

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZOLADEX, 3,6 mg implantaat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks implantaat sisaldab gosereliinatsetaati, mis vastab 3,6 mg gosereliinile.
INN. Goserelinum

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Implantaat.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hormoonsõltuva eesnäärmevähi ravi.

Kaugelearenenud hormoonsõltuva rinnanäärmevähi ravi pre- ja perimenopausis.

Varajase hormoonsõltuva rinnanäärmevähi ravi pre- ja perimenopausis alternatiivina kemoterapiale.
Endometrioos.

Endomeetriumi paksuse vähendamine enne endomeetriumi ablatsiooni või resektsiooni.

Emaka müoomide mõõtmete ja nendest tingitud verejooksude vähendamine enne müomektoomiat aneemilistel patsientidel.

Kehaväline viljastamine (hüpofüüsi pärssimine superovulatsiooni ettevalmistamiseks).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud:

Üks 3,6 mg implantaat süstitakse subkutaanselt kõhu eesseina iga 28 päeva järel. Neeru- ja maksapuudulikkusega, samuti eakatel patsientidel pole annuse kohandamine vajalik.

Endometrioosi ravi kestus ei tohi ületada 6 kuud, kuna käesoleval ajal puuduvad kliinilised andmed pikema ravikuuri kohta. Korduvaid ravikuure ei soovitata võimaliku luuhõrenemise tõttu.

Endometrioosi ravis on ZOLADEXiga samaaegselt läbiviidud hormoonasendusravi (igapäevaselt manustatava östrogeneeni ja gestageeni kombinatsioonpreparaadiga) vähendanud luuhõrenemist ja vasomotoorseid nähte.

Endomeetriumi paksuse vähendamiseks enne ablatsiooni kestab ravi 4...8 nädalat. Suure emaka korral või operatsiooni paindlikuks ajastamiseks võib vajadusel kasutada 2 kapslit.

Emakamüoomide tõttu tekkinud aneemiaga naistele manustatakse ZOLADEX 3,6 mg koos rauapreparaatidega kuni 3 kuud enne operatsiooni.

Kehaväline viljastamine: ZOLADEX 3,6 mg manustatakse hüpofüüsi pärssimiseks superovulatsiooni ettevalmistamisel, et saavutada varasele follikulaarfaasile lähedast östradiooli seerumi kontsentratsiooni (ligikaudu 150 pmol/l). See saavutatakse tavaliselt 7...21 päevaga.

Hormoonide tootmise tasalülitamise järel kutsutakse esile superovulatsioon (kontrollitud ovariaalne stimulatsioon) gonadotropiiniga. Depoopreparaadiga saavutatav pärssimine on tugevam, mistõttu mõningatel juhtudel võib vaja minna gonadotropiini suuremaid annuseid. Folliikulite kindlaksmääratud arengufaasis gonadotropiini manustamine katkestatakse ja alustatakse ovulatsiooni esilekutsumiseks inimese kooriongonadotropiini (hCG) manustamist. Ravi jälgimine, ootsüüdi võtmine ja viljastamine viiakse läbi konkreetses kliinikus kasutusel olevate meetodite abil.

Lapsed:

ZOLADEX ei ole lastele näidustatud.

ZOLADEXi nõuetekohaseks manustamiseks vt juhendit karbis.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus gosereliini või teiste luteiniseeriva hormooni vabastajahormooni (LHRH) analoogide suhtes. ZOLADEXi ei tohi kasutada raseduse ajal (vt lõik 4.6).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

ZOLADEX ei ole näidustatud lastele, kuna ravimohutust ja efektiivsust sellel patsientide alarühmal ei ole uuritud.

Mehed:

Kusejuhade obstruktsiooni või spinaalkompressiooni ohuga meestel tuleb ravi alustamisega olla ettevaatlik ja selle kulgu esimese kuu jooksul hoolikalt jälgida. Ravi alustamisel LHRH analoogidega võib kaaluda antiandrogeeni (nt tsüproteroonatsetaat 300 mg päevas kolm päeva enne ja kolm nädalat pärast ravi alustamist gosereliiniga) kasutamist, kuna antiandrogeen väldib seniste kogemuste kohaselt seerumi esmasest testosterooni kontsentratsiooni tõusust tingitud kõrvalnähte. Spinaalkompressioonist või kusejuha obstruktsioonist tingitud neerupuudulikkuse või selle kujunemise korral tuleb kasutada selle tüsistuse tavapäraseid ravimeetodeid.

LHRH agonistide kasutamine võib põhjustada luuhõrenemist. Vastavalt meeste hulgas saadud esialgsetele andmetele vähendab bifosfonaadi kasutamine koos LHRH agonistiga luuhõrenemist. Eriline ettevaatlikkus on vajalik luuhõrenemise lisariskiteguritega haigete korral (nt krooniline alkoholi kuritarvitamine, suitsetamine, pikaajaline ravi krambivastaste ravimite või hormoonidega, luuhõrenemine perekondlikus anamneesis).

Teatatud on meeleolumuutustest, sealhulgas depressioonist.

Teadaoleva depressiooni ja hüpertensiooniga patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

LHRH agoniste saavatel meestel on täheldatud glükoositaluvuse vähenemist. See võib väljenduda suhkurtõvena või kontrolli kadumisega suhkrutaseme üle veres patsientidel, kellel on eelnevalt teadaolev suhkurtõbi. Seega tuleb mõelda vere suhkrutasemete jälgimisele.

Naised:

Rinnavähi näidustus

LHRH agonistide kasutamine võib põhjustada luuhõrenemist. Kliinilistes uuringutes naistega täheldati varajase rinnavähi 2-aastase ravi järel reieluu kaela ja selgrootülide luutiheduse langust vastavalt 6,2% ja 11,5%. Protsess oli aasta pärast ravi lõpetamist osaliselt pöördunud, sest luutiheduse näitajad olid

võrreldes uuringueelse seisundiga vaid vastavalt 3,4% ja 6,4% madalamad. Antud tähelepaneku puuduseks on väga vähene tõestusmaterjal. Käesoleval ajal saadaolevatele andmetele tuginedes toimub enamusel naistest luutiheduse taastumine pärast ravi lõppu.

Esialgsetest andmetest ilmneb, et gosereliini ja tamoksifeeni kombineeritud ravi rinnavähi diagnoosiga patsientidel võib langetada luutihedust.

Healoomulised näidustused

Luutiheduse vähenemine

LHRH agonistide kasutamine põhjustab tõenäoliselt luutiheduse vähenemist keskmiselt 1% kuus kuuekuulise perioodi jooksul. Iga 10%-line luutiheduse langus on seotud ligikaudu kahe- kuni kolmekordse luumurdude riski tõusuga.

Käesoleval ajal saadaolevatele andmetele tuginedes toimub enamusel naistest luutiheduse taastumine pärast ravi lõppu. Samaaegne hormoonasendusravi (igapäevaselt manustatava östrogeen ja progestageen kombinatsioonpreparaadiga) endometrioosi ravis vähendab luuhõrenemist ja vasomotoorseid sümptomeid.

Väljendunud luuhõrenemisega või luuhõrenemise riskiteguritega (nt krooniline alkoholi kuritarvitamine, pikaajaline ravi luuhõrenemist põhjustavate ravimitega, nt krambivastased ravimid või hormoonid, luuhõrenemine perekondlikus anamneesis, vaegtoitumus, nt anoreksia) patsientide kohta puuduvad spetsiifilised andmed. Kuna neil patsientidel on luuhõrenemine tõenäoliselt kahjulikum, tuleb ravi alustamise üle gosereliiniga otsustada igal üksikul juhul eraldi ning alustada ainult juhul, kui ravist saadav kasu kaalub üles riskid. Lisaks tuleb luutiheduse vähenemise korral mõelda teiste abinõude peale.

Östrogeenide ärajäämast tingitud veritsus

Gosereliinravi varajases järgus võib mõnedel naispatsientidel tekkida varieeruva kestuse ja intensiivsusega veritsus tupest. Kui tupeveritsus tekib, ilmneb see tavaliselt esimesel ravikuul. Taoline veritsus on oma iseloomult östrogeenide ärajäämast tingitud veritsus ning lakkab iseeneslikult. Kui veritsus jätkub, tuleb uurida selle põhjust.

Käesoleval ajal puuduvad kliinilised andmed ZOLADEXi kasutamise kohta healoomuliste günekoloogiliste haiguste raviks pikema perioodi kui 6 kuu jooksul.

ZOLADEX võib suurendada emakakaela resistentsust, mis võib põhjustada raskusi selle laiendamisel.

ZOLADEXi võib ühe osana kogu kehavälise viljastamise raviskeemis manustada vaid selle ala kogenud eriarst.

Nagu teistegi LHRH agonistide, nii ka ZOLADEX 3,6 mg kasutamine kombineerituna gonadotropiiniga võib tekitada munasarjade hüperstimulatsiooni sündroomi. Stimulatsioonitsükli tuleb hoolikalt jälgida, et selgitada välja patsiendid, kellel esineb suurenenud oht munasarjade hüperstimulatsiooni sündroomi kujunemiseks. Inimese kooriongonadotropiini (hCG) kasutamist tuleb vajadusel vältida.

Polütsüstiliste munasarjade sündroomiga patsientidel tuleks ZOLADEXi kasutada ettevaatusega, kuna küpsevate folliikulite arv võib olla suurenenud.

Fertiilses eas naised peaksid gosereliinravi ajal ning pärast seda kuni menstruatsiooni taastumiseni kasutama mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Tedaoleva depressiooni ja hüpertensiooniga patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Gosereliinravi võib anda positiivset reaktsiooni dopingutesti tegemisel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Võimalike koostoimete kohta puuduvad andmed.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Gosereliini ei tohi kasutada raseduse ajal, kuna sellega kaasneb teoreetiline oht raseduse katkemiseks ja looteanomaaliate tekkeks. Enne ravi alustamist tuleb fertiilses eas naisi hoolikalt uurida, et rasedus välistada. Ravi ajal tuleb menstruatsiooni taastumiseni kasutada mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt ka hoiatus aja kohta menstruatsiooni taastumiseni lõigus 4.4).

Enne kehavälise viljastamise teostamist tuleb veenduda, et patsient ei oleks rase. Olemasolevate, kuigi piiratud hulga teadmiste kohaselt ei saa ZOLADEXi kasutamist seostada ühegi munaraku arengu, raseduse kulu või selle lõpptulemuse häirega.

Imetamine

ZOLADEXi kasutamine rinnaga toitmise ajal ei ole soovitatav.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ZOLADEX ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevad kõrvaltoimete sagedused põhinevad kõikidel kliinilistes uuringutes, turuletuleku järgsetes uuringutes ja spontaansetes teatistes raporteeritud kõrvaltoimetel. Kõige sagedasemateks täheldatud kõrvaltoimeteks on kuumahood, higistamine ja süstekoha reaktsioonid. Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa määrata olemasolevatele andmetele toetudes).

Tabel: Gosereliinile tekkinud kõrvaltoimed sageduse ja organsüsteemi klassi järgi

Organsüsteem	Esinemissagedus	Mehed	Naised
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Väga harv	Ajuripatsikasvaja	Ajuripatsikasvaja
	Teadmata	-	Fibroomide taandareng emakafibroididega naistel
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkuse reaktsioonid	Ülitundlikkuse reaktsioonid
	Harv	Anafülaksia	Anafülaksia
Endokriinsüsteemi häired	Väga harv	Pituitaarne apopleksia	Pituitaarne apopleksia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Glükoositaluvuse langus ^a	-
	Aeg-ajalt	-	Hüperkaltseemia
Psühhiaatrilise häired	Väga sage	Muutused libiidis ^b	Muutused libiidis ^b
	Sage	-	Meeleolu muutused, sh depressioon
	Väga harv	Psühhootilised häired	Psühhootilised häired

	Teadmata	Meeleolu muutused, sh depressioon	-
Närvisüsteemi häired	Sage	Paresteesia, seljaaju kompressioon	Paresteesia, peavalu
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Kuumahood ^b	Kuumahood ^b
	Sage	Vererõhu kõikumine ^c	Vererõhu kõikumine ^c
Nahk ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Higistamine ^b	Higistamine ^b
	Sage	Lööve ^d	Lööve ^d
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage	Luuvalu ^e	Liigesvalu
	Aeg-ajalt	Liigesvalu	-
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Kusejuha ummistus	-
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Väga sage	Potentsi nõrgenemine	Tupekuivus, rindade suuruse muutus
	Sage	Rindade turse	-
	Aeg-ajalt	Rindade valulikkus	-
	Harv	-	Munasarjatsüst
	Teadmata	-	Võõrutusveritus (vt lõik 4.4)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	(vt sage)	Süstekoha reaktsioonid (nt punetus, valu, turse, verevalum)
	Sage	Süstekoha reaktsioonid (nt punetus, valu, turse, verevalum)	(vt väga sage)
Uuringud	Sage	Luutiheduse langus (vt lõik 4.4)	Luutiheduse langus (vt lõik 4.4)

^a Glükoositaluvuse langust on täheldatud LHRH agonistidega ravi saavatel meestel. See võib manifesteeruda suhkurtõve või glükeemilise kontrolli kadumisenähtena eelnevalt teadaoleva suhkurtõve korral.

^b Farmakoloogilised toimed, mis nõuavad harva ravi katkestamist.

^c Võib manifesteeruda hüpotensiooni või hüpertensioonina, on vahel tekkinud patsientidel, kes saavad gosereliinravi. Muutused on tavaliselt mööduvad, lahenedes ravi ajal või gosereliini manustamise katkestamisel. Harva on nende muutuste tõttu vaja läinud meditsiinilist sekkumist, kaasa arvatud gosereliinravi katkestamine.

^d Tavaliselt kerge, möödudes iseeneslikult ilma ravi katkestamata.

^e Eesnäärmevähi patsientidel võib ravi algul ajutiselt valu luudes suurendada; näidustatud on sümptomaatiline ravi.

Turuletulekujärgne kogemus

Gosereliiniga seoses on teatatud vererakkude arvukuse muutuste, maksatalitluse häirete, kopsuemboolismi ja interstitsiaalse pneumoonia vähesearvulistest juhtudest.

Lisaks on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest, mis on tekkinud healoomuliste günekoloogiliste näidustuste tõttu ravi saavatel naistel: akne, kehakarvade muutus, naha kuivus, kehakaalu tõus, kolesteroolitaseme tõus seerumis, munasarjade hüperstimulatsiooni sündroom (samaaegsel kasutamisel gonadotropiinidega), tupepõletik, tupevoolus, närvilisus, unehäire, väsimus, perifeerne turse, lihaskrambid, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhupiirkonna kaebused, hääle muutused.

Ravi alguses võivad rinnavähi diagnoosiga patsiendid kogeda haigustunnuste ja sümptomite ajutist ägenemist, mida ravitakse sümptomaatiliselt.

Harvadel juhtudel on metastaatilise rinnavähi diagnoosiga patsientidel tekkinud ravi alguses hüperkaltseemia. Hüperkaltseemiale viitavate sümptomite olemasolul (nt janu), tuleb hüperkaltseemia välistada.

Harva algab mõnel naisel ravi ajal LHRH-analoogiga menopaus ning menstruatsioon ei taastu ka pärast ravi lõppemist. Teadmata on, kas tegemist on gosereliinravi toimega või patsiendi günekoloogilise seisundiga.

4.9 Üleannustamine

Inimestel asetleidnud üleannustamise kohta on senised kogemused piiratud. Neil juhtudel, kui ZOLADEXi on manustatud kogemata ettenähtust varem või suuremas annuses, ei ole ilmnenud kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid. Loomkatsed viitavad sellele, et ZOLADEXi üleannustamisega täiendavaid toimeid lisaks suguhormoonide kontsentratsiooni muutusele ja suguelundites avalduvale soovitud ravitoimele ei ole täheldatud. Üleannustamisel on ravi sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: gonadotropiini vabastava hormooni analoogid, ATC-kood: L02AE03

ZOLADEX (D-Ser(Bu)¹)⁶ Azgly¹⁰ LHRH) on loodusliku luteiniseeriva hormooni vabastajahormooni (LHRH) sünteetiline analoog. Korduval manustamisel pärsib ZOLADEX hüpofüüsi luteiniseeriva hormooni (LH) sekretsiooni, mis kutsub esile meestel seerumi testosterooni ja naistel östradioli kontsentratsiooni languse. See toime möödub pärast ravi katkestamist. Ravi algul võib ZOLADEX, nagu teistedki LHRH-agonistid, põhjustada meestel testosterooni ja naistel östradioli sisalduse mõõduvat suurenemist vereseerumis.

Meestel langeb testosterooni sisaldus seerumis kastratsioonijärgsele tasemele ligikaudu 21 ööpäeva möödumisel pärast esimese implantaadi manustamist ja püsib seal ZOLADEXi korduval manustamisel (28 päeva pärast). See kutsub enamikul haigetest esile eesnäärmevähi taandarenemise ja patsientide seisundi sümptomaatilise paranemise.

Naistel väheneb seerumi östradioli sisaldus ligikaudu 21 ööpäeva jooksul pärast esimese implantaadi manustamist postmenopausaalsele tasemele ja püsib seal implantatsiooni jätkamisel iga 28 ööpäeva järel. Selline ravi on tulemuslik hormoonsõltuva rinnanäärmevähi, endometrioosi ja emaka müoomide korral ning munarakkude arenemise pärssimisel munasarjas. Ravim vähendab endomeetriumi paksust ning kutsub enamikel patsientidest esile amenorröa.

LHRH analoogidega läbiviidava ravi ajal võib patsientidel alata loomulik menopaus. Harvadel juhtudel ei taastu mõnel naisel menstruatsioon pärast ravi lõpetamist.

Kombineerituna rauapreparaatidega võib ZOLADEX põhjustada amenorröad ning suurendada hemoglobiini kontsentratsiooni ja parandada teisi verenäitajaid emaka müoomide ja aneemiaga naistel. Antud kombinatsiooniga on võimalik saavutada 1 g/dl võrra suurem keskmine hemoglobiini kontsentratsioon kui ainult rauapreparaatide kasutamisel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

ZOLADEXi iseloomustab peaaegu täielik biosaadavus. Implantaadi manustamine iga 4 nädala järel kindlustab piisava ravimi kontsentratsiooni põhjustamata ravimi kuhjumist organismis. ZOLADEX seondub plasmavalkudega nõrgalt ja tema poolväärtusaeg seerumis on normaalse neerufunktsiooniga

haigetel 2...4 tundi. Neerutalitluse häiretega haigetel poolväärtusaeg pikeneb. See ei oma kliinilist tähtsust 1 kord kuus manustatava depoovormi korral, mistõttu neeruhaigetel ei ole vaja annuseid muuta. Maksapuudulikkuse korral ei esine märkimisväärseid muutusi ravimi farmakokineetikas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

ZOLADEXi kestval manustamisel, nagu ka kirurgilise kastratsiooni järgselt, on isastel rottidel täheldatud hüpofüüsi healoomuliste kasvajate kujunemist. Sama toimet ei ole meestel kliinilistes tingimustes esinenud.

Hiirtel on ZOLADEXi korduval manustamisel (mitmekordsed annused võrreldes inimesele manustatava annusega) tekkinud histoloogilisi muutusi seedekanali mõnes osas (pankreaase saarekeste rakkude hüperplaasia, maovärati piirkonna healoomuline proliferatsioon). Nende leidude kliiniline tähendus on ebaselge.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktiid/glükoliid ko-polümeer.

6.2 Sobimatus

Ei ole kirjeldatud.

6.3 Kõlblikkusaeg

36 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üht implantaati sisaldav Safe System™ nõela kaitsva kattega süstel.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Kasutada vastavalt arsti ettekirjutusele.

Kasutada vaid juhul, kui süsteli kate on vigastamata.

Kasutada kohe pärast avamist.

Kasutatud süstel hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca UK Limited
15 Stanhope Gate
London W1K 1LN
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

Versioon 4

7/8

Ravimiametis kinnitatud 21.08.2009

062494

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

27.08.1999/19.08.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud augustis 2009