

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Zoladex depot 3,6 mg implantát v předplněné injekční stříkačce

### **2. KVALITATIVÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Goserelinu acetat v 1 předplněné injekční stříkačce (odpovídá goserelinum 3,6 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Implantát v předplněné injekční stříkačce

Popis přípravku: bílý až krémově zbarvený váleček z rigidního polymerního materiálu bez viditelných nečistot

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

(1) Karcinom prostaty: Zoladex depot je indikován k léčbě karcinomu prostaty, ve stadiu vhodném pro hormonální léčbu.

(2) Karcinom prsu: Zoladex depot je indikován k léčbě karcinomu prsu u pre- a perimenopauzálních žen, ve stadiu vhodném pro hormonální léčbu.

(3) Časný karcinom prsu: Zoladex depot je indikován k adjuvantní léčbě karcinomu prsu u pre- a perimenopauzálních žen s časným karcinomem prsu, ve stadiu vhodném pro hormonální léčbu.

(4) Endometrióza: Předoperačně k léčbě závažné endometriózy kontinuálně po dobu až 6 měsíců. Při léčbě endometriózy Zoladex depot zmírňuje příznaky, včetně bolesti, a zmenšuje velikost a počet endometriálních ložisek.

(5) Děložní myomy: Ke zmenšení velikosti myomů po dobu až 3 měsíců. Zoladex depot je užíván jako doplňková léčba k chirurgickému výkonu za účelem vytvoření dobrých operačních podmínek a snížení peroperačních ztrát krve.

K léčbě děložních myomů za účelem jejich zmenšení, zlepšení krevního obrazu pacientky a zmírnění příznaků, včetně bolesti.

(6) Ztenčení děložní sliznice (endometria): Zoladex depot je indikován ke ztenčení děložní sliznice před ablací endometria. Podává se jako 2 implantáty s odstupem 4 týdnů s tím, že operace má být uskutečněna do dvou týdnů po aplikaci druhé dávky.

(7) Asistovaná reprodukce, tj. in vitro fertilizace: snížení funkce hypofýzy jako příprava na podání gonadotropinů (nebo indukce ovulace).

Doporučení: K použití pouze pod dohledem urologa, onkologa nebo gynekologa.

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Opatrnost je třeba věnovat při zavádění přípravku Zoladex depot do přední části břišní stěny, kvůli blízkosti dolní epigastrické tepny a jejích větví.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat při podávání přípravku Zoladex depot pacientům s nízkým BMI a/nebo pokud jsou na plné antikoagulační léčbě (viz bod 4.4).

Pro správnou aplikaci přípravku se řiďte pokyny na instruktážní kartě.

##### **Dospělí**

Jedna podkožní injekce depotní dávky tohoto přípravku aplikovaná do přední stěny břišní každých 28 dnů.

##### **Endometrióza:**

Endometrióza by měla být léčena pouze po dobu 6 měsíců, neboť v současnosti nejsou klinické údaje pro delší léčbu. Opakované použití by mělo být vyloučeno vzhledem k obavám ze ztráty minerální kostní denzity. U pacientek, kterým byl podáván goserelin k léčbě endometriózy, bylo prokázáno, že přidání hormonální substituční léčby (denně estrogen a gestagen) snižuje úbytek minerální kostní denzity a vazomotorické symptomy.

##### **Ztenčení endometria:**

Čtyř nebo osmítýdenní léčba. Druhý implantát může být třeba u pacientek s velkou dělohou nebo s ohledem na flexibilní plánování chirurgického zákroku.

##### **Děložní myomy:**

Pro ženy, které jsou anemické v důsledku děložních myomů: Zoladex depot spolu se suplementací železa po dobu až 3 měsíců před chirurgickým zákrokem.

##### **Asistovaná reprodukce:**

Zoladex depot se podává ke snížení funkce hypofýzy („downregulaci“) měřené podle sérových koncentrací estradiolu a podobné koncentracím naměřeným v časně folikulární fázi cyklu (asi 150 pmol/l). Obvykle bývá dosahována mezi 7 a 21 dny.

Když je dosaženo „downregulace“, zahájí se superovulace (kontrolovaná stimulace vaječníků) podáním gonadotropinu. „Downregulace“ dosažená podáním agonisty v depotní formě je důslednější, což předpokládá, že v některých případech může být zvýšená potřeba gonadotropinu. Ve vhodné fázi folikulárního vývoje se přeruší podávání gonadotropinu a podá se lidský choriový gonadotropin (hCG) k indukci ovulace. Monitorování léčby, odsátí oocytů a fertilizační techniky se provádějí podle standardní praxe jednotlivých klinik.

*Renální a jaterní insuficience:* Dávky není třeba upravovat u pacientů s poškozenou funkcí ledvin nebo jater.

*Starší pacienti:* Dávky není třeba upravovat u starších pacientů.

*Děti:* Zoladex depot se nesmí podávat dětem.

#### **4.3 Kontraindikace**

Známá závažná přecitlivělost na složky tohoto přípravku.

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zoladex depot není určen pro použití u dětí, jelikož u této skupiny pacientů nebyla stanovena účinnost a bezpečnost přípravku.

Byla hlášena poranění v místě vpichu přípravku Zoladex depot zahrnující případy bolesti, hematom, krvácení a poranění cév. U postižených pacientů je třeba monitorovat známky a příznaky krvácení do břišní dutiny. Ve velmi vzácných případech vedla chyba při aplikaci přípravku k poranění cévy a hemoragickému šoku vyžadující krevní transfuzi a chirurgickou intervenci. Zvláštní pozornost je třeba věnovat při podávání přípravku Zoladex depot pacientům s nízkým BMI a/nebo pacientům na plné antikoagulační léčbě.

Muži:

##### Indikace karcinom prostaty

Androgen-deprivační léčba může prodlužovat QT interval

Před zahájením léčby přípravkem Zoladex depot by měl lékař zvážit poměr přínosů a rizik, včetně rizika Torsade de pointes, u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu v anamnéze a u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které mohou prodlužovat QT interval (viz bod 4.5).

Použití přípravku Zoladex depot u mužů s významným rizikem obstrukce močovodů nebo komprese míchy je třeba pečlivě zvážit a pacienti musejí být pravidelně kontrolováni v průběhu prvního měsíce léčby. V případě, že se komprese míchy nebo poškození funkce ledvin v důsledku obstrukce močovodů objeví, je třeba okamžitě přistoupit k obvyklé léčbě těchto komplikací.

Je třeba uvažovat o úvodním podání antiandrogenů (např. cypoteron acetát 300 mg denně po dobu 3 dnů před a po dobu 3 týdnů po zahájení léčby goserelinem) na počátku léčby LHRH analogy, protože bylo hlášeno, že tento přístup může být prevencí počátečního vzestupu hladiny testosteronu.

Podávání LHRH agonistů může snižovat minerální kostní denzitu. Předběžná data u mužů předpokládají, že použití bisfosfonátu v kombinaci s LHRH agonistou může snižovat demineralizaci kostí.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s dalšími rizikovými faktory pro osteoporózu (např. chronické pití alkoholu, kouření, dlouhodobá léčba protikřečovými látkami a kortikoidy, osteoporóza v rodinné anamnéze).

Byly hlášeny změny nálady včetně deprese.

**Pacienti s diagnostikovanou depresí a pacienti s hypertenzí mají být pečlivě monitorováni.**

Existuje zvýšené riziko vzniku deprese, která může být závažná, u pacientů, kterým jsou podávány agonisté GnRH, např. goserelin. Pacienti mají být vhodným způsobem informováni, a pokud se objeví příznaky deprese, adekvátně léčeni.

U mužů léčených LHRH agonisty bylo pozorováno snížení glukózové tolerance. To se může projevovat jako diabetes mellitus, popř. ztráta kontroly glykémie u pacientů s již existujícím diabetem. Je třeba zvážit monitorování hladiny glukózy v krvi.

Ve farmakoepidemiologické studii s LHRH agonisty používanými k léčbě karcinomu prostaty byl pozorován infarkt myokardu a srdeční selhání. Zdá se, že riziko je vyšší, pokud jsou LHRH agonisté používány v kombinaci s antiandrogeny.

Ženy:

### Indikace karcinom prsu

Snížená minerální kostní denzita

Použití LHRH agonistů může snižovat minerální kostní denzitu. Po dvouleté léčbě časného karcinomu prsu bylo prokázáno průměrné snížení minerální kostní denzity (BMD) v krčku stehenní kosti o 6,2 % a v bederní páteři o 11,5 %. Tato demineralizace je částečně reverzibilní, po roce sledování od ukončení léčby došlo ke zlepšení - 3,4 % v krčku stehenní kosti a 6,4 % v bederní páteři vzhledem k výchozí hodnotě BMD, i když tato data jsou založena na velmi omezeném vzorku.

Aktuální dostupná data předpokládají, že u většiny žen dochází k obnovení minerální kostní denzity po ukončení léčby.

Předběžná data předpokládají, že použití goserelinu v kombinaci s tamoxifénem může u většiny pacientek s karcinomem prsu snižovat minerální kostní denzitu.

### Benigní indikace

#### Snížení minerální kostní denzity

Použití LHRH analogů pravděpodobně způsobuje snížení minerální kostní denzity v průměru o 1 % za měsíc v průběhu 6měsíční léčby. Každé snížení minerální kostní denzity o 10 % je spojeno s 2-3násobným zvýšením rizika zlomenin.

Aktuální dostupná data předpokládají, že u většiny žen dochází k obnovení minerální kostní denzity po ukončení léčby.

U pacientek, kterým byl podáván goserelin k léčbě endometriózy, vede podávání hormonální substituční léčby ke snížení ztráty minerální kostní denzity a vazomotorických projevů.

Nejsou k dispozici data u pacientek s rozvinutou osteoporózou nebo rizikovými faktory pro osteoporózu (např. chronické pití alkoholu, kouření, dlouhodobá léčba léčiv, která snižují minerální kostní denzitu, např. protikřečové látky a kortikoidy, osteoporóza v rodinné anamnéze, podvýživa, např. anorexia nervosa). Vzhledem k tomu, že snížení minerální kostní denzity je u těchto pacientek pravděpodobně škodlivější, léčba goserelinem by měla být zvažována individuálně a zahajována pouze tehdy, když prospěch z léčby převažuje nad riziky na základě velmi důkladného posouzení. Je třeba uvažovat i o dalších opatřeních, která by mohla působit proti úbytku kostní denzity.

### Krvácení z vysazení

V průběhu zahajovací fáze léčby goserelinem mohou některé ženy krvácet z pochvy. Krvácení může být různé intenzity a délky trvání. Pokud se krvácení z pochvy objeví, je to obvykle v průběhu prvního měsíce po zahájení léčby. Krvácení je pravděpodobně důsledkem snížení hladiny estrogenů a mělo by spontánně vymizet. Pokud přetrvává, je třeba hledat příčinu.

Neexistují klinická data o prospěšnosti léčby benigních gynekologických onemocnění přípravkem Zoladex depot po dobu delší než 6 měsíců.

Zoladex depot může zvýšit rezistenci děložního hrdla. Je zapotřebí opatrnosti při dilataci děložního hrdla.

Zoladex depot může být používán jako součást postupu pro asistovanou reprodukci pouze pod dohledem specialisty v tomto oboru.

Podobně jako u ostatních agonistů LHRH se v souvislosti s užíváním přípravku Zoladex depot v kombinaci s gonadotropinem vyskytly případy syndromu ovariální hyperstimulace (OHSS). Je třeba pečlivě sledovat stimulační cyklus, aby bylo možno identifikovat pacientky s rizikem možného vývoje OHSS. Pokud se OHSS objeví, je třeba lidský choriový gonadotropin (hCG) pokud možno vysadit.

Při používání přípravku Zoladex depot v režimu asistované reprodukce je třeba postupovat s opatrností u pacientek se syndromem polycystických ovarií, jelikož počet zrajících folikulů může být zvýšený.

Ženy v plodném věku mají v průběhu léčby goserelinem používat nehormonální kontracepční přípravky až do doby obnovení menstruace po ukončení léčby goserelinem.

Pacientky s diagnostikovanou depresí a pacientky s hypertenzí mají být pečlivě sledovány.

Léčba goserelinem může vést k pozitivním výsledkům v antidopingových testech.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Kvůli souvislosti androgen-deprivační léčby a prodloužení QT intervalu by měla být pečlivě zvážena souběžná léčba přípravkem Zoladex depot s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, a léčba přípravky, které mohou vyvolat Torsade de pointes, jako antiarytmika třídy I A (např. chinidin, disopyramid), třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsychotika a další (viz bod 4.4.).

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

##### *Těhotenství*

Zoladex depot se nesmí používat v těhotenství, neboť užívání agonistů LHRH v průběhu těhotenství představuje teoretické riziko potratu nebo abnormality u plodu. U potenciálně plodných žen se musí před započítím léčby pečlivým vyšetřením vyloučit těhotenství. Během léčby je třeba používat nehormonální kontracepční prostředky a pokračovat s nimi až do obnovení menstruace (viz též varování týkající se času návratu menstruace v bodě 4.4.).

Před použitím přípravku Zoladex depot 3,6 mg pro asistovanou reprodukci je třeba vyloučit těhotenství. Podle současných klinických výsledků pro toto použití se neprokázala příčinná souvislost mezi užíváním goserelinu a následnými abnormalitami vývoje oocyty nebo výsledku těhotenství a porodu.

##### *Kojení*

Zoladex depot se nesmí používat během kojení.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nejsou k dispozici žádné důkazy o tom, že by Zoladex depot ovlivňoval schopnost řídit motorová vozidla nebo ovládat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Následující kategorie frekvencí pro nežádoucí účinky byly vypočteny na základě hlášení z klinických hodnocení s přípravkem Zoladex depot a v poregistračním období.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $> 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo, z dostupných údajů nelze určit.

Tabulka: Nežádoucí účinky přípravku Zoladex depot podle frekvence a tříd orgánových systémů databáze MedDRA

| Třída orgánových systémů                                                | Frekvence    | Muži                                                         | Ženy                                          |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) | Velmi vzácné | Nádor hypofýzy                                               | Nádor hypofýzy                                |
|                                                                         | Není známo*  | -                                                            | Degenerace děložních myomů                    |
| Poruchy imunitního systému                                              | Méně časté   | Přecitlivělost na léčivo                                     | Přecitlivělost na léčivo                      |
|                                                                         | Vzácné       | Anafylaktická reakce                                         | Anafylaktická reakce                          |
| Endokrinní poruchy                                                      | Velmi vzácné | Hypofyzární hemoragie                                        | Hypofyzární hemoragie                         |
| Poruchy metabolismu a výživy                                            | Časté        | Porucha glukózové tolerance <sup>a</sup>                     | -                                             |
|                                                                         | Méně časté   | -                                                            | Hyperkalcémie                                 |
| Psychiatrické poruchy                                                   | Velmi časté  | Snížené libido <sup>b</sup>                                  | Snížené libido <sup>b</sup>                   |
|                                                                         | Časté        | Změny nálady, deprese                                        | Změny nálady, deprese                         |
|                                                                         | Velmi vzácné | Psychotické poruchy                                          | Psychotické poruchy                           |
| Poruchy nervového systému                                               | Časté        | Parestézie                                                   | Parestézie                                    |
|                                                                         |              | Komprese míchy                                               | -                                             |
|                                                                         |              | -                                                            | Bolest hlavy                                  |
| Srdeční poruchy                                                         | Časté        | Infarkt myokardu <sup>f</sup> , srdeční selhání <sup>f</sup> | -                                             |
|                                                                         | Není známo*  | Prodloužení QT intervalu (viz body 4.4 a 4.5)                |                                               |
| Cévní poruchy                                                           | Velmi časté  | Návaly horka <sup>b</sup>                                    | Návaly horka <sup>b</sup>                     |
|                                                                         | Časté        | Abnormální krevní tlak <sup>c</sup>                          | Abnormální krevní tlak <sup>c</sup>           |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně                                           | Velmi časté  | Hyperhidróza <sup>b</sup>                                    | Hyperhidróza <sup>b</sup> , akné <sup>i</sup> |
|                                                                         | Časté        | Vyrážka <sup>d</sup>                                         | Vyrážka <sup>d</sup> , alopecie <sup>g</sup>  |
|                                                                         | Není známo*  | Alopecie <sup>h</sup>                                        | -                                             |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně                    | Časté        | Bolesti v kostech <sup>e</sup>                               | -                                             |
|                                                                         |              | (viz méně časté)                                             | Bolesti kloubů (viz časté)                    |
|                                                                         | Méně časté   | Bolesti kloubů                                               | (viz časté)                                   |
| Poruchy ledvin a močových cest                                          | Méně časté   | Obstrukce močovodů                                           | -                                             |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu                                    | Velmi časté  | Erektilní dysfunkce                                          | -                                             |
|                                                                         |              | -                                                            | Vulvovaginální suchost                        |
|                                                                         |              | -                                                            | Zvětšení prsů                                 |
|                                                                         | Časté        | Gynekomastie                                                 | -                                             |

|                                                  |             |                                                                  |                                                                  |
|--------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                                  | Méně časté  | Citlivost prsou na dotek                                         | -                                                                |
|                                                  | Vzácné      | -                                                                | Cysty na vaječnicích                                             |
|                                                  | Vzácné      | -                                                                | Ovariální hyperstimulační syndrom                                |
| <b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b> | Velmi časté | (viz časté)                                                      | Reakce v místě vpichu (např. zčervenání, bolest, otok, krvácení) |
|                                                  | Časté       | -                                                                | Reakce "tumor flare", bolest v oblasti nádoru                    |
|                                                  | Časté       | Reakce v místě vpichu (např. zčervenání, bolest, otok, krvácení) | (viz velmi časté)                                                |
| <b>Vyšetření</b>                                 | Časté       | Pokles minerální kostní denzity, zvýšení tělesné hmotnosti       | Pokles minerální kostní denzity, zvýšení tělesné hmotnosti       |

\* Frekvence odvozená z klinických studií/studií bezpečnosti, pokud při určení frekvence nejsou dostatečná data dostupná, může být uvedeno „není známo“.

- a U mužů, kteří byli léčeni LHRH analogy, bylo pozorováno snížení glukózové tolerance. Ta se může manifestovat jako diabetes mellitus nebo ztráta kontroly glykémie u pacientů s již existujícím diabetes mellitus.
- b Jde o farmakologický účinek, který zřídka vyžaduje přerušení léčby. Hyperhidróza a návaly horka mohou přetrvávat i po ukončení léčby.
- c Může se manifestovat jako hypotenze nebo hypertenze, které byly příležitostně pozorovány u pacientů léčených goserelinem. Tyto změny jsou obvykle přechodné a upravují se v průběhu pokračující léčby nebo po přerušení léčby goserelinem. Vzácně tyto změny vyžadují lékařskou intervenci, včetně vysazení léčby goserelinem.
- d Jsou obvykle mírné, často regredují i bez přerušení léčby.
- e Na počátku mohou pacienti s karcinomem prostaty pociťovat dočasný nárůst bolesti v kostech, kterou lze léčit symptomaticky.
- f Pozorováno ve farmakoepidemiologické studii s LHRH agonisty používanými k léčbě karcinomu prostaty. Riziko se zdá být vyšší v kombinaci s antiandrogeny.
- g Ztráta vlasů byla hlášena u žen, včetně mladších pacientek, léčených pro benigní nálezy. Ztráta vlasů je obvykle mírná, ale příležitostně může být závažná.
- h Zvláště ztráta ochlupení jako důsledek snížené hladiny androgenů.
- i Ve většině případů bylo akné hlášeno v průběhu jednoho měsíce po zahájení léčby přípravkem Zoladex depot.

#### Poregistrační zkušenosti

V souvislosti s podáváním goserelinu byl hlášen malý počet případů změn krevních testů, hepatální dysfunkce, plicní embolie a intersticiální pneumonie.

Následující nežádoucí účinky byly dále hlášeny u žen léčených pro benigní gynekologické indikace:

Akné, změny ochlupení těla, suchá kůže, nárůst tělesné hmotnosti, zvýšení hladin sérového cholesterolu, ovariální hyperstimulační syndrom (pokud byl goserelin podáván současně s gonadotropiny), vaginitida, výtok z pochvy, nervozita, poruchy spánku, únava, periferní edémy, bolesti svalů, křeče v lýtkách, nauzea, zvracení, průjem, zácpa, břišní obtíže, změny hlasu.

Na počátku léčby mohou pacientky s karcinomem prsu pociťovat dočasné zhoršení příznaků, které lze léčit symptomaticky.

U pacientek s karcinomem prsu se může při zahájení léčby vzácně vyvinout hyperkalcémie. V případě příznaků, které mohou indikovat hyperkalcémii (např. žízeň, zácpa, nechutenství, nauzea, zvracení, zmatenost, apatie, poruchy srdečního rytmu), je třeba hyperkalcémii diagnosticky vyloučit.

U některých žen se v průběhu léčby analogy LHRH může vzácně dostavit menopauza a nedojde k obnově menstruace po přerušení léčby. Není známo, zda se jedná o vliv podávání goserelinu nebo zda jde o reakci na gynekologické onemocnění.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité.

Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

S předávkováním u lidí jsou pouze omezené zkušenosti. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné nežádoucí účinky v případech, kdy byl goserelin podán dříve než v plánovanou dobu podání, nebo ve vyšší dávce. V pokusech na zvířatech nebyly zjištěny žádné jiné projevy předávkování než popsané ovlivnění sérové hladiny pohlavních hormonů a reprodukčních orgánů. Pokud k předávkování přípravkem Zoladex depot dojde, je třeba přistoupit k symptomatické léčbě.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: agonista gonadoliberinu, cytostatikum

ATC skupina: L02AE03 - analog gonadoliberinu

Zoladex (goserelin), (D-Ser(But)<sup>6</sup>Azgly<sup>10</sup>LHRH) je syntetickým analogem přirozeného gonadoliberinu (LHRH). Při opakované aplikaci přípravku Zoladex depot dochází k bloádě sekrece luteinizačního hormonu (LH) v hypofýze, což má za následek pokles sérové hladiny testosteronu u mužů a estradiolu u žen.

Na začátku léčby může Zoladex depot, stejně jako ostatní LHRH agonisté, přechodně zvýšit sérovou hladinu testosteronu u mužů a estradiolu u žen.

Na začátku léčby přípravkem Zoladex depot se může u žen objevit děložní krvácení proměnlivé intenzity a různě dlouhého trvání. Toto krvácení, které je pravděpodobně způsobeno poklesem hladiny estrogenu, se spontánně upraví.

Asi 21 dnů po podání první depotní dávky přípravku Zoladex depot klesá sérová hladina testosteronu u mužů na kastrální úroveň, která je udržována pravidelnou aplikací přípravku ve 28denních intervalech. Tato bloádá sekrece LH způsobuje zmenšení nádoru prostaty a zlepšení příznaků u většiny pacientů.

Sérová hladina estradiolu u žen klesá asi po 21 dnech po podání první depotní dávky. Při pokračující aplikaci ve 28denních intervalech zůstává hladina estradiolu na úrovni srovnatelné s hladinou estradiolu u postmenopauzálních žen. Tento pokles sérové hladiny estradiolu je spojen s klinickou odpovědí u hormonálně dependentního karcinomu prsu (ER pozitivní nádory a/nebo PgR pozitivní nádory), endometriózy, děložních myomů a inhibicí zrání folikulů v ováriích. Způsobuje ztenčení endometria a u většiny pacientek vyvolává ztrátu menstruace.

Zoladex depot vyvolává ztrátu menstruace a v kombinaci se železem u anemických žen s děložními myomy zvyšuje koncentraci hemoglobinu a souvisejících hematologických parametrů. Touto kombinací lze dosáhnout průměrné koncentrace hemoglobinu o 1 g/100 ml vyšší, než při podávání samotného železa.

Vzácně může u některých žen během léčby dojít k nástupu menopauzy, kdy po přerušení léčby již nedojde k obnovení menstruace.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Biologická dostupnost goserelinu z přípravku Zoladex depot je téměř úplná. Podávání v depotní dávce jednou za 4 týdny zajišťuje udržování účinné koncentrace bez tkáňové kumulace. Goserelin se váže na proteiny ve velmi malé míře a poločas eliminace z krve při normální funkci ledvin je 2-4 hodiny. Tento poločas je delší u pacientů s poškozenou funkcí ledvin, což má minimální vliv na účinnost přípravku podávaného v depotní formě jednou měsíčně. Dávkování není proto třeba upravovat. Nebyly zaznamenány žádné významné farmakokinetické změny u pacientů s jaterním selháváním.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Při dlouhodobém podávání přípravku byl u samců laboratorních potkanů pozorován zvýšený výskyt benigních nádorů hypofýzy. To odpovídá změnám, které byly zjištěny u tohoto živočišného druhu po chirurgické kastraci. Jakýkoliv vztah k člověku nebyl potvrzen.

Dlouhodobé podávání mnohonásobně vyšších dávek než u lidí vedlo u myší k histologickým změnám v některých částech trávicího traktu. Byla zjištěna hyperplazie buněk pankreatických ostrůvků a benigní proliferativní změny v pylorické části žaludku. To však odpovídá změnám, které se u tohoto druhu vyskytují spontánně. Klinický význam těchto změn je neznámý.

# **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## **6.1 Seznam pomocných látek**

Polyglaktin (1:1)

## **6.2 Inkompatibility**

Nejsou známy.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Jednorázová předplněná injekční stříkačka s chráničem na jehlu z plastické hmoty a pístem z nerezavějící oceli zajištěným proti stlačení, jehla "lancet tip" ze silikonizované nerezavějící oceli, polypropylenová tobolka s 0,4 g silikagelu, vše zataveno v PETP/Al/PE sáčku, krabička.

Jeden implantát.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Pro správnou aplikaci přípravku se řiďte pokyny na instruktážní kartě.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat při podávání přípravku Zoladex depot pacientům s nízkým BMI a/nebo pacientům na plné antikoagulační léčbě (viz bod 4.4).

Použijte podle návodu na obalu. Použijte pouze tehdy, je-li zatavený sáček neporušený. Aplikujte ihned po otevření zataveného sáčku, subkutánní podání.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

56/276/92-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. 4. 1992

Datum posledního prodloužení registrace: 18. 12. 2013

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

11. 3. 2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Česká republika/Státní ústav pro kontrolu léčiv [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)