

6. marts 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Zoladex, implantat, fyldt injektionssprøjte (Medartuum)**

**0. D.SP.NR.**

 6483

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Zoladex

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Goserelin 10,8 mg som goserelinacetat.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Implantat, fyldt injektionssprøjte. (Medartuum)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 *Implantat 3,6 mg:*

Behandling af prostatacancer ved følgende omstændigheder (se også pkt. 5.1):

* Til behandling af metastatisk prostatacancer, hvor Zoladex har vist sammenlignelig overlevelse med kirurgisk kastrering (se pkt. 5.1)
* Til behandling af lokalt fremskreden prostatacancer som alternativ til kirurgisk kastrering, hvor Zoladex har vist sammenlignelig overlevelse med et anti-androgent stof (se pkt. 5.1)
* Som adjuverende behandling til strålebehandling hos patienter med højrisiko lokaliseret prostatacancer eller lokalt fremskreden prostatacancer, hvor Zoladex har vist forbedret sygdomsfri overlevelse og forbedret samlet overlevelse (se pkt. 5.1)
* Til neoadjuverende behandling inden strålebehandling til patienter med højrisiko lokaliseret prostatacancer eller lokalt fremskreden prostatacancer, hvor Zoladex har vist forbedret sygdomsfri overlevelse (se pkt. 5.1)
* Som adjuverende behandling af radikal prostatektomi til patienter med lokalt fremskreden prostatacancer med høj risiko for sygdomsprogression, hvor Zoladex har vist forbedret sygdomsfri overlevelse (se pkt. 5.1)

Brystcancer hos præ- og peri-menopausale kvinder, der findes egnet til hormonel behandling.

Endometriose: Præoperativt til behandling af svær endometriose kontinuerlig i op til 6 måneder og til at reducere størrelsen af fibromer i op til 3 måneder.

Reduktion af endometrietykkelsen: Reduktion af endometrietykkelsen før fjernelse af endometriet. To Zoladex 3,6 mg implantater administreres med fire ugers mellemrum, hvor operation er planlagt mellem nul og to uger efter injektion af andet implantat.

 Fertilitetsbehandling, f.eks. *in vitro* fertilisering: Nedregulering af hypofysen som forberedelse til behandling med gonadotropin (eller ovulations induktion).

Anbefaling: Anvend kun under opsyn af urolog, onkolog eller gynækolog.

 *Implantat 10,8 mg:*

 Behandling af prostatacancer ved følgende omstændigheder (se også pkt. 5.1):

* Til behandling af metastatisk prostatacancer, hvor Zoladex har vist sammenlignelig overlevelse med kirurgisk kastrering (se pkt. 5.1)
* Til behandling af lokalt fremskreden prostatacancer som alternativ til kirurgisk kastrering, hvor Zoladex har vist sammenlignelig overlevelse med et anti-androgent stof (se pkt. 5.1)
* Som adjuverende behandling til strålebehandling hos patienter med højrisiko lokaliseret prostatacancer eller lokalt fremskreden prostatacancer, hvor Zoladex har vist forbedret sygdomsfri overlevelse og forbedret samlet overlevelse (se pkt. 5.1)
* Til neoadjuverende behandling inden strålebehandling til patienter med højrisiko lokaliseret prostatacancer eller lokalt fremskreden prostatacancer, hvor Zoladex har vist forbedret sygdomsfri overlevelse (se pkt. 5.1)
* Som adjuverende behandling af radikal prostatektomi til patienter med lokalt fremskreden prostatacancer med høj risiko for sygdomsprogression, hvor Zoladex har vist forbedret sygdomsfri overlevelse (se pkt. 5.1).

 Endometriose: Lindring af symptomer af endometriose såsom smerte. Den maksimale kontinuerlige behandlingsperiode er 6 måneder.

Anbefaling: Anvend kun under opsyn af urolog, onkolog eller gynækolog.

**4.2** **Dosering og indgivelsesmåde**

Styrelsen gør opmærksom på, at ikke alle godkendte doseringsmuligheder/ anvendelsesmuligheder kan følges med dette præparat, hvorfor indlægssedlen bør informere brugeren om dette.

 **Dosering**

 *Implantat 3,6 mg:*

 **Voksne**

 Et 3,6 mg Zoladex implantat injiceres subkutant i den anteriore abdominalvæg hver 28. dag.

 **Endometriose:**

Endometriose bør kun behandles i en periode på seks måneder, idet der på nuværende tidspunkt ikke findes data for behandling i længere tid. På grund af formodet nedsat knoglemineraltæthed bør der ikke gives gentagne behandlinger. Til patienter, der får goserelin som behandling af endometriose, har det vist sig, at tillægsbehandling med hormonsubstitution (et østrogen og et progestogen-middel dagligt) reducerer tabet af knoglemineraltætheden og vasomotoriske symptomer.

 **Reduktion af endometrietykkelsen:**Til brug ved reduktion af endometrietykkelsen: Fire eller otte ugers behandling. Nummer to depot kan være nødvendigt til patienter med en stor livmoder for at tillade fleksibel planlægning af operation.

**Uterine fibromer:**Til kvinder der er anæmiske som følge af uterine fibromer: Der kan administreres Zoladex 3,6 mg depot samt supplerende jern i op til tre måneder før operation.

 **Fertilitetsbehandling:**

Zoladex 3,6 mg administreres for at nedregulere hypofysen, defineret som serumestradiolniveau ligesom dem, der observeres i den tidlige follikulære fase (cirka 150 pmol/l). Dette vil normalt tage 7 til 21 dage. Når nedreguleringen er opnået, påbegyndes superovulation (kontrolleret ovariestimulering) med gonadotropin. Nedregulering, der er opnået med en depotagonist, er mere pålidelig, fordi der i nogle tilfælde kræves forøget gonadotropin. Ved det passende stadie af follikulær udvikling ophøres gonadotropin, og der administreres humant choriongonadotropin (hCG) for at inducere ovulation. Behandlingskontrol, ægudtagning og fertiliseringsteknik udføres i henhold til normal praksis af den individuelle læge.

*Nedsat nyre- og leverfunktion:* Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

 Ældre: Dosisjustering er ikke nødvendig til ældre patienter.

 ***Implantat 10,8 mg:***

 *Mænd:* Et 10,8 mg Zoladex implantat injiceres subkutant i den anteriore abdominalvæg hver 3. måned.

*Kvinder:* Et 10,8 mg Zoladex implantat injiceres subkutant i den anteriore abdominalvæg hver 12. uge.

 *Nedsat nyre- og leverfunktion:* Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

 **Børn**

Zoladex er ikke indiceret til børn.

**Indgivelsesmåde**

 Se vejledning om korrekt administration af goserelin på instruktionskort.

 Der skal udvises forsigtighed, når Zoladex injiceres i maveskindet på grund af, at det er tæt på den underliggende nedre epigastriske arterie og dens forgreninger. Vær ekstra forsigtig, når Zoladex gives til patienter med lavt BMI og/eller til patienter, som får fuld antikoagulations­behandling (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

Kendt alvorlig overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Zoladex 3,6 mg og 10,8 mg er ikke indiceret til børn, da hverken sikkerhed eller effekt kendes hos denne patientgruppe.

Der er rapporteret om skader på injektionsstedet med Zoladex, herunder hændelser med smerte, hæmatomer, blødning og vaskulær skade. Patienter, der påvirkes, skal monitoreres for tegn eller symptomer på abdominal blødning. I meget sjældne tilfælde har administrationsfejl resulteret i vaskulær skade og hæmoragisk shock, der kræver blodtransfusion og kirurgiske indgreb. Der bør udvises ekstra forsigtighed, når Zoladex administreres til patienter med lavt BMI og/eller patienter, som får fuld antikoagulationsbehandling (se pkt. 4.2).

Der forefindes ikke data for fjernelse eller opløsning af implantatet.

##### Mænd:

Brug af Zoladex 3,6 mg og 10,8 mg til mænd, som er i særlig risiko for at udvikle okklution af ureter eller rygmarvskompression, bør nøje overvejes, og patienterne bør monitoreres tæt under den første måneds behandling. Det bør overvejes at anvende et initialt anti-androgen (ex cyproteronacetat 300 mg daglig i tre dage før påbegyndelse og tre uger efter afslutning af Zoladex) i begyndelsen af LHRH-analog-behandling, idet der har været rapporter om, at dette forhindrer følgesygdomme til initial stigning i serumtestosteron. Hvis der opstår rygmarvskompression eller nedsat nyrefunktion på grund af okklution af ureter, skal der initieres specifik standardbehandling af disse komplikationer.

Brug af LHRH-agonister kan forårsage reduktion i knoglemineraltæthed. Hos mænd, tyder præliminære data på, at brug af bisphosphonat i kombination med en LHRH-agonist, kan reducere tab af knoglemineraltæthed.

Der kræves særlig forsigtighed hos patienter med ekstra høj risiko for osteporose (f.eks. kroniske alkoholikere, rygere, langtidsbehandling med antikonvulsivum eller kortikosteroider, familieanamnese med osteoporose).

Patienter med kendt depression og patienter med hypertension skal monitoreres tæt.

Der er en forøget risikofor incident depression (som kan være alvorlig) hos patienter i behandling med GnRH agonister som goserelin. Som følge heraf skal patienter informeres og hvis symptomer forekommer skal passende behandling foretages.

Der har været observeret reduktion i glucosetolerancen hos mænd, der får LHRH-agonister. Dette kan give sig til udtryk som diabetes eller tab af glykæmisk kontrol hos patienter, der i forvejen har diabetes mellitus. Derfor bør det overvejes at monitorere blodglucoseniveauet.

Myokardieinfarkt og hjertesvigt er observeret i et farmako-epidemiologisk studie af LHRH-agonister anvendt i behandling af prostatacancer. Denne risiko øges, når det anvendes i kombination med antiandrogener.

Androgen deprivationsbehandling kan forlænge QT‑intervallet.

Hos patienter med tidligere QT‑forlængelse eller risikofaktorer for QT‑forlængelse og hos patienter, der samtidig får lægemidler, der kan forlænge QT‑intervallet (se pkt. 4.5), bør lægen vurdere benefit‑risk forholdet, herunder risikoen for Torsades de pointes, inden behandling med Zoladex indledes.

**Kvinder:**

Implantat 3,6 mg og 10,8 mg:

Endometriose er den eneste indikation for Zoladex 10,8 mg hos kvinder.

Brystcancer indikation:

Reduceret knoglemineraltæthed

Brug af LHRH-agonister kan forårsage reduktion i knoglemineraltætheden. Efter to års behandling af tidlig brystcancer, var det gennemsnitlige tab af knoglemineraltæthed henholdsvis 6,2 % og 11,5 % for collum femoris og columna lumbalis. Tabet har vist sig at være delvist reversibelt ved opfølgning et år efter behandling med generhvervelse på henholdsvis 3,4 % og 6,4 % relativt i forhold til *baseline* for collum femoris og columna lumbalis, selvom generhvervelsen er baseret på meget begrænsede data.

Nuværende tilgængelige data tyder på, at størstedelen af kvinder, generhverver knoglemineraltætheden efter behandlingsophør.

Præliminære data tyder på, at brug af Zoladex i kombination med tamoxifen hos patienter med brystcancer, kan reducere tab af knoglemineraltætheden.

Godartede indikationer:

Tab af knoglemineraltæthed

Brug af LHRH-agonister forårsager sandsynligvis reduktion af knoglemineraltætheden med gennemsnitlig 1 % per måned i løbet af en seks måneders behandlingsperiode. For hver reduktion af knoglemineraltæthed på 10 % forøges risikoen for fraktur med to til tre gange.

Nuværende tilgængelige data tyder på, at størstedelen af kvinder, generhverver knoglemineraltætheden efter behandlingsophør.

Et tillæg af hormonsubstitutionsbehandling har vist sig at reducere tab af knoglemineraltæthed og vasomotor symptomer, hos patienter der får Zoladex for behandling af endometriose. Der er ingen erfaringer med hormonsubstitutionsbehandling hos kvinder, der får Zoladex 10,8 mg.

Der forefindes ikke specifikke data for patienter med fastslået osteoporose eller med risikofaktorer for osteoporose (f.eks. kronisk alkoholmisbrug, rygere, langtidsbehandling med lægemidler der reducerer knoglemineraltætheden, f.eks. antikonvulsivum eller kortikosteroider, familieanamnese med osteoporose, fejlernæring, f.eks. anoreksi). Da reduktion i knoglemineraltæthed sandsynligvis er mere skadeligt hos disse patienter, bør behandling med goserelin betragtes på et individuelt niveau og kun initeres, hvis fordelene ved behandlingen overstiger risicierne, efter en meget grundig vurdering. Det bør overvejes at iværksætte yderligere justeringer for at modvirke tab af knoglemineraltæthed.

Frafald på grund af blødning

Under behandling med Zoladex oplever nogle kvinder vaginal blødning af varierende varighed og intensitet. Hvis der opstår vaginal blødning sker det oftest i den første måned af behandlingen. Sådanne blødninger er sandsynligvis tegn på østrogen frafaldsblødning og forventes at stoppe spontant. Hvis blødningen fortsætter skal årsagen undersøges.

Tiden der går før menstruationen vender tilbage, efter behandlingsophør med Zoladex 10,8 mg, kan være forlænget hos nogle patienter (den gennemsnitlige tid for sekundært amenorré efter ophør med goserelin 10,8 mg implantat er 7-8 måneder). Hvis det er vigtigt, at menstruationen vender hurtigt tilbage, anbefales Zoladex 3,6 mg.

Der er ingen kliniske data for effekten af behandling af godartede gynækologiske lidelser med Zoladex i perioder på mere end seks måneder.

Brug af Zoladex kan forårsage forøget cervikal resistens, og der bør udvises forsigtighed når livmoderhalsen dilateres.

Zoladex 3,6 mg implantat bør kun administreres som en del af et behandlingsforløb for fertilitetsbehandling under kontrol af en specialist, der har erfaring inden for området.

Som med andre LHRH-agonister har der været rapporteret ovariehyperstimulations­syndrom (OHSS) i forbindelse med brug af Zoladex 3,6 mg implantat i kombination med gonadotropin. Stimuleringscyklus bør monitoreres grundigt for at identificere patienter, der har risiko for at udvikle OHSS. Hvis der er risiko for OHSS, bør humant choriongonadotropin (hCG) tilbageholdes, hvis muligt.

Det anbefales, at Zoladex 3,6 mg implantat anvendes med forsigtighed til fertilitetsbehandling hos patienter med polycystisk ovariesyndrom da follikel rekrutteringen måske forøges.

Fertile kvinder bør anvende ikke-hormonel antikonceptiva under behandling med Zoladex og efterfølgende, indtil menstruationen vender tilbage efter behandlingsophør med Zoladex.

Patienter med kendt depression og patienter med hypertension skal monitoreres tæt.

Der er en forøget risikofor incident depression (som kan være alvorlig) hos patienter i behandling med GnRH agonister som goserelin. Som følge heraf skal patienter informeres og hvis symptomer forekommer skal passende behandling foretages.

Behandling med Zoladex kan give et positivt udfald af en anti-doping test.

Androgen deprivationsbehandling kan forlænge QT‑intervallet

Hos patienter med tidligere QT‑forlængelse eller risikofaktorer for QT‑forlængelse og hos patienter, der samtidig får lægemidler, der kan forlænge QT‑intervallet (se pkt. 4.5), bør lægen vurdere benefit/risk forholdet, herunder risikoen for Torsades de pointes, inden behandling med Zoladex indledes.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Da androgen deprivationsbehandling kan forlænge QT‑intervallet bør samtidig anvendelse af Zoladex og lægemidler, der vides at forlænge QT‑intervallet, eller lægemidler, der kan fremkalde Torsades de pointes, såsom antiarytmika af klasse IA (f.eks. quinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika osv. overvejes nøje (se pkt. 4.4).

* 1. **Graviditet og amning**

 *Graviditet:*

Zoladex 3,6 mg og 10,8 mg må ikke anvendes under graviditeten, da samtidig brug af LHRH-agonister er associeret med en teoretisk risiko for abort eller føtale abnormaliteter (se pkt. 4.3). Potentielt fertile kvinder skal undersøges nøje før behandling, så graviditet kan udelukkes. Under behandling med Zoladex, og ind til menstruationen vender tilbage, bør der benyttes ikke-hormonel prævention (se også advarsel angående tiden for tilbagevenden af menstruation under pkt. 4.4).

 *Goserelin 3,6 mg:*

Graviditet skal udelukkes før Zoladex 3,6 mg anvendes til fertilitetsbehandling. Når Zoladex anvendes i denne sammenhæng, er der ikke noget klinisk bevis der tyder på en kausal sammenhæng mellem Zola­dex og en efterfølgende unormal udvikling af ægget, graviditeten eller barnet.

*Amning:*Der må ikke anvendes Zoladex 3,6 mg og 10,8 mg i ammeperioden (se pkt. 4.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ingen tegn på, at Zoladex påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

 De fleste bivirkninger skyldes farmakologiske reaktioner på det reducerede niveau af kønshormoner.

 De mest almindelige bivirkninger er:

 Hos kvinder: Rødmen, som forekommer hos mere end 90 %.

 Hos mænd: Rødmen, impotens, ømhed i og forstørrelse af brysterne.

De følgende hyppigheder er baseret på alle bivirkninger fra kliniske forsøg, post-marketing studier og spontane rapporter. De mest almindeligt observerede bivirkninger var hedeture, svedeture og reaktioner på injektionsstedet.

I tabellen nedenfor er alle bivirkninger anført efter organ klasse og hyppighed: meget almindelige (≥1/10); almindelige (≥ 1/100 til <1/10); ikke almindelige (≥ 1/1.000 til <1/100); sjældne (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjældne (< 1/10.000) og ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | Hyppighed | Mænd | Kvinder |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** | Meget sjælden  | Hypofysetumor | Hypofysetumor |
| Ikke kendt | IR | Degeneration af uterine fibromer hos kvinder med uterine fibromer. |
| **Immunsystemet** | Ikke almindelig  | Overfølsomheds-reaktioner | Overfølsomheds-reaktioner |
| Sjælden | Anafylaktiske reaktioner | Anafylaktiske reaktioner |
| **Det endokrine system** | Meget sjælden | Hypofysenekrose | Hypofysenekrose |
| **Metabolisme og ernæring** | Almindelig | Reduceret glucosetolerancea | IR |
| Ikke almindelig  | IR | Zoladex 3,6 mg: Hyperkalcæmi. |
| **Psykiske forstyrrelser** | Meget almindelig  | Nedsat libidob | Nedsat libidob |
| Almindelig  | Humør ændringer, depression | Humør ændringer, depression |
| Meget sjælden  | Psykotiske lidelser | Psykotiske lidelser |
| **Nervesystemet** | Almindelig | Paræstesi | Paræstesi |
| Rygmarvskompres-sion | IR |
| IR | Hovedpine |
| **Hjerte** | Almindelig | Hjertesvigtf, blodprop i hjertetf | IR |
|  | Ikke kendt | QT‑forlængelse (se pkt. 4.4 og 4.5) | QT‑forlængelse (se pkt. 4.4 og 4.5) |
| **Vaskulære sygdomme** | Meget almindelig  | Hedetureb  | Hedetureb |
| Almindelig | Unormalt blodtrykc | Unormalt blodtrykc |
| **Hud og subkutane væv** | Meget almindelig | Øget svedsekretionb | Øget svedsekretionb, acnei |
| Almindelig | Hududslætd | Hududslætd, alopeciag |
| Ikke kendt | Alopeciah | (se almindelig) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Almindelig  | Knoglesmerter e | IR |
| (se ikke almindelig) | Arthralgi |
| Ikke almindelig | Arthralgi  | (se almindelig) |
| **Nyrer og urinveje** | Ikke almindelig  | Ureterstenose | IR |
| **Det reproduktive system og mammae** | Meget almindelig | Erektil dysfunktion | IR  |
| IR | Tørhed i skeden |
| IR | Øget bryststørrelse |
| Almindelig | Gynækomasti | IR |
| Ikke almindelig | Brystømhed | IR |
| Sjælden | IR | Ovariecyster,3,6 mg: Ovariehyper-stimulationssyndrom |
| Ikke kendt | IR | Frafald pga. blødning (se pkt. 4.4) |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet** | Meget almindelig | (se almindelig)  | Lokalreaktioner på injektionsstedet (eks. rødme, smerte, ophævning, blå mærker) (se pkt. 4.4) |
| Almindelig | Lokalreaktioner på injektionsstedet (eks. rødme, smerte, ophævning, blå mærker) (se pkt. 4.4) | (se meget almindelig) |
| IR | 10.8 mg: Tumorsmerte |
| **Undersøgelser** | Almindelig  | Tab af knoglemineraltæthed (se pkt. 4.4), vægtforøgelse | Tab af knoglemineraltæthed (se pkt. 4.4), vægtforøgelse |

IR Ikke relevant

a Der er observeret reduktion af glucosetolerance hos mænd, der får LHRH-agonister. Manifesterer sig som diabetes eller tab af glucosetolerance hos patienter med allerede forekommende diabetes.

b Disse er farmakologiske effekter, som sjældent kræver behandlingsophør. Hyperhidrosis (øget svedsekretion) og hedeture kan fortsætte efter ophør af Zoladex-behandling

c Kan give sig til udtryk ved hypotension eller hypertension. Har til tider været observeret hos patienter, der får Zoladex. Ændringerne er oftest forbigående, forsvinder enten under behandlingen eller efter ophør af Zoladex-behandling. Forandringerne har sjældent været behandlingskrævende og forårsaget behandlingsophør med Zoladex.

d Er oftest mild, ofte i tilbagegang uden, at behandlingen ophører.

e Initialt kan prostatacancerpatienter opleve et midlertidigt tiltag i knoglesmerter, som kan håndteres symptomatisk.

f Observeret i et farmako-epidemiologisk studie af LHRH-agonister anvendt i behandling af prostatacancer. Denne risiko øges, når det anvendes i kombination med antiandrogener.

g Tab af hår er blevet rapporteret hos kvinder, herunder yngre patienter behandlet for benigne tilstande. Dette er normalt mildt, men kan til tider blive alvorligt.

h Tab af kropsbehåring, er forventet effekt pga. lavt niveau af androgen.

i I de fleste tilfælde bliver ACNE rapporteret indenfor en måned efter start med Zoladex.

 **Post-marketing erfaring**

I forbindelse med Zoladex har der været rapporteret et mindre antal af ændringer i antal blodlegemer, hepatisk dysfunktion, pulmonal embolisme og interstitial pneumoni.

 Sjældent, oplever nogle kvinder, at menopausen begynder under behandling med LHRH-analoger, og at de derfor ikke får menstruation efter behandlingsophør. Det er uvist om dette er en effekt af Zoladex-behandling eller af deres gynækologiske tilstand.

Implantat 3,6 mg: Yderligere er følgende bivirkninger rapporteret hos kvinder, der behandles for godartede gynækologiske indikationer:

Acne, forandret kropsbehåring, tør hud, vægtforøgelse, forøget blodkolesterol, ovarie hyperstimulation syndrom (i tilfælde af samtidig behandling med gonadotropiner), vaginitis, vaginal udflåd, nervøsitet, søvnforstyrrelser, træthed, perifere ødemer, myalgi, kramper i læggene, kvalme, opkastning, diaré, forstoppelse, maveproblemer, forandret stemme.

Initialt kan brystcancerpatienter opleve midlertidig forværring af symptomer, som kan håndteres symptomatisk.

Menopausale kvinder med metastaser har sjældent udviklet hyperkalciæmi i begyndelsen af behandlingen.

Implantat 10,8 mg: Der er rapporteret et mindre antal tilfælde af hyperkalciæmi hos kvinder der behandles for endometriose og/eller fibromer. I tilfælde af symptomer på hyperkalciæmi bør hyperkalciæmi udelukkes.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer:

Der er begrænset erfaring med overdosering hos mennesker. I til fælde hvor Zoladex har været givet før det planlagte administrationstidspunkt, eller hvor der har været givet større doser Zoladex end planlagt, er der ikke observeret nogen klinisk signifikante uønskede virkninger. Forsøg med dyr tyder på, at der ikke er anden effekt end den ønskede terapeutiske på kønshormonkoncentrationerne og på forplantningsorganerne ved højere doser af Zoladex. I tilfælde af overdosering håndteres disse symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

 A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: L 02 AE 03 – Gonadotropin-releasing hormon analoger

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Goserelin er en syntetisk analog til det naturligt forekommende LHRH. Ved kronisk admini­stration af præparatet hæmmes hypofysens sekretion af luteiniserende hormon (LH). Dette medfører et fald i serumkoncentrationen af estradiol hos kvinder og af testosteron hos mænd. Initialt bevirker præparaterne (som andre LHRH-agonister) en midlertidig stigning i serum­koncentrationen.

 21 dage efter injektionen er serum-testosteron hos mænd faldet til under kastrations­niveau. Suppressionen opretholdes ved injektion af enten 3,6 mg hver 4. uge eller 10,8 mg hver 3. måned. Hvis den gentagne dosering undtagelsesvis ikke sker efter 3 måneder, indikerer data, at kastrationsniveauet af testosteron er bibeholdt i op til 16 uger hos størstedelen af patienterne.

Til behandling af patienter med metastatisk prostatacancer, har Zoladex i sammenlignende kliniske studier påvist samme overlevelsesresultat som opnås med kirurgisk kastrering.

I en kombineret analyse af 2 randomiserede kontrollerede forsøg, hvor bicalutamid 150 mg som monoterapi blev sammenlignet med kastrering (overvejende i form af Zoladex), fandtes ingen signifikant forskel i samlet overlevelse mellem bicalutamidbehandlede patienter og kastrerede patienter (hazard ratio = 1,05 [CI 0,81 til 1,36]) med lokalt fremskreden prostatacancer. Statistisk kunne der imidlertid ikke konkluderes nogen ækvivalens mellem de to behandlingsformer.

I sammenlignende forsøg har Zoladex vist sig at forbedre sygdomsfri overlevelse og samlet overlevelse, når det blev anvendt som adjuverende behandling til strålebehandling hos patienter med højrisiko lokaliseret prostatacancer (T1-T2 og PSA på mindst 10 ng/ml eller en Gleason-score på mindst 7) eller lokalt fremskreden (T3-T4) prostatacancer. Den optimale varighed af adjuverende behandling er ikke fastslået; et sammenlignende forsøg har vist, at 3 års adjuverende Zoladex-behandling giver en betydelig forbedring af overlevelse sammenlignet med strålebehandling alene. Neoadjuverende Zoladex-behandling inden strålebehandling har vist sig at forbedre sygdomsfri overlevelse hos patienter med højrisiko lokaliseret prostatacancer eller lokalt fremskreden prostatacancer.

 Hos patienter, der har vist sig at have ekstraprostatisk tumorspredning, kan adjuverende behandling med Zoladex forbedre den sygdomsfri overlevelsesperiode efter prostatektomi, men der er ingen signifikant forbedring i overlevelse, medmindre patienterne har vist tegn på nodal påvirkning på operationstidspunktet. Patienter med patologisk lokalt fremskreden sygdom bør have yderligere risikofaktorer såsom PSA på mindst 10 ng/ml eller en Gleason-score på mindst 7, inden adjuverende Zoladex-behandling bør overvejes. Der er intet bevis for, at der opnås et forbedret klinisk resultat ved anvendelse af neoadjuverende Zoladex-behandling inden radikal prostatektomi.

 *Zoladex 3,6 mg:* 21 dage efter injektionen er serum-estradiol hos kvinder supprimeret til et niveau svarende til det, der findes hos postmenopausale kvinder. Suppressionen opretholdes ved injektion af 3,6 mg hver 4. uge. Denne suppression fører til tyndere endometrium, suppresion af follikeludviklingen i ovarierne samt til respons ved hormonrelateret brystcancer (tumorer som er ER-positive og/eller PgR-positive), endometriosis og uterine fibromer. Dette vil føre til amenoré hos størstedelen af de be­hand­lede.

 *Zoladex 10,8 mg:* Omkring 4 uger efter injektion er serum-estradiol hos kvinder sup­pri­me­ret og forbliver supprimeret til behandlingsperiodens afslutning. Hos patienter hvor estra­diol allerede er supprimeret med en LHRH-analog, vedvares denne supprimering ved skift til behandling med Zoladex 10,8 mg. Suppression af estradiol medfører respons ved en­domertiose. Dette vil føre til amenoré hos størstedelen af de behandlede.

 Vaginal blødning kan forekomme hos kvinder i begyndelsen af behandlingen med Zoladex 3,6 mg og 10,8 mg. Varigheden og intensiteten er variabel, men blødningen ophører sædvan­ligvis spontant.

 Sjældent indtræder kvinder i menopausen i forbindelse med behandlingen med LHRH-ana­log­er og får ikke menstruation ved behandlingens ophør.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Goserelin har lav proteinbinding og en halveringstid på 2-4 timer hos patienter med normal nyrefunktion.

 *Implantat 3,6 mg:*

 Administration af 3,6 mg hver 4. uge sikrer effektiv suppression af serumkoncentrationer af testosteron hos mænd og estradiol hos kvinder.

 *Implantat 10,8 mg:*

 Administration af 10,8 mg hver 12. uge sikrer effektiv suppression af serumkoncentrationer af testosteron.

 Halveringstiden er længere hos patienter med nedsat nyrefunktion, men der sker ingen ak­kumulation, hvorfor dosisreduktion ikke er nødvendig. Der er ingen klinisk betydende æn­dring af farmakokinetikken hos patienter med påvirket leverfunktion.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 Efter gentagen indgift af præparatet over længere perioder er en forøget forekomst af benigne hypofysetumorer observeret hos hanrotter. Dette fund er i overens­stemmelse med observa­tion­er hos hanrotter, som er blevet kastreret kirurgisk, og relevansen af dette hos mennesker er ikke fastlagt.

 Efter gentagen indgift til mus af flere gange den humane dosis udvikles histologiske foran­dringer i visse dele af fordøjelsessystemet. Dette manifesterer sig ved hyperplasi i bugspyt­kirtlens ø-celler og en benign proliferativ tilstand i ventriklens pylorus-region samt som spon­tane læsioner. Den kliniske relevans af disse fund er ukendt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Laktid/glycolid copolymer.

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares over 25°C.

 Opbevares i den originale foliepakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Éngangssprøjte monteret med et beskyttelseshylster i foliepakning forsynet med tørrekapsel.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Anvendes straks efter åbning af foliepakningen.

 Anvendes kun, hvis foliepakningen er intakt.

 Anvendes i henhold til brugsanvisningen på pakningen.

Der skal udvises forsigtighed, når Zoladex administreres til patienter med lavt BMI og/eller til patienter, som får fuld antikoagulationsbehandling (se pkt. 4.4).

Zoladex-sprøjten kan ikke anvendes til aspiration. Hvis den hypodermiske kanyle perforerer et stort kar, vil der straks kunne ses blod i kanylekammeret. Perforeres et kar, skal kanylen trækkes ud og resulterende blødning straks kontrolleres, mens patienten monitoreres for tegn eller symptomer på abdominal blødning. Når det er sikret, at patienten er hæmodynamisk stabil, kan et nyt Zoladex-implantat injiceres et andet sted med en ny kanyle.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medartuum AB

Ostra Hamngatan 26

411 09, Goteborg
Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENUMMER (NUMRE)**

 68654

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 6. marts 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 6. marts 2024