

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Zoladex 3,6 mg implantat v napolnjeni injekcijski brizgi

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 3,6 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 1,2 mm širok in 1 cm dolg.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

1. **Rak prostate:** Zdravilo Zoladex je indicirano za zdravljenje raka prostate, če se odziva na hormonsko zdravljenje.
2. **Rak dojke:** Zdravilo Zoladex je indicirano za zdravljenje napredovalega raka dojke pri ženskah pred menopavzo ali v obdobju neposredno pred menopavzo, med njo in po njej, če se odziva na hormonsko zdravljenje.
3. Zdravilo Zoladex je indicirano kot alternativa kemoterapiji v standardnem zdravljenju za ženske pred menopavzo ali v obdobju neposredno pred menopavzo, med njo in po njej pri zgodnjem raku dojke s pozitivnimi estrogenskimi receptorji (ER).
4. **Endometrijoza:** Pri zdravljenju endometrijoze zdravilo Zoladex ublaži simptome, tudi bolečino, in zmanjša velikost in število lezij na endometriju.
5. **Tanjšanje endometrija:** Zdravilo Zoladex je indicirano za tanjšanje materničnega endometrija pred ablacijo ali resekcijo.
6. **Maternični fibromiomi:** Hkrati z zdravili, ki vsebujejo železo, za preoperativno izboljšanje hematološkega statusa pri anemičnih bolnicah s fibromiomi.
7. **Zdravljenje neplodnosti:** Zmanjšanje izločanja hipofiznih hormonov med pripravo na superovulacijo.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### **Odrasli**

En depo zdravila Zoladex injiciran v podkožje sprednje trebušne stene na vsakih 28 dni.

## **Endometrioza:**

Endometriozo zdravimo le šest mesecev, saj za zdaj o dolgotrajnejšem zdravljenju še ni kliničnih podatkov. Zaradi nevarnosti zmanjšanja mineralne gostote kosti cikla zdravljenja ne smemo ponavljati. Podatki kažejo, da pri bolnicah, ki se zdravijo z zdravilom Zoladex zaradi endometrioze, dodatno hormonsko nadomestno zdravljenje (vsakodnevno jemanje estrogenskega in progestogenskega pripravka) zmanjša izgubo mineralne gostote kosti in vazomotorične simptome.

## **Tanjšanje endometrija:**

Za tanjšanje endometrija uvedemo 4- ali 8-tedensko zdravljenje. Pri bolnicah z veliko maternico ali za bolj prilagodljivo načrtovanje časa operacije je včasih potrebna dodatna injekcija implantata.

## **Maternični fibromiomi:**

Ženske, pri katerih je anemija posledica materničnih fibromiomov, lahko zdravimo z zdravilom Zoladex in nadomeščanjem železa do 3 mesece pred operacijo.

## **Zdravljenje neplodnosti:**

Z zdravilom Zoladex zmanjšamo delovanje hipofizne žleze tako, da dosežemo podobno serumsko koncentracijo estradiola kot v zgodnji folikularni fazi (približno 150 pmol/l). Za to je običajno potrebnih 7 do 21 dni.

Ko se delovanje hipofize zmanjša, začnemo superovulacijo (nadzorovano ovarijsko stimulacijo) z gonadotropinom. Zmanjšanje hipofiznega izločanja hormonov, ki ga dosežemo z depojskim agonistom v implantatu, je bolj stalno, kar pomeni, da lahko pri nekaterih bolnicah pride do povečane potrebe po gonadotropinu. Na ustrezni stopnji razvoja folikla prekinemo dajanje gonadotropina in bolnici damo humani horijev gonadotropin (HCG), da spodbudimo ovulacijo. Spremljanje zdravljenja, pridobivanje oocitov in tehnike oploditve izvajamo po običajnem postopku, ki se uporablja na posamezni kliniki.

Pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ali pri starejših ni treba prilagajati odmerka.

### *Pediatrična populacija*

Uporaba zdravila Zoladex ni indicirana 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.

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

## **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/ali 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).

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.

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*.

## 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.**

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 opažali v farmakoepidemiološki študiji agonistov LHRH, uporabljenih za zdravljenje raka prostate. Kaže, da je tveganje večje med uporabo v kombinaciji z antiandrogeni.

## Ženske

### Rak dojke

Zmanjšana mineralna gostota kosti

Agonisti LHRH lahko povzročijo zmanjšanje mineralne gostote kosti. Po dveh letih zdravljenja zgodnjega raka dojke je bila povprečna izguba mineralne gostote kosti na vratu stegenice 6,2 % in 11,5 % v lumbalnem delu hrbtenice.

To zmanjšanje se je izkazalo za delno reverzibilno v enem letu spremljanja po koncu zdravljenja. Izguba mineralne gostote kosti se je v primerjavi z izhodiščem izboljšala na 3,4 % v vratu stegenice in na 6,4 % v lumbalnem delu hrbtenice, vendar ocena tega izboljšanja temelji na zelo maloštevilnih podatkih.

Razpoložljivi podatki kažejo, da se pri večini žensk zmanjšanje kostne gostote po prenehanju zdravljenja popravi.

Preliminarni podatki kažejo, da sočasna uporaba goserelina in tamoksifena pri bolnicah z rakom dojke lahko zmanjša izgubo mineralne gostote kosti.

#### Neonkološke indikacije

##### Zmanjšanje mineralne gostote kosti

Uporaba LHRH agonistov lahko povzroči zmanjšanje mineralne gostote kosti v povprečju 1 % na mesec v obdobju šest mesečnega zdravljenja. Vsakih 10 % zmanjšanja mineralno kostne gostote je povezanih z dva do tri kratnim povečanjem tveganja za zlom. Razpoložljivi podatki kažejo, da se pri večini žensk zmanjšanje mineralno kostne gostote po prenehanju zdravljenja popravi.

Pri bolnicah, ki dobivajo zdravilo Zoladex za zdravljenje endometrioze je ugotovljeno, da dodatek hormonskega nadomestnega zdravljenja omeji zmanjšanje mineralne kostne gostote in vazomotorične simptome.

Ni specifičnih podatkov za bolnike z ugotovljeno osteoporozo ali z dejavniki tveganja za osteoporozo (npr. kronično zlorabo alkohola, kajenjem, dolgotrajnim zdravljenjem z zdravili, ki zmanjšajo mineralno gostoto kosti npr. antikonvulzivi ali kortikoidi, družinsko anamnezo osteoporoze, podhranjenostjo, npr. nervozno anoreksijo). Pri takšnih bolnikih so posledice zmanjšanja mineralno kostne gostote praviloma bolj škodljive, zato se je treba za zdravljenje z goserelinom odločiti individualno in ga uvesti le po zelo natančni oceni, če njegove koristi odtehtajo tveganja. Razmisliti je treba o dodatnih ukrepih za omejitve zmanjševanja mineralno kostne gostote.

#### Odtegnitvena krvavitev

Med zgodnjim obdobjem zdravljenja z goserelinom se lahko pri nekaterih ženskah pojavijo nožnične krvavitve, ki so različno dolge in različno izrazite. Če se nožnična krvavitev pojavi, se to po navadi zgodi prvi mesec po začetku zdravljenja. Takšna krvavitev verjetno predstavlja krvavitev zaradi odtegnitve estrogena in mogoče je pričakovati spontano prenehanje krvavitve. Če se krvavitev nadaljuje, je treba raziskati razlog zanjo.

Zdravilo Zoladex lahko poveča togost materničnega vratu, kar lahko oteži njegovo razširitev.

Za zdaj ni na voljo kliničnih podatkov o učinkovitosti zdravila Zoladex pri zdravljenju benignih ginekoloških obolenj v obdobjih, daljših od šestih mesecev.

Zdravilo Zoladex naj se uporablja le v sklopu zdravljenja neplodnosti, in sicer pod nadzorom zdravnika specialista, ki ima izkušnje s tovrstnim zdravljenjem.

Tako kot pri drugih agonistih LHRH so tudi pri uporabi kombinacije zdravila Zoladex in gonadotropina poročali o pojavu sindroma ovarijske hiperstimulacije. Stimulacijski cikel moramo skrbno spremljati, da bi pravočasno odkrili tiste bolnice, pri katerih bi se lahko pojavil sindrom ovarijske hiperstimulacije. Če je prisotno tveganje za pojav ovarijske hiperstimulacije, prekinemo dajanje humanega horijevega gonadotropina, če je le to možno.

Kadar zdravilo Zoladex uporabljamo v sklopu zdravljenja neplodnosti pri bolnicah s sindromom policističnega ovarija, je priporočljiva previdnost, saj lahko zdravilo poveča mobilizacijo foliklov.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z goserelinom in do ponovnega pojava menstruacije po prenehanju uporabe goserelina uporabljati nehormonsko kontracepcijo.

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

Zdravljenje z goserelinom lahko povzroči pozitivne reakcije na protidopinških testih.

### **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**

#### Nosečnost

Goserelina se ne sme uporabljati med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3), ker je sočasna uporaba agonistov LHRH povezana s teoretičnim tveganjem za splav ali nepravilnosti pri plodu. Ženske, ki bi lahko zanosile, je treba pred zdravljenjem natančno pregledati, da bi izključili nosečnost. Med zdravljenjem in do ponovnega pojava menstruacije morajo uporabljati nehormonsko kontracepcijo (glejte tudi opozorilo glede časa do ponovnega pojava menstruacije v poglavju 4.4).

Pred uporabo zdravila Zoladex za zdravljenje neplodnosti je treba izključiti nosečnost. Če je goserelin uporabljen v takšnih okoliščinah, ni kliničnih dokazov o vzročni povezanosti med goserelinom in morebitnimi poznejšimi nepravilnostmi razvoja oocitov ali nosečnosti ali izidom nosečnosti.

#### Dojenje

Goserelina se ne sme uporabljati med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

### **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 ( $\geq 1/10$ ), 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 3,6 mg implantat v napolnjeni injekcijski brizgi, prikazani po organskih sistemih po MedDRA**

Organski sistem	Pogostnost	Moški	Ženske
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>	zelo redki	hipofizni tumor	hipofizni tumor
	neznana pogostnost	np	degeneracija materničnih miomov pri ženskah z materničnimi miomi
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	občasni	preobčutljivostne reakcije	preobčutljivostne reakcije
	redki	anafilaški reakcija	anafilaški reakcija

Organski sistem	Pogostnost	Moški	Ženske
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>	zelo redki	hipofizna krvavitev	hipofizna krvavitev
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	pogosti	zmanjšanje tolerance za glukozo <sup>a</sup>	np
	občasni	np	hiperkalcemija
<b>Psihiatrične motnje</b>	zelo pogosti	zmanjšan libido <sup>b</sup>	zmanjšan libido <sup>b</sup>
	pogosti	spremembe razpoloženja, depresija	spremembe razpoloženja, depresija
	zelo redki	psihotične motnje	psihotične motnje
<b>Bolezni živčevja</b>	pogosti	parestezije	parestezije
		kompresija hrbtenjače	np
		np	glavobol
<b>Srčne bolezni</b>	pogosti	srčno popuščanje <sup>f</sup> , miokardni infarkt <sup>f</sup>	np
	neznana pogostnost	podaljšanje intervala QT <sup>g</sup>	podaljšanje intervala QT <sup>g</sup>
<b>Žilne bolezni</b>	zelo pogosti	vročinski oblivi <sup>b</sup>	vročinski oblivi <sup>b</sup>
	pogosti	nihanja krvnega tlaka <sup>c</sup>	nihanja krvnega tlaka <sup>c</sup>
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	zelo pogosti	hiperhidroza <sup>b</sup>	hiperhidroza <sup>b</sup> , akne <sup>i</sup>
	pogosti	izpuščaj <sup>d</sup>	izpuščaj <sup>d</sup> , alopecija <sup>e</sup>
	neznana pogostnost	alopecija <sup>h</sup>	(glejte pogosti)
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	pogosti	kostne bolečine <sup>e</sup>	np
		(glejte občasni)	artralgija
	občasni	artralgija	(glejte pogosti)
<b>Bolezni sečil</b>	občasni	zapora sečevoda	np
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	zelo pogosti	erektilna disfunkcija	np
		np	suhost vulve in nožnice
		np	povečanje dojk
	pogosti	ginekomastija	np
	občasni	občutljivost dojk	np
	redki	np	cista na jajčniku
	redki	np	sindrom hiperstimulacije jajčnikov
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	zelo pogosti	(glejte pogosti)	reakcije na mestu injiciranja
	pogosti	np	začasno poslabšanje simptomov tumorja, bolečine zaradi tumorja
	pogosti	reakcije na mestu injiciranja	(glejte zelo pogosti)
<b>Preiskave</b>	pogosti	zmanjšanje mineralne kostne gostote, povečanje telesne mase	zmanjšanje mineralne kostne gostote, povečanje telesne mase

a Pri moških, zdravljenih z agonisti LHRH, so opažali 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 Izpadanje las se je pojavilo pri ženskah, vključno z mlajšimi bolniki, ki se zdravijo zaradi benignih bolezni. Po navadi je izpadanje las blago, občasno pa tudi hujše.
  - h Predvsem izpadanje dlak, kar je pričakovan učinek znižanja stopnje androgenov.
  - i V večini primerov so o aknah poročali v enem mesecu po začetku uporabe zdravila Zoladex.
  - j 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.

Poleg tega pri bolnicah, ki so bile zdravljene zaradi neonkoloških ginekoloških indikacij, poročajo o naslednjih neželenih učinkih:

Akne, sprememba v poraščenosti, suha koža, povečanje telesne mase, povišanje serumskega holesterola, sindrom ovarijske hiperstimulacije (če se uporablja sočasno z gonadotropini), vaginitis, izcedek iz nožnice, razdražljivost, motnje spanja, utrujenost, periferni edem, mialgija, krči v mečih, navzea, bruhanje, diareja, zaprtje, trebušne težave, spremembe glasu.

Pri bolnicah z rakom dojke se lahko na začetku zdravljenja prehodno poslabšajo bolezenski znaki in simptomi tumorja (širjenje tumorja) kot npr. boleč tumor.

Pri bolnicah z rakom dojke in zasevki se lahko v redkih primerih na začetku zdravljenja pojavi hiperkalcemija. Če se pojavijo simptomi hiperkalcemije (npr. žeja), je treba izključiti hiperkalcemijo.

Redko se lahko pri nekaterih ženskah med zdravljenjem z analogi LHRH začne menopavza, zato se pri njih menstruacija ne povrne po končanem zdravljenju. Ni znano ali je to posledica zdravljenja z goserelinom ali njihovega ginekološkega stanja.

### 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 in rodila. 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>t</sup><sup>6</sup> Azgly<sup>10</sup> LHRH) je sintetičen analog naravnega LHRH. Pri dolgotrajnem jemanju zdravilo Zoladex zavira izločanje hipofiznega LH in tako zniža serumsko koncentracijo testosterona pri moških in serumsko koncentracijo estradiola pri ženskah. Ta učinek pa je reverzibilen po prekinitvi zdravljenja. Kot pri drugih agonistih LHRH se lahko na začetku zdravljenja z zdravilom Zoladex prehodno poveča serumska koncentracija testosterona pri moških oz. estradiola pri ženskah.

Pri moških se približno 21 dni po prvi injekciji implantata koncentracija testosterona zniža na raven kot po kastraciji in ostane nizka ves čas neprekinjenega dajanja injekcij na vsakih 28 dni. Ta zaviralni učinek pri večini bolnikov povzroči regresijo tumorja prostate in ublaži simptome.

Pri ženskah se zniža serumska koncentracija estradiola približno 21 dni po prvi injekciji implantata in ostane pri neprekinjeni uporabi zdravila na vsakih 28 dni znižana na ravni, ki je značilna za obdobje po menopavzi. Ta zaviralni učinek je povezan s kliničnim odzivom pri bolnicah z napredovalim hormonsko odvisnim rakom dojke, materničnimi fibromiomi, endometriozo in supresijo razvoja folikla v ovariju. Pri večini bolnic povzroči stanjšanje endometrija in amenorejo.

Med zdravljenjem z analogi LHRH se lahko pri bolnicah začne menopavza. V redkih primerih pri nekaterih bolnicah po koncu zdravljenja ne pride do ponovne menstruacije.

Pokazalo se je, da zdravilo Zoladex v kombinaciji z železom pri anemičnih ženskah z materničnimi fibromiomi povzroči amenorejo ter poveča koncentracijo hemoglobina in izboljša s tem povezane hematološke parametre. Srednja vrednost koncentracije hemoglobina je po uporabi kombinacije zdravila Zoladex in železa za 1 g/dl presejala tisto, ki so jo izmerili po uporabi samega železa.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Absorpcija in porazdelitev

Biolška uporabnost zdravila Zoladex je skoraj popolna. Dajanje implantata na vsakih 28 dni zagotavlja vzdrževanje učinkovite koncentracije brez kopičenja zdravila v tkivih. Zdravilo Zoladex se veže na beljakovine le v majhni meri.

#### Biotransformacija in izločanje

Njegova razpolovna doba izločanja iz seruma je pri osebah z normalnim delovanjem ledvic dve do štiri ure. Pri bolnikih z odpovedjo ledvic je razpolovna doba podaljšana. Pri dajanju spojine v depo obliki enkrat na mesec so posledice podaljšanja razpolovne dobe minimalne, zato prilagajanje odmerka pri teh bolnikih ni potrebno. Odpoved jeter ne vpliva bistveno na farmakokinetiko zdravila.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri poskusih na podganjih samcih so po dolgotrajnih ponavljajočih se odmerkih zdravila Zoladex opažali povečano pogostnost benignih tumorjev hipofize. Ta rezultat je podoben prejšnjim rezultatom, dobljenim pri podganah po kirurški kastraciji, vendar njegov pomen za zdravljenje človeka do zdaj še ni bil gotovljen.

Pri miših so dolgotrajni ponavljajoči se odmerki, ki so večkrat presejali terapevtske odmerke za človeka, povzročili histološke spremembe v nekaterih predelih prebavnega sistema, na primer hiperplazijo Langerhansovih otočkov in benigne proliferativne spremembe v piloričnem delu želodca, za katere so pri tej živalski vrsti tudi poročali, da se pojavljajo spontano. Klinični pomen teh izsledkov 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).

Uporabljajte po navodilih zdravnika.

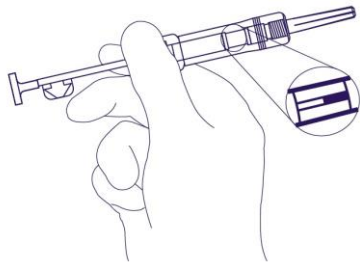
Zdravilo smete uporabiti le, če je vrečka nepoškodovana. Zdravilo morate uporabiti v enem odmerku takoj po odprtju vrečke. Injekcijsko brizgo zavrzite v ustrezen vsebnik za ostre predmete.

**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.

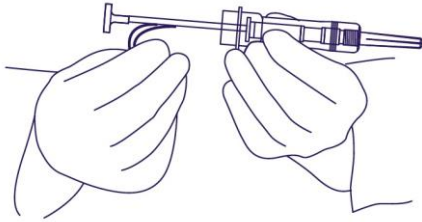
OPOMBA: Med vstavitvijo implantata Zoladex v sprednjo trebušno steno je zaradi bližine spodnje epigastrične arterije in njenih vej potrebna previdnost; pri zelo suhih bolnikih lahko obstaja večje tveganje za poškodbo žil.

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**).



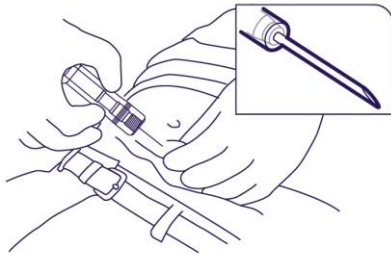
Slika 1

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

4. 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 predrtja 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.*

5. **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/94/01709/001

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

Datum prve odobritve: 30. 06. 1994  
Datum zadnjega podaljšanja: 15. 03. 2010

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

17.1.2019