

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Zoladex 10,8 mg implantat v napolnjeni injekcijski brizgi

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 10,8 mg goserelina v obliki goserelinijevega acetata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

implantat v napolnjeni injekcijski brizgi

Bel do kremasto obarvan cilindrični implantat, približno 1,5 mm širok in 1,7 cm dolg.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zoladex je indicirano za zdravljenje raka prostate, ki se odziva na hormonsko zdravljenje.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Odrasli moški (vključno s starejšimi) – en implantat zdravila Zoladex, injiciran subkutano v anteriorno abdominalno steno vsakih 12 tednov.

Okvara ledvic – pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter – pri bolnikih z okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna.

##### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Zoladex ni indicirano za uporabo pri otrocih.

##### Način uporabe

Za pravilno uporabo zdravila Zoladex preberite navodilo na kartici (glejte poglavje 6.6).

Med vstavljanjem implantata Zoladex v sprednjo trebušno steno je zaradi bližine spodnje epigastrične arterije in njenih vej potrebna previdnost.

Zdravilo Zoladex je treba posebej previdno uporabljati pri bolnikih z nizkim ITM in/ali bolnikih, ki prejemajo polno antikoagulantno zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

#### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Zoladex ni indicirano za uporabo pri otrocih, ker varnost in učinkovitost pri tej skupini bolnikov nista bili ugotovljeni.

Pri uporabi zdravila Zoladex so bile opisane poškodbe na mestu injiciranja, vključno s primeri bolečin, hematomov, krvavitve in poškodbe žil. Bolnike, pri katerih pride do tega, je treba spremljati glede znakov in simptomov krvavitve v trebuhu. V zelo redkih primerih so napake pri uporabi povzročile poškodbo žil in hemoragični šok, ki je zahteval transfuzije krvi in kirurško zdravljenje. Zdravilo Zoladex je treba posebej previdno uporabljati pri bolnikih z nizkim ITM in/ali bolnikih, ki prejemajo polno antikoagulantno zdravljenje (glejte poglavje 4.2).

Ni podatkov o odstranitvi ali raztopitvi implantata.

Pri bolnikih, zdravljenih z agonisti GnRH, kakršen je zdravilo Zoladex, obstaja večje tveganje za pojav novonastale depresije (ki je lahko huda). Bolnike je treba s tem seznaniti; če se pojavijo simptomi, je treba bolnike ustrezno zdraviti.

#### Moški

Možnost uporabe zdravila Zoladex pri bolnikih z večjim tveganjem za razvoj zapore sečevoda ali kompresije hrbtenjače je treba skrbno pretehtati in te bolnike v prvem mesecu zdravljenja skrbno spremljati. Na začetku zdravljenja z analogom LHRH je treba pretehtati možnost dodatne uporabe antiandrogena (npr. ciproteronacetat 300 mg na dan, ki ga dajemo tri dni pred začetkom zdravljenja in tri tedne po začetku zdravljenja z zdravilom Zoladex), ker poročajo, da lahko tako preprečimo možne posledice začetnega povečanja serumske koncentracije testosterona.

Pri bolnikih z že prisotno ali nastajajočo kompresijo hrbtenjače ali odpovedjo ledvic zaradi zapore sečevoda je treba pri obeh zapletih izvajati specifično standardno zdravljenje.

Zdravljenje z agonisti LHRH lahko pri moških zmanjša mineralno gostoto kosti. Pri moških preliminarni podatki kažejo, da lahko uporaba bifosfonata v kombinaciji z agonistom LHRH omeji zmanjšanje mineralne gostote. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja za osteoporozo (npr. kronično zlorabo alkohola, kajenjem, dolgotrajnim zdravljenjem z antikonvulzivi ali kortikoidi, družinsko anamnezo osteoporoze).

#### **Bolnike z znano depresijo in bolnike s hipertenzijo je treba skrbno spremljati.**

Zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko povzroči podaljšanje intervala QT.

Pri bolnikih z anamnezo podaljšanja intervala QT ali s prisotnimi dejavniki tveganja za tako podaljšanje in pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko povzročajo podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.5), naj zdravnik pred uvedbo zdravila Zoladex oceni razmerje med koristjo in tveganjem uporabe zdravila, pri čemer naj upošteva tudi možnost razvoja aritmije tipa *torsade de pointes*.

Pri moških, ki so jemali agoniste LHRH so opazili zmanjšanje tolerance za glukozo. To se lahko pokaže kot diabetes ali izguba glikemične kontrole pri bolnikih s predhodnim diabetesom, zato se predlaga spremljanje glukoze v krvi.

Miokardni infarkt in srčno popuščanje so opazili v farmakoepidemiološki študiji agonistov LHRH, uporabljenih za zdravljenje raka prostate. Kaže, da je tveganje večje med uporabo v kombinaciji z antiandrogeni.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Ker zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko povzroči podaljšanje intervala QT, je treba skrbno pretehtati uporabo zdravila Zoladex sočasno z zdravili, za katere je ugotovljeno, da povzročajo podaljšanje intervala QT, oziroma z zdravili, ki lahko sprožijo aritmijo tipa *torsade de pointes*, kot so antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin in dizopiramid) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid in ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotiki in druga zdravila (glejte poglavje 4.4).

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Zoladex ni indicirano za zdravljenje žensk.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Specifičnih študij za zdravilo Zoladex niso izvedli, vendar ni znanega vpliva zdravila Zoladex na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

Pogostnost neželenih učinkov je preračunana na podlagi poročil iz kliničnih študij z zdravilom Zoladex in izkušenj v obdobju trženja.

Neželeni učinki so glede na pogostnost razdeljeni na zelo pogoste (> 1/10), pogoste (> 1/100 do < 1/10), občasne (> 1/1.000 do < 1/100), redke (> 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redke (< 1/10.000) in neznane pogostnosti (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

#### Preglednica 1: Neželeni učinki zdravila Zoladex 10,8 mg implantat v napolnjeni injekcijski brizgi, prikazani po organskih sistemih po MedDRA

Organski sistem	Pogostnost	Moški
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>	zelo redki	hipofizni tumor
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	občasni	preobčutljivostne reakcije
	redki	anafilaški reakcija
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>	zelo redki	hipofizna krvavitev
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	pogosti	zmanjšanje tolerance za glukozo <sup>a</sup>
<b>Psihiatrične motnje</b>	zelo pogosti	zmanjšan libido <sup>b</sup>
	pogosti	spremembe razpoloženja, depresija
	zelo redki	psihotične motnje
<b>Bolezni živčevja</b>	pogosti	parestezije, kompresija hrbtenjače
<b>Srčne bolezni</b>	pogosti	srčno popuščanje <sup>f</sup> , miokardni infarkt <sup>f</sup>
	neznana pogostnost	podaljšanje intervala QT <sup>h</sup>
<b>Žilne bolezni</b>	zelo pogosti	vročinski oblivi <sup>b</sup>
	pogosti	nihanja krvnega tlaka <sup>c</sup>
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	zelo pogosti	hiperhidroza <sup>b</sup>
	pogosti	izpuščaji <sup>d</sup>

Organski sistem	Pogostnost	Moški
	neznana pogostnost	alopecija <sup>g</sup>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	kostne bolečine <sup>e</sup>
	občasni	artralgija
Bolezni sečil	občasni	zapora sečevoda
Motnje reprodukcije in dojk	zelo pogosti	erektilna disfunkcija
	pogosti	ginekomastija
	občasni	občutljivost dojk
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	reakcije na mestu injiciranja
Preiskave	pogosti	zmanjšanje mineralne kostne gostote, povečanje telesne mase

- a Pri moških, zdravljenih z agonisti LHRH, so opazili zmanjšanje tolerance za glukozo. Pokaže se lahko kot sladkorna bolezen ali poslabšanje urejenosti glikemije pri bolnikih z že obstoječo sladkorno boleznijo.
- b To so farmakološki učinki, ki le redko zahtevajo prekinitve zdravljenja. Hiperhidroza in vročinski oblivi se lahko nadaljujejo tudi po prenehanju zdravljenja z zdravilom Zoladex.
- c Ti se lahko pokažejo kot hipotenzija ali hipertenzija in so bili občasno opaženi pri bolnikih, ki so dobivali goserelin. Spremembe so po navadi prehodne in minejo med nadaljevanjem zdravljenja ali po prenehanju zdravljenja z goserelinom. Redko so bile takšne spremembe tolikšne, da so zahtevale zdravniško posredovanje, vključno s prenehanjem zdravljenja z goserelinom.
- d Na splošno so blagi in pogosto minejo brez prekinitve zdravljenja.
- e Bolnikom z rakom prostate se lahko kostne bolečine uvodoma povečajo; to je mogoče obvladati simptomatsko.
- f Opažanja iz farmakoepidemiološke študije LHRH agonistov, ki se uporabljajo za zdravljenje raka prostate, kažejo, da se tveganje poveča pri sočasni uporabi z anti-androgeni.
- g Predvsem izpadanje dlak, kar je pričakovan učinek znižanja stopnje androgenov.
- h Glejte poglavji 4.4 in 4.5.

### Izkušnje v obdobju trženja

V zvezi z goserelinom je bilo opisano majhno število sprememb krvne slike, motenega delovanja jeter, pljučne embolije in intersticijske pljučnice.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
 Sektor za farmakovigilanco  
 Nacionalni center za farmakovigilanco  
 Slovenčeva ulica 22  
 SI-1000 Ljubljana  
 Tel: +386 (0)8 2000 500  
 Faks: +386 (0)8 2000 510  
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
 spletna stran: www.jazmp.si

### 4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem so pri človeku omejene. V primerih, ko je bilo zdravilo Zoladex nenamerno ponovno aplicirano prezgodaj ali pa je bilo aplicirano v večjem odmerku, niso opazili klinično pomembnih neželenih učinkov. Študije na živalih kažejo, da se pri večjih odmerkih zdravila Zoladex ne pojavljajo učinki, drugačni od sicer pričakovanih terapevtskih učinkov, na koncentracijo spolnih hormonov. Učinke prevelikega odmerka zdravimo simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Analogi gonadotropin sproščujočih hormonov  
Oznaka ATC: L02AE03

Zdravilo Zoladex (D-Ser(Bu)<sup>6</sup> Azgly<sup>10</sup> LHRH) je sintetični analog naravnega luteotropin sproščajočega hormona (LHRH). Pri kronični uporabi zdravila Zoladex pride do zaviranja izločanja hipofiznega luteinizirajočega hormona, kar vodi do znižanja serumskih koncentracij testosterona pri moških. Kot pri drugih agonistih LHRH se lahko na začetku zdravljenja z zdravilom Zoladex serumska koncentracija testosterona prehodno poveča.

Pri moških se približno 21 dni po prvi injekciji implantata koncentracija testosterona zniža kot po kastraciji in ostane znižana ves čas v obdobju prejemanja zdravila vsakih 12 tednov.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija in porazdelitev

Aplikacija zdravila Zoladex vsakih 12 tednov zagotavlja vzdrževanje ustrezne izpostavljenosti goserelinu brez klinično pomembnega kopičenja zdravila. Zdravilo Zoladex se slabo veže na beljakovine.

#### Biotransformacija in izločanje

Serumska razpolovna doba izločanja je pri osebah z normalnim delovanjem ledvic dve do štiri ure. Pri bolnikih z odpovedjo ledvic je razpolovna doba podaljšana, vendar pa zaradi tega pri aplikaciji zdravila v obliki implantata po 10,8 mg vsakih 12 tednov ne pride do kopičenja. Pri bolnikih z odpovedjo ledvic zato prilagoditev odmerkov ni potrebna. Pri bolnikih z odpovedjo jeter farmakokinetika zdravila ni bistveno spremenjena.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pri poskusih na podganjih samcih se je po dolgotrajni uporabi ponavljajočih se odmerkov zdravila Zoladex povečala pogostnost benignih tumorjev na hipofizi. Ta ugotovitev je podobna predhodni pri isti vrsti poskusnih živali po operativni kastraciji, vendar do zdaj njen pomen pri zdravljenju človeka še ni raziskan.

Pri miših je dolgotrajna uporaba ponavljajočih se odmerkov, ki so večkrat presegali terapevtske odmerke za človeka, povzročila histološke spremembe v nekaterih predelih prebavnega sistema, kar se kaže kot hiperplazija Langerhansovih otočkov in benigna proliferativna sprememba želodca v predelu pilorusa, o katerih so pri tej živalski vrsti poročali kot o spontanah lezijah. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

kopolimer mlečne in glikolne kisline

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Zdravilo je potrebno uporabiti v enem odmerku takoj po odprtju vrečke.

#### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

#### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z vrečko v kateri je injekcijska brizga z zaščitnim tulcem, ki vsebuje en odmerek zdravila. Na vrečko je pripeta kartica z navodili za uporabo. V vrečko je vloženo tudi sušilno sredstvo v obliki bele higroskopične kapsule.

Injekcijska brizga: polistiren (PS), polietilen visoke gostote (HDPE), stiren-butadien kopolimer (SBC).

#### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Za pravilno uporabo zdravila Zoladex glejte navodilo na kartici.

Zdravilo Zoladex je treba posebej previdno uporabljati pri bolnikih z nizkim ITM in/ali bolnikih, ki prejemajo polno antikoagulantno zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo je treba uporabljati po navodilih zdravnika.

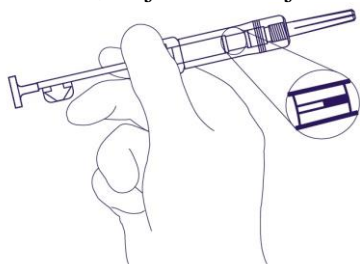
Zdravilo uporabite le, če je vrečka nepoškodovana. Zdravilo morate uporabiti v enem odmerku takoj po odprtju vrečke. Injekcijsko brizgo zavržite v ustrezen vsebnik za ostre predmete.

**Zdravilo Zoladex se daje s subkutano injekcijo - poskrbite, da boste pred uporabo v celoti prebrali in razumeli navodila.**

1. Bolnika namestite v udoben položaj tako, da bo imel trup rahlo dvignjen.  
Mesto za injiciranje pripravite v skladu z lokalnimi smernicami in postopki.

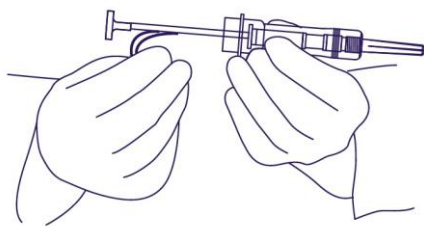
OPOMBA: Med vstavitvijo implantata Zoladex v sprednjo trebušno steno je zaradi bližine spodnje epigastrične arterije in njenih vej potrebna previdnost; pri zelo suhih bolnikih lahko obstaja večje tveganje za poškodbo žil.

2. Preverite, da folijska vrečka in injekcijska brizga nista poškodovani. Vzemite injekcijsko brizgo iz odprte folijske vrečke in jo držite rahlo pod kotom proti svetlobi. Preverite, da je viden vsaj del implantata Zoladex (**slika 1**).



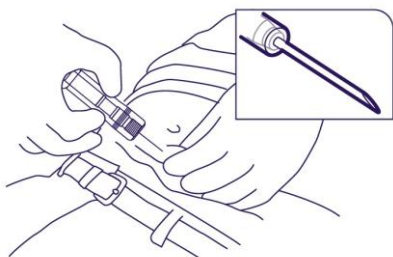
Slika 1

3. Primite plastično varovalo, potegnite ga proč od injekcijske brizge in ga zavržite (**slika 2**). Odstranite pokrovček z igle. **V nasprotju z injekcijami, ki vsebujejo tekočino, tukaj ni treba odstraniti zračnih mehurčkov; poskus, da bi to naredili, lahko povzroči, da se implantat Zoladex nepravilno premakne.**



Slika 2

- Držite injekcijsko brizgo okrog zaščitnega tulca. Upoštevajte aseptičen postopek, primite gubo bolnikove kože ter iglo pod rahlim kotom (od 30 do 45 stopinj) zabodite v kožo. Držite tako, da je odprtina igle obrnjena navzgor, in **zabodite iglo v podkožno tkivo** sprednje trebušne stene pod umbilikalno linijo (področje pod popkom), dokler se zaščitni tulec ne dotakne bolnikove kože (slika 3).



Slika 3

*OPOMBA: Injekcijske brizge zdravila Zoladex ni mogoče uporabiti za aspiriranje. Če hipodermična igla predre veliko žilo, boste v prekatu injekcijske brizge takoj opazili kri. V primeru predrta žile iglo nemudoma izvlecite, obvladajte nastalo krvavitev in bolnika kontrolirajte glede znakov in simptomov krvavitve v trebuhu. Potem, ko se prepričate, da je bolnik hemodinamsko stabilen, lahko na drugem mestu injicirate drug implantat Zoladex z novo injekcijsko brizgo. Zdravilo Zoladex je treba posebej previdno uporabljati pri bolnikih z nizkim ITM in/ali bolnikih, ki prejemajo polno antikoagulantno zdravljenje.*

- Ne predrite v mišico ali peritonej.** Nepravilen prijem in kot dajanja sta prikazana na sliki 4.



Slika 4

- Potisnite bat brizge **do konca**, dokler ne gre več; tako boste iztisnili implantat ZOLADEX in aktivirali zaščitni tulec. Morda boste zaslišali "klik" in začutili, ko bo začel zaščitni tulec avtomatično drseti, da bo prekril iglo. Če bat ni potisnjen do konca, se zaščitni tulec **NE AKTIVIRA**.

**OPOMBA:** Igla se ne umakne.

- Držite injekcijsko brizgo, kot je prikazano na **sliki 5**; izvlecite iglo in pustite, naj zaščitni tulec drsi še naprej in prekrije iglo.

Injekcijsko brizgo zavrzite v ustrezen vsebnik za ostre predmete.



**Slika 5**

**OPOMBA: V malo verjetnem primeru, ko je treba implantat Zoladex odstraniti kirurško, je mogoče njegovo lego ugotoviti z ultrazvočno preiskavo.**

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/94/01709/002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 29. 11. 1999  
Datum zadnjega podaljšanja: 15. 03. 2010

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

17.1.2019