

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Zoladex 10,8 mg implantat, förfylld spruta

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 implantat innehåller 10,8 mg goserelin (som acetat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Implantat, förfylld spruta

Zoladex 10,8 mg är en vit till krämfärgad stav, i vilken goserelinacetat är fördelat i en av kroppen nedbrytbar bärarsubstans. Beredningsformen frisätter läkemedlet kontinuerligt under minst 3 månader.

Läkemedlets utseende: Vit till krämfärgad, 17 mm lång och 1,5 mm tjock stav i en förfylld spruta.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av prostatacancer i följande fall (se även avsnitt 5.1):

- Vid behandling av metastatisk prostatacancer (se avsnitt 5.1)
- Vid behandling av lokalt avancerad prostatacancer som alternativ till kirurgisk kastrering (se avsnitt 5.1)
- Som adjuvant behandling till strålbehandling hos patienter med lokaliserad prostatacancer av högrisktyp eller lokalt avancerad prostatacancer (se avsnitt 5.1)
- Som neoadjuvant behandling före strålbehandling hos patienter med lokaliserad prostatacancer av högrisktyp eller lokalt avancerad prostatacancer (se avsnitt 5.1)
- Som adjuvant behandling till radikal prostatektomi hos patienter med lokalt avancerad prostatacancer med hög risk för sjukdomsprogression (se avsnitt 5.1)

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Män: Ett implantat 10,8 mg injiceras subkutant i främre bukväggen var 3:e månad.
För bedömning av endokrin effekt bör testosteron i serum kontrolleras regelbundet.

Nedsatt njur- och leverfunktion: Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion.

Äldre: Dosjustering är ej nödvändig för äldre patienter.

Barn

Goserelin är inte indicerat för användning till barn.

Administreringsätt

För korrekt administrering av Zoladex, följ instruktionerna i förpackningen.

Man ska utöva försiktighet när man sätter in Zoladex i främre abdominalvägg på grund av närheten av underliggande nedre epigastrisk artär och dess förgreningar. Var extra försiktig vid administrering av Zoladex till patienter med låg BMI och/eller som får fullskalig antikoagulationsbehandling (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne.
Graviditet och amning, se avsnitt 4.6.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Försiktighet hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Goserelin 10,8 mg är inte indicerat för användning till barn, eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts i dessa patientgrupper.

Skador vid injektionsstället har rapporterats vid användning av Zoladex inklusive fall av smärta, hematom, blödning och vaskulära skador. Berörda patienter ska övervakas för tecken eller symtom av abdominalblödning. I mycket sällsynta fall har misstag vid administrering lett till vaskulär skada och blödningschock som har krävt blodtransfusion och ett kirurgiskt ingrepp. Extra försiktighet ska utövas vid administrering av Zoladex till patienter med låg BMI och/eller som får fullskalig antikoagulationsbehandling (se avsnitt 4.2).

Det finns inga uppgifter beträffande borttagande eller upplösning av implantatet.

Patienter med känd depression och patienter med hypertoni måste övervakas noga.

Det finns en ökad risk för depression (som kan vara allvarlig) för patienter som behandlas med GnRH-agonister, som goserelin. Patienterna bör informeras om detta och behandlas på lämpligt sätt om symtom uppkommer.

Användning av goserelin 10,8 mg hos män som löper särskild risk att utveckla uretärobstruktion eller ryggmärgskompression måste noga övervägas och patienterna noggrant övervakas under den första behandlingsmånaden. Om ryggmärgskompression eller nedsatt njurfunktion på grund av uretärobstruktion förekommer eller utvecklas skall man sätta in specifik standardbehandling mot dessa komplikationer.

Man bör överväga att initialt använda ett anti-androgen (t.ex. cyproteronacetat 300 mg dagligen i tre dagar före och tre veckor efter påbörjad goserelinkur) när behandling med en GnRH-analog inleds, eftersom detta har rapporterats förhindra de möjliga följderna av den initiala förhöjningen av serumtestosteron. Om ryggmärgskompression eller nedsatt njurfunktion på grund av uretärobstruktion förekommer eller utvecklas skall man sätta in specifik standardbehandling av dessa komplikationer.

Användning av GnRH-agonister kan orsaka reduktion av bentätheten. Hos män tyder preliminära data på att användning av ett bisfosfonat i kombination med en GnRH-agonist kan reducera benmineralförlusten.

Särskild försiktighet krävs hos patienter med ytterligare riskfaktorer för osteoporos (t.ex. kroniskt alkoholmissbruk, rökning, långtidsterapi med antiepileptika eller kortikoider, osteoporos i släkten)

Hjärtsvikt och hjärtinfarkt är observerade i en farmakoepidemiologisk studie av GnRH-agonister vid behandling av prostatacancer. Risken tycks öka vid användning i kombination med antiandrogener.

Reducerad glukostolerans har observerats hos män som får GnRH-agonister. Detta kan manifesteras som diabetes eller förlust av glykemisk kontroll hos patienter som har diabetes mellitus. Därför bör monitorering av blodglukosnivåerna övervägas.

Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet.

För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5), bör förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Zoladex påbörjas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet, bör en noggrann övervägning göras av samtidig användning av Zoladex med läkemedel som förlänger QT-intervallet, eller med läkemedel som kan framkalla torsade de pointes såsom klass IA antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass IIIA antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika m.fl. (se avsnitt 4.4).

4.6 Graviditet och amning

Ej relevant med hänsyn till indikationen

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Evidens saknas för att goserelin 10,8 mg försämrar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Vid behandling med Zoladex uppträder vissa farmakologiskt relaterade biverkningar - de vanligaste är flush, minskad libido samt ömhet och svullnad i bröstet.

Beräkningen av frekvenserna nedan är baserad på biverkningsrapporter från kliniska studier och rapporter efter godkännandet. Följande konvention har använts för klassificering av frekvens: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell: Goserelin 10,8 mg. Biverkningar enligt MedDRA-databasen om klassificering av organsystem

Organsystem	Frekvens	
Neoplasier; benigna och maligna (samt cystor och polyper)	Mycket sällsynta	Hypofystumör
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet mot läkemedlet
	Sällsynta	Anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Mycket sällsynta	Hypofysapoplexi
Metabolism och nutrition	Vanliga	Nedsatt glukostolerans ^a
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Minskad libido ^b

	Vanliga	Humörförändringar inklusive depression
	Mycket sällsynta	Psykotiska störningar
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Parestesi Ryggmärgskompression
Hjärtat	Vanliga	Hjärtsvikt ^c , hjärtinfarkt ^c
	Ingen känd frekvens	QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Blodkärl	Mycket vanliga	Värmevallningar ^b
	Vanliga	Onormalt blodtryck ^d
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hyperhidros ^b ,
	Vanliga	Utslag ^e
	Ingen känd frekvens	Alopeci ^f
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Skelettsmärta ^g
	Mindre vanliga	Artralgi
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Uretäroblockering
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket vanliga	Erektill dysfunktion
	Vanliga	Gynekomasti
	Mindre vanliga	Ömhet i bröstet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Reaktioner på injektionsstället (t.ex. rodnad, smärta, svullnad, blödning) (se avsnitt 4.4)
Undersökningar	Vanliga	Reduktion av bentäthet (se avsnitt 4.4), viktökning

- a Minskad glukostolerans har observerats hos män som får GnRH-agonister. Detta kan manifestera sig som diabetes eller förlust av glykemisk kontroll hos personer som redan har diabetes mellitus.
- b Detta är farmakologiska effekter som sällan kräver utsättning av behandling. Hyperhidros och värmevallningar kan fortsätta efter avslutad behandling med Zoladex.
- c Observerat i en farmakoepidemiologisk studie av GnRH-agonister vid behandling av prostatacancer. Risken tycks öka vid användning i kombination med antiandrogener.
- d Dessa kan manifestera sig som hypotoni eller hypertoni, och har emellanåt observerats hos patienter som fått goserelin. Förändringarna är vanligen övergående, avklingar antingen under fortsatt terapi eller efter utsättning av behandling med goserelin. I sällsynta fall har dessa förändringar krävt medicinska åtgärder, inklusive utsättning av goserelinbehandling.
- e Dessa är i allmänhet milda, och återgår oftast utan utsättning av behandlingen.
- f Särskilt förlust av kroppshår, en förväntad effekt av sänkta androgennivåer.
- g Till en början kan patienter med prostatacancer uppleva en temporärt ökad skelettsmärta, som kan behandlas symtomatiskt.

Erfarenhet efter lansering

Ett litet antal fall av förändringar i blodstatus, leverdysfunktion, lungemboli och interstitiell pneumoni har rapporterats i samband med goserelin.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns ringa erfarenhet av överdosering hos människor. I de fall där goserelin har givits före den planerade tiden för administrering, eller där en större dos goserelin givits än ursprungligen planerats, har man inte observerat några kliniskt signifikanta oönskade effekter. Djurförsök tyder på att ingen annan effekt än de avsedda terapeutiska effekterna på könshormonkoncentrationerna och på reproduktionssystemet kommer att märkas med högre doser goserelin. I fall av överdosering skall tillståndet behandlas symtomatiskt.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gonadotropinfrisättande hormonanaloger, ATC-kod: L02AE03.

Goserelin är en syntetisk analog av naturligt GnRH (gonadotropinfrisättande hormon). Initialt ger goserelin en övergående förhöjning av testosteron i serum. Tillförsel av goserelin under en längre tid hämmar sekretionen av luteiniseringshormon (LH), vilket hos män leder till en sänkning av testosteron i serum. Cirka 21 dagar efter den första injektionen av Zoladex implantat 10,8 mg har en sänkning skett till kastrationsvärden, och vid en injektion var 3:e månad förblir serumtestosteron på denna nivå. Data visar att hos en majoritet (29 av 32) av patienterna bibehålls kastrationsnivåer av testosteron upp till 16 veckor efter en injektion av Zoladex implantat 10,8 mg.

Vid behandling av patienter med metastatisk prostatacancer i jämförande kliniska studier har Zoladex visat sig ge överlevnadsutfall som liknar de som erhålls med kirurgisk kastrering.

I en kombinerad analys av två randomiserade, kontrollerade studier som jämför bicalutamid 150 mg i monoterapi med kastrering (främst i form av Zoladex) fanns ingen signifikant skillnad i total överlevnad mellan bicalutamidbehandlade patienter och kastrationsbehandlade patienter (riskkvot = 1,05 [KI 0,81 till 1,36]) med lokalt avancerad prostatacancer. De två behandlingarnas ekvivalens kunde dock inte visas statistiskt.

I jämförande studier har Zoladex visat sig förbättra sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad när det används som adjuvant behandling till strålbehandling hos patienter med lokaliserad prostatacancer av högrisktyp (T1-T2 och PSA på minst 10 ng/ml eller en Gleason-poäng på minst 7) eller lokalt avancerad (T3-T4) prostatacancer. Den optimala längden av adjuvant behandling har inte fastställts; en jämförande studie har visat att 3 års adjuvantbehandling med Zoladex ger signifikant förbättrad överlevnad jämfört med enbart strålbehandling. Neoadjuvant Zoladex-behandling före strålbehandling har visat sig förbättra sjukdomsfri överlevnad hos patienter med lokaliserad eller lokalt avancerad prostatacancer av högrisktyp.

Efter prostatektomi hos patienter som visar sig ha tumörspridning utanför prostatan kan adjuvant Zoladex-behandling förbättra sjukdomsfri överlevnad, men det föreligger ingen signifikant förbättrad överlevnad om patienterna inte har tecken på nodalt engagemang vid tidpunkten för operation. Patienter med patologiskt fastställt lokalt avancerad sjukdom ska ha ytterligare riskfaktorer, såsom

PSA på minst 10 ng/ml eller en Gleason-poäng på minst 7, innan adjuvant Zoladex ska övervägas. Det finns inga belägg för förbättrade kliniska resultat vid användning av neoadjuvant Zoladex före radikal prostatektomi.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Maximal serumkoncentration av goserelin är i medeltal 8,6 ng/ml ($\pm$ 2,9 SD), och detta uppnås cirka 2 timmar (0,5-24 timmar) efter tillförsel av Zoladex implantat 10,8 mg. Administrering enligt doseringsrekommendationerna ger ett kontinuerligt frisättande utan kliniskt signifikant ackumulation av goserelin.

Goserelin har en låg proteinbindningsgrad och en halveringstid på 2-4 timmar hos patienter med normal njurfunktion. Halveringstiden för goserelin är förlängd till cirka 6,5 timmar hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion, och till cirka 12 timmar vid gravt nedsatt njurfunktion.

Farmakokinetiken för goserelin förändras ej vid nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid långtidsstudier med goserelin har en ökad incidens av benigna hypofystumörer observerats hos hanråttor. Liknande fynd har gjorts vid kirurgisk kastrering av detta djurslag, men relevansen för människa är okänd.

Vid långtidsstudier med höga doser av goserelin har histologiska förändringar observerats i vissa delar av digestionskanalen hos möss. Dessa förändringar uppträder som pankreashyperplasi eller som benigna proliferationer i pylorusregionen och har även rapporterats som spontana fynd hos detta djurslag. Den kliniska relevansen för människa är okänd.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktid-glykolidcopolymer 25,2 mg

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år.

Används omedelbart efter att påsen öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En steril engångsspruta med skyddshylsa, i en försluten aluminiumpåse innehållande torkmedel.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Används endast om aluminiumpåsen är oskadad.

Extra försiktighet ska utövas vid administrering av Zoladex till patienter med låg BMI och/eller som får fullskalig antikoagulationsbehandling (se avsnitt 4.4).

Zoladex-sprutan kan inte användas för att aspirera. Om den hypodermiska nålen penetrerar ett större blodkärl kommer blod omedelbart synas i sprutan. Om ett blodkärl penetrerats ska nålen dras bort och

resulterande blödning ska omedelbart kontrolleras och hanteras. Patienten ska övervakas för tecken eller symtom för abdominalblödning. Efter att man säkerställt att patienten är hemodynamiskt stabil kan en ny Zoladex implantat injiceras på ett annat ställe.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12377

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1995-03-29/2009-01-15

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-16