

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoladex 10,8 mg implantat.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Goserelinacetat tilsvarende goserelin 10,8 mg.
For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Implantat.

Produktbeskrivelse: Sterilt, off-white implantat, ca. 17 mm langt og 1,5 mm i diameter, leveres i en ferdigfylt sprøyte.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av prostatakraft ved følgende tilfeller (se også pkt. 5.1):

- Ved behandling av metastatisk prostatakraft
- Ved behandling av lokalavansert prostatakraft som et alternativ til kirurgisk kastrering
- Som adjuvant behandling til strålebehandling hos pasienter med høyrisiko lokalisert eller lokalavansert prostatakraft
- Som neoadjuvant behandling før strålebehandling hos pasienter med høyrisiko lokalisert eller lokalavansert prostatakraft
- Som adjuvant behandling til radikal prostatektomi hos pasienter med lokalavansert prostatakraft med høy risiko for sykdomsprogresjon

Symptomatisk behandling av endometriose.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Menn: Ett 10,8 mg goserelinimplantat subkutan i fremre abdominalvegg hver 3. mnd.

Kvinner: Ett 10,8 mg goserelinimplantat subkutan i fremre abdominalvegg hver 12. uke.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon: Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon.

Barn

Goserelin er ikke indisert for bruk til barn.

Administrasjonsmåte

For korrekt administrering av Zoladex-sprøyten, se brukerveiledningen som følger pakningen.

Forsiktighet bør utvises ved innsetting av Zoladex i fremre abdominalvegg på grunn av nærheten til den underliggende nedre epigastriske arterie og dens forgreninger.

Vær ekstra forsiktig ved administrering av Zoladex til pasienter med en lav BMI og/eller som får fullstendig antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Kjent alvorlig overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av innholdsstoffene listet opp i pkt. 6.1. Graviditet og Amming se pkt. 4.6.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Goserelin 10, 8 mg er ikke indisert for bruk til barn fordi sikkerhet og effekt av behandlingen ikke er kjent for denne pasientgruppen.

Skade på injeksjonsstedet har blitt rapportert ved bruk av Zoladex, inkludert tilfeller av smerte, hematom, blødning og vaskulær skade. Berørte pasienter må overvåkes for tegn og symptomer på abdominal blødning. I svært sjeldne tilfeller har administrasjonsfeil resultert i vaskulær skade og hemoragisk sjokk som krevde blodtransfusjon og kirurgisk intervensjon. Ekstra forsiktighet bør utvises ved administrering av Zoladex til pasienter med en lav BMI, og/eller som får fullstendig antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 4.2).

Pasienter med kjent depresjon og pasienter med hypertensjon skal overvåkes nøye.

Det er en økt risiko for tilfeller av depresjon (som kan være alvorlig) hos pasienter som får behandling med GnRH-agonister slik som goserelin. Pasienter bør derfor bli informert og behandles i samsvar med dette dersom symptomene skulle oppstå.

Androgen suppresjonsbehandling kan forlenge QT-intervallet

Hos pasienter med risikofaktorer for forlenget QT-tid eller forlenget QT-intervall i anamnesen, og hos pasienter som samtidig bruker andre legemidler som kan forlenge QT-intervallet (se avsnitt 4.5) bør forskrivende lege vurdere nytte/risiko-forholdet inkludert risikoen for torsades de pointes før oppstart av behandling med Zoladex.

Behandling med goserelin kan føre til positive utslag på dopingtester.

Menn:

Hos pasienter spesielt utsatt for å utvikle ureterobstruksjon eller paraplegi bør bruk av goserelin vurderes nøye og pasientene følges nøye opp den første behandlingsmåned. Det bør vurderes bruk av et anti-androgen (f.eks. cyproteronacetat 300 mg daglig i 3 dager før og 3 uker etter behandlingsstart med goserelin) ved start av GnRH-analog behandlingen, da dette er rapportert å forebygge mulige skader av initial økning i serumtestosteron.

Oppstår det paraplegi eller nedsettes nyrefunksjon som følge av ureterobstruksjon, bør spesifikk behandling av disse komplikasjonene igangsettes.

Bruk av GnRH-agonister kan forårsake reduksjon av benmasse. Foreløpige data tyder på at bruk av bisfosfonater i kombinasjon med en GnRH agonist kan minske reduksjonen av benmasse hos menn. Spesiell forsiktighet er nødvendig i forhold til pasienter med ytterligere risikofaktorer for osteoporose (f.eks. ved kronisk alkoholmisbruk, røykere, pasienter på langtidsbehandling med antikonvulsiva eller kortikoider og ved familiær osteoporose).

Hjertesvikt og hjerteinfarkt er observert i en farmakoepidemiologisk studie av GnRH-agonister som ble brukt i behandling av prostatakreft. Det viser seg at risikoen øker når behandlingen blir brukt i kombinasjon med antiandrogen.

En reduksjon i glukosetoleransen er sett hos menn som får GnRH-agonister. Dette kan vise seg som diabetes eller redusert glykemisk kontroll hos dem som har diabetes mellitus fra før. Det bør derfor overveies å overvåke blodsukkeret.

Kvinner:

Hos kvinner er Zoladex 10,8 mg kun indisert til bruk ved endometriose. For bruk hos kvinner ved andre tilstander, henvises det til preparatomtale for Zoladex 3,6 mg.

Tap av benmasse

Bruk av GnRH-agonister kan forårsake reduksjon av benmasse på omtrent 1% per måned i en 6 måneders behandlingsperiode. For hver 10% reduksjon av benmasse øker risikoen for brudd med ca 2-3 ganger. Tilgjengelig data tyder på at noe remineralisering kan forventes etter endt terapi hos en stor del av pasientene. Hos pasienter som får goserelin for behandling av endometriose har hormonell tilleggsmedikasjon vist seg å kunne minske reduksjonen av benmasse og vasomotoriske symptomer hos kvinner. For Zoladex 10,8 mg er det foreløpig ingen erfaring med hormonell tilleggsmedikasjon.

Det foreligger ikke dokumentasjon for bruk til pasienter med etablert osteoporose eller pasienter med risikofaktorer for osteoporose (f.eks. kronisk alkoholmisbruk, røykere, langtidsbehandling med legemidler som reduserer benmassen, f.eks. antikonvulsiva og kortikoider, familiær osteoporose, dårlig ernæring, f.eks. anoreksi). Da reduksjon i benmassen antakelig er mer skadelig for disse pasientene, bør behandling med goserelin vurderes på individuell basis og bare igangsettes dersom fordelene med behandlingen oppveier risikoen. Ytterligere tiltak bør vurderes for å forhindre tap av benmasse.

Bortfallsblødning:

I starten av goserelinbehandlingen kan enkelte kvinner få vaginalblødninger av varierende varighet og intensitet. Vaginalblødning oppstår vanligvis den første måneden etter oppstart av behandlingen. Slike blødninger skyldes sannsynligvis østrogenbortfall og forventes å stanse spontant. Dersom blødningen fortsetter, må årsaken undersøkes.

Tiden fra avsluttet terapi med goserelin 10,8 mg til menstruasjonen gjenopptas kan bli forlenget hos enkelte pasienter (gjennomsnittlig varighet av sekundær amenoré etter avsluttet behandling med goserelin 10,8 mg er 7-8 måneder). Ved behov for rask menstruasjonsstart anbefales i stedet bruk av goserelin 3,8 mg.

Bruk av goserelin kan forårsake en forhøyet tonus i livmorhalsen og forsiktighet bør utvises ved dilatasjon av denne.

Kliniske effektdata mangler for behandling av milde gynekologiske tilstander med goserelin i mer enn 6 måneder.

Fertile kvinner skal bruke ikke-hormonelle prevensjonsmetoder i hele behandlingsperioden med goserelin, og helt til menstruasjonen er tilbake etter avsluttet behandling.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler eller andre former for interaksjon

Siden androgen suppresjonsbehandling kan forlenge QT-intervallet, bør samtidig bruk av Zoladex med legemidler som forlenger QT-intervallet eller legemidler som kan indusere torsades de pointes, som klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiarytmika, metadon, moksifloksacin, antipsykotika osv. vurderes nøye (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet: Goserelin 10,8 mg skal ikke brukes ved graviditet fordi bruk av GnRH-agonister er forbundet med en teoretisk risiko for abort og fosterskader.

Fertile kvinner bør undersøkes nøye før behandling iverksettes for å utelukke graviditet. Ikke-hormonell antikonsepsjon bør anvendes inntil menstruasjonen kommer tilbake (se også advarsel vedrørende tid til menstruasjon i pkt.4.4).

Amming: Det er ukjent hvor mye av goserelinacetat som går over i morsmelk. Det er ikke klarlagt om barn som ammes kan skades. Goserelinacetat skal ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene av goserelin er: nedsatt libido, erektil dysfunksjon, hetetokter, hyperhidrose, vulvovaginal tørrhet, endringer i bryststørrelse, reaksjoner på injeksjonsstedet (rødhet, smerte, hevelse, blodutredelser).

Forekomst av bivirkninger er rangert etter følgende frekvensinndeling: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10.000$), ukjent (frekvens kan ikke estimeres fra tilgjengelige data).

Tabell: Bivirkninger av goserelin 10,8 mg presenteres ved hjelp av MedDRA organklasser

Organklasse	Frekvens	Menn	Kvinner
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Svært sjeldne	Tumor i hypofysen	Tumor i hypofysen
	Ikke kjent		Degenerasjon av uterine fibromyomer hos kvinner som har dette
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner mot legemidler	Overfølsomhetsreaksjoner mot legemidler
	Sjeldne	Anafylaktisk reaksjon	Anafylaktisk reaksjon
Endokrine sykdommer	Svært sjeldne	Blødning i hypofysen.	Blødning i hypofysen.
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Nedsatt glukosetoleranse ^a	
	Ikke kjent		Hyperkalsemi
Psykiatriske sykdommer	Svært vanlige	Nedsatt libido ^b	Nedsatt libido ^b
	Vanlige	Humørsvingninger, inkludert depresjon	Humørsvingninger, inkludert depresjon
	Svært sjeldne	Psykose	Psykose
Nevrologiske	Vanlige	Parestesi	Parestesi

Organklasse	Frekvens	Menn	Kvinner
sykdommer		Trykk på ryggmargsnerven	
			Hodepine
Hjertesykdommer	Vanlige	Hjertesvikt ^f , hjerteinfarkt ^f	
	Ikke kjent	QT-forlengelse (se pkt. 4.4 og 4.5)	
Karsykdommer	Svært vanlige	Hetetokter ^b	Hetetokter ^b ,
	Vanlige	Endret blodtrykk ^c	Endret blodtrykk ^c
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Hyperhidrose ^b	Hyperhidrose ^b , akne ⁱ
	Vanlige	Utslett ^d	Utslett ^d , alopeci ^g
	Ikke kjent	Alopeci ^h	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Skjelettsmerter ^e	
			Artralgi
	Mindre vanlige	Artralgi	
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Ureterobstruksjon	
Lidelser i forplantningsorganer og brystsykdommer	Svært vanlige	Erekttil dysfunksjon	
			Vulvovaginal tørrhet
			Endring i bryststørrelse
	Vanlige	Gynekomasti	
	Mindre vanlige	Ømhet i brystene	
	Sjeldne		Ovariecyster
	Ikke kjent		Bortfallsblødning (se pkt. 4.4.)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige		Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. rødhet, smerte, hevelse, blodutredning) (se pkt. 4.4)
	Vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. rødhet, smerte, hevelse, blodutredning) (se pkt. 4.4)	
Undersøkelser	Vanlige	Tap av benmasse (se pkt. 4.4.), vektøkning	Tap av benmasse (se pkt. 4.4.), vektøkning

- a En reduksjon i glukosetoleransen er sett hos menn som får GnRH-agonister. Dette kan vise seg som diabetes eller redusert glykemisk kontroll hos dem som har diabetes mellitus fra før.
- b Dette er farmakologiske effekter som sjelden krever seponering av behandlingen. Hyperhidrose og hetetokter kan fortsette etter at Zoladex er seponert.
- c Dette kan arte seg som hypotensjon eller hypertensjon, og er av og til observert hos pasienter som får goserelin. Endringene er vanligvis forbigående og opphører enten under behandlingen eller etter avsluttet goserelinbehandling.
- d Disse er generelt milde, og forsvinner som oftest uten at behandlingen seponeres.
- e I begynnelsen av behandlingen kan pasienter med prostatacancer oppleve økte forbigående skjelettsmerter som håndteres utifra symptombildet.
- f Observert i en farmakoepidemisk studie av GnRH-agonister som ble brukt i behandling av prostatakreft. Det viser seg at risikoen øker når behandlingen blir brukt i kombinasjon med antiandrogen.
- g Hårtap er rapportert hos kvinner, inkludert yngre pasienter behandlet for benigne tilstander. Dette er vanligvis mildt, men kan i enkelte tilfeller være alvorlig.

- ^h Spesielt tap av kroppshår, en forventet effekt av reduserte androgennivåer.
ⁱ Akne ble i de fleste tilfellene rapportert innen en måned etter oppstart av Zoladex.

Erfaring etter markedsføring

Det er rapportert et antall tilfeller av endring i antall blodlegemer, forstyrret leverfunksjon, lungeemboli og interstitiell lungebetennelse i forbindelse med bruk av goserelin.

Det er rapportert et mindre antall tilfeller av hyperkalsemi hos kvinner som er behandlet for endometriose. Dersom symptomer på hyperkalsemi oppstår (f.eks. tørste) må pasienten undersøkes for eventuelt å utelukke hyperkalsemi.

I sjeldne tilfelle kan behandling med GnRHagonister føre til menopause. Hos noen kvinner vil menstruasjonen ikke komme tilbake etter avsluttet behandling. Hvorvidt dette er en effekt av behandling med goserelin, eller et uttrykk for kvinnes gynekologiske tilstand er ikke kjent.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det foreligger begrenset erfaring med overdosering hos mennesker. I de tilfeller hvor Zoladex® utilsiktet er blitt gitt for tidlig i forhold til neste dose eller i for høy dose, har ingen klinisk relevante bivirkninger vært observert. Dyreforsøk tyder på at høyere doser ikke har noen annen effekt enn den tilsiktede terapeutiske effekt på konsentrasjonene av kjønns hormoner og på kjønnsorganer. Eventuelle utslag av overdosering behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe:

Gonadotropinfrigjørende hormonanalog. ATC-kode: L02A E03

Virkningsmekanisme:

Goserelin er en decapeptid-analog (D-Ser But)₆ Azagly 10GnRH) til GnRH fra hypothalamus. Ved kronisk tilførsel av goserelin hemmes sekresjonen av det luteiniserende hormon (LH), etterfulgt av fall i serumtestosteron hos menn og serumøstradiol hos kvinner.

Farmakodynamiske effekter:

Behandling med goserelin fører som ved bruk av andre GnRH-agonister, innledningsvis til en forbigående økning i serumkonsentrasjonen av testosteron hos menn og østradiol hos kvinner. Ca. 21 dager etter første depotinjeksjon reduseres testosteronkonsentrasjonene til et nivå av samme størrelsesorden som ved kirurgisk kastrasjon og forblir lave når behandlingen gjentas hver 3 mnd. Om det i spesielle tilfeller ikke blir gitt gjentatt dosering etter 3 mnd., tyder data på at kastrasjonsnivåene av testosteron likevel opprettholdes i opptil 16 uker hos de fleste pasientene.

I komparative kliniske studier med behandling av pasienter med metastatisk prostatakreft, har Zoladex vist å gi tilsvarende resultat på overlevelse som det oppnås med kirurgisk kastrering.

I en samlet analyse av to randomiserte kontrollerte studier som sammenlignet bicalutamid 150 mg monoterapi versus kastrering (hovedsakelig i form av Zoladex), var det ingen signifikant forskjell i total overlevelse mellom pasienter behandlet med bicalutamid og kastrerte pasienter (hazard ratio = 1,05 [CI 0,81 til 1,36]) med lokalavansert prostatakreft. Ekvivalens mellom de to behandlingene kunne imidlertid ikke konkluderes statistisk.

I sammenlignende studier har Zoladex vist å forbedre sykdomsfri overlevelse og total overlevelse når den brukes som adjuvant terapi til strålebehandling hos pasienter med høyrisiko lokalisert (T1-T2 og PSA på minst 10 ng/ml eller Gleason score på minst 7), eller lokalavansert (T3-T4) prostatakreft. Den optimale varigheten av adjuvant behandling er ikke klarlagt, og en sammenlignende studie har vist at 3 års adjuvant Zoladex gir signifikant forbedring i overlevelse sammenlignet med strålebehandling alene. Neoadjuvant Zoladex før strålebehandling har vist å forbedre sykdomsfri overlevelse hos pasienter med høyrisiko lokalisert eller lokalavansert prostatakreft.

Hos pasienter med tumorspredning utenfor prostata etter prostatektomi, kan adjuvant Zoladex forbedre sykdomsfri overlevelse, men det foreligger ikke signifikant økt overlevelse med mindre pasientene har påvist lymfeknuteaffeksjon på tidspunktet for kirurgi. Pasienter med patologisk stadium lokalavansert sykdom bør ha ytterligere risikofaktorer som PSA på minst 10 ng/ml eller Gleason score på minst 7, før adjuvant Zoladex bør vurderes. Det er ingen evidens for en forbedret klinisk effekt ved bruk av neoadjuvant Zoladex før radikal prostatektomi.

Hos kvinner vil serumøstradiol være undertrykt rundt 4 uker etter den første depotinjeksjonen og vil forbli suppressert til slutten av behandlingsperioden. Hos kvinner som allerede er suppressert ved bruk av en GnRH analog, vil suppressjonen opprettholdes ved terapiendring til Zoladex 10,8 mg. Suppressjonen ledsages av symptomlindring av endometriose. De fleste pasienter oppnår amenoré.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Preparatet absorberes fullstendig. Fremdeles biologisk aktive konsentrasjoner etter ca. 3 mnd.

Distribusjon: Bindes i liten grad til serum albumin.

Biotransformasjon: Dyreundersøkelser sammenholdt med undersøkelser hos mennesker tyder på utskillelse hovedsakelig i urin. Opprettholdelse av høy plasmaclearance ved nedsatt nyrefunksjon tyder på et ikke-renalt bidrag, sannsynligvis fra lever.

Eliminasjon: Halveringstiden er 2-4 timer ved normal nyrefunksjon; øker ved nedsatt nyrefunksjon, men plasmaclearance fortsatt tilstrekkelig til at dosejustering ikke er nødvendig. Det foreligger ingen holdepunkter for akkumulasjon ved tilførsel hver 3 mnd.

Det foreligger ingen signifikant endring i farmakokinetikk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Etter langvarig tilførsel til hanrotter er det observert øket hyppighet av benigne tumores i hypofysen. Det samme finner man ved kirurgisk kastrasjon av hanrotter. Responsen synes artsspesifikk; relevansen for bruk i humanmedisin er ikke klarlagt.

Hos mus har langtidstilførsel av doser flere ganger humandosering gitt histologiske forandringer i visse områder av fordøyelsesorganene (hyperplasi av pancreas øyceller, godartet prolifererende tilstand i pylorus, også rapportert spontant hos mus). Den kliniske betydning av disse funn er ikke kjent.

Følgende reproduksjonstoksiske effekter ble observert hos dyr: Ved behandling av drektige bavianer med goserelinacetat forekom aborter, dødfødsler og premature undervektig avkom.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktid./glykolidkopolymer.

6.2 Uforlikeligheter

Ingen kjente.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylt sprøyte utstyrt med en beskyttelseshylse for å hindre nålestikkskader. Forseglet i en ytterpose (med tørremiddel).

Pakningsstørrelser: 1 x 10,8 mg.

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Før injeksjon bør man kontrollere at selve implantatet kan sees i sprøytens "vindu".
For korrekt administrering, vennligst se brukerveiledningen (preparatomtale) i pakningen.

Ekstra forsiktighet bør utvises ved administrering av Zoladex til pasienter med lav BMI og/eller til pasienter som får komplett antikoagulasjonsbehandling. (se pkt. 4.4).

ZOLADEX sprøyten kan ikke brukes til aspirasjon. Hvis nålen trenger inn i en stor blodåre, vil blod øyeblikkelig bli synlig i sprøytekammeret. Hvis en blodåre penetreres, trekk nålen ut og kontroller umiddelbart for resulterende blødning. Overvåk pasienten for tegn eller symptomer på blødning i magen. Når det er sikkert at pasienten er hemodynamisk stabil kan et nytt ZOLADEX implantat injiseres med en ny sprøyte på et annet sted.

Anvendes kun dersom ytterposen er ubeskadiget. Anvendes umiddelbart etter åpning av ytterposen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AS
Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

94-2930

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

1996-05-10/2009-06-09

10. OPPDATERINGSDATO

05.05.2015