concomitent medicamente care pot prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5), medicii trebuie să evalueze raportul risc/beneficiu, incluzând potențialul de torsadă a vârfurilor înainte de inițierea tratamentului cu Zoladex LA.

Au fost raportate leziuni vasculare la locul de administrare a injecției cu Zoladex, inclusiv evenimente ca durere, hematom, hemoragie sau leziuni vasculare. Monitorizați pacienții afectați cu privire la apariția unor semne și simptome ale hemoragiei abdominale. În cazuri foarte rare, erori în administrare au dus la leziuni vasculare și șoc hemoragic, necesitând transfuzii de sânge și intervenții chirurgicale.

O atenție deosebită trebuie acordată la administrarea Zoladex LA la pacienții cu IMC scăzut și/sau care primesc medicație anticoagulantă. (vezi pct. 4.2).

Trebuie luată în considerare utilizarea inițială a unui anti-androgen (de exemplu ciproteron acetat 300 mg pe zi cu 3 zile înainte de administrarea Zoladex, iar tratamentul asociat va fi continuat timp de 3 săptămâni) la începutul terapiei cu analogi de LHRH, deoarece s-a demonstrat că această asociere a prevenit posibilele sechele ale creșterii inițiale a concentrației plasmatică de testosteron.

Utilizarea agoniștilor LHRH poate determina scăderea densității minerale osoase. La bărbați, datele preliminare sugerează că administrarea bifosfonaților în asociere cu agoniști LHRH la bărbați poate reduce scăderea densității minerale osoase. O atenție deosebită este necesară în cazul pacienților cu factori de risc adiționali pentru osteoporoză (de exemplu consumul cronic de alcool etilic, fumatul, tratament de lungă durată cu anticonvulsivante sau corticosteroizi, antecedente heredo-colaterale de osteoporoză).

Pacienții diagnosticați cu depresie și pacienții cu hipertensiune arterială trebuie monitorizați cu atenție.

La bărbații tratați cu agoniști de LHRH a fost observată o scădere a toleranței la glucoză. La pacienții cu diabet zaharat preexistent, această scădere a toleranței la glucoză se poate manifesta ca un diabet zaharat sau ca o pierdere a controlului glicemic. Din acest motiv, trebuie avută în vedere monitorizarea glicemiei.

Infarctul miocardic și insuficiența cardiacă au fost observate într-un studiu farmacoepidemiologic cu agoniști de LHRH utilizați în tratamentul cancerului de prostată. Riscul pare să crească la utilizarea în combinație cu anti-androgeni.

Pacienții diagnosticați cu depresie și pacienții cu hipertensiune arterială trebuie monitorizați cu atenție.

Zoladex LA poate să determine o reacție pozitivă în cadrul testelor pentru controlul antidoping.

Copii și adolescenți

Zoladex LA nu este indicat la copii și adolescenți deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de vârstă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Întrucât tratamentul de supresie androgenică poate prelungi intervalul QT, utilizarea concomitentă a Zoladex LA cu medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT sau cu medicamente care pot induce torsada vârfurilor cum sunt medicamente antiaritmice de clasă I (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacină, antipsihotice, etc trebuie evaluată cu atenție (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Zoladex LA nu este indicat pentru utilizare la femei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt dovezi că Zoladex LA influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Următoarele categorii de frecvență pentru reacțiile adverse sunt calculate pornind de la raportările din studii clinice cu Zoladex, studiile de după punerea pe piață. Cele mai frecvent observate reacții adverse sunt bufeurile, transpirația și reacții la locul injectării.

Următoarea convenție a fost folosită pentru clasificarea frecvenței: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ până la $<1/1000$) sau foarte rare ($<1/10\ 000$), necunoscute (nu pot fi estimate pe baza datelor disponibile).

Tabelul 1 Reacțiile adverse ale Zoladex LA – Clasificare conform Convenției MedDRA privind frecvența

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacția adversă
Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Foarte rare	Tumoră pituitară
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate la medicament
	Rare	Reacție anafilactică
Tulburări endocrine	Foarte rare	Hemoragie hipofizară
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Afectarea toleranței la glucoză ^a
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Scăderi ale libidoului ^b
	Frecvente	Schimbarea dispoziției, depresie
	Foarte rare	Manifestări psihotice
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Parestezii
		Compresiune a măduvei spinării
Tulburări cardiace	Frecvente	Insuficiență cardiacă ^f , infarct miocardic ^f
Tulburări vasculare	Cu frecvență necunoscută	Prelungirea intervalului QT(vezi pct. 4.4 și 4.5)
	Foarte frecvente	Bufeuri ^b
	Frecvente	Tensiune arterială anormală ^c
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Hiperhidroza ^b
	Frecvente	Erupții ^d
	Cu frecvență necunoscută	Alopecie ^e
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Dureri osoase ^e
	Mai puțin frecvente	Artralgii
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Obstrucție ureterală
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Foarte frecvente	Disfuncție erectilă
	Frecvente	Ginecomastie
	Mai puțin frecvente	Mastodinie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Reacții la locul injectării
Investigații diagnostice	Frecvente	Scăderea densității osoase (vezi pct. 4.4), creștere în greutate

a. O reducere a toleranței la glucoză a fost observată la bărbații care primesc agoniști de LHRH. Aceasta se poate manifesta ca un diabet zaharat sau pierderea controlului glicemic, la pacienții cu un diabet zaharat preexistent.

- b. Acestea sunt reacții adverse care necesită rareori întreruperea terapiei. Hiperhidroza și bufeurile pot continua după încetarea tratamentului cu Zoladex.
- c. Modificările tensiunii arteriale, manifestate prin hipotensiune arterială și hipertensiune arterială au fost raportate ocazional. Modificările sunt de obicei tranzitorii, dispărând fie în timpul tratamentului, fie după întreruperea lui. Rar, aceste modificări au necesitat o intervenție medicală, incluzând întreruperea tratamentului cu Zoladex.
- d. Acestea au fost în general de intensitate medie, adesea au regresat, fără a necesita întreruperea tratamentului.
- e. Inițial, pacienții cu cancer de prostată pot acuza o creștere temporară a intensității durerilor osoase, care pot fi tratate simptomatic.
- f. Observată în studiul farmacoepidemiologic cu agoniști LHRH folosiți pentru tratamentul cancerului de prostată. Riscul pare să crească la utilizarea asocierii cu anti-androgeni.
- g. Mai ales pierderea părului de pe corp, un efect așteptat al nivelului scăzut de androgen.

Experiența după punerea pe piață

A fost raportat un număr mic de cazuri de modificări ale hemoleucogramei, disfuncție hepatică, embolie pulmonară și pneumonie interstițială în legătură cu Zoladex.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Până în prezent, la om, experiența privind supradozajul este limitată. În cazurile în care Zoladex a fost readministrat în mod accidental mai devreme sau într-o doză mai mare față de schema terapeutică recomandată, nu au fost observate reacții adverse semnificative clinic. Testele la animale sugerează că, la administrarea unor doze mai mari decât cele recomandate de Zoladex LA, nu sunt observate alte efecte în afara celor urmărite terapeutic asupra concentrației plasmatice a hormonilor sexuali și asupra aparatului genital. Dacă apare, supradozajul trebuie tratat simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analogi de gonadotrofin-reline, codul ATC L02AE03

Mecanism de acțiune: Zoladex LA (D-Ser (But)⁶ Azgly¹⁰LH-RH) este un analog de sinteză al LHRH natural. Prin administrarea în doze repetate, Zoladex LA inhibă secreția hipofizară de LH, determinând scăderea concentrației plasmatice a testosteronului la bărbați. Inițial, Zoladex LA, similar altor agoniști ai LHRH, poate să crească tranzitor concentrația plasmatică a testosteronului.

La bărbați, după aproximativ 21 zile de la administrarea primei doze, concentrațiile plasmatice ale testosteronului au atins valori similare cu cele induse de castrarea chirurgicală și au rămas la aceste valori pe tot parcursul tratamentului cu administrare la fiecare 12 săptămâni.

În studii clinice comparative a fost demonstrat că pacienții cu carcinom de prostată metastatic, tratați cu Zoladex LA, au o durată de supraviețuire similară celei obținute după castrarea chirurgicală.

Într-o analiză combinată a 2 studii randomizat controlate comparând bicalutamida 150 mg în monoterapie cu castrarea (majoritar medicamentoasă, cu Zoladex), nu s-a observat o diferență semnificativă în supraviețuirea generală între pacienții tratați cu bicalutamidă și pacienții tratați prin castrare. (RR=1,05; [IÎ 95% 0,81 - 1,36]). Oricum, echivalența dintre cele două tratamente nu este concludentă din punct de vedere statistic.

În studii clinice comparative, a fost demonstrat că Zoladex LA prelungeste durata de supraviețuire fără simptome și durata totală de supraviețuire dacă este utilizat ca tratament adjuvant la radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie (T1-T2 și PSA de cel puțin 10 ng/ml sau scor Gleason de cel puțin 7) sau carcinom de prostată local avansat (T3-T4). Durata optimă a tratamentului adjuvant nu a fost stabilită; într-un studiu clinic comparativ s-a demonstrat că tratamentul adjuvant cu Zoladex LA timp de 3 ani, determină ameliorarea semnificativă a duratei de supraviețuire comparativ cu radioterapia izolată. A fost demonstrat că tratamentul adjuvant cu Zoladex LA administrat înainte de radioterapie, a ameliorat durata de supraviețuire fără simptome la pacienții cu risc de apariție a carcinomului de prostată localizat sau local avansat.

După prostatectomie, la pacienții depistați cu metastaze (extraprostatice), tratamentul adjuvant cu Zoladex LA poate să prelungească durata de supraviețuire fără simptome, dar fără o prelungire semnificativă a duratei globale de supraviețuire, decât dacă pacienții au avut invazie ganglionară descoperită în timpul intervenției chirurgicale. Înaintea inițierii tratamentului adjuvant cu Zoladex, la pacienții cu stadializare histopatologică de boală local avansată trebuie avuți în vedere factori suplimentari de risc, cum sunt: PSA minim 10 ng/ml sau un scor Gleason de minim 7. Nu sunt dovezi ale ameliorării răspunsului clinic al pacientului la utilizarea tratamentului adjuvant cu Zoladex înainte de prostatectomia radicală.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrarea de Zoladex LA la fiecare 12 săptămâni asigură menținerea expunerii la goserelină fără acumulare tisulară semnificativă clinic. Zoladex se leagă în proporție redusă de proteinele plasmatică și are la pacienții cu funcție renală normală un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare cuprins între 2-4 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică este prelungit la pacienții cu insuficiență renală. Pentru componenta din formularea cu 10,8 mg implant, administrată la fiecare 12 săptămâni, această modificare nu va determina acumulare. De aceea, la acești pacienți nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică nu sunt modificări semnificative ale parametrilor farmacocinetici.

5.3 Date preclinice de siguranță

La masculii de șobolan, după tratamentul de lungă durată cu doze repetate de Zoladex a fost observată o incidență crescută a tumorilor benigne hipofizare. În timp ce această observație este similară celei observate anterior la această specie după castrarea chirurgicală, nu a fost stabilită semnificația la om.

La șoarece, tratamentul de lungă durată cu doze repetate mai mari decât cele recomandate la om a determinat modificări histologice ale anumitor zone ale aparatului digestiv. Acestea se manifestă prin: hiperplazia celulelor insulare pancreatice și o proliferare benignă la nivelul regiunii pilorice, raportată ca leziune spontană la această specie. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor observații.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Un amestec de copolimeri ai acizilor lactic și glicolic cu masă moleculară mică sau mare.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Zoladex LA este disponibil în cutie cu un plic sigilat ce conține un aplicator tip seringă monodoză SafeSystem™ preumplută, prevăzut cu o foiță de protecție și un desicant.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A se utiliza numai dacă ambalajul este intact.

A se utiliza imediat după deschidere.

Înainte de administrare, implantul trebuie să fie vizibil în fereastra seringii. Pistonul nu trebuie tras după ce acul a fost introdus sub piele; este absolut necesar ca pistonul să fie împins la maxim pentru ca tot implantul să pătrundă în țesutul subcutanat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ASTRAZENECA AB
SE-151 85 Södertälje, Suedia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

1018/2008/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Septembrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie, 2018