

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zoladex 3,6 mg implant

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare implant conține acetate de goserelină, echivalent cu goserelină 3,6 mg.  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Implant în seringă preumplută.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

(i) Tratamentul carcinomului de prostată în următoarele situații (vezi și pct. 5.1):

- Carcinom de prostată metastazat; în acest caz Zoladex are beneficii legate de rata de supraviețuire comparabile castrării chirurgicale
- Carcinom de prostată local avansat, ca o alternativă la castrarea chirurgicală; în acest caz Zoladex are beneficii legate de rata de supraviețuire comparabile terapiei antiandrogenice
- Ca tratament adjuvant al radioterapiei la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau carcinom de prostată local avansat: Zoladex a îmbunătățit supraviețuirea fără semne de boală și supraviețuirea generală
- Ca tratament adjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau carcinom de prostată local avansat Zoladex a îmbunătățit supraviețuirea fără semne de boală
- Ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii: Zoladex a îmbunătățit supraviețuirea fără semne de boală

(ii) Tratamentul neoplasmului mamar în stadiu avansat care răspunde la tratamentul hormonal, la femeile aflate în premenopauză și perimenopauză.

(iii) Alternativă la chimioterapie în tratamentul standard al neoplasmului mamar cu receptori estrogeni pozitivi, diagnosticat în stadiu precoce la femeile aflate în premenopauză sau perimenopauză.

(iv) Endometrioză: în tratamentul endometriozei Zoladex ameliorează simptomatologia, inclusiv durerea și reduce dimensiunile și numărul leziunilor endometriale.

(v) Reducerea dimensiunilor endometrului: Zoladex este indicat pentru reducerea dimensiunilor endometrului, anterior ablației sau rezecției acestuia.

(vi) Fibromatoză uterină: în asociere cu tratamentul cu fer Zoladex îmbunătățește parametrii hematologici la pacientele cu anemie, înaintea intervenției chirurgicale.

(vii) Reproducere asistată: supresia glandei hipofize, pentru pregătirea superovulației.

## **4.2 Doze și mod de administrare**

### **Adulți**

Doza recomandată este de 3,6 mg goserelină (un implant Zoladex), injectată subcutanat, în peretele abdominal anterior, la intervale de 28 de zile. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la vârstnici sau la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Deoarece în prezent nu există date clinice pentru perioade mai lungi de tratament, se recomandă ca endometrioza să fie tratată numai pe o perioadă de 6 luni. Curele de tratament nu trebuie repetate datorită posibilității apariției demineralizării osoase. La paciențele cu endometrioza tratate cu Zoladex, demineralizarea osoasă și simptomatologia vasomotorie sunt reduse prin utilizarea concomitentă a terapiei de substituție hormonală (un medicament estrogenic și un progestativ, zilnic).

Pentru reducerea grosimii endometrului este necesar un tratament de 4 sau 8 săptămâni. A doua doză de Zoladex poate fi necesară la paciențele cu uter mare sau pentru a permite planificarea tratamentului chirurgical la momentul oportun.

La femeile cu anemie, ca urmare a fibromatozei uterine, timp de până la 3 luni înainte de intervenția chirurgicală tratamentul cu Zoladex trebuie administrat împreună cu preparate care să suplimenteze ferul.

### **Reproducerea asistată**

Zoladex se administrează pentru supresia glandei hipofize, exprimată printr-o concentrație plasmatică a estradiolului similară cu cea observată la începutul fazei foliculare (aproximativ 150 pmol/l). Supresia hipofizei apare, de obicei, la 7-21 de zile.

După supresia hipofizei se începe stimularea ovariană controlată (superovulație) cu gonadotrofină. Inhibiția hipofizară obținută prin folosirea unui medicament depot agonist este mai puternică, sugerând în anumite cazuri, necesitatea creșterii dozei de gonadotrofină. La atingerea nivelului optim de dezvoltare foliculară se întrerupe administrarea gonadotrofinei și se începe administrarea gonadotrofinei corionice umane în scopul inducerii ovulației. Monitorizarea tratamentului, izolarea oocitului precum și tehnicile de fertilizare se efectuează conform procedurilor de rutină ale fiecărei clinici în parte.

### **Copii**

Zoladex nu este indicat pentru utilizare la copii.

### **Mod de administrare**

Pentru administrarea corectă a Zoladex, vezi instrucțiunile de pe cardul de administrare.

### **Cardul cu instrucțiuni de administrare trebuie citit înainte administrării.**

Trebuie acordată atenție la inserarea Zoladex în peretele abdominal anterior din cauza proximității arterei epigastrice inferioare și ramificațiilor ei.

O atenție deosebită trebuie acordată la administrarea Zoladex la pacienții cu IMC scăzut și/sau care primesc medicație anticoagulantă (vezi pct. 4.4).

Trebuie acordată atenție pentru a asigura administrarea subcutanată a injecției, folosind tehnica descrisă în cardul cu instrucțiuni de administrare. A nu se injecta într-un vas de sânge, mușchi sau peritoneu.

În situația în care este nevoie de îndepărtarea chirurgicală a Zoladex implant, acesta poate fi localizat cu ultrasunete.

Pentru precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare, vezi pct 6.6.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate cunoscută la goserelină, la alți analogi LHRH sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.6..

Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Pentru pacienții tratați cu agonști LHRH, ca de exemplu goserelina, există un risc crescut al incidenței depresiei (care poate fi severă). Pacienții trebuie informați și tratați corespunzător dacă apar simptome.

Terapia de supresie androgenică poate prelungi intervalul QT

La pacienții cu antecedente sau factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienții care primesc concomitent medicamente care pot prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5), medicii trebuie să evalueze raportul risc/beneficiu, incluzând potențialul de torsadă a vârfurilor înainte de inițierea tratamentului cu Zoladex.

Au fost raportate leziuni vasculare la locul de administrare a injectiei cu Zoladex, inclusiv evenimente ca durere, hematom, hemoragie sau leziuni vasculare. Monitorizați pacienții afectați cu privire la apariția unor semne și simptome ale hemoragiei abdominale. În cazuri foarte rare, erori în administrare au dus la leziuni vasculare și șoc hemoragic, necesitând transfuzii de sânge și intervenții chirurgicale. O atenție deosebită trebuie acordată la administrarea Zoladex la pacienții cu IMC scăzut și/sau care primesc medicație anticoagulantă. (vezi pct. 4.2).

##### **Bărbați**

Administrarea Zoladex la bărbații cu un anumit risc de a dezvolta obstrucție ureterală sau compresie a măduvei spinării trebuie făcută cu prudență și pacienții trebuie atent monitorizați în timpul primei luni de tratament. În cazul în care este prezentă sau apare compresia măduvei spinării sau insuficiența renală prin obstrucție ureterală, trebuie instituit tratamentul standard specific al acestor complicații.

Trebuie luată în considerare utilizarea inițială a unui anti-androgen (de exemplu ciproteron acetat 300 mg pe zi cu 3 zile înainte de administrarea Zoladex, iar tratamentul asociat va fi continuat timp de 3 săptămâni) la începutul terapiei cu analogi de LHRH, deoarece s-a demonstrat că această asociere a prevenit posibilele sechele ale creșterii inițiale a concentrației plasmatice de testosteron.

Utilizarea agonștilor LHRH poate determina scăderea densității minerale osoase. La bărbați, datele preliminare sugerează că administrarea bifosfonaților în asociere cu agonști LHRH la bărbați poate reduce scăderea densității minerale osoase. O atenție deosebită este necesară în cazul pacienților cu factori de risc adiționali pentru osteoporoză (de exemplu consumul cronic de alcool etilic, fumatul, tratament de lungă durată cu anticonvulsivante sau corticosteroizi, antecedente heredo-colaterale de osteoporoză).

Pacienții diagnosticați cu depresie și pacienții cu hipertensiune arterială trebuie monitorizați cu atenție.

La bărbații tratați cu agonști de LHRH a fost observată o scădere a toleranței la glucoză. La pacienții cu diabet zaharat preexistent, această scădere a toleranței la glucoză se poate manifesta ca un diabet zaharat sau ca o pierdere a controlului glicemic. Din acest motiv, trebuie avută în vedere monitorizarea glicemiei.

Infarctul miocardic și insuficiența cardiacă au fost observate într-un studiu farmacoepidemiologic cu agonști de LHRH utilizați în tratamentul cancerului de prostată. Riscul pare să crească la utilizarea în combinație cu anti-androgeni.

##### **Femei**

###### **Neoplasm mamar**

Scăderea densității minerale osoase

Utilizarea agonștilor LHRH la femei poate determina reducerea densității minerale osoase.

După un tratament cu durată de 2 ani pentru cancer mamar în faza precocă, pierderea medie a densității minerale osoase a fost de 6,2% la nivelul colului femural și 11,5% la nivelul coloanei vertebrale lombare. S-a demonstrat că această pierdere este parțial reversibilă, cu o recuperare la interval de un an după tratament de 3,4% față de valorile inițiale la nivelul colului femural și de 6,4% față de valorile inițiale la nivelul coloanei vertebrale lombare, deși procentele de reversibilitate se bazează pe date limitate. În cazul

majorității femeilor, datele disponibile sugerează faptul că recuperarea pierderii osoase are loc după încetarea tratamentului.

Datele preliminare sugerează faptul că utilizarea goserelinei în asociere cu tamoxifen la paciente cu neoplasm mamar poate scădea pierderea minerală osoasă.

#### Afecțiuni benigne

##### Scăderea densității minerale osoase

Utilizarea agonștilor LHRH poate determina scăderea densității minerale osoase în medie cu 1% pe lună în primele 6 luni de tratament. Fiecare reducere cu 10% a densității minerale osoase este asociată cu creșterea de 2 până la 3 ori a riscului de apariție a fracturilor. Datele disponibile sugerează faptul că în cazul majorității femeilor, densitatea minerală osoasă de reface după întreruperea tratamentului.

La pacientele tratate cu Zoladex pentru endometrioză, terapia de substituție hormonală, adițională s-a dovedit a avea un efect de reducere a pierderilor minerale osoase precum și a simptomelor vasomotorii.

Nu sunt disponibile date specifice provenite de la paciente cu osteoporoză diagnosticată sau cu factori de risc pentru osteoporoză [de exemplu abuz cronic de alcool etilic, fumat, tratament de lungă durată cu medicamente care scad densitatea minerală osoasă (de exemplu anticonvulsivante sau corticosteroizi), antecedente heredo-colaterale de osteoporoză, malnutriție (de exemplu anorexie nervoasă)]. Deoarece scăderea densității minerale osoase este mai probabil să afecteze într-o mai mare măsură aceste paciente, tratamentul cu goserelină trebuie evaluat individual și trebuie inițiat doar dacă beneficiile tratamentului depășesc riscurile. Trebuie avute în vedere măsuri suplimentare pentru combaterea scăderii densității minerale osoase.

##### Sângerarea de întrerupere

La începutul tratamentului cu goserelină unele femei pot prezenta sângerări vaginale cu durată și intensitate variabilă. De obicei, acestea apar în prima lună de tratamentului. Această sângerare reprezintă, probabil, sângerarea de întrerupere a estrogenilor și este de așteptat să se oprească spontan. Dacă sângerarea continuă, trebuie investigată etiologia.

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la efectele tratamentului cu Zoladex cu durata mai mare de 6 luni în afecțiunile ginecologice benigne.

Zoladex poate determina creșterea rezistenței colului uterin, ceea ce poate duce la dificultăți în dilatarea acestuia.

În cazul reproducerii asistate, Zoladex trebuie administrat în cadrul terapiei numai sub îndrumarea unui medic specialist în acest domeniu.

Similar altor agonști ai LHRH, administrarea asociată de Zoladex 3,6 mg cu gonadotrofine a determinat apariția sindromului de hiperstimulare ovariană (SHSO). În unele cazuri s-a observat că inhibiția obținută cu un preparat retard poate duce la creșterea necesarului de gonadotrofine. Stimularea ciclului ovarian trebuie atent monitorizată pentru a identifica pacientele cu risc de a dezvolta SHSO, frecvența de apariție și severitatea acestuia fiind dependente de dozele de gonadotrofină. Dacă este cazul, administrarea gonadotrofinei corionice umane (hCG) trebuie evitată pe cât este posibil.

Se recomandă ca Zoladex să fie utilizat cu atenție în programele de reproducere asistată la pacientele cu sindrom ovarian polichistic, deoarece există riscul creșterii numărului de foliculi stimulați.

În timpul tratamentului trebuie utilizate metode non-hormonale de contracepție până la repornirea menstruației după oprirea tratamentului cu Zoladex.

Pacienții diagnosticați cu depresie și pacienții cu hipertensiune arterială trebuie monitorizați cu atenție.

Zoladex poate să determine o reacție pozitivă în cadrul testelor pentru controlul antidoping.

#### **Copii și adolescenți**

Zoladex nu este indicat la copii și adolescenți deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de vârstă.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Întrucât tratamentul de supresie androgenică poate prelungi intervalul QT, utilizarea concomitentă a Zoladex cu medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT sau cu medicamente care pot induce torsada vârfurilor cum sunt medicamente antiaritmice de clasă I (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacină, antipsihotice, etc trebuie evaluată cu atenție (vezi pct. 4.4).

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Deși studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale nu au pus în evidență potențiale efecte teratogene, Zoladex nu trebuie utilizat în timpul sarcinii deoarece există un risc teoretic de avort sau malformații fetale dacă sunt administrați agoniști LHRH. Înainte de începerea tratamentului, pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie examinate cu atenție pentru a exclude sarcina. În timpul tratamentului trebuie utilizate metode non-hormonale de contracepție, iar în cazul prezenței endometriozei, acestea trebuie utilizate până la apariția menstruelor.

Sarcina trebuie exclusă înainte de utilizarea Zoladex în reproducerea asistată. Datele clinice în această situație sunt limitate, dar observațiile disponibile sugerează că nu există o relație cauzală între administrarea de Zoladex și dezvoltarea ulterioară a oricărei anomalii a oocitului sau produsului de concepție.

##### Alăptarea

Utilizarea Zoladex în timpul alăptării nu este recomandată.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Nu există dovezi că medicamentul ar influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Următoarele categorii de frecvență a reacțiilor adverse (RA) au fost stabilite pe baza raportărilor din studii clinice și raportărilor după punerea pe piață și raportări spontane. Cel mai frecvent raportate reacții adverse sunt bufeurile, transpirațiile și reacțiile la locul administrării.

S-a folosit următoarea convenție pentru clasificarea frecvenței: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $<1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $<1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $<1/1000$ ), foarte rare ( $<1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, organe și sisteme	Frecvență	Reacții adverse la medicament	
		Bărbați	Femei
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>	Foarte rare	Tumori hipofizare	Tumori hipofizare
	Cu frecvență necunoscută	N/A	Degenerarea formațiunilor fibromatoase
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Mai puțin frecvente	Reacții de hipersensibilitate la medicament	Reacții de hipersensibilitate la medicament
	Rare	Reacție anafilactică	Reacție anafilactică
<b>Tulburări endocrine</b>	Foarte rare	Hemoragie hipofizară	Hemoragie hipofizară
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Frecvente	Afectarea toleranței la glucoză <sup>a</sup>	N/A
	Mai puțin frecvente	N/A	Hipercalcemie
<b>Tulburări psihice</b>	Foarte frecvente	Scăderi ale libidoului <sup>b</sup>	Scăderi ale libidoului <sup>b</sup>
	Frecvente	Schimbarea dispoziției, depresie	Schimbarea dispoziției, depresie

	Foarte rare	Manifestări psihotice	Manifestări psihotice
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Frecvente	Parestezii	Parestezii
		Compresie a măduvei spinării	N/A
		N/A	Cefalee
<b>Tulburări cardiace</b>	Frecvente	Insuficiență cardiacă <sup>f</sup> , infarct miocardic <sup>f</sup>	NA
	Cu frecvență necunoscută	Prelungirea intervalului QT(vezi pct. 4.4 și 4.5)	Prelungirea intervalului QT(vezi pct. 4.4 și 4.5)
<b>Tulburări vasculare</b>	Foarte frecvente	Bufeuri <sup>b</sup>	Bufeuri <sup>b</sup>
	Frecvente	Tensiune arterială anormală <sup>c</sup>	Tensiune arterială anormală <sup>c</sup>
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Foarte frecvente	Hiperhidroza <sup>b</sup>	Hiperhidroza <sup>b</sup> acnee <sup>i</sup>
	Frecvente	Erupții cutanate <sup>d</sup>	Erupții cutanate <sup>d</sup> , alopecie
	Cu frecvență necunoscută	Alopecie <sup>h</sup>	(vezi Frecvente)
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Frecvente	Dureri osoase <sup>e</sup>	N/A
		Vezi “Mai puțin frecvente”	Artralgii
	Mai puțin frecvente	Artralgii	(vezi ‘Frecvente’)
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	Mai puțin frecvente	Obstrucție ureterală	N/A
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	Foarte frecvente	Disfuncție erectilă	N/A
		N/A	Uscăciune vulvo-vaginală
		N/A	Mărirea sânilor
	Frecvente	Ginecomastia	N/A
	Mai puțin frecvente	Mastodinie	N/A
		N/A	Chisturi ovariene
	Rare	N/A	Sindrom de hiperstimulare ovariană (în cazul administrării cu gonadotrofine)
		N/A	Sângerare de întrerupere (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Foarte frecvente	(vezi “Frecvente”)	Reacții la locul injectării
	Frecvente	Reacții la locul injectării	(vezi Foarte frecvente)
		N/A	Mărirea tumorii, tumoare dureroasă (la începutul tratamentului)

<b>Investigații diagnostice</b>	Frecvente	Scădere densității minerale osoase (vezi pct 4.4), creștere în greutate	Scădere densității minerale osoase (vezi pct 4.4), creștere în greutate
---------------------------------	-----------	---	---

- a. O reducere a toleranței la glucoză a fost observată la bărbații tratați cu agoniști de LHRH. Aceasta se poate manifesta ca un diabet zaharat sau pierderea controlului glicemiei, la pacienții cu un diabet zaharat preexistent.
- b. Acestea sunt reacții adverse care necesită rareori întreruperea terapiei. Hiperhidroza și bufeurile pot continua după încetarea tratamentului cu Zoladex.
- c. Modificările tensiunii arteriale, manifestate prin hipotensiune arterială și hipertensiune arterială au fost raportate ocazional. Modificările sunt de obicei tranzitorii, dispărând fie în timpul tratamentului, fie după întreruperea lui. Rar, aceste modificări au necesitat o intervenție medicală, incluzând întreruperea tratamentului cu Zoladex.
- d. Acestea au fost în general de intensitate medie, adesea au regresat, fără a necesita întreruperea tratamentului.
- e. Inițial, pacienții cu cancer de prostată pot acuza o creștere temporară a intensității durerilor osoase, care pot fi tratate simptomatic.
- f. Observată în studiul farmacoepidemiologic cu agoniști LHRH folosiți pentru tratamentul cancerului de prostată. Riscul pare să crească la utilizarea asocierii cu anti-androgeni.
- g. Căderea părului a fost raportată la femei, inclusiv la pacienții tineri tratați pentru pacienții tratați pentru afecțiuni benigne. Căderea părului este ușoară dar ocazional poate fi severă.
- h. Mai ales pierderea părului de pe corp, un efect așteptat al nivelului scăzut de androgen.
- i. În multe cazuri, acneea a fost raportată în prima lună după începerea tratamentului cu Zoladex.

#### **Experiența după punerea pe piață**

A fost raportat un număr mic de cazuri de modificări ale hemoleucogramei, disfuncție hepatică, embolie pulmonară și pneumonie interstițială ca urmare a administrării de Zoladex.

Suplimentar, următoarele reacții adverse la medicament au fost raportate la femeile tratate pentru indicații benigne ginecologice: acnee, modificări ale pilozității corporale, xeroză cutanată, creștere în greutate, creștere a concentrației plasmatice a colesterolului, sindrom de hiperstimulare ovariană (în cazul utilizării concomitente cu gonadotropine), vaginită, secreție vaginală, nervozitate, tulburări ale somnului, oboseală, edeme periferice, mialgii, crampe musculare la nivelul gambelor, greață, vărsături, diaree, constipație, disconfort abdominal, afectare a vocii.

Inițial, pacientele cu cancer mamar pot experimenta o intensificare a semnelor și simptomelor, care pot fi controlate.

Rar, pacientele cu neoplasm mamar metastazat au prezentat hipercalcemie la inițierea tratamentului cu Zoladex. Dacă apar simptome care indică hipercalcemie (de exemplu senzație de sete), aceasta trebuie exclusă.

Rar, unele femei pot intra la menopauză în timpul tratamentului cu analogi LHRH și menstrele nu se reiau la întreruperea tratamentului. Nu se cunoaște dacă acestea sunt determinate de tratamentul cu Zoladex sau rezultă ca urmare a afecțiunii ginecologice.

#### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

#### **4.9 Supradozaj**

Informațiile despre supradozajul la om sunt limitate. În cazurile în care Zoladex a fost în mod accidental readministrat înainte de perioada indicată sau a fost administrat în doze mai mari, nu au fost semnalate reacții adverse semnificative clinic. Testele efectuate la animale cu doze mari de Zoladex nu au evidențiat alte efecte decât cele terapeutice așteptate asupra concentrației plasmatice a hormonilor sexuali și asupra aparatului de reproducere. Cazurile de supradozaj vor fi tratate simptomatic.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapia endocrină, hormoni și substanțe înrudite, analogi de gonado-relină, codul ATC: L02AE03.

Mecanism de acțiune: Zoladex (D-Ser (But)<sup>6</sup> Azgly<sup>10</sup> LH-RH) este un analog sintetic al LH-RH natural. Prin administrarea repetată, Zoladex inhibă secreția hipofizară de LH, determinând scăderea concentrației plasmatice de testosteron la bărbați și de estradiol la femei. Efectele sunt reversibile la întreruperea tratamentului. Similar altor analogi LHRH, inițial, Zoladex poate crește tranzitor concentrațiile plasmatice ale testosteronului la bărbați și estradiolului la femei.

La bărbați, la aproximativ 21 de zile de la prima injectare a medicamentului, concentrațiile testosteronului au scăzut la valori întâlnite în cazul castrării chirurgicale și au rămas la aceste valori în cazul tratamentului cu administrare la intervale de 28 de zile. Această inhibare duce la regresia tumorii de prostată și la îmbunătățirea simptomelor la majoritatea pacienților.

În studii clinice comparative a fost demonstrat că pacienții cu carcinom de prostată metastatic, tratați cu Zoladex LA, au o durată de supraviețuire similară celei obținute după castrarea chirurgicală.

Într-o analiză analiză combinată a 2 studii randomizat controlate comparând bicalutamida 150 mg în monoterapie cu castrarea (majoritar medicamentoasă, cu Zoladex ), nu s-a observat o diferență semnificativă în supraviețuirea generală între pacienții tratați cu bicalutamidă și pacienții tratați prin castrare. (RR=1,05; [Î 95% 0,81 - 1,36]). Oricum, echivalența dintre cele două tratamente nu este concludentă din punct de vedere statistic.

În studii clinice comparative, a fost demonstrat că Zoladex LA prelungește durata de supraviețuire fără simptome și durata totală de supraviețuire dacă este utilizat ca tratament adjuvant la radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie (T1-T2 și PSA de cel puțin 10 ng/ml sau scor Gleason de cel puțin 7) sau carcinom de prostată local avansat (T3-T4). Durata optimă a tratamentului adjuvant nu a fost stabilită; într-un studiu clinic comparativ s-a demonstrat că tratamentul adjuvant cu Zoladex LA timp de 3 ani, determină ameliorarea semnificativă a duratei de supraviețuire comparativ cu radioterapia izolată. A fost demonstrat că tratamentul adjuvant cu Zoladex LA administrat înainte de radioterapie, a ameliorat durata de supraviețuire fără simptome la pacienții cu risc de apariție a carcinomului de prostată localizat sau local avansat.

După prostatectomie, la pacienții depistați cu metastaze (extraprostatice), tratamentul adjuvant cu Zoladex LA poate să prelungească durata de supraviețuire fără simptome, dar fără o prelungire semnificativă a duratei globale de supraviețuire, decât dacă pacienții au avut invazie ganglionară descoperită în timpul intervenției chirurgicale. Înaintea inițierii tratamentului adjuvant cu Zoladex, la pacienții cu stadializare histopatologică de boală local avansată trebuie avuți în vedere factori suplimentari de risc, cum sunt: PSA minim 10 ng/ml sau un scor Gleason de minim 7. Nu sunt dovezi ale ameliorării răspunsului clinic al pacientului la utilizarea tratamentului adjuvant cu Zoladex înainte de prostatectomia radicală.

La femei, concentrația plasmatică a estradiolului a fost suprimată la 21 de zile după prima administrare și cu tratament continuu la intervale de 28 de zile a rămas la aceleași valori, comparabile cu cele din post-menopauză. Această diminuare este asociată cu un răspuns în cancerul avansat de sân dependent hormonal, uter fibromatos și endometrioze și cu o supresie a dezvoltării foliculare ovariene. Aceasta va determina subțierea endometrului, cu amenoree secundară la majoritatea pacientelor.

În timpul tratamentului cu analogi LHRH pacientele pot intra la menopauză. Rar, la unele femei menstruațiile nu revin la întreruperea tratamentului.

S-a demonstrat că administrarea Zoladex în asociere cu ferul induce amenoree și îmbunătățește concentrația de hemoglobină și parametrii hematologici legați de aceasta la femeile cu fibromatoză uterină și anemie. Asocierea a determinat o concentrație medie a hemoglobinei cu 1 g/l peste cea obținută după monoterapia cu fer.



## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Biodisponibilitatea Zoladex după administrarea subcutanată este aproximativ 100%. Administrarea unei doze la intervale de 4 săptămâni asigură menținerea unor concentrații eficiente, fără acumulare tisulară. Zoladex se leagă în proporție mică de proteinele plasmatică și are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 2 până la 4 ore la subiecții cu funcție renală normală. Timpul de înjumătățire plasmatică este crescut la pacienții cu disfuncție renală. În cazul administrării medicamentului o dată pe lună, disfuncția renală va avea un efect minim asupra timpului de înjumătățire plasmatică. Ca urmare, nu este necesară ajustarea dozelor la acești pacienți. Nu există modificări semnificative ale farmacocineticii la pacienții cu insuficiență hepatică.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

După administrarea îndelungată de doze repetate de Zoladex s-a observat creșterea incidenței tumorilor benigne hipofizare la șobolani masculi. Deoarece aceeași observație a fost făcută și în cazul castrării chirurgicale la aceleași specii, nu s-a putut stabili relevanța la om.

La șoareci, administrarea îndelungată și repetată a dozelor utilizate la om, a determinat modificări histologice în anumite zone ale sistemului digestiv, manifestate prin hiperplazia celulelor insulare pancreatice și o proliferare benignă la nivelul regiunii pilorice, raportate ca leziuni spontane la aceste specii. Semnificația clinică a acestor observații este necunoscută. Administrarea Zoladex la 12 săptămâni asigură o doză constantă de goserelină fără acumulări semnificative clinic.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Copolimer al acizilor lactic și glicolic.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Zoladex LA este disponibil în cutie cu un plic sigilat ce conține un aplicator tip seringă monodoză SafeSystem™ preumplută, prevăzut cu o folie de protecție și un desicant.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

A se folosi numai la indicația medicului prescriptor.

A se utiliza numai dacă ambalajul este intact.

A se utiliza imediat după deschidere.

Aruncați seringă într-un dispozitiv de colectare aprobat.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ASTRAZENECA AB  
SE-151 85 Södertälje, Suedia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

2214/2009/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației-Noiembrie 2009

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie, 2018