

## Indikationer

Avancerad prostatacancer. Symtomlindring vid endometrios. Avancerad bröstcancer hos pre- och perimenopausala kvinnor. I kombination med tamoxifen vid adjuvant behandling av pre- och perimenopausala kvinnor med receptorpositiv bröstcancer när cytostatika inte anses lämplig. Preoperativ minskning av blödning och smärta hos patienter med uterusmyom. Förbehandling inför endometriresektion.

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne.

## Dosering

1 implantat 3,6 mg injiceras subkutant i bukväggen var 28:e dag.

Som förbehandling vid endometriresektion ges 2 implantat 3,6 mg med 28 dagars mellanrum. Ingreppet utförs sedan inom 2 veckor efter tillförseln av det andra implantatet.

Hos kvinnor avslutas endometriosbehandling efter 6 månader. Den preoperativa behandlingen av kvinnor med uterusmyom bör inskränkas till 3 månader.

Adjuvant behandling av bröstcancer: rekommenderad behandlingstid 3 år.

För korrekt administrering av Zoladex, följ instruktionerna i förpackningen.

## Varningar och försiktighet

Patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Försiktighet vid dilatation av cervix eftersom Zoladex kan orsaka ett ökat motstånd.

I enstaka fall har en kortvarig symtomförsämring rapporterats initialt vid behandling av prostatacancer. Manliga patienter med risk att utveckla urinvägsobstruktion eller medullakompression ska observeras noggrant under första månaden av behandlingen.

Säkerhet och effekt av Zoladex har ej visats för barn.

Användning av GnRH agonister kan medföra reduktion av bentätheten. Tillgängliga data tyder på att denna förändring är reversibel och en återhämtning av förlorad benmassa sker för flertalet kvinnor vid utsättande av Zoladex.

Preliminära data tyder på att användning av Zoladex i kombination med tamoxifen för patienter med bröstcancer kan reducera benmineralförlusten.

För män tyder preliminära data på att användning av bisfosfonater i kombination med GnRH-agonister kan reducera benmineralförlusten.

En reduktion av glukostoleransen har observerats hos män som använder GnRH-agonister. Detta kan manifesteras som diabetes eller förlust av glykemisk kontroll hos de patienter som har diabetes mellitus. Därför bör monitorering av blodglukos övervägas.

## Graviditet

Kategori D.

Det finns en teoretisk risk för abort eller fosterpåverkan, varför Zoladex inte ska användas under graviditet.

Före förskrivning av Zoladex till kvinnor ska graviditet uteslutas. Ett icke hormonellt skyddsmedel ska användas under behandlingen och ända tills menstruationen återkommer.

## Amning

Grupp IVa.

Uppgift saknas om goserelin passerar över i modersmjölk. Användning av Zoladex under amning rekommenderas inte.

## Biverkningar

De vanligaste biverkningarna hos män är blodvallningar, impotens samt ömhet och svullnad i bröstet. Hos kvinnor är den vanligaste biverkan blodvallningar som uppträder hos mer än 90% av patienterna. De flesta biverkningarna är en följd av de sänkta nivåerna av könssteroider.

---

Vanliga (1/10 - 1/100) *CNS:* Huvudvärk (kvinnor), förändrat stämningsläge inkluderande depression (kvinnor).  
*Endokrina:* Minskad libido (kvinnor), förändrad bröststorlek (kvinnor), impotens (män), ömhet och svullnad i bröstet (män).  
*Hud:* Blodvallningar, svettningar (kvinnor), lindriga hudutslag.  
*Muskuloskel.:* Skelettsmärta.  
*Urogenital.:* Vaginal torrhet (kvinnor).

---

Mindre vanliga (1/100 - 1/1000) *Allmänna:* Svettningar (män).  
*CNS:* Parestesier.

---

Sällsynta (1/1000 - 1/10000) *Allmänna:* Överkänslighetsreaktioner liknande anafylaxi.  
*Cirk.:* Hypotoni, hypertoni.  
*Endokrina:* Degenerering av myom (kvinnor).  
*Muskuloskel.:* Artralgi.

---

I enstaka fall har urinvägsobstruktion eller medullakompression noterats.

Hypotoni och hypertoni har rapporterats vid behandling med Zoladex.

Blodtrycksförändringarna är vanligen övergående och försvinner vid fortsatt behandling eller vid utsättning av Zoladex. I sällsynta fall har dessa förändringar krävt medicinska åtgärder, inklusive avbrytandet av behandling med Zoladex.

Som för andra läkemedel i denna klass, har i mycket sällsynta fall hypofysnekros rapporterats vid initial administrering. Dessa fall har huvudsakligen uppträtt hos patienter med hypofysadenom.

En följd av den sänkta östrogenproduktionen hos kvinnor är reduktion av bentätheten. Benmassan minskar framför allt i det trabekulära benet (kotor).

Efter två års behandling av tidig bröstcancer ses en reduktion av bentätheten med 6,2% i femur och 11,5% i ländryggens kotor. Denna förändring har visat sig vara delvis reversibel med en förbättrad bentäthet (3,4% respektive 6,4%) ett år efter avslutad behandling.

Användning av GnRH-agonister kan medföra reduktion av bentätheten (se avsnitt Varningar och försiktighet) och därmed kan risken för frakturer öka.

Initialt erhålles en övergående ökning av serumtestosteron eller serumöstradiol. En del patienter som behandlas för prostatacancer kan då få en tillfällig ökning av smärtorna från skelettet.


Samtidig behandling av manliga patienter med antiandrogen har rapporterats vara av värde. Övergående ökning av mängden sura fosfataser förekommer ibland på ett tidigt stadium hos män men har vanligen återgått till normala eller nästan normala värden under 4:e veckan. Ovarialcystor har rapporterats i sällsynta fall. När Zoladex 3,6 mg används i kombination med gonadotropiner har ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) förekommit i sällsynta fall. I sällsynta fall har bröstcancerpatienter med skelettmetastaser utvecklat hyperkalcemi i början av behandlingen.

En reduktion av glukostoleransen har observerats hos män som använder GnRH-agonister. Detta kan manifesteras som diabetes eller förlust av glykemisk kontroll hos de patienter som har diabetes mellitus.

## Överdoser

Med tanke på administreringsätt och läkemedelsform är inte överdosering förväntad. Eventuell överdosering behandlas symtomatiskt.

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering hos människa. I de fall där Zoladex oavsiktligt har givits för tidigt i förhållande till nästa dos eller i för hög dos, har inga kliniskt relevanta biverkningar observerats.

Se överdoseringskapitlet, , på Fass.se.

## Farmakodynamik

Goserelin är en syntetisk analog av naturligt GnRH (gonadotropin-frisättande hormon). Initialt ger goserelin en övergående förhöjning av gonadotropinerna (LH och FSH), vilket leder till förhöjda nivåer av testosteron hos män och östradiol hos kvinnor. Efter cirka 3 veckors behandling minskar produktionen av LH och FSH genom undertryckande av hypofysens gonadotropinproduktion. Detta får till följd att serumtestosteron minskar hos män och serumöstradiol hos kvinnor.

Hos män minskar nivån av testosteron i serum efter cirka 21 dagars behandling till kastrationsvärden. Dessa nivåer kvarstår vid kontinuerlig behandling var 28:e dag. Detta leder till regress av prostatatumörer och en symtomatisk förbättring hos de flesta patienter.

Hos kvinnor minskar nivån av östradiol i serum efter cirka 21 dagars behandling till postmenopausala värden. Dessa nivåer kvarstår vid kontinuerlig behandling var 28:e dag. Detta leder till en förtunning av endometriet samt kliniskt svar på hormonberoende bröstcancer (tumörer som är ER-positiva och/eller PgR-positiva), endometriosis och uterusmyom. Behandlingen ger dessutom amenorré hos de flesta patienter efter första behandlingsmånaden.

Initialt vid behandling med Zoladex kan vissa kvinnor få vaginala blödningar av varierande längd och intensitet. Detta orsakas av minskade östrogennivåer och upphör i de flesta fall spontant. I sällsynta fall kan kvinnor gå in i menopaus under behandling med GnRH agonister och därför inte återfå menstruation då behandlingen avbryts.

Hos män ökar serumtestosteronnivåerna under de första fyra dagarna. Kastrationsnivå uppnås inom 2-4 veckor för att kvarstå så länge behandlingen fortsätter.

I en öppen randomiserad studie med 1 122 patienter (ACO5), jämfördes en kombinerad cytostatikabehandling (CMF) med Zoladex 3,6 mg (3 år) samt tamoxifen (5 år). Patienterna var pre- och perimenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv, operabel bröstcancer, oberoende av körtelstatus. Baserat på 185 händelser var den sjukdomsfria överlevnaden statistiskt signifikant bättre hos patienter som fick Zoladex 3,6 mg samt tamoxifen jämfört med de patienter som fick den kombinerade cytostatikabehandlingen (primär population: HR 0.69, 95%CI 0.51, 0.93, p = 0.013).

Resultat från kliniska prövningar tyder på att kombinationen med Zoladex och tamoxifen är effektivare än Zoladex i monoterapi, medan jämförelser med tamoxifen i monoterapi ännu saknas.

## **Farmakokinetik**

Depotberedningen avger gradvis aktiv substans under hela doseringsintervallet. Maximal serumkoncentration (2-2,5 ng/ml) uppnås efter ca 2 veckor. Goserelin är proteinbundet till 25% och halveringstiden i eliminationsfasen är 2-4 timmar hos personer med normal njurfunktion. Halveringstiden är förlängd hos patienter med nedsatt njurfunktion.

## **Prekliniska uppgifter**

Vid långtidsstudier med goserelin har en ökad incidens av benigna hypofystrumörer observerats hos hanråttor. Vid långtidsstudier med höga doser av goserelin har histologiska förändringar observerats i vissa regioner av digestionskanalen hos möss. Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd.

## **Innehåll**

*1 implantat innehåller:* Goserelin (som acetat) 3,6 mg, laktid-glykolidcopolymer 14,4 mg.

## **Hantering, hållbarhet och förvaring**

Används endast om aluminiumpåsen är oskadad.

Används omedelbart efter att påsen öppnats.

Förvaras vid högst 25°C.

## **Egenskaper hos läkemedelsformen**

Zoladex implantat 3,6 mg är en steril, vit till krämfärgad cylindrisk fast depotberedning (12 x 1 mm), i vilken goserelinacetat är fördelat i en av kroppen nedbrytbar bärarsubstans.

Depotberedningen är förpackad i en steril engångsspruta med skyddshylsa, i en försluten aluminiumpåse innehållande torkmedel.