

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZOLADEX 10,8 mg impianto a rilascio prolungato per uso sottocutaneo.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

La siringa preriempita contiene:

Principio attivo: goserelin acetato 10,8 mg calcolato come base peptidica al 100%.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Impianto a rilascio prolungato per uso sottocutaneo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento del carcinoma della prostata e dei suoi secondarismi, in cui sia indicata la soppressione della produzione di testosterone.
- Endometriosi genitale ed extragenitale (stadi I-IV)
- Fibromi uterini

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uomini

Una iniezione sottocutanea di Zoladex 10,8 mg, a livello della parete addominale anteriore ogni 3 mesi (vedere paragrafo 5.1).

Donne

Una iniezione sottocutanea di Zoladex 10,8 mg, a livello della parete addominale anteriore ogni 12 settimane.

Pazienti con danno renale

Non è necessario alcun adeguamento della posologia in pazienti con danno renale.

Pazienti con insufficienza epatica

Non è necessario alcun adeguamento della posologia in pazienti con insufficienza epatica.

Pazienti anziani

Non è necessario alcun adeguamento della posologia nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

Zoladex non è indicato per l'uso nei bambini.

Modo di somministrazione

Si deve prestare cautela durante la somministrazione di ZOLADEX nella parete addominale anteriore a causa della vicinanza della sottostante arteria epigastrica inferiore e delle sue diramazioni.

Prestare particolare attenzione quando si somministra ZOLADEX a pazienti con BMI basso e/o che sono in trattamento con medicinali anticoagulanti (vedere paragrafo 4.4).

Per una corretta somministrazione di Zoladex, seguire le istruzioni riportate sulla busta/astuccio.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Zoladex 10,8 mg non è indicato per l'uso nei bambini, poichè sicurezza ed efficacia non sono state stabilite in questo gruppo di pazienti.

Non sono disponibili dati sulla rimozione o la dissoluzione dell'impianto.

Uomini

L'impiego di Zoladex 10,8 mg in pazienti a particolare rischio di sviluppare ostruzione ureterica o compressione del midollo spinale deve essere valutato con cautela ed i pazienti devono essere seguiti attentamente durante il primo mese di terapia. In caso di presenza o di sviluppo di compressione del midollo spinale o di compromissione della funzionalità renale, secondaria a ostruzione ureterica, deve essere istituito il trattamento standard specifico di queste complicazioni.

Si deve prendere in considerazione l'uso iniziale di un antiandrogeno (per es. ciproterone acetato 300 mg al giorno per tre giorni prima e tre settimane dopo l'inizio della terapia con Zoladex) all'avvio della terapia con analoghi dell'LHRH, poiché è stato riportato che questo previene le possibili conseguenze dell'iniziale innalzamento del testosterone sierico. In caso di presenza o di sviluppo di compressione del midollo spinale o di danno renale secondario a ostruzione ureterica, deve essere istituito il trattamento standard specifico per queste complicazioni.

L'uso degli agonisti dell'LHRH può causare una riduzione della densità minerale ossea. Negli uomini, dati preliminari suggeriscono che l'uso di bifosfonati in associazione ad agonisti dell'LHRH può ridurre la perdita minerale ossea.

Particolare cautela è necessaria per i pazienti con fattori di rischio aggiuntivi per osteoporosi (per es. abuso cronico di alcol, fumatori, terapia a lungo termine con anticonvulsivanti o corticoidi, anamnesi familiare di osteoporosi).

Sono stati riportati cambiamenti dell'umore, compresa depressione.

I pazienti con depressione nota ed i pazienti con ipertensione devono essere monitorati con attenzione.

Nei pazienti sottoposti a trattamento con agonisti del GnRH, come Zoladex, vi è un aumento del rischio di depressione incidente (che può essere grave). Di conseguenza i pazienti devono essere opportunamente informati e trattati in maniera appropriata in caso di sintomi.

Si è osservata una riduzione della tolleranza al glucosio in uomini a cui sono stati somministrati agonisti dell'LHRH. Ciò si può manifestare sotto forma di diabete o di perdita del controllo glicemico in chi è affetto da diabete mellito pre-esistente. Si deve perciò prendere in considerazione un monitoraggio della glicemia.

In uno studio farmacoepidemiologico con agonisti LHRH utilizzati nel trattamento del carcinoma prostatico sono stati osservati infarto del miocardio e insufficienza cardiaca. Il rischio sembra essere aumentato quando utilizzati in combinazione con anti-androgeni.

La terapia di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT. Nei pazienti con una storia di prolungamento dell'intervallo QT o con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT e nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), prima di iniziare il trattamento con ZOLADEX 10,8 mg i medici devono valutare il rapporto rischio-beneficio inclusa la possibilità di Torsioni di punta.

Con ZOLADEX sono state riportate lesioni nella sede di iniezione, inclusi casi di dolore, ematoma, emorragia e danni vascolari. Monitorare i pazienti affetti, per i segni e i sintomi di emorragia addominale. In casi molto rari, errori nella somministrazione hanno causato danni vascolari e shock emorragico che hanno richiesto trasfusioni e intervento chirurgico. Prestare particolare attenzione quando si somministra ZOLADEX a pazienti con BMI basso e/o che sono in trattamento con medicinali anticoagulanti (vedere paragrafo 4.2).

Donne

Zoladex 10,8 mg è indicato solo per il trattamento dell'endometriosi e dei fibromi uterini. Per le pazienti che richiedono trattamento con goserelin per altre indicazioni, si rimanda all'RCP di Zoladex 3,6 mg.

Perdita di densità minerale ossea

L'uso di agonisti dell'LHRH può causare una riduzione della densità minerale ossea mediamente dell'1% al mese durante un periodo di trattamento di sei mesi. Ogni riduzione della densità minerale ossea del 10% è correlata ad un aumento di due o tre volte del rischio di fratture.

Nella maggior parte delle donne, i dati attualmente disponibili suggeriscono che un recupero della perdita ossea si verifica dopo l'interruzione della terapia.

Nelle pazienti che assumono Zoladex per il trattamento dell'endometriosi, l'aggiunta di una terapia ormonale sostitutiva (HRT) ha mostrato di ridurre la perdita della densità minerale ossea ed i sintomi vasomotori. Nelle pazienti in trattamento con Zoladex 10,8 mg non c'è esperienza sull'impiego della HRT.

Non sono disponibili dati specifici per le pazienti con osteoporosi stabilita o con fattori di rischio per osteoporosi (per es. abuso cronico di alcol, fumatori, terapia a lungo termine con farmaci che riducono la densità minerale ossea, per es. anticonvulsivanti e corticoidi, anamnesi familiare di osteoporosi, malnutrizione, per es. anoressia nervosa). Poiché la riduzione della densità minerale ossea può essere più dannosa in queste pazienti, il

trattamento con Zoladex deve essere valutato su base individuale ed iniziato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. Devono essere prese in considerazione misure addizionali per contrastare la perdita di densità minerale ossea.

Sanguinamento da sospensione

Durante la fase iniziale del trattamento con Zoladex alcune donne possono manifestare sanguinamento vaginale di durata ed intensità variabile. Il sanguinamento vaginale, se compare, si manifesta generalmente nel corso del primo mese dall'inizio della terapia. Tale sanguinamento è probabilmente da attribuire alla sottrazione estrogenica ed è destinato a cessare spontaneamente. Nel caso il sanguinamento persista, è necessario indagarne la causa.

Dopo l'interruzione della terapia con Zoladex 10,8 mg, la ripresa del ciclo mestruale può essere ritardata in alcune pazienti (la durata media dell'amenorrea secondaria dopo l'interruzione dell'uso dell'impianto di Zoladex 10,8 mg è di 7-8 mesi) (vedere commento AT). Se è importante una rapida ripresa del ciclo mestruale, si raccomanda l'uso di Zoladex 3,6 mg.

L'uso di Zoladex può causare un aumento della resistenza della cervice uterina, pertanto deve essere posta attenzione al momento della dilatazione cervicale.

Non sono disponibili dati clinici relativi al trattamento di condizioni ginecologiche benigne con Zoladex per periodi superiori a sei mesi.

Le donne in età fertile devono adottare metodi contraccettivi non ormonali durante il trattamento con Zoladex e fino alla ripresa del ciclo mestruale dopo l'interruzione del trattamento con Zoladex.

La terapia di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT.

Nei pazienti con una storia di prolungamento dell'intervallo QT o con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT e nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), prima di iniziare il trattamento con ZOLADEX 10,8 mg i medici devono valutare il rapporto rischio-beneficio inclusa la possibilità di Torsioni di punta.

Con ZOLADEX sono state riportate lesioni nella sede di iniezione, inclusi casi di dolore, ematoma, emorragia e danni vascolari. Monitorare i pazienti affetti, per i segni e i sintomi di emorragia addominale. In casi molto rari, errori nella somministrazione hanno causato danni vascolari e shock emorragico che hanno richiesto trasfusioni e intervento chirurgico. Prestare particolare attenzione quando si somministra ZOLADEX a pazienti con BMI basso e/o che sono in trattamento con medicinali anticoagulanti (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti con depressione nota ed i pazienti ipertesi devono essere monitorati attentamente (AT).

Il trattamento con Zoladex può causare positività ai test antidoping.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di ZOLADEX 10,8 mg con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o con medicinali in grado di indurre Torsioni di punta come i medicinali antiaritmici di classe IA (ad esempio chinidina, disopiramide) o di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, ecc (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Zoladex 10,8 mg non deve essere usato in gravidanza in quanto vi è il rischio teorico di aborto o di anomalie fetali a seguito della somministrazione di agonisti dell'LHRH durante la gravidanza.

Prima del trattamento, le donne potenzialmente fertili devono essere sottoposte ad attenti controlli per escludere una gravidanza in atto. Durante il trattamento devono essere adottati metodi contraccettivi non ormonali. Tali metodi devono essere mantenuti fino alla ripresa del ciclo mestruale (vedere anche l'avvertenza relativa alla ripresa del ciclo mestruale riportata nel paragrafo 4.4).

Allattamento

L'impiego di Zoladex 10,8 mg non è raccomandato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zoladex 10,8 mg non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti categorie di frequenza per le reazioni avverse al farmaco (ADRs) sono state calcolate sulla base dei report provenienti dagli studi clinici effettuati con ZOLADEX e dai dati di post-commercializzazione.

In questa sezione gli effetti indesiderati sono definiti come segue: Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1 / 10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 ZOLADEX 10,8 mg reazioni avverse al farmaco elencate secondo la frequenza e la Classificazione per Organo e Sistemi (SOC)

SOC	Frequenza	Uomini	Donne
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non nota	N/A	Degenerazione di fibromi uterini
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità al farmaco	Ipersensibilità al farmaco

SOC	Frequenza	Uomini	Donne
	Raro	Reazione anafilattica	Reazione anafilattica
Patologie endocrine	Molto raro	Emorragia ipofisaria	Emorragia ipofisaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuita tolleranza al glucosio ^b	N/A
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Diminuzione della libido ^a	Diminuzione della libido ^a
	Comune	Cambiamenti di umore, depressione	Umore alterato, depressione
	Molto raro	Disturbi psicotici	Disturbi psicotici
Patologie del sistema nervoso	Comune	Parestesia	Parestesia
	Comune	Compressione del midollo spinale	N/A
	Comune	N/A	Cefalea
Patologie cardiache	Comune Non nota	Insufficienza cardiaca ^f , infarto del miocardio ^f Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	N/A Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie vascolari	Molto comune	Vampate di calore ^a	Vampate di calore ^a
	Comune	Pressione sanguigna anormale ^c	Pressione sanguigna anormale ^c
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Iperidrosi ^a	Iperidrosi ^a , acne ⁱ
	Comune	Eruzione cutanea ^d	Eruzione cutanea ^d , alopecia ^g
	Non nota	Alopecia ^h	(vedere Comune)

SOC	Frequenza	Uomini	Donne
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Dolore osseo ^e	N/A
	Comune	(vedere Non comune)	Artralgia
	Non comune	Artralgia	(vedere Comune)
Patologie renali e urinarie	Non comune	Ostruzione dell'uretere	N/A
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto comune	Disfunzione erettile	N/A
	Molto comune	N/A	Secchezza vulvovaginale
	Molto comune	N/A	Ingrandimento del seno
	Comune	Ginecomastia	N/A
	Non comune	Dolorabilità mammaria	N/A
	Raro	N/A	Cisti ovariche
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	(vedere Comune)	Reazioni al sito di iniezione
	Comune	N/A	Ingrossamento tumorale, dolore tumorale
	Comune	Reazioni al sito di iniezione	(vedere Molto comune)
Esami diagnostici	Comune	Diminuita densità ossea, aumento del peso	Diminuita densità ossea, aumento del peso

^a Questi sono effetti farmacologici che raramente richiedono la sospensione della terapia. Iperidrosi e vampate di calore possono continuare dopo l'interruzione di Zoladex.

^b Negli uomini trattati con agonisti dell'LHRH è stata osservata una riduzione della tolleranza al glucosio. Ciò si può manifestare sotto forma di diabete o di perdita del controllo glicemico in chi è affetto da diabete mellito preesistente.

^c Questi effetti possono manifestarsi come ipotensione o ipertensione, e sono stati osservati occasionalmente in pazienti trattati con Zoladex. Tali variazioni sono generalmente transitorie, e si risolvono durante il proseguimento della terapia o dopo la sospensione del

- d trattamento con Zoladex. Raramente tali variazioni hanno richiesto l'intervento medico, inclusa la sospensione del trattamento con Zoladex.
- e Questi effetti sono generalmente di natura lieve, e regrediscono spesso senza interruzione della terapia.
- f Inizialmente, i pazienti con carcinoma della prostata possono manifestare un aumento temporaneo del dolore osseo, che può essere trattato sintomaticamente.
- g Osservato in uno studio farmaco-epidemiologico sugli LHRH agonisti utilizzati nel trattamento del carcinoma prostatico. Il rischio appare aumentato quanto utilizzato in associazione con anti-androgeni.
- h Perdita dei capelli è stata riportata nelle donne, comprese le pazienti giovani trattate per condizioni benigne. Solitamente si verifica in modo lieve ma occasionalmente può essere grave.
- i Particolarmente perdita dei peli corporei, effetto atteso dalla riduzione dei livelli di androgeni.
- i Nella maggior parte dei casi è stata segnalata acne entro un mese dopo l'inizio di Zoladex.

Esperienza post-marketing

In un ridotto numero di casi, l'uso di Zoladex è stato associato alla comparsa di variazioni nel conteggio delle cellule ematiche, disfunzione epatica, embolia polmonare e polmonite interstiziale.

E' stato riportato un piccolo numero di casi di ipercalcemia in donne trattate per endometriosi e/o fibromi uterini. In presenza di sintomi indicativi di ipercalcemia (per es. sete), la diagnosi di ipercalcemia deve essere esclusa.

Raramente alcune donne possono raggiungere la menopausa durante il trattamento con analoghi dell'LHRH e, a terapia ultimata, possono non riprendere il ciclo mestruale. Non è noto se questo sia un effetto del trattamento con Zoladex o un riflesso della loro condizione ginecologica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio nell'uomo è limitata. Nei casi in cui Zoladex è stato involontariamente risomministrato prima o a dosi maggiori, non sono stati osservati eventi avversi clinicamente rilevanti.

Test eseguiti in studi sperimentali su animali suggeriscono che con le dosi più elevate di Zoladex non si dovrebbero evidenziare effetti diversi da quelli terapeutici attesi sui livelli plasmatici degli ormoni sessuali e sull'apparato riproduttivo. L'eventuale sovradosaggio deve essere trattato su base sintomatica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine

Codice ATC: L02AE03.

Zoladex (D-Ser(But)₆ Azgly₁₀ LHRH) è un analogo sintetico dell'LHRH naturale. La sua somministrazione cronica inibisce la secrezione ipofisaria di LH, con conseguente riduzione della concentrazione sierica di testosterone negli uomini e di estradiolo nelle donne.

All'inizio della terapia Zoladex 10,8 mg, come altri agonisti dell'LHRH, incrementa in modo transitorio la concentrazione sierica di testosterone nell'uomo e estradiolo nella donna.

Uomini

Negli uomini, dopo circa 21 giorni dalla prima iniezione, le concentrazioni sieriche di testosterone si riducono a livelli compresi nel range di castrazione e rimangono tali con il proseguire del trattamento ripetuto ogni 13 settimane.

Se in circostanze particolari la somministrazione di Zoladex 10,8 mg non venisse eseguita puntualmente allo scadere del 3° mese, i dati clinici indicano che, nella maggior parte dei pazienti, i livelli di testosterone si mantengono entro il range di castrazione fino alla 16° settimana.

Donne

Le concentrazioni sieriche di estradiolo vengono sopresse dopo circa 4 settimane dalla prima iniezione e rimangono sopresse fino alla fine del periodo di trattamento. Nelle pazienti con concentrazioni sieriche di estradiolo già sopresse da un LHRH analogo, la soppressione dell'estradiolo viene mantenuta con la terapia con Zoladex 10,8 mg. Questa soppressione delle concentrazioni sieriche di estradiolo si associa alla risposta dell'endometriosi e dei fibromi uterini e determina amenorrea nella maggior parte delle pazienti.

All'inizio del trattamento con Zoladex, in alcuni casi si può verificare sanguinamento vaginale di intensità e durata variabile. Tale sanguinamento è probabilmente legato alla deprivazione estrogenica ed è pertanto suscettibile di regressione spontanea.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione di Zoladex 10,8 mg, alla posologia raccomandata, assicura il mantenimento di concentrazioni efficaci di goserelin senza alcun accumulo clinicamente significativo. Zoladex è scarsamente legato alle proteine plasmatiche ed ha una emivita di eliminazione sierica che va da due a quattro ore in soggetti con una normale funzionalità renale. L'emivita aumenta in pazienti con alterata funzionalità renale. Per il prodotto somministrato come impianto da 10,8 mg, alla posologia raccomandata, questo non comporta alcun accumulo. Non è quindi necessario alcun adeguamento della posologia in pazienti con alterata funzionalità renale. In pazienti con insufficienza epatica non sono state evidenziate variazioni significative del profilo farmacocinetico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi sperimentali eseguiti su ratti maschi si è osservato, a seguito di ripetute dosi di Zoladex per periodi prolungati, un'aumentata incidenza di tumori benigni ipofisari. Dal momento che queste osservazioni sono simili a quelle in precedenza osservate in questa stessa specie a seguito della castrazione chirurgica, non è stata stabilita la rilevanza di tali dati nell'uomo.

Nel topo studi sperimentali condotti a dosaggi multipli di quelli previsti nell'uomo e ripetuti per periodi prolungati, hanno evidenziato variazioni istologiche in alcune regioni dell'apparato digerente, quali iperplasia cellulare delle isole pancreatiche e proliferazione benigna della zona pilorica dello stomaco, quest'ultima segnalata anche come lesione spontanea della specie. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Miscela di copolimeri lattide-glicolide ad alto e basso peso molecolare.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di Validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Zoladex 10,8 mg viene fornito in una siringa preriempita, monodose, pronta all'uso, provvista di un involucro protettivo e inserita in una busta sigillata contenente un essiccante.

ZOLADEX 10,8 mg impianto a rilascio prolungato per uso sottocutaneo (impianto solido a forma cilindrica) - 1 siringa preriempita.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per una corretta somministrazione di ZOLADEX, seguire le istruzioni riportate sulla busta/astuccio.

Utilizzare come indicato dal medico. Prestare particolare attenzione quando si somministra ZOLADEX a pazienti con BMI basso e/o che sono in trattamento con medicinali anticoagulanti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Somministrare il farmaco solamente se la busta risulta integra. Usare immediatamente dopo l'apertura della busta.

7. TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca S.p.A.
Palazzo Ferraris

Via Ludovico il Moro 6/C
Basiglio (MI) 20080

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZOLADEX 10,8 mg impianto a rilascio prolungato per uso sottocutaneo
A.I.C. n. 026471021

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: novembre 1996
Data del rinnovo più recente: gennaio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZOLADEX 3,6 mg impianto a rilascio prolungato per uso sottocutaneo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

La siringa preriempita contiene:

Principio attivo: goserelin acetato 3,6 mg calcolato come base peptidica al 100%.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Impianto a rilascio prolungato per uso sottocutaneo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del carcinoma della prostata e dei suoi secondarismi, in cui sia indicata la soppressione della produzione di testosterone.

Carcinoma della mammella in donne in pre - e perimenopausa in cui risulta indicato il trattamento ormonale.

Endometriosi genitale ed extragenitale (stadi I-IV).

Assottigliamento endometriale: ZOLADEX 3,6 mg è somministrato per quattro settimane, entro due settimane dall'intervento chirurgico, dopo il secondo impianto.

Fibromi uterini.

Terapia prechirurgica - della durata di tre mesi - degli interventi di miomectomia e isterectomia nella paziente metrorragica; trattamento prechirurgico - della durata di un mese - degli interventi di ablazione endometriale e di resezione dei setti endouterini per via isteroscopica.

Trattamento della infertilità della donna in associazione alle gonadotropine (HMG, HCG, FSH) nei protocolli di induzione dell'ovulazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Una iniezione sottocutanea di ZOLADEX 3,6 mg, a livello della parete addominale anteriore, ogni 28 giorni.

Endometriosi

La durata del trattamento per l'endometriosi deve essere di soli 6 mesi, poiché ad oggi non sono disponibili dati per periodi di trattamento più lunghi. Il trattamento non deve essere ripetuto per le implicazioni sulla perdita della densità minerale ossea. L'aggiunta di una terapia ormonale sostitutiva (un estrogeno e un progestinico somministrati quotidianamente), nelle pazienti in trattamento con ZOLADEX per endometriosi, ha mostrato di ridurre la perdita della densità minerale ossea e i sintomi vasomotori.

Assottigliamento endometriale

Per l'uso nell'assottigliamento endometriale: trattamento di 4 o 8 settimane. La seconda iniezione può essere necessaria per pazienti con utero di ampie dimensioni o per permettere una flessibilità nei tempi della chirurgia.

Fibromi uterini

Per le donne che sono anemiche a causa dei fibromi uterini: una iniezione sottocutanea di ZOLADEX 3,6 mg con l'integrazione di un trattamento con ferro può essere somministrata fino a tre mesi prima dell'intervento chirurgico.

Riproduzione assistita

ZOLADEX 3,6 mg viene somministrato per indurre la desensibilizzazione ipofisaria, come definita dai livelli sierici di estradiolo simili a quelli osservati nella fase follicolare precoce (circa 150 pmol/l). Questo avviene solitamente tra 7 e 21 giorni. Quando la desensibilizzazione recettoriale ipofisaria è raggiunta, viene iniziata l'induzione della superovulazione (stimolazione ovarica controllata) con gonadotropine. La desensibilizzazione raggiunta con un agonista a rilascio prolungato è più costante, indicando che, in alcuni casi, potrebbe esserci un'augmentata richiesta di gonadotropina. Allo stadio appropriato di sviluppo follicolare, la gonadotropina viene sospesa e viene somministrata la gonadotropina corionica umana (hCG) per indurre l'ovulazione. Il monitoraggio del trattamento, il recupero oocitario e le tecniche di fecondazione sono eseguiti secondo le normali procedure delle singole cliniche.

Pazienti con danno renale

Non è necessario alcun adeguamento della posologia in pazienti con danno renale.

Pazienti con insufficienza epatica

Non è necessario alcun adeguamento della posologia in pazienti con insufficienza epatica.

Pazienti anziani

Non è necessario alcun adeguamento della posologia nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

ZOLADEX non è indicato per l'uso nei bambini.

Modo di somministrazione

Si deve prestare cautela durante la somministrazione di ZOLADEX nella parete addominale anteriore a causa della vicinanza della sottostante arteria epigastrica inferiore e delle sue diramazioni.

Prestare particolare attenzione quando si somministra ZOLADEX a pazienti con BMI basso e/o che sono in trattamento con medicinali anticoagulanti (vedere paragrafo 4.4).

Per una corretta somministrazione di ZOLADEX, seguire le istruzioni riportate sulla busta/astuccio.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

ZOLADEX 3,6 mg non è indicato per l'uso nei bambini, poiché sicurezza ed efficacia non sono state stabilite in questo gruppo di pazienti.

Uomini

L'impiego di ZOLADEX 3,6 mg, in pazienti a particolare rischio di sviluppare ostruzione ureterica o compressione del midollo spinale, deve essere valutato con cautela ed i pazienti devono essere seguiti attentamente durante il primo mese di terapia.

Si deve prendere in considerazione l'uso iniziale di un antiandrogeno (per es. ciproterone acetato 300 mg al giorno per tre giorni prima e tre settimane dopo l'inizio della terapia con ZOLADEX) all'avvio della terapia con analoghi dell'LHRH, poiché è stato riportato che questo previene le possibili conseguenze dell'iniziale innalzamento del testosterone sierico. In caso di presenza o di sviluppo di compressione del midollo spinale o di danno renale secondario a ostruzione ureterica, deve essere istituito il trattamento standard specifico per queste complicazioni.

L'uso degli agonisti dell'LHRH può causare una riduzione della densità minerale ossea. Negli uomini, dati preliminari suggeriscono che l'uso di bifosfonati in associazione ad agonisti dell'LHRH può ridurre la perdita minerale ossea.

Particolare cautela è necessaria per i pazienti con fattori di rischio aggiuntivi per osteoporosi (per es. abuso cronico di alcol, fumatori, terapia a lungo termine con anticonvulsivanti o corticoidi, anamnesi familiare di osteoporosi).

Sono stati riportati cambiamenti dell'umore, compresa depressione.

I pazienti con depressione nota ed i pazienti con ipertensione devono essere monitorati con attenzione (AT).

Nei pazienti sottoposti a trattamento con agonisti del GnRH, come Zoladex, vi è un aumento del rischio di depressione incidente (che può essere grave). Di conseguenza i pazienti devono essere opportunamente informati e trattati in maniera appropriata in caso di sintomi.

Si è osservata una riduzione della tolleranza al glucosio in uomini a cui sono stati somministrati agonisti dell'LHRH. Ciò si può manifestare sotto forma di diabete o di perdita del controllo glicemico in chi è affetto da diabete mellito pre-esistente. Si deve perciò prendere in considerazione un monitoraggio della glicemia.

In uno studio farmacoepidemiologico con agonisti LHRH utilizzati nel trattamento del carcinoma prostatico sono stati osservati infarto del miocardio e insufficienza cardiaca. Il rischio sembra essere aumentato quando utilizzati in combinazione con anti-androgeni.

La terapia di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT.

Nei pazienti con una storia di prolungamento dell'intervallo QT o con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT e nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), prima di iniziare il trattamento con ZOLADEX 3,6 mg i medici devono valutare il rapporto rischio-beneficio inclusa la possibilità di Torsioni di punta.

Con ZOLADEX sono state riportate lesioni nella sede di iniezione, inclusi casi di dolore, ematoma, emorragia e danni vascolari. Monitorare i pazienti affetti, per i segni e i sintomi di emorragia addominale. In casi molto rari, errori nella somministrazione hanno causato danni vascolari e shock emorragico che hanno richiesto trasfusioni e intervento chirurgico. Prestare particolare attenzione quando si somministra ZOLADEX a pazienti con BMI basso e/o che sono in trattamento con medicinali anticoagulanti (vedere paragrafo 4.2).

Donne

Carcinoma mammario

Riduzione della densità minerale ossea

L'uso degli agonisti dell'LHRH può causare una riduzione della densità minerale ossea. Dopo due anni di trattamento per carcinoma mammario allo stadio iniziale, la perdita media della densità minerale ossea è stata del 6,2% e dell'11,5% rispettivamente al collo del femore e alla spina lombare. Questa perdita ha mostrato di essere parzialmente reversibile ad un anno di follow up dall'interruzione del trattamento con un recupero rispetto ai valori basali del 3,4% e del 6,4% rispettivamente al collo del femore e alla spina lombare, benchè tale recupero sia basato su dati molto limitati. Nella maggior parte delle donne, i dati attualmente disponibili suggeriscono che un recupero della perdita ossea si verifica dopo l'interruzione della terapia. Dati preliminari suggeriscono che l'uso di ZOLADEX in associazione a tamoxifene in pazienti con cancro mammario possa ridurre la perdita minerale ossea.

Patologie benigne

Perdita della densità minerale ossea

L'uso di agonisti dell'LHRH può causare una riduzione della densità minerale ossea mediamente dell'1% al mese durante un periodo di trattamento di sei mesi. Ogni riduzione della densità minerale ossea del 10% è correlata con un aumento di due o tre volte del rischio di frattura.

Nella maggior parte delle donne, i dati attualmente disponibili suggeriscono che un recupero della perdita ossea si verifica dopo l'interruzione della terapia.

Nelle pazienti che assumono ZOLADEX per il trattamento dell'endometriosi, l'aggiunta di una terapia ormonale sostitutiva (un estrogeno e un progestinico somministrati quotidianamente), ha mostrato di ridurre la perdita della densità minerale ossea e i sintomi vasomotori.

Non sono disponibili dati specifici per le pazienti con osteoporosi stabilita o con fattori di rischio per osteoporosi (per es. abuso cronico di alcol, fumatori, terapia a lungo termine con farmaci che riducono la densità minerale ossea, per es. anticonvulsivanti e

corticoidi, anamnesi familiare di osteoporosi, malnutrizione, per es. anoressia nervosa). Poiché la riduzione della densità minerale ossea può essere più dannosa in queste pazienti, il trattamento con ZOLADEX deve essere valutato su base individuale ed iniziato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. Devono essere prese in considerazione misure addizionali per contrastare la perdita di densità minerale ossea.

Sanguinamento da sospensione

Durante la fase iniziale del trattamento con ZOLADEX alcune donne possono manifestare sanguinamento vaginale di durata ed intensità variabile. Il sanguinamento vaginale, se compare si manifesta generalmente nel corso del primo mese dall'inizio della terapia. Tale sanguinamento è probabilmente da attribuire alla sottrazione estrogenica ed è destinato a cessare spontaneamente. Nel caso il sanguinamento persista, è necessario indagarne la causa.

Non sono disponibili dati clinici relativi al trattamento di patologie ginecologiche benigne con ZOLADEX 3,6 mg per periodi superiori a sei mesi.

L'uso di ZOLADEX può causare un aumento della resistenza della cervice uterina, pertanto deve essere posta attenzione al momento della dilatazione cervicale.

L'iniezione dell'impianto di ZOLADEX 3,6 mg deve essere somministrata solo all'interno di un programma di riproduzione assistita, sotto lo stretto controllo di uno specialista in questa area.

Come con altri agonisti dell'LHRH, sono stati riportati casi di sindrome da iperstimolazione ovarica associata all'impiego di ZOLADEX 3,6 mg, quando utilizzato in combinazione a gonadotropine. Il ciclo di induzione deve essere attentamente monitorato allo scopo di identificare le potenziali pazienti a rischio di sviluppare la sindrome da iperstimolazione ovarica. Se il rischio esiste, la gonadotropina corionica umana deve essere sospesa, se possibile.

Si raccomanda che ZOLADEX 3,6 mg, nel corso di un programma di riproduzione assistita, venga somministrato con cautela alle pazienti con sindrome dell'ovaio policistico in quanto la stimolazione follicolare può essere aumentata.

Le donne in età fertile devono adottare metodi contraccettivi non ormonali durante il trattamento con ZOLADEX e fino alla ripresa del ciclo mestruale dopo l'interruzione del trattamento con ZOLADEX.

La terapia di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT.

Nei pazienti con una storia di prolungamento dell'intervallo QT o con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT e nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), prima di iniziare il trattamento con ZOLADEX 3,6 mg i medici devono valutare il rapporto rischio-beneficio inclusa la possibilità di Torsioni di punta.

Con ZOLADEX sono state riportate lesioni nella sede di iniezione, inclusi casi di dolore, ematoma, emorragia e danni vascolari. Monitorare i pazienti affetti, per i segni e i sintomi di emorragia addominale. In casi molto rari, errori nella somministrazione hanno causato danni vascolari e shock emorragico che hanno richiesto trasfusioni e intervento chirurgico. Prestare particolare attenzione quando si somministra

ZOLADEX a pazienti con BMI basso e/o che sono in trattamento con medicinali anticoagulanti (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti con depressione nota ed i pazienti ipertesi devono essere monitorati attentamente (AT).

Il trattamento con ZOLADEX può causare positività ai test antidoping.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di ZOLADEX 3,6 mg con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o con medicinali in grado di indurre Torsioni di punta come i medicinali antiaritmici di classe IA (ad esempio chinidina, disopiramide) o di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, ecc (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

ZOLADEX non deve essere usato in gravidanza in quanto vi è il rischio teorico di aborto o di anomalie fetali a seguito della somministrazione di agonisti dell'LHRH durante la gravidanza.

Prima del trattamento, le donne potenzialmente fertili devono essere sottoposte ad attenti controlli per escludere una gravidanza in atto. Durante il trattamento devono essere adottati metodi contraccettivi non ormonali. Tali metodi devono essere mantenuti fino alla ripresa del ciclo mestruale (vedere anche l'avvertenza relativa alla ripresa del ciclo mestruale riportata nel paragrafo 4.4).

Prima dell'utilizzo di ZOLADEX 3,6 mg per un trattamento di fecondazione assistita deve essere esclusa una gravidanza in atto. Quando ZOLADEX viene utilizzato in questi casi, non ci sono evidenze cliniche che suggeriscano una connessione causale tra l'uso di ZOLADEX e anomalie dello sviluppo oocitario o della gravidanza o del parto.

Allattamento

L'impiego di ZOLADEX non è raccomandato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ZOLADEX 3,6 mg non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti categorie di frequenza per le reazioni avverse al farmaco (ADRs) sono state calcolate sulla base dei report provenienti dagli studi clinici effettuati con ZOLADEX e dai dati di post-commercializzazione.

In questa sezione gli effetti indesiderati sono definiti come segue: Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1 / 10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 ZOLADEX 3,6 mg reazioni avverse al farmaco elencate secondo la frequenza e la Classificazione per Organi e Sistemi (SOC)

SOC	Frequenza	Uomini	Donne
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Molto raro	Tumore ipofisario	Tumore ipofisario
	Non nota	N/A	Degenerazione di fibromi uterini
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità al farmaco	Ipersensibilità al farmaco
	Raro	Reazione anafilattica	Reazione anafilattica
Patologie endocrine	Molto raro	Emorragia ipofisaria	Emorragia ipofisaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuita tolleranza al glucosio ^b	N/A
	Non comune	N/A	Ipercalcemia
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Diminuzione della libido ^a	Diminuzione della libido ^a
	Comune	Cambiamenti di umore, depressione	Umore alterato, depressione
	Molto raro	Disturbi psicotici	Disturbi psicotici
Patologie del sistema nervoso	Comune	Parestesia	Parestesia
	Comune	Compressione del midollo spinale	N/A
	Comune	N/A	Cefalea
Patologie cardiache	Comune	Insufficienza cardiaca ^f , infarto del miocardio ^f	N/A
	Non nota	Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

SOC	Frequenza	Uomini	Donne
Patologie vascolari	Molto comune	Vampate di calore ^a	Vampate di calore ^a
	Comune	Pressione sanguigna anormale ^c	Pressione sanguigna anormale ^c
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Iperidrosi ^a	Iperidrosi ^a , acne ⁱ
	Comune	Eruzione cutanea ^d	Eruzione cutanea ^d , alopecia ^g
	Non nota	Alopecia ^h	(vedere Comune)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Dolore osseo ^e	N/A
	Comune	(vedere Non comune)	Artralgia
	Non comune	Artralgia	(vedere Comune)
Patologie renali e urinarie	Non comune	Ostruzione dell'uretere	N/A
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto comune	Disfunzione erettile	N/A
	Molto comune	N/A	Secchezza vulvovaginale
	Molto comune	N/A	Ingrandimento del seno
	Comune	Ginecomastia	N/A
	Non comune	Dolorabilità mammaria	N/A
	Raro	N/A	Cisti ovariche
	Raro	N/A	Sindrome da iperstimolazione ovarica

SOC	Frequenza	Uomini	Donne
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	(vedere Comune)	Reazioni al sito di iniezione
	Comune	N/A	Ingrossamento tumorale, dolore tumorale
	Comune	Reazioni al sito di iniezione	(vedere Molto comune)
Esami diagnostici	Comune	Diminuita densità ossea, aumento del peso	Diminuita densità ossea, aumento del peso

- a Questi sono effetti farmacologici che raramente richiedono la sospensione della terapia. Iperidrosi e vampate di calore possono continuare dopo l'interruzione di Zoladex.
- b È stata osservata una riduzione della tolleranza al glucosio negli uomini in trattamento con LHRH agonisti. Ciò può manifestarsi con diabete o calo del controllo glicemico nei pazienti con diabete mellito pre-esistente.
- c Questi effetti possono manifestarsi come ipotensione o ipertensione, e sono stati osservati occasionalmente in pazienti trattati con ZOLADEX. Tali variazioni sono generalmente transitorie, e si risolvono durante il proseguimento della terapia o dopo la sospensione del trattamento con ZOLADEX. Raramente tali variazioni hanno richiesto l'intervento medico, inclusa la sospensione del trattamento con ZOLADEX.
- d Questi effetti sono generalmente di natura lieve, e regrediscono spesso senza interruzione della terapia.
- e Inizialmente, i pazienti con carcinoma della prostata possono manifestare un aumento temporaneo del dolore osseo, che può essere trattato sintomaticamente.
- f Osservato in uno studio farmaco-epidemiologico sugli LHRH agonisti utilizzati nel trattamento del carcinoma prostatico. Il rischio appare aumentato quando utilizzato in associazione con antiandrogeni.
- g Perdita dei capelli è stata riportata nelle donne, comprese le pazienti giovani trattate per condizioni benigne. Solitamente si verifica in modo lieve ma occasionalmente può essere grave.
- h Particolarmente perdita dei peli corporei, effetto atteso dalla riduzione dei livelli di androgeni.
- i Nella maggior parte dei casi è stata segnalata acne entro un mese dopo l'inizio di Zoladex.

Esperienza post-marketing

In un ridotto numero di casi, l'uso di ZOLADEX è stato associato alla comparsa di variazioni nel conteggio delle cellule ematiche, disfunzione epatica, embolia polmonare e polmonite interstiziale.

In aggiunta, nelle donne trattate per patologie ginecologiche benigne sono state riportate le seguenti reazioni avverse: acne, cambiamento dei peli del corpo, secchezza cutanea, aumento ponderale, aumento del colesterolo sierico, vaginite, perdite vaginali, nervosismo, disturbi del sonno, stanchezza, edema periferico, mialgia, crampi ai polpacci, nausea, vomito, diarrea, stipsi, dolore addominale, alterazione della voce.

Inizialmente, le pazienti con carcinoma della mammella possono manifestare un aumento temporaneo dei segni e dei sintomi, che può essere trattato sintomaticamente.

Raramente, le pazienti affette da carcinoma della mammella con metastasi hanno sviluppato ipercalcemia all'inizio della terapia. In presenza di sintomi indicativi di ipercalcemia (ad esempio sete), l'ipercalcemia deve essere esclusa.

Raramente, alcune donne possono raggiungere la menopausa durante il trattamento con analoghi dell'LHRH e a terapia ultimata, possono non riprendere il ciclo mestruale. Non è noto se questo sia un effetto del trattamento con Zoladex o un riflesso della loro condizione ginecologica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio nell'uomo è limitata. Nei casi in cui ZOLADEX è stato involontariamente risomministrato prima del previsto o a dosi più elevate, non sono stati osservati eventi avversi clinicamente rilevanti.

Test eseguiti in studi sperimentali su animali suggeriscono che con le dosi più elevate di ZOLADEX non si dovrebbero evidenziare effetti diversi da quelli terapeutici attesi sui livelli plasmatici degli ormoni sessuali e sull'apparato riproduttivo. L'eventuale sovradosaggio deve essere trattato su base sintomatica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine

Codice ATC: L02AE03

ZOLADEX (D-Ser(But)6 Azgly10 LHRH) è un analogo sintetico dell'LHRH naturale. La sua somministrazione cronica inibisce la secrezione ipofisaria di LH, con conseguente riduzione della concentrazione sierica di testosterone negli uomini e di estradiolo nelle donne.

All'inizio della terapia ZOLADEX, come altri agonisti dell'LHRH, può incrementare in modo transitorio la concentrazione sierica di testosterone nell'uomo e di estradiolo nella donna.

All'inizio del trattamento con ZOLADEX, in alcune donne si può verificare sanguinamento vaginale di intensità e durata variabile. Tale sanguinamento rappresenta probabilmente un sanguinamento da deprivazione estrogenica e pertanto è prevedibile la sua regressione spontanea.

Uomini

Dopo circa 21 giorni dalla prima iniezione, le concentrazioni sieriche di testosterone si riducono a livelli compresi nel range di castrazione e rimangono tali con il proseguire del trattamento ripetuto ogni 28 giorni. Questa inibizione porta ad una regressione del

carcinoma prostatico e ad un miglioramento sintomatico nella maggioranza dei pazienti.

Donne

Dopo circa 21 giorni dalla prima iniezione, le concentrazioni sieriche di estradiolo si riducono a livelli paragonabili a quelli osservati in donne in postmenopausa e rimangono tali con il proseguire del trattamento ripetuto ogni 28 giorni. Questa soppressione si associa alla riduzione dello spessore endometriale, alla soppressione dello sviluppo follicolare a livello ovarico, alla risposta del carcinoma mammario ormono-dipendente (tumori con recettori per gli estrogeni positivi e/o con recettori per il progesterone positivi), dell'endometriosi e dei fibromi uterini e determina amenorrea nella maggior parte delle pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La biodisponibilità di ZOLADEX è quasi completa. La somministrazione di un impianto ogni 4 settimane assicura che le concentrazioni efficaci siano mantenute senza nessun accumulo. ZOLADEX è scarsamente legato alle proteine plasmatiche ed ha una emivita di eliminazione sierica che va da due a quattro ore in soggetti con una normale funzionalità renale. L'emivita aumenta in pazienti con alterata funzionalità renale. Tuttavia, poiché il preparato è somministrato mensilmente in formulazione a cessione protratta (impianto), tale cambiamento ha effetti minimi. Non è quindi necessario alcun adeguamento della posologia in pazienti con alterata funzionalità renale.

In pazienti con insufficienza epatica non sono state evidenziate variazioni significative del profilo farmacocinetico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi sperimentali eseguiti su ratti maschi si è osservato, a seguito di ripetute dosi di ZOLADEX per periodi prolungati, un'aumentata incidenza di tumori benigni ipofisari. Dal momento che queste osservazioni sono simili a quelle in precedenza riscontrate in questa stessa specie a seguito della castrazione chirurgica, non è stata stabilita la rilevanza di tali dati nell'uomo.

Nel topo, studi sperimentali condotti a dosaggi multipli di quelli previsti nell'uomo e ripetuti per periodi prolungati, hanno evidenziato variazioni istologiche in alcune regioni dell'apparato digestivo, quali iperplasia cellulare delle isole pancreatiche e proliferazione benigna della zona pilorica dello stomaco, quest'ultima segnalata anche come lesione spontanea di questa specie. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Copolimero lattide/glicolide

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di Validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ZOLADEX 3,6 mg viene fornito in una siringa preriempita, monodose, pronta all'uso, provvista di un involucro protettivo e inserita in una busta sigillata contenente un essiccante.

ZOLADEX 3,6 mg impianto a rilascio prolungato per uso sottocutaneo (impianto solido a forma cilindrica) - 1 siringa preriempita.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per una corretta somministrazione di ZOLADEX, seguire le istruzioni riportate sulla busta/astuccio.

Utilizzare come indicato dal medico. Prestare particolare attenzione quando si somministra ZOLADEX a pazienti con BMI basso e/o che sono in trattamento con medicinali anticoagulanti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Somministrare il farmaco solamente se la busta risulta integra. Usare immediatamente dopo l'apertura della busta.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca S.p.A.

Palazzo Ferraris

Via Ludovico il Moro 6/C

Basiglio (MI) 20080

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZOLADEX 3,6 mg impianto a rilascio prolungato per uso sottocutaneo

A.I.C. n. 026471019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: luglio 1987

Data del rinnovo più recente: gennaio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco