RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZOLADEX, 3,6 mg, implant
ZOLADEX Long Acting, 10,8 mg, implant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

ZOLADEX contient de l'acétate de goséréline équivalent à 3,6 mg de peptide base.
ZOLADEX Long Acting contient de l'acétate de goséréline équivalent à 10,8 mg de peptide base.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Implant.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ZOLADEX
1) Traitement hormonal palliatif du cancer avancé de la prostate (stades III et IV).
2) Diminution de la taille de la tumeur en vue d'une prostato-vésiculectomie totale radicale curative (stades $T_2N_{1-2}M_0$ et $T_3N_{0-2}M_0$ ou B_2-C).
3) Traitement du cancer du sein avancé et traitement alternatif à une chimiothérapie adjuvante en cas de cancer du sein au stade précoce chez des femmes pré- et périménopausées susceptibles de bénéficier d'un traitement hormonal. On n'a pas encore démontré le bénéfice d'une castration induite par des analogues de la LHRH pendant ou après une chimiothérapie.
4) Traitement de l'endométriose. ZOLADEX permet de juguler les symptômes y compris la douleur. ZOLADEX réduit le nombre et les dimensions des foyers d'endométriose. La durée du traitement est de 6 mois maximum.
5) Traitement des fibromes utérins. ZOLADEX fait régresser la taille des tumeurs, favorise l'amélioration de l'état anémique et soulage les symptômes y compris la douleur. ZOLADEX peut être administré au cours de la période précédant une intervention chirurgicale ; ZOLADEX peut ainsi simplifier la technique opératoire et limiter les hémorragies. La durée du traitement est de 3 mois maximum.
6) Réduction de la taille de l'endomètre : en vue de la préparation d'une ablation de l'endomètre, ZOLADEX réduit celui-ci, ce qui augmenterait l'efficacité de la résection endométriale et faciliterait l'examen endoscopique. Néanmoins, le traitement peut accroître la résistance face à la dilatation du col. La prudence est donc de mise lors de la dilatation du col.

ZOLADEX Long Acting
1) Traitement hormonal palliatif du cancer avancé de la prostate (stades III et IV).
2) Diminution de la taille de la tumeur en vue d'une prostato-vésiculectomie totale radicale curative (stades $T_2N_{1-2}M_0$ et $T_3N_{0-2}M_0$ ou B_2-C).
3) Traitement de l'endométriose. ZOLADEX Long Acting permet de juguler les symptômes y compris la douleur. ZOLADEX Long Acting réduit le nombre et les dimensions des foyers d'endométriose.
4) Traitement des fibromes utérins. ZOLADEX Long Acting fait régresser la taille des tumeurs, favorise l'amélioration de l'état anémique et soulage les symptômes y compris la douleur. ZOLADEX Long Acting peut être administré au cours de la période précédant une intervention chirurgicale ; ZOLADEX Long Acting peut ainsi simplifier la technique opératoire et limiter les hémorragies.

4.2 Posologie et mode d'administration

Il faut être prudent lors de l'injection de ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting dans la paroi abdominale antérieure, du fait de la proximité de l'artère épigastrique inférieure sous-jacente et de ses branches.

Il faut redoubler de prudence lors de l'administration de ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting chez les patients qui ont un IMC bas et/ou qui reçoivent un traitement anticoagulant complet (voir rubrique 4.4).

Afin d'utiliser correctement ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting, veuillez consulter les instructions sur la pochette et à la fin de ce RCP.

A utiliser uniquement si l'emballage est intact. Administrer immédiatement après ouverture de l'emballage.

- Chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, aucune adaptation de la posologie ne s'impose.
- Population pédiatrique

  L'utilisation de ZOLADEX ou de ZOLADEX Long Acting chez l'enfant n'est pas indiquée.
- L'utilisation d'un anesthésique local est permise mais dans la plupart des cas, elle n'est pas nécessaire.

ZOLADEX (hommes et femmes)
Adultes (y compris les personnes âgées)

- Une injection sous-cutanée dans la paroi abdominale antérieure d'un implant de ZOLADEX tous les 28 jours.

Endométriose :
L'endométriose doit être traitée pendant une période de 6 mois seulement, puisqu'à l'heure actuelle il n'existe pas de données cliniques pour des périodes de traitement plus longs. Un traitement répété ne devrait pas être donné en raison des inquiétudes sur la perte de densité minérale osseuse. Chez les patients traités par la goséréline pour une endométriose, il a été montré que l'ajout d'une hormonothérapie substitutive (un agent œstrogènique quotidien et un agent progestatif) réduit la perte de densité minérale osseuse ainsi que les symptômes vasomoteurs.

Réduction endométriale :

- Dans l'indication de réduction endométriale, 2 implants de ZOLADEX doivent être administrés avec un intervalle de 28 jours. L'intervention chirurgicale doit avoir lieu dans les deux semaines suivant l'administration du deuxième implant de ZOLADEX.
- Traitement de quatre ou huit semaines. Un second implant peut être exigé pour une patiente avec un utérus large ou pour permettre un calendrier chirurgical flexible.

Fibromes utérins :
Pour les femmes qui sont anémiques à la suite de fibromes utérins : l'implant de ZOLADEX avec un supplément de fer peut être administré jusqu'à trois mois avant la chirurgie.

ZOLADEX Long Acting
Hommes adultes (y compris les hommes âgés)
Une injection sous-cutanée dans la paroi abdominale antérieure d'un implant de ZOLADEX Long Acting tous les 3 mois.
Femmes adultes (y compris les femmes âgées)
Une injection sous-cutanée dans la paroi abdominale antérieure d'un implant de ZOLADEX Long Acting toutes les 12 semaines.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Population pédiatrique
L'utilisation de ZOLADEX et de ZOLADEX Long Acting n'est pas indiquée chez les enfants car la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies pour ce groupe de patients.

Des lésions au site d'injection ont été rapportées avec ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting, y compris des douleurs, des hématomes, des hémorragies et des lésions vasculaires. Il faut surveiller les patients présentant des signes ou symptômes d'hémorragies abdominales. Dans de très rares cas, une erreur d'administration a provoqué une lésion vasculaire et un choc hémorragique nécessitant des transfusions sanguines et une intervention chirurgicale. Il faut redoubler de prudence lors de l'administration de ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting chez les patients qui ont un IMC bas et/ou qui reçoivent un traitement anticoagulant complet (voir rubrique 4.2).

ZOLADEX Long Acting : aucune donnée sur l'enlèvement ou la dissolution de l'implant n'est disponible.

Le traitement par suppression androgénique peut allonger l'intervalle QT.
Chez les patients ayant des antécédents ou des facteurs de risque d'allongement du QT et chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments pouvant allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), les médecins doivent évaluer le rapport risque/bénéfice, y compris la possibilité de Torsade de pointes, avant d'initier un traitement avec ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting.

Hommes :
Cancer de la prostate
L'utilisation de ZOLADEX et de ZOLADEX Long Acting chez les hommes présentant un risque particulier d'obstruction de l'uretère ou de compression de la moelle épinière doit être envisagée avec prudence et ces patients doivent être étroitement surveillés pendant le premier mois de traitement. On doit envisager l'utilisation initiale d'un anti-androgène (par ex. acétate de cyprotérone 300 mg par jour pendant trois jours avant et trois semaines après le début du traitement par la goséréline) à l'instauration d'un traitement par un analogue de la LHRH, car il a été rapporté qu'il pourrait prévenir les séquelles éventuelles de l'augmentation initiale de la testostérone sérique. En présence d'une compression de la moelle épinière ou d'une insuffisance rénale due à une obstruction de l'uretère, un traitement standard spécifique doit être instauré contre ces complications.

Il est peu probable que les patients présentant un cancer de la prostate non-hormono-dépendant bénéficieront d'un tel traitement. Ce caractère réfractaire peut ressortir d'une absence de réponse à une castration ou à un traitement hormonal.

Il est conseillé de doser la testostéronémie avant l'instauration du traitement afin de permettre une évaluation du bénéfice thérapeutique.

L'utilisation d'agonistes de la LHRH peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse. Les données préliminaires obtenues chez l'homme indiquent que l'utilisation d'un bisphosphonate en association avec un agoniste de la LHRH pourrait réduire la perte de densité minérale osseuse.
Une prudence particulière est de mise pour les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires d'ostéoporose (par ex. consommation excessive chronique d'alcool, tabagisme, traitement à long terme par des anti-convulsivants ou des corticoïdes, antécédent familial d'ostéoporose).

Les patients présentant une dépression connue et les patients hypertendus doivent être soigneusement surveillés.

Il existe un risque accru de dépression (qui peut être sévère) survenant chez les patients traités avec des agonistes GnRH, tels que la goséréline. Les patients doivent être informés en conséquence et traités de manière appropriée si des symptômes apparaissent.

Une diminution de la tolérance au glucose a été observée chez les hommes recevant des agonistes de la LHRH. Elle peut se manifester sous la forme d'un diabète ou, chez les patients ayant déjà un diabète sucré, par une perte du contrôle de la glycémie. On doit donc envisager de surveiller les taux sanguins de glucose.

Une insuffisance cardiaque et un infarctus du myocarde ont été observés lors d'une étude pharmaco-épidémiologique des agonistes de la LHRH utilisés dans le traitement du cancer de la prostate. Le risque semble augmenter lorsqu'utilisé en association avec des anti-androgènes.

Femmes :
Indication dans le cancer du sein (uniquement ZOLADEX)
Diminution de la densité minérale osseuse
L'utilisation d'agonistes de la LHRH peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse. Après deux ans de traitement contre un cancer du sein précoce, la perte moyenne de densité minérale osseuse a été de 6,2% et 11,5% au niveau du col du fémur et de la colonne lombaire respectivement. Il a été montré que cette perte est en partie réversible, au cours du suivi d'un an sans traitement, avec une récupération de 3,4% et 6,4% comparativement à l'inclusion au niveau du col du fémur et de la colonne lombaire respectivement, bien que cette récupération soit fondée sur des données très limitées.
Pour la majorité des femmes, les données actuellement disponibles suggèrent que la récupération de la perte osseuse survient après l'arrêt du traitement.

Les données préliminaires suggèrent que l'utilisation de la goséréline en association avec le tamoxifène chez les patientes atteintes d'un cancer du sein peut réduire la déminéralisation osseuse.

Indications bénignes (ZOLADEX et ZOLADEX Long Acting)
Perte de densité minérale osseuse
L'utilisation d'agonistes de la LHRH est susceptible d'entraîner une réduction de la densité minérale osseuse de 1% par mois en moyenne pendant un traitement de six mois. Toute diminution de 10% de la densité minérale osseuse est liée à un risque de fracture deux à trois fois supérieur.
Pour la majorité des femmes, les données actuellement disponibles suggèrent que la récupération de la perte osseuse survient après l'arrêt du traitement.
Chez les patientes traitées par la goséréline pour une endométriose, il a été montré que l'ajout d'un traitement hormonal substitutif (HRT) réduit la perte de densité minérale osseuse ainsi que les symptômes vasomoteurs. On ne dispose d'aucune expérience d'hormonothérapie de substitution chez les femmes ayant reçu ZOLADEX Long Acting.

Aucune donnée spécifique n'est disponible pour les patients atteints d'une ostéoporose établie ou présentant des facteurs de risque d'ostéoporose (par ex. consommation excessive chronique d'alcool, tabagisme, traitement à long terme par des médicaments réduisant la densité minérale osseuse, par ex. anti-convulsivants ou corticoïdes, antécédent familial d'ostéoporose, malnutrition, par ex. anorexie mentale). Puisque la réduction de la densité minérale osseuse est susceptible d'être plus nocive pour ces patients, le traitement par la goséréline doit être envisagé au cas par cas et ne doit être instauré que si les bénéfices du traitement sont supérieurs aux risques d'après une évaluation très approfondie. On doit envisager de prendre des mesures supplémentaires visant à contrer la perte de densité minérale osseuse.

Hémorragie de privation
Au début du traitement par la goséréline, certaines femmes peuvent avoir une hémorragie vaginale de durée et d'intensité variables. Lorsqu'une hémorragie vaginale survient, c'est généralement au cours du premier mois suivant le début du traitement. Cette hémorragie correspond probablement à une hémorragie de privation d'œstrogène et devrait s'arrêter spontanément. Si elle persiste, il faudra en rechercher la cause.

A l'arrêt du traitement de ZOLADEX Long Acting, le retour des menstruations peut, chez certaines femmes, prendre plus de temps (la durée moyenne de l'aménorrhée secondaire après arrêt de ZOLADEX Long Acting est de 7-8 mois). Si un retour rapide des menstruations est important, ZOLADEX est recommandé.

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les effets du traitement de pathologies gynécologiques bénignes par la goséréline pendant plus de six mois.

L'utilisation de goséréline pourrait entraîner une augmentation de la résistance cervicale ; il convient donc d'être prudent lors de la dilatation du col de

l'utérus.

Les femmes fertiles doivent utiliser des méthodes de contraception non hormonales pendant le traitement par la goséréline et jusqu'au rétablissement des règles après l'arrêt du traitement par la goséréline.
Les patients présentant une dépression connue et les patients hypertendus doivent être soigneusement surveillés.

Il existe un risque accru de dépression (qui peut être sévère) survenant chez les patients traités avec des agonistes GnRH, tels que la goséréline. Les patients doivent être informés en conséquence et traités de manière appropriée si des symptômes apparaissent.

Le traitement par la goséréline peut donner des réactions positives aux tests anti-dopage.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction pharmacologique n'a été constatée.

Puisque le traitement par suppression androgénique peut allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou des médicaments capables d'induire des torsades de pointes tels que les anti-arythmiques de classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), méthadone, moxifloxacine, antipsychotiques, etc… doit être évaluée avec précaution (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
ZOLADEX et ZOLADEX Long Acting ne peuvent pas être administrés pendant la grossesse étant donné qu'il existe un risque théorique d'avortement ou d'anomalies fœtales lors de l'administration d'agonistes de la LHRH durant la grossesse. Un examen minutieux chez les femmes potentiellement fécondes est nécessaire afin d'exclure la possibilité d'une grossesse.
Au cours du traitement, il y a lieu de recourir aux techniques de contraception non hormonales jusqu'au retour des menstruations.

Allaitement
L'utilisation de ZOLADEX ou de ZOLADEX Long Acting pendant la période d'allaitement n'est pas recommandée.

Fertilité
Chez la femme : les analogues de la LHRH tels que ZOLADEX et ZOLADEX Long Acting sont destinés à supprimer la LH et la FSH. En conséquence, il peut se produire un effet sur la libido (voir rubrique 4.8) et une suppression réversible de l'ovulation et des menstruations, et, de ce fait, un effet négatif mais réversible sur la fertilité de la femme. Durant le traitement avec des analogues de la LHRH, les patients peuvent entrer en ménopause de manière naturelle. Rarement, chez certaines femmes, les menstruations ne reviennent pas après l'arrêt du traitement. Des études chez les rats indiquent que les effets sur la fertilité féminine sont réversibles.

Chez l'homme : les analogues de la LHRH tels que ZOLADEX et ZOLADEX Long Acting sont destinés à supprimer la LH et la FSH. En conséquence, il peut se produire une dysfonction érectile et un effet sur la libido (voir rubrique 4.8) et probablement un effet sur la spermatogénèse. Bien qu'aucune donnée sur la fertilité humaine chez l'homme ne soit disponible, sur base de la réversibilité des effets de la fertilité chez les rats et la réversibilité des changements histopathologiques du système reproducteur chez le chien après un an de traitement par ZOLADEX, on peut s'attendre à ce que les effets reproductifs chez les hommes soient réversibles.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

ZOLADEX et ZOLADEX Long Acting n'ont pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les catégories de fréquences suivantes sont basées sur tous les effets indésirables provenant des études cliniques, des études après commercialisation et des rapports spontanés. Les effets indésirables les plus fréquemment observés incluent bouffées de chaleur, transpiration et réactions au site d'injection.
La convention suivante est utilisée pour la classification de la fréquence : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à

< 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), et très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau : Effets indésirables de ZOLADEX et ZOLADEX Long Acting présentés par classe de système d'organe MedDRA

Classe de système d'organe	Fréquence	Hommes	Femmes
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	Très rare	Tumeur de l'hypophyse	Tumeur de l'hypophyse
	Fréquence indéterminée	ND	Dégénérescence des fibromes utérins (chez les femmes ayant des fibromes utérins)
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité au produit	Hypersensibilité au produit
	Rare	Réaction anaphylactique	Réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Très rare	Hémorragie pituitaire	Hémorragie pituitaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de la tolérance au glucose [a]	ND
	Peu fréquent	ND	Hypercalcémie (uniquement avec ZOLADEX)
Affections psychiatriques	Très fréquent	Diminution de la libido [b]	Diminution de la libido [b]
	Fréquent	Modifications de l'humeur, dépression	Modifications de l'humeur, dépression
	Très rare	Troubles psychotiques	Troubles psychotiques
Affections cardiaques	Fréquent	Insuffisance cardiaque [f] Infarctus du myocarde [f]	ND
	Fréquence indéterminée	Allongement du QT (voir rubriques 4.4 et 4.5)	Allongement du QT (voir rubriques 4.4 et 4.5)
Affections du système nerveux	Fréquent	Paresthésies	Paresthésies
		Compression de la moelle épinière	ND
		ND	Céphalées
		Insomnies	Insomnies
Affections vasculaires	Très fréquent	Bouffées de chaleur [b]	Bouffées de chaleur [b]
	Fréquent	Pression artérielle anormale [c]	Pression artérielle anormale [c]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Hyperhydrose [b]	Hyperhydrose [b], acné [i]
	Fréquent	Rash [d]	Rash [d], alopécie [g]
	Fréquence indéterminée	Alopécie [h]	(voir fréquent)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Douleurs osseuses [e]	ND
		(voir peu fréquent)	Arthralgie
	Peu fréquent	Arthralgie	(voir fréquent)
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Obstruction de l'uretère	ND
Affections des organes de reproduction et du sein	Très fréquent	Dysfonctionnement érectile	ND
		ND	Sécheresse vulvo-vaginale

		ND	Augmentation de la taille des seins
	Fréquent	Gynécomastie	ND
	Peu fréquent	Sensibilité de la poitrine	ND
	Rare	ND	Kyste ovarien
	Fréquence indéterminée	ND	Hémorragie de privation (voir rubrique 4.4)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	(voir fréquent)	Réactions sur le site d'injection
	Fréquent	Réactions sur le site d'injection	(voir très fréquent)
		ND	Augmentation du volume tumoral (tumor flare), tumeur douloureuse
Investigations	Fréquent	Diminution de la densité osseuse (voir rubrique 4.4), augmentation du poids	Diminution de la densité osseuse (voir rubrique 4.4), augmentation du poids

a Une diminution de la tolérance au glucose a été observée chez les hommes recevant des agonistes de la LHRH. Elle peut se manifester sous la forme d'un diabète ou, chez les patients ayant déjà un diabète sucré, par une perte de la maîtrise de la glycémie.
b Ce sont des effets pharmacologiques qui ne nécessitent que rarement l'arrêt du traitement. Une hyperhydrose et des bouffées de chaleur peuvent se poursuivre après l'arrêt de ZOLADEX.
c Peuvent se manifester sous forme d'une hypotension ou d'une hypertension et ont parfois été observées chez les patients ayant reçu de la goséréline. Ces modifications sont habituellement transitoires, disparaissant pendant le traitement ou après l'arrêt du traitement par la goséréline. Dans de rares cas, ces modifications ont été suffisamment importantes pour nécessiter une intervention médicale, notamment l'arrêt du traitement par la goséréline.
d Généralement léger, régressant souvent sans nécessiter l'arrêt du traitement.
e Initialement, les patients atteints de cancer de la prostate pourront ressentir une augmentation temporaire des douleurs osseuses pouvant être prise en charge par un traitement symptomatique.
f Observé lors d'une étude pharmaco-épidémiologique des agonistes de la LHRH utilisés dans le traitement du cancer de la prostate. Le risque semble augmenter lorsqu'utilisé en association avec des anti-androgènes.
g Une chute de cheveux a été rapportée chez les femmes, y compris les patientes plus jeunes traitées pour des affections bénignes. Cela est généralement faible mais occasionnellement peut être grave.
h En particulier la perte de poils sur le corps, un effet attendu des taux d'androgènes diminués.
i Dans la plupart des cas, l'acné a été rapportée dans le mois qui suit le début du traitement avec ZOLADEX.

ND : Non déterminé

Expérience après commercialisation
Un petit nombre de cas de modification de la numération globulaire, de dysfonction hépatique, d'embolie pulmonaire et de pneumonie interstitielle ont été rapportés en relation avec l'administration de goséréline.

Rarement, certaines femmes entrent en ménopause pendant le traitement par les analogues de la LHRH et leurs règles ne reviennent pas à l'arrêt du traitement. On ne sait pas s'il s'agit d'un effet du traitement par la goséréline ou d'une conséquence de leurs troubles gynécologiques.

ZOLADEX
De plus, les réactions indésirables médicamenteuses suivantes ont été rapportées chez des femmes traitées pour des indications gynécologiques bénignes :
Acné, modification de la pilosité, sécheresse cutanée, prise de poids, augmentation du cholestérol sérique, syndrome d'hyperstimulation ovarienne (en cas d'utilisation concomitante avec des gonadotrophines), vaginite, écoulement vaginal, nervosité, troubles du sommeil, fatigue, œdème périphérique, myalgies, crampes dans les mollets, nausées, vomissements, diarrhées, constipation, douleurs abdominales, modifications de la voix.

Initialement, les patientes atteintes d'un cancer du sein pourront ressentir une intensification temporaire des signes et des symptômes pouvant être pris en charge par un traitement symptomatique.
Rarement, des patientes atteintes de cancer du sein métastasé ont développé une hypercalcémie lors de l'instauration du traitement. En présence de symptômes indiquant une hypercalcémie (par ex. soif), celle-ci devra être exclue.

ZOLADEX Long Acting
Un petit nombre de cas d'hypercalcémie ont été rapportés chez des femmes traitées pour une endométriose et/ou des fibromes. En présence de symptômes indiquant une hypercalcémie (par ex. soif), celle-ci devra être exclue.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir détails ci-dessous.

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'expérience relative au surdosage chez l'homme est limitée. On n'a observé aucun effet indésirable cliniquement significatif en cas de ré-administration précoce ou d'administration de doses plus élevées de ZOLADEX ou ZOLADEX Long Acting.
Des expérimentations animales ont démontré que des doses plus élevées n'entraîneront pas d'effets autres que les effets thérapeutiques escomptés au niveau des concentrations d'hormones sexuelles et du système reproducteur.
Lors d'un surdosage, un traitement symptomatique approprié sera instauré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : LHRH-analogues, code ATC : L02A E03.
L'acétate de goséréline (D-Ser(But)6Azgly10LHRH) est un décapeptide synthétique, analogue à la LHRH (Luteinising Hormone Releasing Hormone) naturelle.

Chez l'homme
L'administration chronique de ZOLADEX et de ZOLADEX Long Acting provoque l'inhibition de la sécrétion par l'hypophyse de l'hormone lutéinisante (LH), entraînant une réduction des concentrations sériques de testostérone.
Au début du traitement, les concentrations sériques de testostérone augmentent de manière transitoire, comme c'est le cas pour d'autres agonistes de la LHRH.
Les taux sériques de testostérone seront réduits 3 semaines environ après la première injection, atteignant des valeurs analogues à celles observées après castration chirurgicale, et restent à ce niveau lors d'une administration de ZOLADEX tous les 28 jours ou de ZOLADEX Long Acting tous les 3 mois.
Si, dans des circonstances exceptionnelles, on n'administre pas à nouveau du ZOLADEX Long Acting après 3 mois, les données démontrent que les taux de testostérone peuvent être maintenus à des valeurs analogues à ceux obtenus après castration chirurgicale, et cela jusqu'à 16 semaines chez la majorité des patients.
Cette inhibition entraîne la régression de la tumeur prostatique ainsi qu'une amélioration symptomatique chez la plupart des patients.

Chez la femme
L'administration chronique de ZOLADEX ou de ZOLADEX Long Acting provoque l'inhibition de la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) par l'hypophyse, ce qui entraîne une réduction des concentrations sériques d'œstradiol.
En début de traitement, à l'instar des autres agonistes de la LHRH, les concentrations sériques d'œstradiol augmentent de manière transitoire.

a) ZOLADEX
Les concentrations sériques d'œstradiol seront réduites 3 semaines après la première injection. Lors d'une administration chronique tous les 28 jours, ces concentrations restent réduites et atteignent les valeurs observées chez les femmes post-ménopausées.

b) ZOLADEX Long Acting
Les concentrations sériques d'œstradiol seront réduites environ 4 semaines après la première injection et le resteront jusqu'à la fin du traitement. Les patientes chez qui les concentrations sériques d'œstradiol ont déjà été réduites par un analogue de la LHRH, garderont des concentrations peu élevées à l'instauration de ZOLADEX Long Acting.
Cette suppression s'accompagne d'une décroissance de l'endomètre (ZOLADEX) ainsi que d'une réponse positive sur le cancer du sein hormono-dépendant (tumeurs à récepteurs d'œstrogène et/ou de progestérone positives) (ZOLADEX), de l'endométriose (ZOLADEX et ZOLADEX Long Acting) et des fibromes utérins (ZOLADEX et ZOLADEX Long Acting) et entraînera une aménorrhée chez la majorité des patientes.
Au cours d'un traitement par des analogues de la LHRH, une ménopause naturelle peut se produire. C'est très rare que les règles ne réapparaissent pas à l'arrêt du traitement.
Au début du traitement, des saignements vaginaux de durée et d'intensité variables peuvent apparaître chez certaines patientes. Il s'agit vraisemblablement d'hémorragies de privation d'œstrogènes qui cesseront spontanément.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'acétate de goséréline est libéré de manière continue à partir de l'implant et deux semaines après l'administration, les taux sanguins atteignent leur maximum.
La biodisponibilité est presque complète. Lors d'une administration de ZOLADEX toutes les 4 semaines ou de ZOLADEX Long Acting tous les 3 mois, les concentrations optimales de goséréline sont maintenues et aucune accumulation cliniquement significative ne survient.
La goséréline n'est que faiblement liée aux protéines sériques et la demi-vie d'élimination est de 2 à 4 heures chez les patients dont la fonction rénale est normale (comparé à 13 minutes pour la LHRH naturelle).
En cas d'insuffisance rénale, cette demi-vie est prolongée.
Aucune adaptation de la posologie n'est toutefois nécessaire, étant donné que lors de l'administration de l'implant de ZOLADEX (chez l'homme et la femme) toutes les 4 semaines ou de ZOLADEX Long Acting (tous les 3 mois chez l'homme et toutes les 12 semaines chez les femmes), il ne se produit pas d'accumulation ; de plus, la clairance est probablement hépatique et non rénale.
Aucune modification significative de la pharmacocinétique n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'administration prolongée de ZOLADEX à des rats mâles augmente l'incidence de tumeurs bénignes de l'hypophyse.
Bien que des tumeurs semblables aient été rapportées pour cette espèce animale après castration chirurgicale, leur signification clinique n'a pas été établie chez l'homme.
Lors de l'administration prolongée de doses élevées à des souris, des modifications histologiques ont été observées dans certaines parties du système digestif, telles qu'une hyperplasie cellulaire pancréatique et une prolifération bénigne au niveau du pylore de l'estomac. Elles ont été également rapportées comme lésions spontanées chez ces espèces animales.
On ne connaît pas la signification clinique de ces observations.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

ZOLADEX : copolymère lactide/glycolide jusqu'à 18,0 mg.
ZOLADEX Long Acting : copolymère lactide/glycolide jusqu'à 36,0 mg.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque conditionnement contient un implant à libération contrôlée en seringue pré-remplie pourvue d'un mécanisme de protection de type SafeSystem®.

La seringue est emballée dans une pochette scellée contenant un dessicant.
L'implant est un petit cylindre blanc ou crème.

Remarque
Tous les matériaux de l'emballage, excepté la boîte, ont été stérilisés par irradiation gamma.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Afin d'utiliser correctement ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting, veuillez consulter les instructions sur la pochette et à la fin de ce RCP.

Administrer selon les instructions du médecin. Une prudence particulière doit être observée lors de l'administration de ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting chez les patients qui ont un IMC bas et/ou qui reçoivent un traitement anticoagulant complet (voir rubrique 4.4).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Uniquement pour injection sous-cutanée.
A utiliser immédiatement après l'ouverture de la pochette.
A n'utiliser que si l'emballage est intact.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca nv/sa
Alfons Gossetlaan 40 boîte 201
1702 Groot-Bijgaarden
Belgique
Tél. +32 (0)2/370 48 11

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE :
ZOLADEX: BE138731
ZOLADEX Long Acting: BE179277

LU :
ZOLADEX : 2007109481
ZOLADEX Long Acting : 2007109482

N° nationaux :
ZOLADEX :0141818
ZOLADEX Long Acting :0216841

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

A. Date de première autorisation : ZOLADEX : 07/09/1987.
ZOLADEX Long Acting : 23/10/1996.
B. Date de dernier renouvellement : 11/06/2007.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06-2026

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting est administré par injection sous-cutanée – Veuillez lire complètement et comprendre toutes les instructions avant l'administration

1. Placez le patient dans une position confortable avec la partie supérieure du corps légèrement surélevée.

Préparez le site d'injection en suivant les directives et procédures locales.

REMARQUE : Il faut être prudent lors de l'injection de ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting dans la paroi abdominale antérieure, du fait de la proximité de l'artère épigastrique inférieure sous-jacente et de ses branches ; le risque de lésions vasculaires est plus important chez les patients très minces.

2. Vérifiez la date de péremption. Vérifiez que la pochette ne soit pas endommagée. Videz le contenu de la pochette ouverte sur une surface propre (**ne retirez pas la seringue par le piston**). Vérifiez que la seringue ne soit pas endommagée et tenez-la légèrement inclinée face à la lumière.

Vérifiez qu'au moins une partie de l'implant ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting soit visible **(Figure 1**).

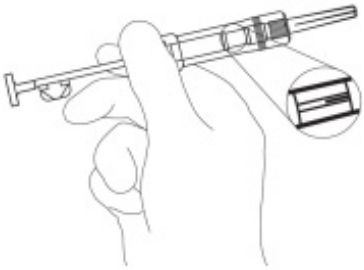


Figure 1

3. Saisissez la languette de sécurité en plastique, détachez-la de la seringue, et jetez-la. **(Figure 2)**. Enlevez le protège-aiguille. **Contrairement aux injections de liquide, il n'est pas nécessaire d'éliminer les bulles d'air car des tentatives en ce sens risquent de déplacer l'implant de ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting.**

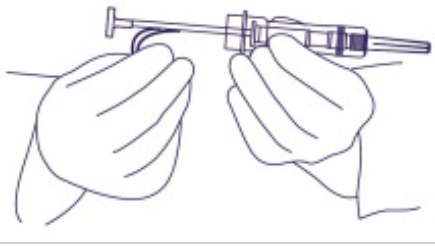


Figure 2

4. Il faut tenir la seringue au niveau du manchon de protection en utilisant une technique aseptique, pincer la peau du patient et insérer l'aiguille selon une légère inclination (30 à 45 degrés) dans la peau. **Introduisez l'aiguille** le biseau tourné vers le haut **dans le tissu sous-cutané** de la paroi abdominale antérieure, sous la ligne ombilicale, jusqu'à ce que le manchon de protection entre en contact avec la peau du patient. (**Figure 3**).

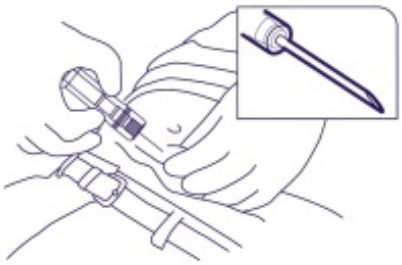


Figure 3

REMARQUE : la seringue de ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting ne peut pas être utilisée pour l'aspiration. Si l'aiguille hypodermique pénètre dans un gros vaisseau, le sang sera immédiatement visible dans la chambre de la seringue. Si un vaisseau est percé, retirez l'aiguille et contrôlez immédiatement tout saignement, en surveillant tout signe ou symptôme d'hémorragie abdominale. Après s'être assuré que le patient soit hémodynamiquement stable, un autre implant de ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting peut être injecté avec une nouvelle seringue à un autre endroit. Il faut redoubler de prudence lors de l'administration de ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting chez les patients ayant un faible IMC et/ou chez des patients recevant un traitement anticoagulant complet.

5. **N'enfoncez pas dans le muscle ou le péritoine.** La figure ci-dessous représente une mauvaise manipulation (angle et prise de la seringue). **(Figure 4)**



Figure 4

6. Enfoncez **complètement** le piston, jusqu'à ce que vous ne puissiez plus aller plus loin, afin de libérer l'implant de ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting et d'activer le mécanisme de protection. Vous pouvez entendre un "clic" et vous sentirez que le mécanisme de protection se déplace automatiquement pour couvrir l'aiguille. Si le piston n'est pas enfoncé complètement, le mécanisme de protection ne sera **PAS** activé.

REMARQUE : l'aiguille ne se rétracte pas.

7. Tenez la seringue comme illustré sur **la figure 5**, retirez l'aiguille de telle sorte que le manchon de protection puisse glisser davantage sur l'aiguille. Eliminez la seringue dans un récipient adéquat pour objets tranchants.



Figure 5

REMARQUE : dans l'éventualité peu probable de la nécessité de devoir retirer chirurgicalement un implant de ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting, il peut être localisé par ultrasons.