

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zoladex-3,6, implantatiestaafje 3,6 mg

Zoladex-10,8, implantatiestaafje 10,8 mg

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De voorgevulde injectiespuit (SafeSystem) bevat een steriel implantatiestaafje. Dit implantatiestaafje bevat gosereline-acetaat, overeenkomend met 3,6 mg gosereline (Zoladex-3,6) of 10,8 mg gosereline (Zoladex-10,8).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Implantatiestaafje in voorgevulde injectiespuit.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Zoladex-3,6:

- Behandeling van gemetastaseerd prostaatacarcinoom, waarbij suppressie van de testosteronproductie gewenst is;
- Adjuvante hormoontherapie bij bestraling van patiënten met lokaal uitgebreid prostaatacarcinoom (Stadia T3-T4 volgens TNM-classificatie of stadium C volgens de AUA);
- Matige en ernstige endometriose;
- Fibromyomen van de uterus, echter uitsluitend als preoperatieve behandeling tot een maximum van 6 maanden;
- Slinken van het endometrium, voorafgaand aan verwijdering van het endometrium;
- Behandeling van receptorpositief gemetastaseerd mammacarcinoom bij pre- en perimenopauzale vrouwen in combinatie met tamoxifen, bij wie ovariëctomie niet geschikt wordt geacht.

Zoladex-10,8:

- Behandeling van gemetastaseerd prostaatacarcinoom, waarbij suppressie van de testosteronproductie gewenst is;
- Adjuvante hormoontherapie bij bestraling van patiënten met lokaal uitgebreid prostaatacarcinoom (Stadia T3-T4 volgens TNM-classificatie of stadium C volgens de AUA).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### *Volwassen mannen*

Eén keer per vier weken (Zoladex-3,6) of één keer per drie maanden (Zoladex-10,8) een subcutane injectie in de onderhuidse buikstreek (zie de aan de enveloppe gehechte gebruiksaanwijzing) (zie rubriek 5.1).

##### *Volwassen vrouwen*

Eén keer per vier weken een subcutane injectie met Zoladex-3,6 in de onderhuidse buikstreek (zie de aan de enveloppe gehechte gebruiksaanwijzing).

Zoladex-10,8 is niet bestemd voor toepassing bij vrouwen.

#### Slinken van het endometrium

Bij gebruik voor het doen slinken van het endometrium, voorafgaand aan verwijdering van het endometrium, dient Zoladex-3,6 met een tussenliggende periode van vier weken twee maal te worden toegediend. Chirurgie dient binnen twee weken na de tweede injectie plaats te vinden.

#### Endometriose

Endometriose moet worden behandeld voor een periode van ten hoogste zes maanden, omdat tot heden geen klinische data beschikbaar is over langere behandelperioden. Er dient niet herhaaldelijk met Zoladex-3,6 te worden behandeld vanwege het risico op een verlaging van de botdichtheid. Wanneer na zes maanden behandeling van endometriose de klachten opnieuw optreden en verdere behandeling met Zoladex-3,6 wordt overwogen, dan wordt aanbevolen de botdichtheid te meten voordat een nieuwe behandeling wordt gestart. De gevonden waarden dienen binnen acceptabele grenzen te liggen. Alleen bij ernstige gevallen van endometriose of fibromyomen van de uterus zou een nieuwe behandeling kunnen worden overwogen en dan nadat een jaar is verstreken sinds de vorige behandeling.

#### Pediatrische patiënten

Zoladex is niet geïndiceerd voor toepassing bij kinderen.

#### Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor ouderen.

#### Gestoorde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een gestoorde nierfunctie.

#### Gestoorde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een gestoorde leverfunctie.

#### Wijze van toediening

Wees voorzichtig bij het inbrengen van Zoladex in de buikwand vanwege de nabijheid van de onderliggende arteria epigastrica inferior en vertakkingen daarvan.

Wees extra voorzichtig bij het toedienen van Zoladex aan patiënten met een laag BMI en/of patiënten die antistollingstherapie krijgen (zie rubriek 4.4).

De Zoladex-injectiespuit kan niet gebruikt worden voor aspiratie. Als de naald een groot bloedvat raakt, zal er direct bloed zichtbaar zijn in de kamer van de spuit. Wordt er een bloedvat geraakt, trek dan de naald terug en stelp een eventuele bloeding. Let op mogelijke tekenen van abdominale bloeding. Nadat zeker is gesteld dat de patiënt hemodynamisch stabiel is, kan een nieuw Zoladex-implantatiestaafje op een andere plek worden geïnjecteerd met een nieuwe injectiespuit.

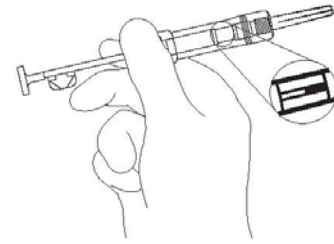
De naald is niet in te trekken.

In het zeldzame geval dat het nodig zou zijn om chirurgisch een Zoladex-implantatiestaafje te verwijderen, kan het staafje m.b.v. echografie worden gelokaliseerd.

Alleen gebruiken indien de verpakking (aluminium enveloppe) onbeschadigd is. Na openen van de aluminium enveloppe direct gebruiken.

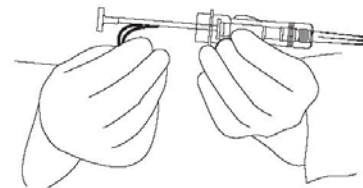
Voor een correcte toediening van Zoladex, volg de instructies zoals hieronder weergegeven. Deze instructies zijn ook vermeld op de aan de aluminium enveloppe gehechte gebruiksaanwijzing.

1. Laat de patiënt in een comfortabele positie plaatsnemen met het bovenlichaam iets omhoog. Bepaal een injectieplaats op de buik onder de navel. Reinig de injectieplaats.
2. Neem de injectiespuit uit het geopende foliezakje en houd de injectiespuit schuin tegen het licht om te controleren of het Zoladex-depot zichtbaar is in het venster (figuur 1).



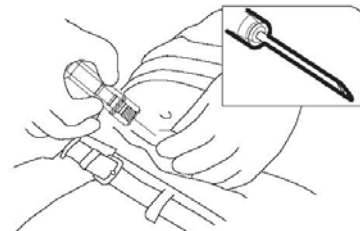
Figuur 1

3. Trek de plastic veiligheidsclip van de injectiespuit en gooi de clip weg (figuur 2). Verwijder de naaldbeschermer. **Het is niet nodig om luchtballen te verwijderen. Probeer dit niet, want hierdoor kan het implantatiestaafje uit positie raken.**



Figuur 2

4. Houd de injectiespuit vast bij de beschermhuls. Pak de buikhuid losjes samen in een plooi. Houd de opening van de naald naar boven gericht. Breng de naald subcutaan in onder een hoek van 30 tot 45 graden totdat de beschermhuls de huid van de patiënt raakt (figuur 3).



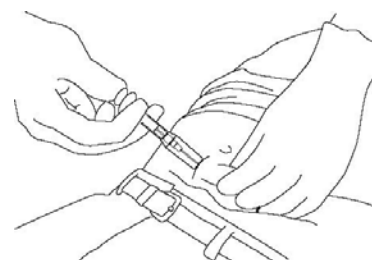
Figuur 3

5. Let op: niet injecteren in spierweefsel of door het buikvlies. Foutieve positie en toedieningshoek worden getoond in figuur 4.



Figuur 4

6. Verplaats de vingers naar de vingergreep. Injecteer het Zoladex-depot door de zuiger volledig naar beneden te drukken. Hierbij kan men een "klik" horen en zal de beschermhuls over de naald glijden. Indien de zuiger **niet** volledig is ingedrukt zal de beschermhuls **niet** geactiveerd worden.
7. Trek de naald terug en laat de beschermhuls verder over de naald glijden (figuur 5). Dek de injectieplaats steriel af. Gooi de injectiespuit in een daarvoor bestemde naaldcontainer.



Figuur 5

Zie ook rubriek 6.6.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zwangerschap en het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.6).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoladex is niet geïndiceerd voor toepassing bij kinderen, aangezien de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld bij deze patiëntengroep.

Bij patiënten die behandeld worden met GnRH-agonisten, zoals gosereline, is er een verhoogd risico op depressie, die ernstig kan zijn. Patiënten moeten hierover geïnformeerd worden en bij het optreden van symptomen moet een geschikte behandeling worden ingezet. Patiënten die depressief zijn of zijn geweest dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden en, indien nodig, behandeld (risico op terugkeer of verergering van de depressie).

Er is bij Zoladex melding gemaakt van letsel op de plaats van injectie, waaronder pijn, hematoom, bloeding en vaatletsel. Volg aangedane patiënten en let daarbij op tekenen van abdominale bloeding. In zeer zeldzame gevallen heeft een verkeerde toediening geleid tot vaatletsel en hemorragische shock, waarbij bloedtransfusie en chirurgische interventie nodig waren. Zoladex moet extra voorzichtig worden toegediend aan patiënten met een laag BMI en/of patiënten die antistollingstherapie krijgen (zie rubriek 4.2).

Er zijn geen gegevens over verwijdering of oplossen van het implantaat.

#### Mannen

Patiënten met hormoonongevoelige tumoren of na orchidectomie reageren niet op behandeling met Zoladex. De toepassing van gosereline dient plaats te vinden door een arts die bekend is met de behandeling van carcinomen met hormonale therapie. Tijdens de eerste week van de behandeling kunnen de klachten en symptomen kortdurend verergeren.

Androgeendeprivatietherapie (suppressie van de testosteronproductie bij prostaatacarcinoom) kan het QT-interval verlengen.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van of risicofactoren voor QT-verlenging en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die het QT-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.5) dient de arts voorafgaand aan het starten met gosereline een afweging te maken van de voordelen en risico's, waaronder de kans op Torsade de pointes.

Het gebruik van Zoladex bij mannen met een verhoogd risico op het ontstaan van urinewegobstructie of met compressie in de wervels moet zorgvuldig worden afgewogen en de patiënten moeten in de eerste maand nauwlettend worden geobserveerd. Er moet overwogen worden om in het begin een antiandrogeen te gebruiken (bijvoorbeeld cyproteronacetaat 300 mg per dag gedurende 3 dagen vóór en 3 weken ná aanvang van gosereline) bij het opstarten van de behandeling met een LHRH-analogon, omdat er meldingen zijn dat zo de eventuele sequelen van de initiële stijging van het serumtestosteron voorkomen kunnen worden. Als compressie van de rugwervels of nierinsufficiëntie aanwezig is of optreedt als gevolg van urinewegobstructie, dient specifieke standaardbehandeling van deze complicaties te worden ingesteld.

Het gebruik van LHRH-agonisten kan een verlaging van de botmineraaldichtheid veroorzaken. Bij mannen laten gegevens uit voorlopig onderzoek zien dat het gebruik van een bisfosfonaat in combinatie met een LHRH-agonist botmineraalverlies kan beperken.

Bijzondere voorzichtigheid is noodzakelijk bij patiënten met additionele risicofactoren voor osteoporose (bijvoorbeeld chronisch alcoholmisbruik, roken, lange-termijnbehandeling met anticonvulsiva of corticosteroiden, familiale historie van osteoporose).

Patiënten met hypertensie dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden.

Een afname van glucosetolerantie is aangetoond bij mannen die met LHRH-agonisten behandeld werden. Dit kan zich uiten als diabetes of verlies van glykemiecontrole bij patiënten die reeds diabetes mellitus hebben. Daarom dient het te worden overwogen om het glucosegehalte van het bloed te monitoren.

In een farmaco-epidemiologische studie van LHRH-agonisten zijn myocardinfarct en hartfalen waargenomen tijdens de behandeling van prostaatkanker. Het risico lijkt hoger bij gelijktijdig gebruik met anti-androgenen.

#### Vrouwen (alléén Zoladex-3,6)

##### Indicatie borstkanker

Verminderde botmineraaldichtheid.

Het gebruik van LHRH-agonisten kan een afname van de botmineraaldichtheid veroorzaken. Na twee jaar behandeling voor borstkanker, bedraagt het gemiddelde verlies van botmineraaldichtheid 6,2% en 11,5% bij respectievelijk de femurhals en de lumbale wervelkolom. Het is aangetoond dat dit verlies gedeeltelijk reversibel is met herstel tot 3,4% en 6,4% in vergelijking tot de basiswaarden voor respectievelijk de femurhals en de lumbale wervelkolom bij een follow-up na een jaar. Dit herstel is echter gebaseerd op zeer beperkte gegevens.

Bij de meerderheid van de vrouwen wijzen huidige beschikbare gegevens er op dat herstel van botverlies optreedt na het staken van de behandeling.

Gegevens uit voorlopig onderzoek suggereren dat het gebruik van gosereline in combinatie met tamoxifen bij patiënten met borstkanker het verlies van botmineraal kan beperken.

##### Goedaardige indicaties

Verlies van botmineraaldichtheid

Waarschijnlijk veroorzaakt het gebruik van LHRH-agonisten vermindering van de botmineraaldichtheid met gemiddeld 1% per maand gedurende een 6 maanden durende behandelingsperiode. Met elke 10% verlies van botmineraaldichtheid wordt de kans op fracturen met 2-3 keer verhoogd.

Bij de meerderheid van de vrouwen, wijzen huidige beschikbare gegevens er op dat herstel van botverlies optreedt na het staken van de behandeling.

Het is aangetoond dat bij patiënten die gosereline krijgen voor de behandeling van endometriose, de toevoeging van hormonale substitutietherapie het verlies van botmineraaldichtheid en het optreden van vasomotore symptomen worden beperkt.

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar voor patiënten met vastgestelde osteoporose of met risicofactoren voor osteoporose (bijvoorbeeld chronisch alcoholmisbruik, roken, lange-termijnbehandeling met geneesmiddelen die de botmineraaldichtheid verlagen, zoals anticonvulsiva of corticosteroiden, familiale geschiedenis van osteoporose, ondervoeding, zoals anorexia nervosa). Aangezien verlagings van de botmineraaldichtheid waarschijnlijk nadeliger is bij deze patiënten, dient behandeling met gosereline op individuele basis te worden overwogen en alléén te worden ingesteld als na een zeer zorgvuldige beoordeling de voordelen van de behandeling afwegen tegen de risico's. Overwogen moet worden om additionele maatregelen te treffen om het verlies van botmineraaldichtheid tegen te gaan.

##### Onttrekkingsbloeding

In de beginfase van de behandeling met gosereline treedt bij sommige vrouwen vaginale bloeding op die in duur en intensiteit variabel is. Als vaginale bloeding optreedt, is dit gewoonlijk in de eerste maand na het starten van de behandeling. Dergelijke bloeding is waarschijnlijk te wijten aan verlaging van de oestrogeenspiegel. Naar verwachting stopt deze spontaan. Als bloeding aanhoudt, moet de oorzaak hiervan opgespoord worden.

Er zijn geen klinische gegevens over het effect van de behandeling van benigne gynaecologische aandoeningen met gosereline 3,6 mg gedurende perioden langer dan 6 maanden.

Het gebruik van gosereline kan de cervicale weerstand verhogen en men dient voorzichtig te zijn bij het dilateren van de cervix.

Net als met andere LHRH-agonisten, zijn meldingen van het ovariumhyperstimuleringsyndroom (OHSS) geassocieerd met het gebruik van gosereline 3,6 mg implantaat, in combinatie met gonadotrofine. De stimuleringscyclus dient zorgvuldig gecontroleerd te worden om patiënten met een kans op het ontstaan van OHSS te identificeren. Als een risico op OHSS aanwezig is, dient humaan chorion-gonadotrofine (hCG), zo mogelijk, te worden achtergehouden.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen niet-hormonale anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met gosereline tot herstel van de menstruatie na het stopzetten van de behandeling met gosereline.

Patiënten met hypertensie dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omdat androgeendeprivatietherapie (suppressie van de testosteronproductie bij prostaatacarcinoom) het QT-interval kan verlengen, moet er een zorgvuldige afweging worden gemaakt als gosereline gelijktijdig gebruikt wordt met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval kunnen verlengen of geneesmiddelen die Torsade de pointes kunnen induceren, zoals klasse IA (bijv. kinidine, disopyramide) of klasse III (bijv. amiodaron, sotalolol, dofetilide, ibutilide) anti-aritmica, methadon, moxifloxacin, antipsychotica, etc. (zie rubriek 4.4).

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Zoladex dient niet te worden toegepast tijdens een zwangerschap, omdat het gebruik van LHRH-agonisten wordt geassocieerd met een theoretisch risico op een spontane abortus of op foetale afwijkingen. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient voor instelling op de therapie eerst een eventuele zwangerschap zorgvuldig te worden uitgesloten. Tijdens de behandeling dienen niet-hormonale anticonceptiemethoden te worden toegepast totdat de menstruaties weer optreden (zie ook rubriek 4.4)

##### Borstvoeding

Zoladex is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3) en dient niet te worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen aanwijzingen dat Zoladex de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen nadelig zou beïnvloeden.

#### 4.8 Bijwerkingen

De volgende frequentie categorieën zijn gebaseerd op alle bijwerkingen uit klinisch onderzoek, post-marketingonderzoek en spontane meldingen. Bijwerkingen die het meest werden waargenomen zijn opvliegers, transpireren en reacties op de injectieplaats.

De volgende conventie is gebruikt voor de classificatie van frequenties:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaansysteem	Frequentie	Mannen	Vrouwen (alléén Zoladex-3,6)
Neoplasmata, benigne,	Zeer zelden	Hypofysetumor	Hypofysetumor

<b>Orgaansysteem</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Mannen</b>	<b>Vrouwen (alléén Zoladex-3,6)</b>
maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet bekend		Degeneratie van uterusfibroiden bij vrouwen met uterusfibroiden
Immuunsysteem-aandoeningen	Soms	Geneesmiddelovergevoeligheid	Geneesmiddel-overgevoeligheid
	Zelden	Anafylactische reactie	Anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Zeer zelden	Hypofyseapoplexie, hypofysebloeding	Hypofyseapoplexie, hypofysebloeding
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verlaging van de glucosetolerantie <sup>a</sup>	
	Soms		Hypercalciëmie
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Libido-afname <sup>b</sup>	Libido-afname <sup>b</sup>
	Vaak	Stemmingswisselingen, depressie	Stemmingswisselingen, depressie
	Zeer zelden	Psychotische stoornis	Psychotische stoornis
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Paresthesiën Compressie van de rugwervel	Paresthesiën Hoofdpijn
Hart aandoeningen	Vaak Onbekend	Hartfalen <sup>f</sup> , myocardinfarct <sup>f</sup> QT-verlenging (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Opvliegers <sup>b</sup>	Opvliegers <sup>b</sup>
	Vaak	Bloeddruk abnormaal <sup>c</sup>	Bloeddruk abnormaal <sup>c</sup>
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Hyperhidrose <sup>b</sup>	Hyperhidrose <sup>b</sup> , acne <sup>j</sup>
	Vaak	Huiduitslag <sup>d</sup>	Huiduitslag <sup>d</sup> , alopecia <sup>g</sup>
	Niet bekend	Alopecia <sup>h</sup>	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Botpijn <sup>e</sup>	Artralgie
	Soms	Artralgie	
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Ureterobstructie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer vaak	Erectiestoornissen	Vulvovaginale droogheid Vergroting van de borst
	Vaak	Gynaecomastie	
	Soms	Gevoelige borsten	
	Zelden		Ovariumcysten Ovarium hyperstimulatie-syndroom (zie rubriek 4.4) <sup>i</sup>
	Frequentie onbekend		Onttrekkingsbloeding (zie rubriek 4.4)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak		Reacties op de injectieplaats (zoals roodheid, pijn, zwelling, hemorragie)

Orgaansysteem	Frequentie	Mannen	Vrouwen <u>(alléén Zoladex-3,6)</u>
	Vaak	Reacties op de injectieplaats (zoals roodheid, pijn, zwelling, hemorragie)	Tumor flare, tumorpijn
Onderzoeken	Vaak	Afname van botdichtheid (zie rubriek 4.4), gewichtstoename	Afname van botdichtheid (zie rubriek 4.4), gewichtstoename

- Een afname van glucosetolerantie is aangetoond bij mannen die met LHRH-agonisten behandeld werden. Dit kan zich uiten als diabetes of verlies van glykemiecontrole bij patiënten die reeds diabetes mellitus hebben (zie rubriek 4.4).
- Dit zijn farmacologische effecten die zelden het stopzetten van de therapie noodzakelijk maken. Hyperhidrose en opvliegers kunnen blijven bestaan na stoppen van het gebruik van Zoladex.
- Deze kunnen zich manifesteren in de vorm van hypotensie of hypertensie, en zijn af en toe waargenomen bij patiënten die Zoladex toegediend kregen. De veranderingen zijn gewoonlijk van voorbijgaande aard, verdwijnen ofwel gedurende de therapie of na het stopzetten van de therapie met Zoladex. Deze veranderingen leiden zelden tot medisch ingrijpen inclusief het stopzetten van de therapie.
- Deze zijn in het algemeen mild, en verminderen vaak zonder beëindiging van de therapie.
- Patiënten met prostaatkanker kunnen aanvankelijk een tijdelijke verergering van botpijn ervaren, deze kunnen symptomatisch worden behandeld.
- Geobserveerd in een farmacoepidemiologische studie van LHRH-agonisten gebruikt bij de behandeling van prostaatkanker. Het risico lijkt toe te nemen indien gebruikt in combinatie met anti-androgenen.
- Verlies van hoofdhaar is gerapporteerd bij vrouwen, inclusief jongere patiënten die behandeld worden voor benigne aandoeningen. Deze zijn over het algemeen mild maar kunnen soms ook ernstig zijn.
- Vooraf het verlies van lichaamshaar is een verwacht effect door verlaagde androgeenspiegels.
- Indien gebruikt in combinatie met gonadotrofine.
- In de meeste gevallen werd acne binnen 1 maand na het starten van de behandeling met Zoladex gemeld.

### Post-marketingervaring

Een klein aantal gevallen van veranderingen in de bloedtelling, leverdisfunctie, longembolie en interstitiële pneumonie zijn gerapporteerd in relatie met gosereline.

#### Alléén voor Zoladex-3,6 (alléén voor vrouwen)

Bovendien zijn de volgende bijwerkingen gemeld bij vrouwen die behandeld werden voor goedaardige gynaecologische indicaties:

Acné, verandering van lichaamsbehaaring, droge huid, gewichtstoename, toename van serumcholesterine, vaginitis, vaginale afscheiding, nervositeit, slaapstoornis, moeheid, perifeer oedeem, myalgiën, kramp in de kuit, misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, buikklachten, stemveranderingen.

Patiënten met borstkanker kunnen aanvankelijk een tijdelijke verhoging van tekenen en symptomen ervaren, die symptomatisch behandeld kunnen worden.

Borstkankerpatiënten met metastasen hebben zelden hypercalciëmie ontwikkeld bij het instellen van de therapie. *Hypercalciëmie moet worden uitgesloten als symptomen van hypercalciëmie (zoals dorst), aanwezig zijn.*

Enkele vrouwen kunnen in de menopauze terecht komen tijdens behandeling met LHRH-analoga en bij wie de menstruatie niet terugkeert na het staken van de therapie. Dit treedt zelden op. Het is niet bekend of dit een gevolg is van behandeling met gosereline of een reflectie van hun gynaecologische toestand.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Er is niet veel ervaring met humane overdosering. In gevallen waarbij gosereline is toegediend vóór de geplande toedieningstijd, of als een hogere dosis gosereline is toegediend dan aanvankelijk was bedoeld, zijn geen klinisch



significante ongewenste effecten waargenomen. Dierexperimenteel onderzoek doet vermoeden dat bij hogere doseringen van Zoladex geen ander effect zal optreden dan de beoogde therapeutische effecten op de concentraties geslachtshormonen en op de geslachtsorganen. Gevallen van overdosering dienen symptomatisch te worden behandeld.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

ATC-code: L02AE03

Gosereline is een synthetisch analogon van het natuurlijke in de hypothalamus geproduceerde LHRH. Het gosereline heeft een stimulerende werking op de LH- en FSH-vrijgifte door de hypofyse. Aanvankelijk treedt een stimulering op van de hypofyse-gonade as, hetgeen zich manifesteert in een tijdelijke verhoging van de LH-, FSH-, oestradiol- en testosteron-secretie. Bij voortgezet gebruik, echter, treedt suppressie op, mogelijk veroorzaakt door uitputting en ongevoelig worden van de gonadotrope hypofysecellen.

Door het uitblijven van de LH-stimulatie vermindert de serumtestosteronconcentratie bij mannen en de serumoestradiolconcentratie bij vrouwen, terwijl de LH-receptoren in de gonaden geleidelijk in aantal afnemen. Het gevolg hiervan is dat na circa 21 dagen de testosteronproductie daalt tot het niveau dat normaal optreedt bij castratie. Bij vrouwen leidt de chronische toediening na circa 21 dagen tot een serum oestradiol concentratie zoals bij post-menopauzale vrouwen. De daling van de hormoonconcentraties blijft gehandhaafd na herhaling van toediening van Zoladex-10,8 iedere 3 maanden bij mannen respectievelijk van Zoladex-3,6 iedere 4 weken bij mannen en vrouwen. Indien onder buitengewone omstandigheden herhaalde toediening van Zoladex-10,8 niet na 3 maanden plaatsvindt, wijzen gegevens er op dat bij de meerderheid van de patiënten de testosteronconcentratie tot 16 weken op castratieniveau gehandhaafd blijft.

Bij mannen leidt de hormoonsuppressie tot regressie van het prostaatacarcinoom. Bij vrouwen leidt de hormoonsuppressie tot het slinken van het endometrium. Bij vrouwen met endometriose of fibromyomen leidt hormoonsuppressie tot minder klachten zoals pijn in de onderbuik, dyspareunie en dysmenorroe; bij vrouwen met endometriose tot vermindering van de endometriosehaarden en bij vrouwen met fibromyomen tot afname van de tumorgrootte. Dit zal gepaard gaan met het uitblijven van de menstruatie bij de meerderheid van de vrouwelijke patiënten. Het staken van de therapie resulteert in een herstel van de normale hypofyse-gonade-as-activiteit.

In het begin van de therapie met Zoladex treden bij sommige vrouwen bloedingen op die verschillend van duur en intensiteit zijn. Dit soort bloedingen zijn waarschijnlijk oestrogeen-onttrekkingsbloedingen die geacht worden spontaan te stoppen.

Gedurende de behandeling met een LHRH-analoog kunnen patiënten in de overgang raken. Zelden keert na het staken van de Zoladex behandeling de menstruatie niet terug.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Toediening van Zoladex-10,8 iedere 3 maanden bij mannen respectievelijk Zoladex-3,6 iedere 4 weken bij mannen en vrouwen, zorgt voor voldoende onderhoud van de therapie met gosereline zonder klinisch relevante cumulatie. Pieks serumconcentraties worden binnen circa 2 weken na toediening bereikt. Gosereline wordt in geringe mate gebonden aan eiwitten en de serum eliminatiehalfwaardetijd bedraagt twee tot vier uur bij patiënten met normale nierfunctie.

Bij patiënten met gestoorde nierfunctie is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd. Bij toediening van gosereline volgens voorschrift leidt deze verlenging van de halfwaardetijd niet tot klinisch relevante cumulatie. Dosisaanpassing is dan ook niet nodig bij patiënten met gestoorde nierfunctie.

Er is geen significant verschil in de farmacokinetiek bij patiënten met een gestoorde leverfunctie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Na langdurige therapie met Zoladex is bij mannelijke ratten een verhoogde incidentie van goedaardige hypofysetumoren waargenomen. Deze waarneming is vergelijkbaar met datgene wat werd waargenomen na castratie van mannelijke ratten. De humane relevantie hiervan is niet vastgesteld.

Na langdurige therapie met Zoladex, waarbij veelvoud van hogere doses werden gebruikt dan noodzakelijk voor de humane therapie, zijn bij muizen histologische veranderingen waargenomen in het maagdarmkanaal, welke zich manifesteerden als hyperplasie van eilandcellen in de pancreas en goedaardige proliferatie van het pylorusgebied van de maag. Deze zijn tevens opgemerkt als spontane stoornissen bij deze species. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactide/glycolide copolymeren.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

De aluminium enveloppe zorgvuldig gesloten houden.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De voorgevulde injectiespuit (SafeSystem) met steriel implantatiestaafje is verpakt in een gesloten aluminium enveloppe met desiccans. De aluminium enveloppe is vervolgens verpakt in een omdoos.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Toedienen volgens voorschrift van de voorschrijvende arts.

Zie voor meer informatie rubriek 4.2.

Alleen gebruiken indien de verpakking (aluminium enveloppe) onbeschadigd is. Na openen van de aluminium enveloppe direct gebruiken.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Houder van de vergunning:

AstraZeneca BV

Prinses Beatrixlaan 582

2595 MB Den Haag

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

In het register ingeschreven onder:

RVG 12277 (Zoladex-3,6)  
RVG 18562 (Zoladex-10,8)

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

### Zoladex-3,6

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03-10-1988  
Datum van laatste verlenging: 03-10-2013

### Zoladex-10,8

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20-10-1995  
Datum van laatste verlenging: 20-10-2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de opmaak: 2 augustus 2019.