

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZOLADEX DEPOT 10,8 mg

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Goserelin acetat v 1 depotní injekci (odpovídá 10,8 mg goserelinu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Implantát

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

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Karcinom prostaty.

Endometrióza: Zmírňování příznaků endometriózy, např. bolesti. Maximální doba trvání léčby je 6 měsíců. Při léčbě endometriózy Zoladex depot 10,8 mg zmírňuje příznaky, včetně bolesti, a zmenšuje velikost a počet endometriálních ložisek.

Děložní myomy: Předoperačně k léčbě děložních myomů; maximální doba trvání léčby jsou 3 měsíce. Při léčbě děložních myomů Zoladex depot 10,8 mg způsobuje jejich zmenšení, umožňuje zlepšení krevního obrazu pacientky a zmírňuje příznaky, včetně bolesti. Je užíván jako doplňková léčba k chirurgickému výkonu za účelem vytvoření dobrých operačních podmínek a snížení peroperačních ztrát krve.

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

*Muži:* Jedna podkožní injekce depotní dávky přípravku aplikovaná do přední stěny břišní každé 3 měsíce.

*Ženy:* Jedna podkožní injekce depotní dávky přípravku aplikovaná do přední stěny břišní každých 12 týdnů.

*Poškození ledvin a jater:* Dávky není třeba upravovat u pacientů s poškozením ledvin a/nebo jater.

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

*Děti*

Goserelin není indikován k použití u dětí.

Pro správnou aplikaci přípravku se řiďte pokyny na instruktážní kartě.

### **4.3. Kontraindikace**

Známa přecitlivělost na léčivou látku nebo na pomocnou látku.

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

Zoladex depot 10,8 mg se nesmí podávat dětem.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Zoladex 10,8 mg není indikován pro použití u dětí, protože jeho účinnost a bezpečnost nebyla u této skupiny pacientů stanovena.

Neexistují data o odstraňování nebo disoluci implantátu.

Muži:

Použití přípravku Zoladex depot 10,8 mg u mužů s významným rizikem obstrukce močových nebo komprese míchy je třeba pečlivě zvážit a pacienti musejí být pravidelně kontrolováni v průběhu prvního měsíce léčby. Pokud dojde ke kompresi míchy nebo renálnímu poškození v důsledku obstrukce močových, je třeba zahájit standardní léčbu těchto komplikací.

Je třeba uvažovat o úvodním podání antiandrogenů (např. cyproteron 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 protikřečnými látkami a kortikoidy, osteoporóza v rodinné anamnéze).

Byly hlášeny změny nálady včetně deprese.

Pacienty s rozpoznanou depresí a pacienty s hypertenzí je třeba pečlivě sledovat.

U mužů léčených LHRH agonisty bylo pozorováno snížení glukózové tolerance, které se může projevovat jako diabetes mellitus, popř. ztráta glykemické kontroly u pacientů s preexistujícím diabetes mellitus. Je třeba uvažovat o monitorování hladiny glukosy v krvi.

Ženy:

U žen je Zoladex depot 10,8 mg indikován pouze k léčbě endometriózy a děložních myomů. Pokud je třeba indikovat léčbu goserelinem v jiné indikaci, pak je třeba konzultovat Souhrn údajů o přípravku pro Zoladex depot 3,6 mg.

#### Ztráta minerální kostní denzity

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

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

U pacientek, kterým byl podáván goserelin k léčbě endometriózy, vede podávání hormonální substituční léčby (HRT) ke snížení ztráty minerální kostní denzity a vazomotorických projevů. Neexistují zkušenosti s použitím HRT u žen léčených přípravkem Zoladex depot 10,8 mg.

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 pochvy

V průběhu zahajovací fáze léčby goserelinem mohou některé ženy krváčet 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 pravděpodobně spontánně vymizí. Pokud přetrvává, je třeba hledat příčinu.

U některých pacientek bylo pozorováno prodloužení intervalu do návratu menstruace po přerušení léčby přípravkem Zoladex depot 10,8 mg (průměrná doba trvání sekundární amenorhey po přerušení léčby přípravkem Zoladex depot 10,8 mg je 7-8 měsíců). Pokud je žádoucí rychlý návrat menstruace, doporučuje se podávat Zoladex depot 3,6 mg.

Zoladex může zvýšit rezistenci děložního hrdla, a tím působit obtíže při jeho dilataci.

Nejsou k dispozici klinická data o účinnosti goserelinu při léčbě benigních onemocnění po dobu delší než 6 měsíců.

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

Pacientky se známou depresí a pacientky s hypertenzí by měly být pečlivě sledovány.

Léčba goserelinem může vést k pozitivním výsledkům v antidopingových testech.

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

Nejsou známy.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

##### *Těhotenství:*

Zoladex depot 10,8 mg se nesmí používat v těhotenství, neboť při užívání agonistů LHRH během těhotenství existuje teoretické riziko potratu nebo abnormality plodu. U žen ve fertilním věku se musí před započítím léčby přípravkem Zoladex depot 10,8 mg pečlivým vyšetřením vyloučit těhotenství. Během léčby je třeba používat nehormonální kontracepční prostředky a pokračovat s nimi až do obnovení menstruace (viz též upozornění týkající se obnovení menstruace v bodě 4.4).

##### *Kojení:*

Zoladex depot 10,8 mg 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 10,8 mg ovlivňoval schopnost řídit motorová vozidla nebo ovládat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

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 10,8 mg podle 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
	Neznámá frekvence		Degenerace děložních myomů
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita na léčivo	Hypersenzitivita na léčivo
	Vzácné	Anafylaktická reakce	Anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy	Velmi vzácné	Krvácení z hypofýzy	Krvácení z hypofýzy
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Porucha glukózové tolerance <sup>a</sup>	
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Snížení libida <sup>b</sup>	Snížení libida <sup>b</sup>
	Časté	(viz neznámá frekvence)	Změny nálady, deprese
	Velmi vzácné	Psychotické poruchy	Psychotické poruchy
	Neznámá frekvence	Změny nálady včetně deprese	(viz časté)
Poruchy nervového systému	Časté	Parestézie	Parestézie
		Komprese spinální míchy	
			Bolest hlavy
Srdeční poruchy	Časté	Srdeční selhání <sup>f</sup> , infarkt myokardu <sup>f</sup>	
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 tkáň	Velmi časté	Hyperhydróza <sup>b</sup>	Hyperhydróza <sup>b</sup>
	Časté	Vyrážka <sup>d</sup>	Vyrážka <sup>d</sup> , alopecie <sup>g</sup>
	Neznámá frekvence	Alopecie <sup>h</sup>	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Bolesti v kostech <sup>e</sup>	
		(viz méně časté)	Bolesti kloubů
	Méně časté	Bolesti kloubů	(viz časté)
Poruchy ledvin a	Méně časté	Obstrukce močových	

<b>močových cest</b>			
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Velmi časté	Erektivní dysfunkce	
			Vulvovaginální suchost
			Zvětšení prsů
	Časté	Gynekomastie	
	Méně časté	Citlivost prsou na dotek	
	Vzácné		Cysty na vaječnících
	Neznámá frekvence		Krvácení z pochvy (viz bod 4.4)
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Velmi časté	(viz časté)	Reakce v místě injekce (např. zčervenání, bolest, otok, krvácení)
	Časté	Reakce v místě injekce (např. zčervenání, bolest, otok, krvácení)	(viz velmi časté)
<b>Vyšetření</b>	Časté	Ztráta minerální kostní denzity (viz bod 4.4), zvýšení tělesné hmotnosti	Ztráta minerální kostní denzity (viz bod 4.4), zvýšení tělesné hmotnosti

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

#### Poregistrační zkušenosti

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

U žen léčených pro endometriózu a/nebo děložní myomy byl v malém počtu případů hlášen výskyt hyperkalcémie. V případě příznaků, které mohou indikovat hyperkalcémii (např. žízeň, zácpa, nechutenství, nauzea, zvracení, pomatenost, 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 obnovení menstruace po přerušování léčby. Není známo, zda se jedná o vliv podávání goserelinu nebo zda jde o reakci na gynekologické onemocnění.

#### 4.9 Předávkování

Existují pouze omezené zkušenosti s předávkováním u lidí. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné nežádoucí účinky v případech, kdy byl goserelin podán častěji 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 10,8 mg 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 dochází k blokadě 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, stejně jako ostatní LHRH agonisté, přechodně zvýšit sérovou hladinu testosteronu u mužů a estradiolu u žen.

Asi 21 dnů po první dávce přípravku Zoladex depot 10,8 mg klesá sérová hladina testosteronu u mužů na kastraci úroveň, která je udržována pravidelnou aplikací přípravku ve 3měsíčních intervalech. Pokud se dávka po třech měsících ve vyjimečných případech neopakuje, zůstává hladina testosteronu na kastraci úrovni u většiny pacientů po dobu 16 týdnů.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Podávání přípravku Zoladex depot 10,8 mg jednou za 12 týdnů zajišťuje udržování účinné koncentrace goserelinu bez tkáňové kumulace. Zoladex depot 10,8 mg se váže na proteiny ve velmi malé míře a poločas jeho eliminace při normální funkci ledvin je 2-4 hodiny.

Poločas eliminace je delší u pacientů s poškozenou funkcí ledvin, což však u přípravku Zoladex depot 10,8 mg podávaného jednou za 12 týdnů nevede ke kumulaci. Proto není třeba upravovat dávkování.

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 potkanů pozorován zvýšený výskyt benigních nádorů hypofýzy. To odpovídá změnám, které byly zjištěny u tohoto živočišného druhu po kastraci. Jakýkoliv vztah k situaci u lidí nebyl potvrzen.

Dlouhodobé podávání mnohonásobně vyšších dávek než u lidí vedlo u myši 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

## **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 velikost balení**

Jednorázový naplněný injekční aplikátor 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, zataveno v PETP/Al/PE sáčku, krabička.

Jeden implantát.

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

Použijte podle návodu na obalu. Použijte pouze tehdy, je-li vnitřní obal neporušený. Aplikujte ihned po otevření vnitřního obalu, subkutánní podání.

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

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

AstraZeneca UK Limited, 2 Kingdom Street, London W2 6BD, Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

56/681/96-C

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

13.11.1996/25.2.2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

21.7.2011