

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

ZOLADEX LA 10,8 mg implantat

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Implantat u napunjenoj štrcaljki sadrži 10,8 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

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).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Odrasli*

Odrasli muškarci (uključujući starije): Zoladex LA 10,8 mg implantat primjenjuje se svakih 12 tjedana potkožno u područje prednjeg trbušnog zida.

Zoladex LA 10,8 mg nije indiciran u liječenju žena. O liječenju žena goserelinom pročitajte u Sažetku opisa svojstava lijeka Zoladex 3,6 mg.

### *Pedijatrijska populacija*

Zoladex LA 10,8 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

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 pravilnu primjenu lijeka Zoladex vidjeti “Karticu s uputama o primjeni”.

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

## **4.3 Kontraindikacije**

Poznata teška preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

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

Nisu dostupni podaci o uklanjanju ili otapanju implantata.

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 lijek 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*,

U liječenju lijekom Zoladex LA 10,8 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 kostiju. Potreban je poseban oprez kod bolesnika kod kojih su prisutni dodatni faktori rizika za nastanak osteoporoze (npr. kronična zlouporaba alkohola, pušenje, dugotrajno liječenje antikonvulzivima ili kortikosteroidima, osteoporoza u obitelji).

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

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.

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.

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 4.4).

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Zoladex LA 10,8 mg nije indiciran u liječenju žena.

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

Nema dokaza da bi Zoladex LA 10,8 mg 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	Nuspojave
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Vrlo rijetko	tumor hipofize
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	preosjetljivost na lijek
	Rijetko	anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	Vrlo rijetko	krvarenje u hipofizi

Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	poremećena tolerancija glukoze <sup>a</sup>
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često	slabljenje spolne želje <sup>b</sup>
	Često	promjene raspoloženja, depresija
	Vrlo rijetko	psihotični poremećaj
Poremećaji živčanog sustava	Često	parestezije
		kompresija kralježnične moždine
Srčani poremećaji	Često	zatajenje srca <sup>f</sup> , infarkt miokarda <sup>f</sup>
	Nepoznata učestalost	produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	navale vrućine <sup>b</sup>
	Često	poremećaji krvnog tlaka <sup>c</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	hiperhidroza <sup>b</sup>
	Često	osip <sup>d</sup>
	Nepoznata učestalost	alopecija <sup>g</sup>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	bolovi u kostima <sup>c</sup>
	Manje često	artralgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	opstrukcija uretera
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Vrlo često	erektilna disfunkcija
	Često	ginekomastija
	Manje često	bolnost grudi
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	reakcije na mjestu primjene injekcije (crvenilo, bol, oticanje, hematomi)
Pretrage	Često	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> Posebno se odnosi na gubitak dlaka na tijelu, što je očekivana posljedica sniženih razina androgena.

## 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.

## 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 predoziranjem u ljudi. U slučajevima kada 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 LA, 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> Azgly<sup>10</sup> LHRH) sintetski je analog prirodnog LHRH. Tijekom dugotrajne primjene Zoladex LA 10,8 mg inhibira lučenje luteinizirajućeg hormona (LH), dovodeći do pada serumske koncentracije testosterona u muškaraca. U početku liječenja, kao i kod ostalih LHRH agonista, Zoladex LA može uzrokovati prolazno povećanje serumske razine testosterona.

U muškaraca će serumska koncentracija testosterona nakon 21 dana liječenja pasti do kastracijske razine i na toj će razini ostati sve dok se lijek primjenjuje svakih 12 tjedana.

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 bicalutamidom 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 bicalutamidom 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 (T1-T2 i PSA od najmanje 10 ng/ml ili Gleasonov zbroj od najmanje 7) ili lokalno uznapredovalim (T3-T4) 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.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Primjena lijeka Zoladex LA svakih 12 tjedana osigurava učinkovite koncentracije lijeka u serumu, bez klinički značajne kumulacije. 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 lijeka je produljen, no u slučaju primjene depo oblika lijeka u dozi od 10,8 mg svakih 12 tjedana, to neće dovesti do kumulacije. 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 u 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 u vidu hiperplazije stanica u Langerhansovim otočićima gušterače 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 95:5

### **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®), 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-936480409

## **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.