

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

ZOLADEX 3,6 mg implantat

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Implantat u napunjenoj štrcaljki sadrži 3,6 mg goserelina u obliku goserelinacetata dispergiranog u biološki razgradivom matriksu kopolimera.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Implantat.

Bijeli do krem obojeni cilindrični implantat, koji sadrži goserelinacetat raspršen u krutom, biorazgradivom, polimernom materijalu.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

- I. Liječenje raka prostate u sljedećim stanjima (vidjeti i dio 5.1):
  - Metastatski rak prostate, gdje je preživljenje pri terapiji lijekom Zoladex usporedivo preživljenju nakon kirurške kastracije (vidjeti dio 5.1)
  - Kao alternativa kirurškoj kastraciji kod lokalno uznapredovalog raka prostate, gdje je preživljenje pri terapiji lijekom Zoladex usporedivo s preživljenjem pri terapiji antiandrogenom (vidjeti dio 5.1)
  - Kao adjuvantno liječenje uz radioterapiju kod bolesnika s visokorizičnim lokaliziranim ili lokalno uznapredovalim rakom prostate, gdje je Zoladex doveo do duljeg preživljenja bez znakova bolesti i do poboljšanja ukupnog preživljenja (vidjeti dio 5.1)
  - Kao neoadjuvantno liječenje prije radioterapije kod bolesnika s visokorizičnim lokaliziranim ili lokalno uznapredovalim rakom prostate, gdje je Zoladex doveo do duljeg preživljenja bez znakova bolesti (vidjeti dio 5.1)
  - Kao adjuvantno liječenje uz radikalnu prostatektomiju kod bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate koji imaju velik rizik za progresiju bolesti, gdje je Zoladex doveo do duljeg preživljenja bez znakova bolesti (vidjeti dio 5.1).
- II. Uznapredovali rak dojke u žena u premenopauzi i perimenopauzi primjeren za hormonsko liječenje.
- III. Zoladex 3,6 mg je indiciran kao alternativa kemoterapiji u standardnom liječenju ranog raka dojke s pozitivnim estrogenskim receptorima (ER) kod bolesnica u premenopauzi ili perimenopauzi.
- IV. Endometrioza: Zoladex ublažava znakove endometrioze, uključujući bol, te smanjuje veličinu i broj endometriotičnih žarišta.
- V. Stanjivanje endometrija: Zoladex se primjenjuje pri stanjivanju endometrija prije ablacije ili resekcije.
- VI. Miomi maternice: Zoladex se primjenjuje u kombinaciji sa željezom kako bi došlo do hematološkog poboljšanja anemičnih bolesnica s miomima prije kirurškog zahvata.
- VII. Umjetna oplodnja: regulacija lučenja hipofize kao priprema za superovulaciju.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

#### *Odrasli*

Zoladex 3,6 mg implantat primjenjuje se svakih 28 dana potkožno u područje prednjeg trbušnog zida. Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika s poremećajem funkcije jetre ili bubrega ili kod starijih bolesnika.

Endometrioza se smije liječiti najdulje šest mjeseci, jer za sada nema kliničkog iskustva s dugotrajnijom primjenom lijeka Zoladex 3,6 mg. Liječenje se ne smije ponavljati zbog mogućih posljedica, tj. slabljenja mineralizacije kostiju. U bolesnica koje lijekom Zoladex 3,6 mg liječe endometrioza, dodatak hormonskoga nadomjesnog liječenja (svakog dana estrogen i progesteron) smanjuje gubitak mineralne gustoće kostiju i vazomotoričke simptome.

Stanjivanje endometrija: liječenje traje 4 ili 8 tjedana. Davanje druge depo-injekcije (implantata) može biti potrebno kod bolesnica s povećanim uterusom ili u svrhu vremenske prilagodbe kirurškog zahvata.

Ženama koje imaju anemiju kao posljedicu mioma maternice, daje se Zoladex 3,6 mg s dodatkom željeza do tri mjeseca prije kirurškog zahvata.

Umjetna oplodnja: Zoladex 3,6 mg se primjenjuje za smanjenje lučenja hormona hipofize, što se određuje prema razini estradiola u serumu, koja mora biti slična razini u ranoj folikularnoj fazi (oko 150 pmol/l). To se događa obično između 7. i 21. dana.

Kad se postigne smanjenje lučenja hormona hipofize, započinje se sa superovulacijom (kontroliranom stimulacijom ovarija) potaknutom gonadotropinom. Smanjenje lučenja hormona hipofize postojanije je ako je LHRH agonist primijenjen u obliku depo-pripravka (implantata), te je katkad potrebna veća doza gonadotropina. Na određenom stupnju razvitka folikula davanje gonadotropina se prekida i daje se humani korionski gonadotropin koji potiče ovulaciju. Nadzor tijekom liječenja, skupljanje oocita i tehnika oplodnje provode se prema uobičajenoj praksi pojedine klinike.

#### *Pedijatrijska populacija*

Zoladex 3,6 mg nije indiciran u liječenju djece jer sigurnost primjene i djelotvornost nisu ustanovljene u toj skupini bolesnika.

#### *Poremećaj funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s poremećajem funkcije bubrega.

#### *Poremećaj funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s poremećajem funkcije jetre.

### Način primjene

Za pravilnu primjenu lijeka Zoladex vidjeti "Karticu s uputama o primjeni".

Potreban je oprez prilikom umetanja lijeka Zoladex u prednji trbušni zid zbog blizine donje epigastrične arterije i njezinih ogranaka, koji se nalaze ispod.

Budite posebno pažljivi kada primjenjujete lijek Zoladex kod bolesnika s niskim indeksom tjelesne mase i/ili onih bolesnika koji dobivaju potpunu antikoagulacijsku terapiju (vidjeti dio 4.4).

Za posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom vidjeti dio 6.6.

## 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U bolesnika koji se liječe GnRH agonistima, poput goserelina, povećan je rizik od povremene depresije (koja može biti ozbiljna). Bolesnike o tome treba primjereno savjetovati i, u slučaju pojave simptoma, na odgovarajući način liječiti.

Kod liječenja lijekom Zoladex prijavljene su ozljede na mjestu primjene lijeka, uključujući bol, hematome, krvarenje i vaskularne ozljede. Takve je bolesnike potrebno pratiti kako bi se uočili znakovi ili simptomi abdominalnog krvarenja. U rijetkim slučajevima, pogreška prilikom primjene lijeka rezultirala je vaskularnim ozljedama i hemoragičnim šokom koji je zahtijevao transfuziju krvi i kiruršku intervenciju. Potreban je poseban oprez kada se Zoladex daje bolesnicima s niskim indeksom tjelesne mase i /ili onim bolesnicima koji primaju punu antikoagulacijsku terapiju (vidjeti dio 4.2).

##### Deprivacijska androgena terapija može produljiti QT interval

Kod bolesnika koji u anamnezi imaju rizične faktore za produljenje QT intervala i kod bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5) liječnici trebaju prije početka liječenja lijekom Zoladex procijeniti omjer koristi i rizika, uključujući potencijal za *Torsade de pointes*.

#### Muškarci

U liječenju lijekom Zoladex 3,6 mg potreban je poseban oprez u muškaraca s povećanim rizikom od razvoja opstrukcije uretera ili kompresije kralježnične moždine. Bolesnike treba pomno nadzirati tijekom prvog mjeseca liječenja. Ako kompresija kralježnične moždine ili narušena funkcija bubrega uslijed opstrukcije uretera već postoje ili se naknadno pojave, treba primijeniti liječenje uobičajeno u takvim okolnostima.

Potrebno je razmotriti uvođenje jednog antiandrogena (primjerice, 300 mg ciproteronacetata dnevno tijekom tri dana prije i tri tjedna nakon uvođenja lijeka Zoladex) na početku liječenja analogima LHRH-a, jer je primijećeno da to sprječava moguće posljedice početnoga porasta vrijednosti testosterona u serumu.

Primjena LHRH agonista može uzrokovati smanjenje mineralne gustoće kostiju.

U muškaraca, preliminarni podaci ukazuju na to da bi primjena bisfosfonata u kombinaciji s LHRH agonistima mogla smanjiti gubitak minerala iz kosti. Potreban je poseban oprez kod bolesnika kod kojih su prisutni dodatni faktori rizika za nastanak osteoporoze (npr. kronična zlorporaba alkohola, pušenje, dugotrajno liječenje antikonvulzivima ili kortikosteroidima, osteoporoza u obitelji).

Bolesnike s utvrđenom depresijom i bolesnike s hipertenzijom potrebno je pažljivo nadzirati.

U muškaraca koji koriste LHRH agoniste uočena je smanjena tolerancija glukoze. Ovo se može manifestirati kao šećerna bolest ili gubitak kontrole glikemije u bolesnika s postojećom šećernom bolešću. Stoga treba razmotriti nadziranje razine glukoze u krvi.

U farmakoepidemiološkom ispitivanju LHRH agonista u liječenju raka prostate zabilježeni su slučajevi infarkta miokarda i zatajenja srca. Čini se da je taj rizik veći ako se primjenjuju u kombinaciji s antiandrogenima.

#### Žene

##### Liječenje raka dojke

Smanjena gustoća kostiju:

Uporaba LHRH agonista može izazvati smanjenje mineralne gustoće kostiju. Nakon dvije godine liječenja ranog raka dojke, prosječni je gubitak mineralne gustoće kostiju iznosio 6,2% na vratu femura, a 11,5% na lumbalnom dijelu kralješnice. Pokazalo se da je taj gubitak dijelom reverzibilan u godinu dana nakon prekida liječenja, s poboljšanjem od 3,4% na vratu femura i 6,4% na lumbalnom

dijelu kralješnice u odnosu na početne vrijednosti. Ti se pokazatelji, međutim, temelje na vrlo oskudnim podacima. Trenutno dostupni podaci ukazuju na to da se oporavak gustoće kostiju u većine žena javlja po prestanku liječenja.

Preliminarni podaci ukazuju na to da primjena lijeka Zoladex u kombinaciji s tamoksifenom za liječenje raka dojke može smanjiti gubitak minerala iz kostiju.

#### Benigne indikacije

Smanjena gustoća kostiju:

Primjena LHRH agonista vjerojatno će dovesti do smanjenja mineralne gustoće kostiju za prosječno 1% mjesečno tijekom šestomjesečnog liječenja. Svako smanjenje mineralne gustoće kostiju od 10% povezano je s približno dvostrukim do trostrukim povišenjem rizika od prijeloma. Trenutno dostupni podaci ukazuju na to da po prestanku liječenja dolazi do oporavka gustoće kostiju u većine žena.

U bolesnica koje lijekom Zoladex liječe endometriozu, dodatak hormonskoga nadomjesnog liječenja smanjuje gubitak mineralne gustoće kostiju i vazomotoričke simptome.

Nisu poznati specifični podaci za bolesnice s utvrđenom osteoporozom ili s prisutnim faktorima rizika za osteoporozu (npr. kronična zlouporaba alkohola, pušenje, dugotrajno liječenje lijekovima koji uzrokuju smanjenje mineralne gustoće kostiju kao što su, primjerice, antikonvulzivi ili kortikosteroidi, osteoporoza u obitelji, pothranjenost, npr. anoreksija nervosa). S obzirom na to da će smanjenje mineralne gustoće kostiju u ovih bolesnica vjerojatno biti težeg stupnja, liječenje lijekom Zoladex treba razmotriti za svaki pojedini slučaj, a smije se započeti tek nakon što se pažljivom procjenom utvrdi da koristi liječenja nadilaze moguće rizike. Potrebno je razmotriti dodatne mjere za sprječavanje gubitka mineralne gustoće kostiju.

#### Disfunkcijsko krvarenje

U početku liječenja lijekom Zoladex u nekih se žena može pojaviti vaginalno krvarenje različitog trajanja i intenziteta. Dođe li do vaginalnog krvarenja, to se obično događa u prvom mjesecu nakon početka liječenja. Tom krvarenju je vjerojatno uzrok nedostatak estrogena i može se očekivati njegov spontani prestanak. Ukoliko se krvarenje nastavi, potrebno je ispitati razloge nastanka.

Nema podataka o liječenju benignih ginekoloških stanja lijekom Zoladex 3,6 mg u razdoblju duljem od šest mjeseci.

Primjena lijeka Zoladex može uzrokovati porast rezistencije vrata maternice te je potreban oprez pri dilataciji cerviksa.

Zoladex 3,6 mg se kao dio postupka umjetne oplodnje smije primijeniti samo pod nadzorom liječnika specijalista za liječenje neplodnosti.

Kao i kod ostalih LHRH agonista, primijećen je sindrom hiperstimulacije jajnika kada se Zoladex 3,6 mg koristi zajedno s gonadotropinom. Stimulacijski ciklus umjetne oplodnje treba pomno nadzirati kako bi se prepoznale bolesnice s rizikom za pojavu sindroma hiperstimulacije jajnika. Ako postoji rizik za nastanak sindroma hiperstimulacije jajnika, po mogućnosti treba odgoditi primjenu humanog korionskog gonadotropina.

Preporučuje se oprezna primjena lijeka Zoladex tijekom umjetne oplodnje u žena sa sindromom policističnih jajnika, jer se broj folikula može povećati.

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju koristiti nehormonske metode kontracepcije za vrijeme liječenja lijekom Zoladex sve do ponovnog uspostavljanja menstrualnog ciklusa nakon prestanka liječenja lijekom Zoladex.

Bolesnice s utvrđenom depresijom i bolesnice s hipertenzijom potrebno je pažljivo nadzirati. Liječenje lijekom Zoladex može imati za posljedicu pozitivne rezultate na anti-doping testovima.

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da liječenje deprivacijskom androgenom terapijom može produljiti QT interval, potrebno je pažljivo ocijeniti istodobnu primjenu lijeka Zoladex s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval ili lijekovima koji mogu izazvati *Torsade de pointes*, kao što su lijekovi skupine IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), antiaritmici, metadon, moksifloksacin, antipsihotici itd. (vidjeti dio 4.4).

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Zoladex se ne smije koristiti tijekom trudnoće jer je istodobna primjena LHRH analoga povezana s teoretskim rizikom od pobačaja ili fetalnih abnormalnosti. Prije početka liječenja žene u fertilnoj dobi treba pažljivo pregledati kako bi se isključila trudnoća. Tijekom liječenja treba primjenjivati kontracepcijska sredstva koja ne sadrže hormone, sve dok se ne vrati mjesečnica (vidjeti i upozorenje o povratku mjesečnice u dijelu 4.4).

Prije početka postupka umjetne oplodnje treba pomno isključiti trudnoću. Nema kliničkih dokaza koji bi upućivali na postojanje uzročno-posljedične veze između primjene lijeka Zoladex u ovoj indikaciji i bilo kojeg naknadnog poremećaja u razvitku oocita ili tijeku ili ishodu trudnoće.

##### Dojenje

Tijekom dojenja se primjena lijeka Zoladex ne preporučuje.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema dokaza da bi Zoladex mogao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

Učestalost nuspojava u tablici koja slijedi temelji se na prijavama iz kliničkih ispitivanja i prijavama nakon stavljanja lijeka u promet. Najčešće zabilježene nuspojave uključuju: navale vrućine, znojenje i reakcije na mjestu primjene injekcije.

Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način: vrlo česte ( $\geq 1/10$ ); česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje česte ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetke ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetke ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznata učestalost (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

**Tablica 1. Nuspojave prema organskom sustavu i učestalosti**

Organski sustav	Učestalost	Muškarci	Žene
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Vrlo rijetko	tumor hipofize	tumor hipofize
	Nepoznata učestalost	N/A	degeneracija mioma maternice
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	preosjetljivost na lijek	preosjetljivost na lijek
	Rijetko	anafilaktička reakcija	anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	Vrlo rijetko	krvarenje u hipofizi	krvarenje u hipofizi

Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	poremećena tolerancija glukoze <sup>a</sup>	N/A
	Manje često	N/A	hiperkalcijemija
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često	slabljenje spolne želje <sup>b</sup>	slabljenje spolne želje <sup>b</sup>
	Često	promjene raspoloženja, depresija	promjene raspoloženja, depresija
	Vrlo rijetko	psihotični poremećaj	psihotični poremećaj
Poremećaji živčanog sustava	Često	parestezije	parestezije
		kompresija kralježnične moždine	N/A
		N/A	glavobolja
Srčani poremećaji	Često	zatajenje srca <sup>f</sup> , infarkt miokarda <sup>f</sup>	N/A
	Nepoznata učestalost	produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	navale vrućine <sup>b</sup>	navale vrućine <sup>b</sup>
	Često	poremećaji krvnog tlaka <sup>c</sup>	poremećaji krvnog tlaka <sup>c</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	hiperhidroza <sup>b</sup>	hiperhidroza <sup>b</sup> , akne <sup>i</sup>
	Često	osip <sup>d</sup>	osip <sup>d</sup> , alopecija <sup>g</sup>
	Nepoznata učestalost	alopecija <sup>h</sup>	(vidjeti pod Često)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	bolovi u kostima <sup>e</sup>	N/A
		(vidjeti pod Manje često)	artralgija
	Manje često	artralgija	(vidjeti pod Često)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	opstrukcija uretera	N/A
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Vrlo često	erektilna disfunkcija	N/A
		N/A	vulvovaginalna suhoća
		N/A	povećanje veličine dojki

	Često	ginekomastija	N/A
	Manje često	bolnost grudi	N/A
	Rijetko	N/A	ciste jajnika
		N/A	sindrom hiperstimulacije jajnika (kada se lijek primjenjuje istodobno s gonadotropinom)
	Nepoznata učestalost	N/A	izostanak menstrualnog krvarenja (vidjeti dio 4.4)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	(vidjeti pod Često)	reakcije na mjestu primjene injekcije (crvenilo, bol, oticanje, hematoma)
	Često	reakcije na mjestu primjene injekcije (crvenilo, bol, oticanje, hematoma)	(vidjeti pod Vrlo često)
		N/A	„flare fenomen“ i tumorska bol, na početku liječenja
Pretrage	Često	smanjenje mineralne gustoće kostiju (vidjeti dio 4.4), povećanje tjelesne težine	smanjenje mineralne gustoće kostiju (vidjeti dio 4.4), povećanje tjelesne težine

<sup>a</sup> U muškaraca koji koriste LHRH agoniste uočena je smanjena tolerancija glukoze. Ovo se može manifestirati kao šećerna bolest ili gubitak kontrole glikemije u bolesnika s postojećom šećernom bolešću.

<sup>b</sup> Ovo su farmakološki učinci koji rijetko zahtijevaju prekid liječenja. Pojačano znojenje i navale vrućine se mogu nastaviti nakon prestanka primjene Zoladexa.

<sup>c</sup> Ovo se može manifestirati kao hipotenzija ili hipertenzija, koje su povremeno primijećene kod bolesnika kojima je dan Zoladex. Promjene su obično prolazne, nestaju tijekom liječenja ili po prestanku uzimanja lijeka Zoladex. U rijetkim su slučajevima te promjene zahtijevale medicinsku intervenciju, uključujući prestanak liječenja lijekom Zoladex.

<sup>d</sup> Ovo je najčešće blage naravi, često se povlači bez prestanka terapije.

<sup>e</sup> U bolesnika s rakom prostate mogu se u početku liječenja privremeno pojačati bolovi u kostima; liječenje je simptomatsko.

<sup>f</sup> Zabilježeno u farmakoepidemiološkoj studiji LHRH analoga i antiandrogena korištenih za liječenje raka prostate. Rizik je bio povećan kada su se koristili u kombinaciji s antiandrogenima.

<sup>g</sup> Gubitak kose bio je prijavljen u žena, uključujući i mlade bolesnice kod kojih su liječena benigna stanja. Ovo je obično blage naravi, ali ponekad može biti teško.

<sup>h</sup> Posebno se odnosi na gubitak dlaka na tijelu, što je očekivana posljedica sniženih razina androgena.

<sup>i</sup> U većini slučajeva akne su bile prijavljene unutar jednog mjeseca od početka liječenja lijekom Zoladex.

### **Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet**

Prijavljen je manji broj slučajeva promjena broja krvnih stanica, poremećaja funkcije jetre, plućne embolije i intersticijske pneumonije, povezanih s liječenjem lijekom Zoladex.

Uz to, sljedeće su nuspojave prijavljene kod žena kod kojih su liječene benigne ginekološke indikacije:

akne, promjene dlakavosti po tijelu, suhoća kože, povećanje tjelesne težine, povećanje vrijednosti kolesterola u serumu, sindrom pretjerane stimulacije jajnika (ako se primjenjuje istodobno s gonadotropinima), upala rodnice, iscjedak iz rodnice, nervoza, poremećaji spavanja, umor, periferni edemi, mialgije, grčevi u listovima, mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija, bolovi u abdomenu, promjene glasa.

Kod bolesnica s rakom dojke se na početku liječenja mogu prolazno pojačati znakovi i simptomi bolesti, što se može liječiti simptomatski.

U rijetkim slučajevima, kod bolesnica s metastatskim rakom dojke razvila se hiperkalcijemija na početku liječenja. U slučaju simptoma koji upućuju na hiperkalcijemiju (npr. žeđ), hiperkalcijemija se mora isključiti.

U rijetkim slučajevima žena može ući u menopauzu tijekom liječenja LHRH analozima i nakon prestanka liječenja ne dobiti ponovno mjesečnicu. Nije poznato je li to učinak liječenja lijekom Zoladex ili posljedica drugih ginekoloških stanja.

### **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## **4.9 Predoziranje**

Nema puno iskustava s predoziranje u ljudi. U slučajevima kad se nova doza lijeka Zoladex dala prije planiranog vremena primjene ili se uzela veća doza od inicijalno planirane, nisu primijećene klinički značajne nuspojave. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju ni na kakve učinke velikih doza lijeka Zoladex osim očekivanih terapijskih učinaka na koncentraciju spolnih hormona i na reproduktivni sustav. U slučaju predoziranja, liječenje je simptomatsko.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Endokrina terapija, analozi gonadotropin-otpuštajućeg hormona (GnRH agonisti)

ATK oznaka: L02AE03

Zoladex (D-Ser(Bu<sup>1</sup>)<sup>6</sup> Azgly<sup>10</sup> LHRH) je sintetski analog prirodnog LHRH. Tijekom dugotrajne uporabe, Zoladex inhibira lučenje luteinizirajućeg hormona (LH), što u muškaraca dovodi do pada koncentracije testosterona u serumu, a u žena do pada koncentracije estradiola u serumu. Nakon prestanka liječenja, lučenje hormona vraća se na početne vrijednosti. U početku liječenja, poput ostalih LHRH agonista, Zoladex može u muškaraca uzrokovati prolazno povećanje koncentracije testosterona u serumu, a u žena povećanje koncentracije estradiola.

U muškaraca će koncentracija testosterona u serumu nakon 21 dana liječenja pasti na kastracijsku razinu i na toj će razini ostati cijelo vrijeme liječenja. To uzrokuje regresiju tumora prostate i simptomatski napredak u većine bolesnika.

U komparativnim kliničkim ispitivanjima Zoladex je kod bolesnika s metastatskim karcinomom prostate pokazao podjednaku učinkovitost, u smislu preživljenja, kao i kirurška kastracija.

U kombiniranoj analizi dvaju randomiziranih kontroliranih ispitivanja, u kojima se uspoređivala monoterapija bikalutamidom u dozi od 150 mg u odnosu na kastraciju (predominantno lijekom Zoladex), nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljenju kod bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate liječenih bikalutamidom u odnosu na bolesnike liječene kastracijom (omjer hazarda = 1,05 [CI: 0,81 do 1,36]). O ekvivalentnosti dvaju načina liječenja nije se, međutim, moglo statistički zaključiti.

U komparativnim kliničkim ispitivanjima Zoladex je pokazao poboljšanje preživljenja bez znakova bolesti i poboljšanje ukupnog preživljenja kada se primjenjivao kao adjuvantna terapija uz radioterapiju kod bolesnika s visokorizičnim lokaliziranim (T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub> i PSA od najmanje 10 ng/ml ili Gleasonov zbroj od najmanje 7) ili lokalno uznapredovalim (T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub>) rakom prostate.

Nije utvrđeno optimalno trajanje adjuvantnog liječenja lijekom Zoladex; komparativno kliničko ispitivanje pokazalo je da adjuvantno liječenje lijekom Zoladex u trajanju od tri godine značajno poboljšava preživljenje u usporedbi s primjenom same radioterapije.

Neoadjuvantna primjena lijeka Zoladex prije radioterapije kod bolesnika s visokorizičnim lokaliziranim ili lokalno uznapredovalim karcinomom prostate pokazala je poboljšano preživljenje bez znakova bolesti.

Ukoliko se nakon prostatektomije nađe tumor koji se proširio izvan prostate, adjuvantna terapija lijekom Zoladex može produžiti preživljenje bez znakova bolesti, ali nema značajnijeg produženja preživljenja, osim ako bolesnici imaju zahvaćene limfne čvorove u vrijeme kirurškog zahvata.

Primjenu adjuvantne terapije lijekom Zoladex kod bolesnika s patohistološkim nalazom lokalno uznapredovale bolesti treba razmotriti samo ako su prisutni dodatni rizični faktori, tj. PSA od najmanje 10 ng/ml ili Gleasonov zbroj od najmanje 7.

Nema dokaza o poboljšanju kliničkog ishoda kada se Zoladex primjenjuje kao neoadjuvantna terapija prije radikalne prostatektomije.

U žena će koncentracija estradiola u serumu nakon 21 dana liječenja pasti na razinu koja se viđa u postmenopauzi i na toj će razini ostati cijelo vrijeme liječenja. To uzrokuje regresiju hormonski ovisnih tumora dojke, regresiju endometrioze i mioma maternice, kao i supresiju razvitka folikula u jajnicima. Stanjuje se endometriju i nastaje amenoreja u većine žena.

Tijekom liječenja LHRH analogima, bolesnice mogu ući u menopauzu. U rijetkim slučajevima pojedine bolesnice nisu nakon prestanka liječenja ponovo dobile mjesečnicu.

Zoladex i preparati željeza zajedno induciraju amenoreju i povećavaju koncentraciju hemoglobina i ostalih hematoloških parametara u žena s miomima maternice koje su anemične. Istodobna primjena lijeka Zoladex 3,6 mg i preparata željeza povećava koncentraciju hemoglobina za 1 g/dl više od uzimanja samo preparata željeza.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Bioraspoloživost lijeka Zoladex je gotovo potpuna. Primjena implantata svaka četiri tjedna osigurava učinkovitu koncentraciju lijeka u serumu, bez znakova nakupljanja u tkivima. Zoladex se slabo veže za proteine u plazmi, a poluvrijeme izlučivanja u osoba s urednom bubrežnom funkcijom iznosi dva do četiri sata. U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom poluvijek je produljen, no u slučaju primjene depo-oblika lijeka (implantat) svaka četiri tjedna, to nije značajno. Stoga u takvih bolesnika nije potrebna promjena doze. U bolesnika s oštećenjem jetre nema značajne promjene farmakokinetike.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nakon dugotrajne primjene lijeka Zoladex, u mužjaka štakora primijećena je povećana učestalost benignih tumora hipofize. Slična je pojava uočena nakon kirurške kastracije tih životinja. Značaj ovog nalaza za ljude nije utvrđen.

U miševa je dugotrajna višekratna primjena doza višestruko većih od doza koje se koriste u liječenju ljudi dovela do histoloških promjena u nekim dijelovima probavnog sustava. Te su promjene bile u obliku hiperplazije stanica u Langerhansovim otočićima i benigne proliferacije u području pilorusa, koja se u ove životinjske vrste javlja i spontano. Klinički značaj tog nalaza nije ustanovljen.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

glikolatna kiselina/laktatna kiselina kopolimer 50:50

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nema poznatih inkompatibilnosti.

### **6.3 Rok valjanosti**

36 mjeseci.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Pakiranje: implantat za potkožnu primjenu u napunjenoj štrcaljki sa sigurnosnim sistemom (SafeSystem<sup>®</sup>), u sterilnom zaštitnom omotu, uloženo u kartonsku kutiju.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Za pravilnu primjenu lijeka Zoladex vidjeti upute na vrećici/kutiji.

Primijeniti prema liječničkoj uputi. Poseban je oprez potreban kada se lijek Zoladex daje bolesnicima s niskim indeksom tjelesne mase i /ili onim bolesnicima koji dobivaju punu antikoagulacijsku terapiju (vidjeti dio 4.4). Upotrijebiti samo ako je vrećica neoštećena.

Upotrijebiti neposredno nakon otvaranja vrećice.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca d.o.o., ulica Vjekoslava Heinzela 70, 10 000 Zagreb

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-247320153

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 13.10.1999.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27.11.2015.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

02/2024.