SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

ZOLADEX bevat goserelineacetaat overeenkomend met 3,6 mg peptide base.
ZOLADEX Long Acting bevat goserelineacetaat overeenkomend met 10,8 mg peptide base.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Implantaat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ZOLADEX
1) Palliatieve hormonale behandeling van gevorderde prostaatkanker (stadia III en IV).
2) Reductie van de tumorgrootte met het oog op een curatieve totale prostato-vesiculectomie (stadia $T_2N_{1-2}M_0$ en $T_3N_{0-2}M_0$ of B_2-C).
3) Behandeling van gevorderde borstkanker en als alternatief van een adjuvante chemotherapie bij vroegtijdige borstkanker bij pre- en perimenopauzale vrouwen geschikt voor hormonale behandeling. Het voordeel van castratie, geïnduceerd door een LHRH-analoog tijdens of na chemotherapie, werd nog niet aangetoond.
4) Behandeling van endometriose. ZOLADEX vermindert de symptomen, pijn inbegrepen. ZOLADEX reduceert het aantal en de afmetingen van de endometriosehaarden. De behandelingsduur is maximaal 6 maanden.
5) Behandeling van uterusfibromen. ZOLADEX doet de gezwellen afnemen in grootte, laat toe de anemische toestand te verbeteren en vermindert de symptomen, pijn inbegrepen. ZOLADEX kan toegediend worden in de periode voorafgaand aan een chirurgische ingreep; in dergelijk geval kan ZOLADEX de chirurgische techniek vereenvoudigen en het operatief bloedverlies verminderen. De behandelingsduur is maximaal 3 maanden.
6) Reductie van het endometrium: ZOLADEX reduceert het endometrium, ter voorbereiding van een endometriumablatie, wat de doeltreffendheid van de endometriumresectie zou verhogen en het endoscopisch onderzoek vergemakkelijken. Niettemin kan de behandeling de weerstand tegen dilatatie van de cervix verhogen. Voorzichtigheid is dus geboden bij dilatatie van de cervix.

ZOLADEX Long Acting
1) Palliatieve hormonale behandeling van gevorderde prostaatkanker (stadia III en IV).
2) Reductie van de tumorgrootte met het oog op een curatieve totale prostato-vesiculectomie (stadia $T_2N_{1-2}M_0$ en $T_3N_{0-2}M_0$ of B_2-C).
3) Behandeling van endometriose. ZOLADEX Long Acting vermindert de symptomen, pijn inbegrepen. ZOLADEX Long Acting reduceert het aantal en de afmetingen van de endometriosehaarden.
4) Behandeling van uterusfibromen. ZOLADEX Long Acting doet de gezwellen afnemen in grootte, laat toe de hematologische status te verbeteren en vermindert de symptomen zoals pijn. ZOLADEX Long Acting kan toegediend worden in de periode voorafgaand aan een chirurgische ingreep; in dergelijk geval kan het de chirurgische techniek vergemakkelijken en het operatief bloedverlies reduceren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wees voorzichtig bij het inbrengen van ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting in de voorste buikwand vanwege de nabijheid van de onderliggende inferieure epigastrische slagader en vertakkingen daarvan.

Wees extra voorzichtig bij het toedienen van ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting aan patiënten met een laag BMI en/of patiënten die volledige anticoagulatietherapie krijgen (zie rubriek 4.4).

De instructies voor het correct toedienen van ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting staan vermeld op de enveloppe en op het einde van deze SKP.

Enkel gebruiken wanneer de verpakking onbeschadigd is. Onmiddellijk na openen van de verpakking toedienen.

- Bij patiënten met nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie is er geen dosisaanpassing nodig.
- Pediatrische patiënten

Het gebruik van ZOLADEX of ZOLADEX Long Acting bij kinderen is niet geïndiceerd.

- Het gebruik van een lokaal anestheticum is toegelaten maar in de meeste gevallen niet vereist.

ZOLADEX (mannen en vrouwen)
Volwassenen (inclusief bejaarden)

- Eén subcutane injectie van een ZOLADEX implantaat om de 28 dagen in de abdominale voorwand.

Endometriose:
Endometriose mag slechts gedurende een periode van zes maanden worden behandeld, aangezien er momenteel geen klinische gegevens beschikbaar zijn voor langere behandelingsperiodes. Herhalingsbehandelingen mogen niet gegeven worden, gezien de bezorgdheid betreffende het verlies van minerale botdensiteit. Bij patiënten die gosereline toegediend kregen voor de behandeling van endometriose, werd aangetoond dat toevoeging van hormonale substitutietherapie (dagelijks een oestrogeen en een progestageen) het verlies van minerale botdensiteit en de vasomotorische symptomen beperkt.

Slinken van het endometrium:

- Voor de indicatie endometriumreductie dienen twee ZOLADEX implantaten toegediend te worden met een tussenperiode van 28 dagen. De chirurgische ingreep dient plaats te vinden binnen de twee weken na toedienen van het tweede ZOLADEX implantaat.
- Behandeling van vier of acht weken. Een tweede implantaat kan nodig zijn voor patiënten met een grote uterus of om meer flexibiliteit te creëren in de timing van de ingreep.

Fibromen van de uterus:
Voor vrouwen met anemie door fibromen van de uterus: het ZOLADEX implantaat met een ijzersupplement mag tot drie maanden voor chirurgie worden toegediend.

ZOLADEX Long Acting
Volwassen mannen (inclusief bejaarden)
Eén subcutane injectie van een ZOLADEX Long Acting implantaat om de 3 maand in de abdominale voorwand.
Volwassen vrouwen (inclusief bejaarden)
Eén subcutane injectie van een ZOLADEX Long Acting implantaat om de 12 weken in de abdominale voorwand.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische patiënten
ZOLADEX en ZOLADEX long Acting zijn niet aangewezen voor gebruik bij kinderen omdat de veiligheid en doeltreffendheid in deze patiëntengroep niet werden aangetoond.

Er is bij ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting melding gemaakt van letsels op de injectieplaats, waaronder pijn, hematomen, hemorragieën en vaatletsels. Patiënten bij wie zich dit voordoet moeten worden opgevolgd voor tekenen of symptomen van abdominale bloeding. In zeer zeldzame gevallen leidde een foutieve toediening tot vaatletsel en hemorragische shock en waren bloedtransfusies en een chirurgische interventie

noodzakelijk. Wees extra voorzichtig bij het toedienen van ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting aan patiënten met een lage BMI en/of patiënten die volledige anticoagulatietherapie krijgen. (zie rubriek 4.2).

ZOLADEX Long Acting: er zijn geen gegevens beschikbaar betreffende de verwijdering of het uiteenvallen van het implantaat.

Androgeendeprivatietherapie kan het QT-interval verlengen.
Bij patiënten met een voorgeschiedenis van of risicofactoren voor QT-verlenging en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen toegediend krijgen die het QT-interval zouden kunnen verlengen (zie rubriek 4.5) dienen artsen de risico/baten verhouding te evalueren met inbegrip van het potentieel voor Torsade de pointes vooraleer ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting op te starten.

Mannen:
Prostaatkanker
Gebruik van ZOLADEX en ZOLADEX Long Acting door mannen met een bijzonder risico op ontstaan van ureterobstructie of ruggenmergcompressie moet zorgvuldig overwogen worden en de patiënten moeten van nabij opgevolgd worden tijdens de eerste maand van de behandeling. Er moet overwogen worden om in het begin een antiandrogeen te gebruiken (bijv. cyproteronacetaat 300 mg per dag gedurende drie dagen vóór en drie weken na het aanvatten van gosereline) bij het opstarten van een LHRH-analoog omdat er meldingen zijn dat zo de eventuele sequelen van de initiële stijging van het serumtestosteron kunnen voorkomen worden. Indien ruggenmergcompressie of nierinsufficiëntie ten gevolge van ureterobstructie aanwezig is, moet een specifieke standaardbehandeling voor deze verwikkelingen ingesteld worden.

Het is weinig waarschijnlijk dat patiënten met prostaatkanker die niet hormoonafhankelijk is, wat gebleken is door het uitblijven van een respons na castratie of vroegere hormoonbehandeling, een gunstig effect zouden ondervinden tijdens een behandeling met deze geneesmiddelen.

Het is aan te raden de testosteronspiegel te bepalen vóór het begin van de behandeling om aldus het nut van een behandeling te evalueren.

Gebruik van LHRH-agonisten kan een afname van de minerale botdensiteit veroorzaken. Bij mannen lijken preliminaire gegevens aan te geven dat gebruik van een bisfosfonaat samen met een LHRH-agonist het mineraal botverlies kan verminderen.
Bijzondere voorzorg is geboden bij patiënten met bijkomende risicofactoren voor osteoporose (bijv. chronisch alcoholmisbruik, roken, langdurige behandeling met anticonvulsiva of corticoïden, familiale voorgeschiedenis van osteoporose).

Patiënten met gekende depressie en hypertensiepatiënten moeten zorgvuldig opgevolgd worden.

Er bestaat een verhoogd risico op depressie (die ernstig kan zijn) bij patiënten die met GnRH-agonisten, zoals gosereline, worden behandeld. Patiënten moeten hierover ingelicht worden en als er symptomen optreden adequaat behandeld worden.

Er werd een verminderde glucosetolerantie waargenomen bij mannen die LHRH-agonisten kregen. Dit kan zich uiten als diabetes of verminderde glykemiecontrole bij patiënten met reeds bestaande diabetes mellitus. Opvolging van de glykemie moet dus overwogen worden.

Hartinsufficiëntie en hartinfarct werden geobserveerd tijdens een farmaco-epidemiologische studie met LHRH-agonisten gebruikt bij de behandeling van prostaatkanker. Het risico blijkt toe te nemen wanneer gebruikt in combinatie met antiandrogenen.

Vrouwen:
Indicatie borstkanker (alleen ZOLADEX)
Verminderde minerale botdensiteit
Gebruik van LHRH-agonisten kan een afname van de minerale botdensiteit veroorzaken. Na twee jaar behandeling voor borstkanker in een vroeg stadium bedroeg het gemiddelde verlies van minerale botdensiteit 6,2% en 11,5% ter hoogte van respectievelijk de femurhals en lumbale wervelzuil. Dit verlies bleek gedeeltelijk omkeerbaar tijdens het behandelingsvrije opvolgingsjaar, met herstel tot 3,4% en 6,4% ten opzichte van de aanvangswaarden ter hoogte van respectievelijk de femurhals en lumbale wervelzuil. Dit herstel steunt echter op zeer beperkte gegevens.
Bij de meeste vrouwen lijken de beschikbare gegevens te wijzen op herstel van het botverlies na stoppen van de behandeling.

Preliminaire gegevens wijzen er op dat gebruik van gosereline samen met tamoxifen het mineraal botverlies kan verminderen bij borstkankerpatiënten.

Benigne indicaties (ZOLADEX en ZOLADEX Long Acting)
Verlies van minerale botdensiteit
Er is veel kans dat gebruik van LHRH-agonisten een afname van de minerale botdensiteit veroorzaakt met gemiddeld 1% per maand tijdens een behandelingsperiode van zes maand. Elke 10% daling van de minerale botdensiteit geeft een dubbel tot driedubbel fractuurrisico.
Bij de meeste vrouwen lijken de beschikbare gegevens te wijzen op herstel van het botverlies na stoppen van de behandeling.
Bij patiënten die met gosereline behandeld werden voor endometriose bleek de toevoeging van hormonale substitutietherapie het verlies van minerale botdensiteit en de vasomotorische symptomen te verminderen. Er is geen ervaring met hormonale substitutietherapie bij vrouwen die ZOLADEX Long Acting krijgen toegediend.

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar voor patiënten met vastgestelde osteoporose of met risicofactoren voor osteoporose (bijv. chronisch alcoholmisbruik, roken, langdurige behandeling met geneesmiddelen die de minerale botdensiteit verminderen, zoals anticonvulsiva of corticoïden, familiale voorgeschiedenis van osteoporose, voedingstekorten, bijv. anorexia nervosa). Omdat een lagere minerale botdensiteit voor deze patiënten schadelijker kan zijn, moet behandeling met gosereline op individuele basis worden overwogen en mag deze enkel na zorgvuldige overweging opgestart worden, indien de voordelen van behandeling belangrijker zijn dan de risico's. Er moet aandacht geschonken worden aan bijkomende maatregelen om het verlies aan minerale botdensiteit tegen te gaan.

Dervingbloeding
In het begin van de behandeling met gosereline kunnen sommige vrouwen een vaginale bloeding krijgen van wisselende duur en intensiteit. Indien een vaginale bloeding optreedt, is dat meestal tijdens de eerste maand na het starten van de behandeling. Dergelijke bloeding is waarschijnlijk te wijten aan oestrogeenderving. Naar alle verwachting stopt deze spontaan. Indien de bloeding aanhoudt, moet de reden daarvan opgespoord worden.

Na stopzetten van de behandeling met ZOLADEX Long Acting kan de terugkeer van de menses langer uitblijven bij sommige vrouwen (de gemiddelde duur van de secondaire amenorroe na stopzetten van ZOLADEX Long Acting, is 7-8 maanden). Indien een snelle terugkeer van de menses belangrijk is, is ZOLADEX aangeraden.

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van behandeling van goedaardige gynaecologische aandoeningen met gosereline voor perioden langer dan zes maand.

Gebruik van gosereline kan een verhoogde cervixresistentie veroorzaken. Bijgevolg is voorzichtigheid geboden bij cervixdilatatie.

Vruchtbare vrouwen moeten niet-hormonale contraceptiemethoden gebruiken tijdens behandeling met gosereline en tot herstel van de menstruatie

na stopzetten van de behandeling met gosereline.
Patiënten met gekende depressie en hypertensiepatiënten moeten zorgvuldig opgevolgd worden.

Er bestaat een verhoogd risico op depressie (die ernstig kan zijn) bij patiënten die met GnRH-agonisten, zoals gosereline, worden behandeld. Patiënten moeten hierover ingelicht worden en, als er symptomen optreden, adequaat behandeld worden.

Behandeling met gosereline kan positieve reacties op dopingtests veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werd geen enkele farmacologische interactie vastgesteld.

Vermits androgeendeprivatietherapie het QT-interval kan verlengen, dient het gelijktijdige gebruik van ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen of geneesmiddelen die Torsade de pointes kunnen induceren zoals klasse IA (bv. quinidine, disopyramide) of klasse III (bv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide) anti-aritmica, methadon, moxifloxacin, antipsychotica, etc. zorgvuldig te worden geëvalueerd (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
ZOLADEX en ZOLADEX Long Acting mogen niet toegediend worden tijdens de zwangerschap aangezien er een theoretisch risico bestaat op abortus of foetale afwijkingen indien LHRH-agonisten worden toegediend tijdens de zwangerschap. Een grondig onderzoek bij potentieel vruchtbare vrouwen is vereist om de mogelijkheid van een zwangerschap uit te sluiten.
Tijdens de behandeling dienen niet-hormonale contraceptieve methodes aangewend te worden tot de menses opnieuw optreden.

Borstvoeding
Het gebruik van ZOLADEX of ZOLADEX Long Acting tijdens de periode van borstvoeding wordt niet aangeraden.

Vruchtbaarheid
Bij de vrouw: LHRH-analogen zoals ZOLADEX en ZOLADEX Long Acting zijn bedoeld om LH en FSH te onderdrukken. Als gevolg hiervan, kunnen een effect op het libido (zie rubriek 4.8) en een omkeerbare onderdrukking van de ovulatie en de menstruatie optreden en bijgevolg een negatief, maar omkeerbaar effect op de vruchtbaarheid van de vrouw. Tijdens een behandeling met LHRH-analogen kunnen patiënten in een natuurlijke menopauze terechtkomen. In zeldzame gevallen, treedt bij sommige vrouwen de menstruatie niet opnieuw op na stopzetting van de behandeling. Studies bij ratten tonen aan dat effecten op de vruchtbaarheid van de vrouw omkeerbaar zijn.

Bij de man: LHRH-analogen zoals ZOLADEX en ZOLADEX Long Acting zijn bedoeld om LH en FSH te onderdrukken. Als gevolg hiervan, kunnen erectiestoornissen en een effect op het libido optreden (zie rubriek 4.8) en is er waarschijnlijk een effect op de spermatogenese. Hoewel er geen gegevens beschikbaar zijn bij mensen aangaande de vruchtbaarheid van de man, kan – op basis van de omkeerbaarheid van effecten op de vruchtbaarheid bij ratten en de omkeerbaarheid van histopathologische veranderingen in het voortplantingssysteem van de hond na 1 jaar behandeling met ZOLADEX - verwacht worden dat effecten op de vruchtbaarheid van de man omkeerbaar zijn.

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

ZOLADEX en ZOLADEX Long Acting hebben geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende frequentiegroepen zijn gebaseerd op alle bijwerkingen voorkomende uit klinische studies, studies na het op de markt brengen en spontane rapporteringen. De meest frequent waargenomen bijwerkingen omvatten: warmteopwellingen, zweten en reacties ter hoogte van de injectieplaats.
De volgende overeenkomst is gebruikt voor de frequentie-indeling: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 tot <1/10), soms (≥1/1.000 tot <1/100), zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000) en zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel: ZOLADEX en ZOLADEX Long Acting bijwerkingen volgens MedDRA Systeem/orgaanklasse

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Mannen	Vrouwen
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerde (inclusief cysten en poliepen)	Zeer zelden	Hypofysetumor	Hypofysetumor
	Niet bekend	N/A	Degeneratie van uterusfibromen bij vrouwen met uterusfibromen
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid aan het geneesmiddel	Overgevoeligheid aan het geneesmiddel
	Zelden	Anafylactische reactie	Anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Zeer zelden	Hypofyse-hemorragie	Hypofyse-hemorragie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde glucosetolerantie [a]	N/A
	Soms	N/A	Hypercalciëmie (alleen ZOLADEX)
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Verminderd libido [b]	Verminderd libido [b]
	Vaak	Stemmingswijzigingen, depressie	Stemmingswijzigingen, depressie
	Zeer zelden	Psychotische stoornissen	Psychotische stoornissen
Hartaandoeningen	Vaak	Hartinsufficiëntie [f] Hartinfarct [f]	N/A
	Niet bekend	QT-verlenging (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	QT-verlenging (zie rubrieken 4.4 en 4.5
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Paresthesie	Paresthesie
		Ruggenmergcompressie	N/A
		N/A	Hoofdpijn
		Insomnia	Insomnia
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Warmteopwellingen [b]	Warmteopwellingen [b]
	Vaak	Abnormale bloeddruk [c]	Abnormale bloeddruk [c]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Hyperhydrosis [b]	Hyperhydrosis [b], acne [i]
	Vaak	Rash [d]	Rash [d], alopecia [g]
	Niet bekend	Alopecia [h]	(zie vaak)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Botpijn [e]	N/A
		(zie soms)	Artralgie
	Soms	Artralgie	(zie vaak)
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Ureterobstructie	N/A
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer vaak	Erectiele dysfunctie	N/A
		N/A	Vulvovaginale droogte
		N/A	Vergroting van de borst

	Vaak	Gynaecomastie	N/A
	Soms	Pijnlijke borsten	N/A
	Zelden	N/A	Ovariumcyste
	Niet bekend	N/A	Dervingbloeding (zie rubriek 4.4)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	(zie vaak)	Reacties ter hoogte van de toedieningsplaats
	Vaak	Reacties ter hoogte van de toedieningsplaats	(zie zeer vaak)
		N/A	Toename van het tumorvolume (tumor flare), pijnlijke tumor
Onderzoeken	Vaak	Verminderde botdensiteit (zie rubriek 4.4), gewichtstoename	Verminderde botdensiteit (zie rubriek 4.4), gewichtstoename

a Er werd een verminderde glucosetolerantie waargenomen bij mannen die LHRH-agonisten kregen. Dit kan zich uiten als diabetes of verminderde glykemiecontrole bij patiënten met reeds bestaande diabetes mellitus.
b Dit zijn farmacologische effecten waarvoor de behandeling zelden moet gestopt worden. Hyperhydrosis en warmteopwellingen kunnen blijven voorkomen na het stoppen van ZOLADEX.
c Deze kunnen zich uiten als hypotensie of hypertensie en werden af en toe waargenomen bij patiënten die gosereline kregen. Deze wijzigingen zijn meestal tijdelijk en verdwijnen tijdens voortgezette behandeling of na stopzetting van de behandeling met gosereline. Zelden was medische tussenkomst vereist voor dergelijke wijzigingen, waaronder stopzetting van de behandeling met gosereline.
d Deze zijn doorgaans licht en nemen vaak af zonder stopzetting van de behandeling.
e Eerst kunnen prostaatkankerpatiënten tijdelijk meer botpijn hebben. Dit kan symptomatisch behandeld worden.
f Geobserveerd tijdens een farmaco-epidemiologische studie met LHRH-agonisten gebruikt bij de behandeling van prostaatkanker. Het risico blijkt toe te nemen wanneer gebruikt in combinatie met anti-androgenen.
g Verlies van hoofdhaar is gemeld bij vrouwen, inclusief jongere patiënten die behandeld worden voor goedaardige aandoeningen. Dit is meestal licht maar kan soms ernstig zijn.
h In het bijzonder verlies van lichaamshaar, een verwacht effect van verlaagde androgene niveaus.
i In de meeste gevallen, werd acne gemeld binnen een maand na het begin van ZOLADEX.

N/A:Niet van toepassing

Postmarketing ervaring
Er zijn een klein aantal meldingen van gevallen van gewijzigd aantal bloedcellen, leverdysfunctie, longembool en interstitiële pneumonie in verband met gosereline.

Zelden menopauseren vrouwen tijdens behandeling met LHRH-analogen en menstrueren ze niet opnieuw na het stoppen van de behandeling. Het is niet bekend of dit een effect is van de behandeling met gosereline of een weerspiegeling van hun gynaecologische toestand.

ZOLADEX
Daarnaast werden de volgende bijwerkingen gemeld bij vrouwen die behandeld werden voor goedaardige, gynaecologische indicaties:
acne, gewijzigde lichaamsbeharing, droge huid, gewichtstoename, gestegen serumcholesterol, ovariumoverstimuleringssyndroom (bij gelijktijdig gebruik van gonadotrofines), vaginitis, vaginale afscheiding, nervositas, slaapstoornissen, moeheid, perifeer oedeem, myalgie, kuitkrampen, nausea, braken, diarree, constipatie, buikklachten, stemwijzigingen.

Borstkankerpatiënten kunnen eerst een tijdelijke toename van de tekenen en symptomen hebben. Dit kan symptomatisch behandeld worden. Zelden ontstond bij het aanvatten van de behandeling hypercalciëmie bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker. Indien zich symptomen voordoen die op hypercalciëmie kunnen wijzen (bijv. dorst.), moet hypercalciëmie uitgesloten worden.

ZOLADEX Long Acting
Er is een klein aantal gevallen van hypercalciëmie gerapporteerd bij vrouwen die werden behandeld voor endometriose en/of fibromen. Indien zich symptomen voordoen die op hypercalciëmie kunnen wijzen (bijv. dorst.), moet hypercalciëmie uitgesloten worden.

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 nationale meldsysteem – zie onderstaande details.

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met overdosering bij de mens. In gevallen waar ZOLADEX of ZOLADEX Long Acting te vroeg opnieuw werden toegediend of waar een hogere dosis werd gegeven, werden geen klinisch relevante bijwerkingen vastgesteld.
Dierproeven leren ons dat er met hogere dosissen geen andere effecten zullen optreden dan de therapeutische m.b.t. de concentraties van geslachtshormonen en t.h.v. het voortplantingsstelsel.
In geval van een overdosering moet een aangepaste symptomatische behandeling ingesteld worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: LHRH-analogen, ATC-code: L02A E03.
Goserelineacetaat (D-Ser(But)6Azgly10LHRH) is een synthetisch decapeptide, analoog met het natuurlijk lutheïniserend hormoon releasing hormoon (LHRH).

Bij de man
Chronische toediening van ZOLADEX en ZOLADEX Long Acting resulteert in inhibitie van de LH (lutheïniserend hormoon)-secretie door de hypofyse wat een daling van de serumtestosteronconcentratie teweegbrengt.
Bij aanvang van de behandeling verhoogt kortstondig de serumtestosteronconcentratie, zoals met andere LHRH-agonisten.
De testosteronspiegels zijn ongeveer 3 weken na de eerste injectie gedaald tot waarden analoog met deze bekomen na chirurgische castratie. De testosteronspiegels blijven onderdrukt bij continue behandeling en dit met ZOLADEX-toediening om de 28 dagen of met ZOLADEX Long Acting-toediening om de 3 maand.
Indien, door uitzonderlijke omstandigheden, geen nieuwe ZOLADEX Long Acting wordt toegediend na 3 maand, tonen gegevens aan dat de testosteronspiegels, analoog met deze bekomen na chirurgische castratie, tot 16 weken onderdrukt blijven bij de meerderheid van de patiënten.
Deze inhibitie leidt tot regressie van de prostaattumor en symptomatische verbetering bij de meerderheid van de patiënten.

Bij de vrouw
Chronische toediening van ZOLADEX of ZOLADEX Long Acting resulteert in inhibitie van de LH (lutheïniserend hormoon)-secretie door de hypofyse wat een daling van de serumoestradiolconcentratie teweegbrengt.
Bij aanvang van de behandeling verhoogt kortstondig de serumoestradiolconcentratie, zoals met andere LHRH-agonisten.

a) ZOLADEX
De serumoestradiolconcentratie wordt 3 weken na de eerste injectie onderdrukt. Bij continue behandeling om de 28 dagen blijven deze concentraties onderdrukt tot waarden analoog met deze waargenomen bij postmenopauzale vrouwen.

b) ZOLADEX Long Acting
De serumoestradiolconcentratie wordt ongeveer 4 weken na de eerste injectie onderdrukt en blijft onderdrukt tot het einde van de behandelingsperiode. Bij patiënten met een reeds door een LHRH-analoog onderdrukte oestradiolconcentratie blijft deze onderdrukking behouden bij overschakeling op ZOLADEX Long Acting.
Deze onderdrukking gaat gepaard met een reductie van het endometrium (ZOLADEX) en met een gunstige respons bij hormoon-dependente borstkanker (oestrogeenreceptor-positieve en/of progesteronreceptor positieve tumoren) (ZOLADEX), endometriose (ZOLADEX en ZOLADEX Long Acting) en uterusfibromen (ZOLADEX en ZOLADEX Long Acting) en zal aanleiding geven tot amenorroe bij de meeste patiënten.
Tijdens de behandeling met LHRH-analogen kunnen patiënten in de natuurlijke menopauze overgaan. Slechts zelden herbeginnen de menses niet bij het stopzetten van de behandeling.
Bij aanvang van de behandeling kunnen bij sommige vrouwen vaginale bloedingen optreden van variabele duur en intensiteit. Deze bloedingen zijn waarschijnlijk oestrogeen dervingbloedingen en worden verondersteld spontaan te stoppen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Goserelineacetaat wordt continu vrijgesteld uit het implantaat en piekplasmaconcentraties worden bereikt na ongeveer 2 weken.
De biologische beschikbaarheid is bijna volledig. Wanneer ZOLADEX wordt toegediend om de 4 weken of ZOLADEX Long Acting om de 3 maand worden optimale concentraties aan gosereline behouden en treedt geen klinisch significante accumulatie op.
Gosereline is weinig gebonden aan serumeiwitten en heeft een eliminatiehalfwaardetijd van 2 tot 4 uur bij patiënten met een normale renale functie (in vergelijking met 13 minuten voor het natuurlijke LHRH).
Bij patiënten met nierinsufficiëntie is deze halfwaardetijd langer.
Dosisaanpassing is evenwel niet nodig, aangezien bij toediening van het implantaat van ZOLADEX (bij mannen en vrouwen) om de 4 weken of ZOLADEX Long Acting (bij mannen om de 3 maand en bij vrouwen om de 12 weken) geen accumulatie optreedt en aangezien er een niet-renale, waarschijnlijk hepatische, klaring bestaat.
Er worden geen significante wijzigingen in farmacokinetiek waargenomen bij patiënten met leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Na langdurige toediening van ZOLADEX aan mannelijke ratten werd een verhoogd optreden van benigne hypofysetumoren vastgesteld.
Aangezien dit voor deze species ook het geval was na chirurgische castratie, staat de klinische betekenis hiervan voor de mens niet vast.
Na langdurige toediening van hoge dosissen bij de muis werden histologische veranderingen waargenomen in sommige delen van het spijsverteringsstelsel zoals hyperplasie van de pancreascellen en benigne proliferatie ter hoogte van de pylorus van de maag. Dit treedt echter ook spontaan op bij deze species.
De klinische relevantie van deze bevindingen is niet gekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

ZOLADEX: Lactide/glycolide copolymeer tot 18,0 mg.
ZOLADEX Long Acting: Lactide/glycolide copolymeer tot 36,0 mg.

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.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke verpakking bevat een implantaat met aanhoudende vrijstelling in een voorgevulde spuit met een beschermingsmechanisme van het SafeSystem®-type.

De injectie zit in een verzegeld zakje dat een droogmiddel bevat.
Het implantaat is een wit tot crèmekleurig staafje.

Opmerking
Al de verpakkingsmaterialen, met uitzondering van de kartonnen doos, werden gesteriliseerd door middel van gammabestraling.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Volg voor het correct toedienen van ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting de instructies op de enveloppe en op het einde van deze SKP.

Toedienen volgens de instructies van de voorschrijvende arts.
Wees extra voorzichtig bij het toedienen van ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting aan patiënten met een lage BMI en/of patiënten die volledige anticoagulatietherapie krijgen (zie rubriek 4.4).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.
Enkel geschikt voor subcutane injectie.
Onmiddellijk gebruiken na openen van het zakje.
Enkel gebruiken indien de verpakking onbeschadigd is.

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

AstraZeneca nv/sa
Alfons Gossetlaan 40 bus 201
1702 Groot-Bijgaarden
België
Tel. +32 (0)2/370 48 11

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

ZOLADEX: BE138731
ZOLADEX Long Acting: BE179277

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: ZOLADEX: 07/09/1987.
ZOLADEX Long Acting: 23/10/1996.

B. Datum van laatste hernieuwing: 11/06/2007.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06-2026

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting wordt toegediend door subcutane injectie – Gelieve voor toediening alle instructies te lezen en ervoor te zorgen dat u deze volledig begrepen heeft

1. Leg de patiënt in een comfortabele positie, met het bovenlichaam iets omhoog.
Bereid de injectieplaats voor in overeenstemming met de plaatselijke richtlijnen en procedures.

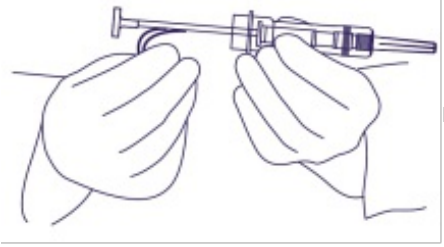
OPMERKING: Wees voorzichtig bij het inbrengen van ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting in de voorste buikwand omwille van de nabijheid van de inferieure epigastrische slagader en vertakkingen daarvan; zeer magere patiënten lopen een groter risico op vasculaire letsels.

2. Controleer de houdbaarheidsdatum**.** Controleer de enveloppe op beschadigingen. Leeg de inhoud van de geopende enveloppe op een schone ondergrond (**verwijder de spuit niet via de zuiger**). Controleer de spuit op beschadigingen en houd deze onder een lichte hoek tegen het licht. Controleer of ten minste een gedeelte van het ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting implantaat zichtbaar is **(Figuur 1)**.



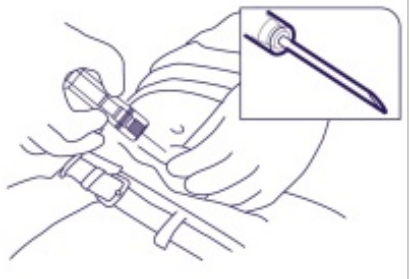
Figuur 1

3. Neem de plastieken veiligheidsklem vast, trek deze van de spuit weg en gooi ze weg **(Figuur 2)**.
Verwijder de naaldbeschermer. **In tegenstelling tot vloeibare injectiepreparaten is het niet nodig om luchtbellen te verwijderen, gezien pogingen hiertoe het ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting implantaat kunnen verplaatsen.**



Figuur 2

4. Houd de injectiespuit vast bij de beschermhuls. Gebruik hiervoor een aseptische techniek. Knijp de huid van de patiënt samen in een plooi en breng de naald in onder een lichte hoek (30 tot 45 graden) met de huid. Houd de opening van de naald naar boven gericht. **Breng de naald in in het subcutane weefsel** van de voorste buikwand onder de navellijn tot de beschermhuls de huid van de patiënt raakt. **(Figuur 3)**.



Figuur 3

OPMERKING: De ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting injectiespuit kan niet worden gebruikt voor aspiratie. Als de hypodermische naald een groot bloedvat raakt, zal er onmiddellijk bloed zichtbaar zijn in het venster van de spuit. Indien een bloedvat werd geraakt, verwijder de naald dan en stelp onmiddellijk elke verdere bloeding, terwijl u de patiënt opvolgt voor tekenen of symptomen van een abdominale bloeding. Nadat zeker is gesteld dat de patiënt hemodynamisch stabiel is, kan een ander ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting-implantaat op een andere plek worden geïnjecteerd met een nieuwe injectiespuit. Wees extra voorzichtig bij het toedienen van ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting aan patiënten met een lage BMI en/of patiënten

die volledige anticoagulatietherapie krijgen.

5. **Niet injecteren in spierweefsel of door het buikvlies.** Foutieve manier van vastnemen en toedieningshoek wordt getoond in **Figuur 4**.



Figuur 4

6. Druk de zuiger **volledig** in tot u niet verder kunt, om het ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting implantaat af te geven en de beschermhuls te activeren. U kunt een 'klik' horen en u zal voelen dat de beschermhuls automatisch vooruit schuift om de naald te bedekken. Indien de zuiger niet volledig is ingedrukt zal de beschermhuls **NIET** geactiveerd worden.

OPMERKING: De naald trekt zich niet terug.

7. Houd de spuit zoals aangegeven in **Figuur 5** en trek de naald terug zodat de beschermhuls verder over de naald kan schuiven. Gooi de spuit weg in een geschikte container voor scherpe voorwerpen.



Figuur 5

OPMERKING: In het onwaarschijnlijke geval dat het nodig zou zijn om chirurgisch een ZOLADEX/ZOLADEX Long Acting-implantaat te verwijderen, kan het staafje met ultrasound geluid worden gelokaliseerd.