

## MONOGRAPHIE

 **ZOLADEX<sup>®</sup> LA**

Dépôt de goséréline

10,8 mg de goséréline/dépôt  
(sous forme d'acétate de goséréline)

Analogue de l'hormone de libération de la lutéostimuline  
(Analogue de la LH-RH)

AstraZeneca Canada Inc.  
1004 Middlegate Road  
Mississauga, Ontario  
L4Y 1M4  
[www.astrazeneca.ca](http://www.astrazeneca.ca)

Date de révision :  
4 mars 2011

**Numéro de contrôle de la présentation : 143487**

ZOLADEX<sup>®</sup> est une marque déposée du groupe AstraZeneca.

## TABLE DES MATIÈRES

MONOGRAPHIE.....	1
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	16
SURDOSAGE.....	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	20
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	22
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	25
TOXICOLOGIE.....	26
BIBLIOGRAPHIE .....	29

# Pr ZOLADEX® LA

dépôt de goséréline

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Injection sous-cutanée	Dépôt / 10,8 mg de goséréline	Copolymère lactide-glycolide <i>Voir la section <b>Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement</b> pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

#### Cancer de la prostate

- ZOLADEX LA (acétate de goséréline) est indiqué dans le traitement palliatif du cancer hormonodépendant de la prostate de stade avancé (stade M1 de la classification TNM [*Tumour-Node-Metastasis*] ou stade D2 de la classification selon l'American Urologic Association [AUA]).
- ZOLADEX LA est indiqué en association avec un antiandrogène non stéroïdien et la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé (stades T3 et T4) ou lorsque la tumeur est volumineuse (stades T2b et T2c). Ce traitement d'association (ZOLADEX LA et antiandrogène non stéroïdien) doit être instauré 8 semaines avant le début de la radiothérapie et se poursuivre jusqu'à la fin de celle-ci.
- ZOLADEX LA est indiqué comme traitement hormonal adjuvant à la radiothérapie externe dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé (stades T3 et T4).

## **Affections bénignes**

- ZOLADEX LA est indiqué comme traitement hormonal de l'endométriose, notamment dans le soulagement de la douleur et la résorption des lésions. L'expérience acquise avec ZOLADEX dans le traitement de l'endométriose ne porte que sur des femmes de 18 ans et plus traitées pendant 6 mois.

## **Enfants :**

Ni l'innocuité ni l'efficacité de ZOLADEX LA n'ont été établies chez les enfants.

## **CONTRE-INDICATIONS**

- Patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation ou tout composant du contenant. Voir la section de la monographie intitulée Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.
- Femmes ayant des saignements vaginaux anormaux non diagnostiqués.

## **Grossesse :**

On ne doit pas administrer ZOLADEX LA pendant la grossesse. Comme c'est le cas pour d'autres agonistes de la LH-RH, on ne sait pas si ZOLADEX LA provoque des anomalies chez le fœtus humain. Il faut examiner attentivement les femmes capables de procréer avant de leur prescrire un traitement afin d'éliminer la possibilité d'une grossesse. Une méthode de contraception non hormonale doit être employée pendant le traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## **Allaitement :**

L'emploi de ZOLADEX LA n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### Mises en garde et précautions importantes

ZOLADEX LA (acétate de goséréline) doit être prescrit par un médecin qualifié et habitué à utiliser l'hormonothérapie dans les cas de cancer et d'endométriose.

Les manifestations indésirables suivantes sont d'importance clinique :

- Pousée évolutive tumorale (voir la section Pousée évolutive tumorale plus bas)
- Ostéoporose (voir la section Troubles musculo-squelettiques plus bas)

## **Généralités**

Après l'administration initiale de ZOLADEX LA (acétate de goséréline), les concentrations sériques de testostérone chez l'homme et d'œstradiol chez la femme augmentent temporairement. Sans qu'il y ait nécessairement un lien avec le médicament, on a signalé des cas isolés et de courte durée d'aggravation des signes et symptômes de la maladie au cours des 4 premières semaines de traitement. Une aggravation de l'état clinique peut occasionnellement nécessiter l'arrêt du traitement et/ou le recours à une intervention chirurgicale.

Chez la femme, l'emploi de ZOLADEX LA est indiqué uniquement en présence d'endométriose. Pour plus de détails sur les autres indications de la goséréline chez la femme, il faut se reporter aux renseignements thérapeutiques sur ZOLADEX (dépôt à 3,6 mg).

Effet sur l'aptitude à conduire un véhicule et à faire fonctionner des machines : Il n'y a aucune donnée indiquant que ZOLADEX LA produirait un affaiblissement des facultés permettant de conduire ou de faire fonctionner des machines.

## **Poussée évolutive tumorale**

Patients avec symptômes liés à l'appareil génito-urinaire : Pendant le premier mois de traitement par ZOLADEX LA, les patients susceptibles de subir une obstruction urétérale doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Une obstruction urétérale peut survenir chez des patients ayant des antécédents d'uropathie obstructive.

Patients ayant des métastases vertébrales : Pendant le premier mois de traitement par ZOLADEX LA, les patients ayant des métastases vertébrales, qui sont ainsi davantage exposés à un risque de compression de la moelle épinière, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

En cas de compression de la moelle épinière ou d'insuffisance rénale préexistante ou d'apparition récente due à une obstruction urétérale, il convient d'entreprendre un traitement de ces complications conformément aux pratiques cliniques locales.

## **Troubles cardiovasculaires**

Le traitement de suppression androgénique peut accroître le risque cardiovasculaire chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate en raison de son impact défavorable sur les facteurs de risque cardiovasculaire démontrés. En effet, un tel traitement augmente le poids corporel, réduit la sensibilité à l'insuline et/ou entraîne une dyslipidémie. Lors des essais cliniques, des cas d'insuffisance cardiaque ont été fréquemment signalés chez les patients recevant ZOLADEX LA pour le traitement du cancer de la prostate (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES/Aperçu). On doit envisager d'évaluer le risque cardiovasculaire et de prendre en charge les patients conformément aux lignes directrices et aux pratiques cliniques locales.

Le traitement de suppression androgénique peut allonger l'intervalle QT/QTc à l'ECG. Les médecins doivent évaluer si les bienfaits du traitement de suppression androgénique l'emportent sur le risque potentiel chez les patients qui présentent un syndrome du QT long

congénital, des anomalies électrolytiques ou une insuffisance cardiaque congestive et chez les patients qui prennent des antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide), de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ou de classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone).

Dans une étude randomisée, contrôlée par un agent actif visant à comparer l'association de goséréline et d'un antiandrogène non stéroïdien à un antagoniste de la LH-RH chez 177 patients atteints d'un cancer de la prostate, des électrocardiogrammes ont été effectués périodiquement et évalués de façon prospective. Dans la cohorte prenant le traitement d'association, on a signalé une hausse moyenne de 18 msec de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs de départ. Au total, 8 % des patients ont présenté un changement dans l'intervalle QTcF  $\geq$  60 msec par rapport au départ, et 3 patients ont été retirés de l'étude en raison d'un allongement de l'intervalle QT à  $>$  500 msec dans la cohorte recevant le traitement d'association.

### **Dépendance/tolérance**

On n'a rapporté aucune dépendance médicamenteuse consécutive à l'emploi de ZOLADEX LA.

### **Troubles endocriniens/métaboliques**

#### **Hommes**

Hypogonadisme provoqué : L'administration continue de ZOLADEX provoque l'inhibition de la production des gonadotrophines hypophysaires et des hormones gonadiques. Ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement. Toutefois, il n'a pas encore été possible d'établir si les symptômes cliniques de l'hypogonadisme provoqué sont réversibles chez tous les patients.

Effet métabolique : Une intolérance au glucose a été observée chez les hommes qui prenaient des agonistes de la LH-RH. Cet effet peut se présenter sous forme de diabète ou d'une perte de l'équilibre glycémique chez les personnes déjà atteintes de diabète. Par conséquent, il convient d'envisager une surveillance de la glycémie.

### **Troubles hématologiques**

L'anémie est une conséquence physiologique connue de l'inhibition de la production de testostérone. On doit envisager d'évaluer le risque d'anémie et de prendre en charge cette affection conformément aux lignes directrices et aux pratiques cliniques locales.

### **Troubles du système immunitaire**

On n'a observé aucune formation d'anticorps au cours de l'administration de ZOLADEX LA. Certaines réactions locales, comme un léger hématome, ont été liées au traumatisme même de l'injection, et non à la nature copolymérique du dépôt ou à la présence prolongée de ZOLADEX au point d'injection.

## **Troubles musculo-squelettiques**

**Modifications de la densité osseuse :** L'emploi d'agonistes de la LH-RH peut provoquer une réduction de la densité minérale osseuse. Chez les hommes et les femmes, la déminéralisation osseuse est l'une des conséquences potentielles du processus naturel de vieillissement. Le traitement de suppression androgénique est associé à un risque accru d'ostéoporose et de fractures. Le risque de fractures augmente avec la durée du traitement de suppression androgénique. On doit envisager d'évaluer le risque d'ostéoporose et de prendre en charge cette affection conformément aux lignes directrices et aux pratiques cliniques.

Malgré l'absence de données précises sur l'effet de ZOLADEX LA à cet égard, les résultats obtenus des études sur ZOLADEX laissent croire qu'une reminéralisation peut se produire à l'arrêt du traitement.

L'administration de ZOLADEX LA peut poser un risque supplémentaire lorsqu'on est en présence de facteurs de risque majeurs de déminéralisation osseuse, comme l'alcoolisme ou le tabagisme chroniques, des antécédents familiaux présumés ou prouvés d'ostéoporose ou l'usage prolongé de médicaments qui réduisent la masse osseuse, tels les corticostéroïdes ou les anticonvulsivants. Il importe donc d'évaluer soigneusement les risques et les avantages d'un traitement par ZOLADEX LA avant de l'entreprendre. Chez les femmes recevant un traitement pour l'endométriose, l'administration de ZOLADEX au-delà de la période recommandée de 6 mois, ou en présence d'autres facteurs de risque connus susceptibles d'exposer la patiente à une diminution de la densité osseuse, peut entraîner une plus grande résorption osseuse.

On a signalé de rares cas d'aggravation de la douleur osseuse ainsi que d'autres signes et symptômes chez l'homme et, à un degré moindre, chez la femme, au cours du premier mois de traitement par ZOLADEX LA. Au départ, comme les autres agonistes de la LH-RH, ZOLADEX LA provoque une hausse provisoire du taux sérique de testostérone. Chez les hommes, environ 21 jours après l'injection du premier dépôt ZOLADEX LA, les concentrations de testostérone baissent habituellement pour atteindre des valeurs obtenues par castration chirurgicale et cette inhibition se maintient par l'administration du traitement tous les 3 mois. On ne sait pas avec certitude s'il existe un lien entre ces phénomènes et l'augmentation initiale de la concentration sérique de testostérone ou d'œstradiol observée au cours des jours suivant l'injection du premier dépôt.

Chez les patients qui ont signalé une augmentation de la douleur osseuse, cette dernière était d'intensité légère à grave et exigeait un traitement symptomatique par des analgésiques non narcotiques ou, dans les cas plus graves, par des analgésiques narcotiques.

## **Fonction sexuelle/reproduction**

**Fertilité :** Chez la majorité des femmes, l'inhibition de la production d'œstradiol sérique entraîne une aménorrhée après les 4 premières semaines de traitement, particulièrement lorsque celui-ci a été entrepris durant la phase menstruelle du cycle. Au début du traitement par ZOLADEX LA, certaines femmes peuvent avoir des saignements vaginaux de durée et d'intensité variables. Ces saignements, qui seraient attribuables à la privation en œstrogènes,

devraient cesser spontanément. L'aménorrhée devrait se maintenir jusqu'à 12 semaines après la dernière dose de ZOLADEX LA. On a signalé, quoique rarement, l'installation de la ménopause naturelle pendant le traitement par les analogues de la LH-RH. Dans ces cas, les règles ne sont pas réapparues après la fin du traitement.

Le retour des menstruations peut être retardé après l'arrêt du traitement par ZOLADEX LA chez certaines patientes.

Une méthode de contraception non hormonale doit être employée pendant le traitement. Il faut prévenir les patientes que l'ovulation peut se produire, entraînant ainsi un risque de grossesse, si elles oublient ou retardent l'administration d'une dose de ZOLADEX LA. Si une patiente devenait enceinte durant le traitement, elle devrait interrompre ce dernier et consulter son médecin.

Durée du traitement de l'endométriose : L'innocuité d'un traitement par ZOLADEX LA, réadministré ou non, se poursuivant durant plus de 6 mois n'a pas été démontrée.

L'emploi de ZOLADEX LA pourrait provoquer une augmentation de la résistance cervicale. La dilatation du col de l'utérus doit donc être pratiquée avec prudence.

### **Cas particuliers**

**Grossesse** : ZOLADEX LA ne doit pas être administré pendant la grossesse, car il existe un risque théorique d'avortement ou d'anomalies fœtales avec les analogues de la LH-RH. Les femmes potentiellement fertiles devraient faire l'objet d'un examen attentif avant le traitement afin d'exclure la possibilité d'une grossesse. Elles doivent aussi avoir recours à une méthode de contraception non hormonale durant le traitement jusqu'au retour de leurs règles.

**Allaitement** : L'emploi de ZOLADEX LA n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

**Enfants** : Ni l'innocuité ni l'efficacité de ZOLADEX LA n'ont été établies chez les enfants.

**Personnes âgées** : La monographie reflète l'innocuité et l'efficacité de ZOLADEX LA chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

#### **Surveillance des patients**

Au cours du traitement par ZOLADEX LA, il faut procéder systématiquement à des examens physiques et à des tests de laboratoire appropriés. Dans le cas du cancer de la prostate, on pourrait surveiller les marqueurs tumoraux, tels que la phosphatase acide prostatique (PAP), l'antigène prostatique spécifique (APS) ou la phosphatase acide. De plus, si le médecin le juge nécessaire, on pourra surveiller la testostérone sérique; cette démarche n'est toutefois pas systématiquement requise.

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate, une évaluation des lésions osseuses peut exiger le recours à une scintigraphie osseuse, alors que les lésions prostatiques peuvent être

surveillées par échographie et/ou tomодensitométrie, en plus du toucher rectal. On peut évaluer et diagnostiquer chez l'homme le degré d'uropathie obstructive par pyélographie intraveineuse, échographie ou tomодensitométrie.

On doit envisager d'effectuer des mesures initiales de l'ECG ainsi que des taux sériques de potassium, de calcium et de magnésium. Le suivi de l'ECG et des électrolytes sériques pendant le traitement doit également être envisagé chez les patients à risque.

Une intolérance au glucose a été observée chez les hommes qui prenaient des agonistes de la LH-RH. Cet effet peut se présenter sous forme de diabète ou d'une perte de l'équilibre glycémique chez les personnes déjà atteintes de diabète. Par conséquent, il convient d'envisager une surveillance de la glycémie.

### **Effets sur les tests de laboratoire**

Bien que la concentration sérique de testostérone ou d'œstradiol puisse être élevée dans les jours qui suivent l'administration du premier dépôt, elle redevient normale en moins d'une semaine et est nulle au bout de 3 semaines; elle le demeure tout au long du traitement par ZOLADEX LA.

Quant aux marqueurs tumoraux du cancer de la prostate (APS et PAP), leur concentration n'est pas systématiquement mesurée au cours des premiers jours du traitement. Toutefois, si le cancer répond au traitement par ZOLADEX LA, les taux des marqueurs, s'ils sont élevés avant le début du traitement, diminuent habituellement avant la fin du premier mois.

Dans de rares cas, en présence de cancer de la prostate, les résultats des tests d'exploration de la fonction rénale, l'azote uréique du sang et la créatininémie peuvent être élevés au cours des premiers jours du traitement, pour ensuite revenir à la normale.

### **Interactions avec les tests diagnostiques**

L'administration de ZOLADEX LA entraîne une inhibition du système hypophyso-gonadique. Les résultats des tests diagnostiques de la fonction hypophyso-gonadique effectués pendant et après le traitement peuvent, par conséquent, être trompeurs.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu**

Les effets indésirables observés pendant l'emploi de ZOLADEX LA (acétate de goséréline) sont surtout liés à son action pharmacologique inhibitrice sur la sécrétion des hormones sexuelles, ce qui peut donner lieu à certains effets prévus variant en fonction du sexe.

Les manifestations indésirables qui ont été observées à une fréquence comparable chez les hommes et les femmes sont énumérées ci-après. Les manifestations indésirables très courantes ( $\geq 10\%$ ) consistent en : baisse de la libido, bouffées de chaleur et hyperhidrose. Les effets indésirables courants ( $\geq 1\%$  à  $< 10\%$ ) sont : paresthésie, tension artérielle anormale, éruptions cutanées, gain pondéral et baisse de la densité osseuse. Une hypersensibilité au médicament a été rapportée peu souvent ( $\geq 0,1\%$  à  $< 1\%$ ). Une réaction anaphylactique a été

rarement signalée ( $\geq 0,01\%$  à  $< 0,1\%$ ). Des cas de cancer de l'hypophyse et de troubles psychotiques ont également été signalés à l'occasion après la commercialisation du produit. Comme avec d'autres agents de cette classe, des cas d'hémorragie hypophysaire ont été parfois rapportés suivant l'administration initiale de ZOLADEX après la commercialisation du produit.

Des anomalies de la tension artérielle, notamment de l'hypotension et de l'hypertension, sont couramment observées chez les patients traités par ZOLADEX LA. Ces modifications sont le plus souvent temporaires et disparaissent pendant la poursuite du traitement ou après son arrêt. Elles n'ont que rarement nécessité une intervention médicale ou le retrait du médicament.

Chez les hommes, une dysfonction érectile a été signalée très fréquemment ( $\geq 10\%$ ). Les effets indésirables couramment signalés ( $\geq 1\%$  à  $< 10\%$ ) consistent en : intolérance au glucose, compression de la moelle épinière, douleur osseuse, gynécomastie, insuffisance cardiaque et réaction au point d'injection. Les effets indésirables peu courants ( $\geq 0,1\%$  à  $< 1\%$ ) sont : arthralgie, obstruction urétérale et sensibilité au niveau des seins.

L'alopécie, particulièrement la perte des poils couvrant le corps, est un effet attendu de la baisse des concentrations d'androgènes et a été signalée chez les hommes, mais à une fréquence inconnue.

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été fréquemment signalés (1,9 %) après les premières 12 semaines chez les patients recevant ZOLADEX LA pour le traitement du cancer de la prostate lors des essais cliniques. Des cas d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque ont été observés lors d'une étude pharmaco-épidémiologique sur des agonistes de la LH-RH et/ou des antiandrogènes utilisés dans le traitement du cancer de la prostate. Le risque de survenue de ces manifestations indésirables cardiovasculaires semble s'accroître lorsqu'on utilise des agonistes de la LH-RH en concomitance avec des antiandrogènes.

Chez les femmes, les effets indésirables très courants ( $\geq 10\%$ ) consistent en : sécheresse vulvo-vaginale, augmentation du volume des seins et réaction au point d'injection. Les effets indésirables courants ( $\geq 1\%$  à  $< 10\%$ ) sont : modifications de l'humeur incluant dépression, céphalées, arthralgie et poussées/douleurs tumorales. L'hypercalcémie survient peu souvent ( $\geq 0,1\%$  à  $< 1\%$ ). De rares cas ( $\geq 0,01\%$  à  $< 0,1\%$ ) de kystes ovariens ont été signalés. Une dégénérescence des fibromes utérins peut survenir, mais sa fréquence est inconnue.

La perte des cheveux (alopécie) a été signalée fréquemment chez les femmes, y compris chez de jeunes patientes traitées pour des affections bénignes. Elle est habituellement légère, mais peut être marquée à l'occasion.

Des éruptions cutanées sont également survenues suivant l'administration de ZOLADEX LA, mais elles étaient généralement d'intensité légère et disparaissaient souvent sans qu'il soit nécessaire d'interrompre le traitement.

Au début du traitement, les patients atteints de cancer de la prostate peuvent éprouver une intensification de la douleur osseuse, qui peut être traitée de façon symptomatique.

L'emploi d'agonistes de la LH-RH peut provoquer une réduction de la densité minérale osseuse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques**

#### **Patients atteints du cancer de la prostate**

Les effets pharmacologiques sont les bouffées de chaleur, l'hyperhidrose et une dysfonction érectile, mais ils entraînent rarement l'abandon du traitement. La gynécomastie et la sensibilité des seins ont été observées dans quelques cas. Au début du traitement, les patients atteints de cancer de la prostate peuvent éprouver une intensification de la douleur osseuse, qui peut être traitée de façon symptomatique. Des cas isolés de compression de la moelle épinière ont également été observés.

Le risque d'exacerbation des signes et symptômes pendant les premières semaines du traitement est préoccupant, surtout chez l'homme, en présence d'un bilan neurologique compromis, et chez les patients souffrant d'une uropathie obstructive grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Des cas isolés d'obstruction urétérale ont été observés après l'administration d'un dépôt ZOLADEX à 3,6 mg.

Les dépôts ZOLADEX LA (10,8 mg) et ZOLADEX (3,6 mg) ont été comparés dans deux études cliniques contrôlées portant sur 157 patients. Pendant la phase comparative, les patients ont été randomisés en deux groupes, l'un recevant un seul dépôt à 10,8 mg et l'autre recevant trois dépôts à 3,6 mg consécutivement (toutes les 4 semaines) pendant les 12 premières semaines de l'étude. La seule manifestation indésirable observée chez plus de 5 % des patients pendant cette phase a été les bouffées de chaleur, dont l'incidence était de 47 % dans le groupe ZOLADEX LA (10,8 mg) et de 48 % dans le groupe ZOLADEX (3,6 mg).

Entre la 12<sup>e</sup> et la 48<sup>e</sup> semaine, tous les patients ont reçu un dépôt ZOLADEX LA à intervalles de 12 semaines. Pendant cette phase non comparative, les manifestations indésirables qui suivent ont été observées chez plus de 5 % des patients : bouffées de chaleur [vasodilatation] (63,7 %), douleur générale (14 %), gynécomastie (8,3 %), douleur pelvienne (5,7 %), douleur osseuse (5,7 %) et asthénie (5,1 %).

Le tableau ci-dessous présente les manifestations indésirables observées chez plus de 1 %, mais moins de 5 %, des 157 patients ayant reçu un dépôt ZOLADEX LA toutes les 12 semaines. On s'attend à ce que certains de ces symptômes se manifestent chez une proportion de la population âgée.

**Tableau 1 Manifestations indésirables observées dans les études contrôlées dont l'incidence est supérieure ou égale à 1 %, mais inférieure à 5 %**

Système ou appareil – Manifestations indésirables	Semaines 0 à 12		Semaine 12 et suivantes	
	ZOLADEX à 10,8 mg (n = 78)		ZOLADEX à 10,8 mg (n = 157)*	
	n	(%)	n	(%)
<i>Organisme entier</i>				
Douleur abdominale	0	(0,0)	2	(1,3)
Aggravation	0	(0,0)	5	(3,2)
Douleur dorsale	0	(0,0)	2	(1,3)
Syndrome grippal	1	(1,3)	0	(0,0)
Céphalées	0	(0,0)	3	(1,9)
Infection	0	(0,0)	2	(1,3)
Septicémie	0	(0,0)	4	(2,5)
<i>Troubles cardiovasculaires</i>				
Angine de poitrine	1	(1,3)	1	(0,6)
Ischémie cérébrale	0	(0,0)	2	(1,3)
Accident vasculaire cérébral	0	(0,0)	2	(1,3)
Insuffisance cardiaque	0	(0,0)	3	(1,9)
Embolie pulmonaire	0	(0,0)	2	(1,3)
Varices	1	(1,3)	0	(0,0)
<i>Troubles digestifs</i>				
Diarrhée	1	(1,3)	4	(2,5)
Hématémèse	1	(1,3)	0	(0,0)
<i>Troubles endocriniens</i>				
Diabète sucré	0	(0,0)	2	(1,3)
<i>Troubles hématologiques et lymphatiques</i>				
Anémie	0	(0,0)	3	(1,9)
<i>Troubles métaboliques et nutritionnels</i>				
Cedème périphérique	2	(2,6)	5	(3,2)
<i>Troubles du système nerveux</i>				
Étourdissements	0	(0,0)	5	(3,2)
Paresthésie	2	(2,6)	2	(1,3)

Système ou appareil – Manifestations indésirables	Semaines 0 à 12		Semaine 12 et suivantes	
	ZOLADEX à 10,8 mg (n = 78)		ZOLADEX à 10,8 mg (n = 157)*	
	n	(%)	n	(%)
Rétention urinaire	0	(0,0)	2	(1,3)
<i>Troubles respiratoires</i>				
Toux accrue	0	(0,0)	4	(2,5)
Dyspnée	0	(0,0)	6	(3,8)
Pneumonie	0	(0,0)	2	(1,3)
<i>Troubles de la peau et des annexes cutanées</i>				
Herpès	1	(1,3)	1	(0,6)
Prurit	0	(0,0)	2	(1,3)
<i>Troubles génito-urinaires</i>				
Tumeur de la vessie	1	(1,3)	1	(0,6)
Douleur mammaire	2	(2,6)	7	(4,5)
Hématurie	1	(1,3)	3	(1,9)
Impuissance	2	(2,6)	2	(1,3)
Pollakiurie	0	(0,0)	2	(1,3)
Incontinence urinaire	0	(0,0)	2	(1,3)
Uropathie	1	(1,3)	5	(3,2)
Infection des voies urinaires	3	(3,8)	7	(4,5)
Troubles de la miction	0	(0,0)	3	(1,9)

\* Les manifestations indésirables survenues pendant la phase comparative de ces études (semaines 0 à 12) sont présentées séparément des données recueillies pendant la phase non comparative (à partir de la semaine 12), les différences existant entre les deux périodes d'observation rendant inadéquate toute comparaison directe.

Dans le cadre d'un essai clinique contrôlé auquel participaient 58 patients, ZOLADEX LA à 10,8 mg a été administré toutes les 13 semaines (3 mois). Les manifestations indésirables étaient similaires à celles observées dans les essais cliniques antérieurs. Les manifestations indésirables qui suivent ont été signalées chez 10 % ou plus des patients : bouffées de chaleur [vasodilatation] (67 %), douleur générale (31 %), douleur pelvienne (22 %), douleur lombaire (16 %), insomnie (16 %), hyperhidrose (14 %), hypertension (12 %), constipation (12 %), augmentation de la fréquence mictionnelle (12 %) et nycturie (10 %).

Le tableau ci-après fait état des manifestations indésirables le plus fréquemment signalées (fréquence supérieure à 5 %) durant le traitement à l'aide d'un agoniste de la LH-RH administré conjointement avec du flutamide. On y trouve également, à titre comparatif, les

manifestations indésirables observées à la suite de l'administration d'un agoniste de la LH-RH en association avec un placebo.

**Tableau 2 Manifestations indésirables signalées (fréquence supérieure à 5 %) durant le traitement à l'aide d'un agoniste de la LH-RH administré conjointement avec du flutamide**

	(n = 294) Flutamide + agoniste de la LH-RH Tous (%)	(n = 285) Placebo + agoniste de la LH-RH Tous (%)
Bouffées de chaleur	61	57
Diminution de la libido	36	31
Impuissance	33	29
Diarrhée	12	4
Nausées/vomissements	11	10
Gynécomastie	9	11
Autres	7	9
Autres troubles gastro-intestinaux	6	4

Comme le montre le tableau 2, les manifestations indésirables les plus fréquentes (bouffées de chaleur, diminution de la libido et impuissance) sont celles qui sont associées à de faibles concentrations sériques d'androgènes et au traitement par un agoniste de la LH-RH employé seul, et ce, dans les deux groupes.

L'incidence plus élevée de diarrhée dans le groupe prenant du flutamide et un agoniste de la LH-RH (12 %), comparativement à celle qui a été observée dans le groupe recevant un placebo et un agoniste de la LH-RH (4 %), est la seule différence notable entre les deux groupes. Des cas de diarrhée grave se sont manifestés chez moins de 1 % des patients. Les effets indésirables ci-après ont été signalés durant le traitement concomitant par le flutamide et un agoniste de la LH-RH. On n'a établi aucun lien causal entre ces effets et le traitement médicamenteux. D'ailleurs, certaines des manifestations indésirables signalées surviennent fréquemment chez les patients âgés.

**Troubles cardiovasculaires :** On a noté de l'hypertension chez 1 % des patients. De rares cas de thrombophlébite, d'embolie pulmonaire et d'infarctus du myocarde ont été signalés.

**Troubles du système nerveux central :** Les effets suivants sur le SNC se sont manifestés chez 1 % des patients : somnolence, confusion, dépression, anxiété et nervosité. Dans de rares cas, on a observé les effets ci-après : insomnie, fatigue, céphalées, étourdissements, faiblesse, malaises, vision trouble et baisse de la libido.

**Troubles endocriniens :** Une gynécomastie est survenue chez 9 % des patients. De rares cas de sensibilité des seins, parfois accompagnée d'une galactorrhée, ont été signalés.

**Troubles digestifs :** Les effets suivants ont été observés : nausées et vomissements (11 %), diarrhée (12 %), anorexie (4 %) et autres troubles gastro-intestinaux (6 %). On a également noté une augmentation de l'appétit, des troubles digestifs et de la constipation.

**Troubles hématopoïétiques :** Une anémie est survenue chez 6 % des patients, une leucopénie, chez 3 %, et une thrombocytopénie, chez 1 %.

**Troubles du foie et des voies biliaires :** Une hépatite et un ictère manifestes sur le plan clinique ont été signalés chez moins de 1 % des patients.

**Troubles de la peau :** Une irritation au point d'injection et des éruptions cutanées ont été observées chez 3 % des patients. On a signalé des réactions de photosensibilité chez 5 patients.

**Autres :** Les effets suivants ont été signalés en de rares occasions durant le traitement de longue durée : prurit, ecchymoses, zona, soif, lymphœdème, syndrome évoquant le lupus, hématurie et réduction du nombre de spermatozoïdes. Un œdème est survenu chez 4 % des patients. Des symptômes neuromusculaires et génito-urinaires se sont manifestés chez 2 % des patients, et des symptômes pulmonaires, chez moins de 1 % des patients.

### **Affections bénignes**

Les effets du traitement par ZOLADEX LA chez la femme comprennent les bouffées de chaleur, l'hyperhidrose et la baisse de la libido, mais ils entraînent rarement l'abandon du traitement. De rares cas de céphalées, de modifications de l'humeur, dont la dépression, de sécheresse vulvo-vaginale et d'augmentation du volume des seins ont aussi été signalés. Chez les femmes qui présentent des fibromes utérins, la dégénérescence de ces derniers peut survenir.

Comme c'est le cas d'autres agonistes de la LH-RH, la goséréline provoque parfois la formation de kystes ovariens.

### **Anomalies des résultats hématologiques et biologiques**

#### Enzymes plasmatiques

Une élévation des enzymes du foie (AST, ALT) a été signalée chez moins de 1 % de toutes les patientes. Aucune donnée n'évoquait des anomalies de la fonction hépatique. Aucun rapport de cause à effet entre ces changements et le traitement par ZOLADEX LA n'a été établi.

#### Lipides

Dans un essai contrôlé, le traitement par ZOLADEX a produit un effet mineur, mais statistiquement significatif, sur les taux sériques de lipides. Chez les patientes traitées pour

l'endométriase, ZOLADEX a produit, 6 mois après le début du traitement, une hausse moyenne du taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) de 0,55 mmol/L et du taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL) de 0,07 mmol/L. La concentration des triglycérides a augmenté de 0,09 mmol/L et celle du cholestérol total de 0,65 mmol/L. À la fin des 6 mois de traitement, les concentrations de certaines fractions du cholestérol des HDL (HDL2 et HDL3) ont augmenté (de 0,05 mmol/L et de 0,02 mmol/L respectivement).

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

Comme le traitement de suppression androgénique peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc, l'emploi concomitant de ZOLADEX et de produits médicinaux connus pour allonger l'intervalle QTc ou pouvant provoquer des torsades de pointes doit être évalué avec précaution. De tels produits médicinaux comprennent entre autres les exemples suivants : antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, disopyramide), de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ou de classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone), antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine), antidépresseurs (p. ex. amitriptyline, nortriptyline), opioïdes (p. ex. méthadone), antibiotiques de type macrolide et analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, azithromycine), antibiotiques de type quinolone (p. ex. moxifloxacine), pentamidine, antipaludiques (p. ex. quinine), antifongiques de type azole, cisapride, antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT<sub>3</sub>) (p. ex. ondansétron) et agonistes des récepteurs bêta-2-adrénergiques (p. ex. salbutamol).

### **Interactions médicament-aliment**

On n'a pas établi d'interactions avec des aliments particuliers.

### **Interactions médicament-plante médicinale**

On n'a pas établi d'interactions avec des produits à base de plantes médicinales.

### **Effets du médicament sur les tests de laboratoire**

On n'a pas établi d'effets sur les tests de laboratoire.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

#### **Généralités**

Bien que l'on ait signalé des cas isolés de saignements vaginaux ou de taches durant le traitement, ces réactions ne sont pas, dans la majorité des cas, associées à l'insuffisance de l'effet pharmacodynamique. La majorité des patientes deviennent aménorrhéiques moins de 8 semaines après le début du traitement. Dans le groupe réduit de femmes qui continuent de présenter des saignements menstruels, les concentrations sanguines d'œstradiol doivent être mesurées. Si les saignements menstruels persistent et que les concentrations d'œstradiol

correspondent aux valeurs observées chez les femmes ménopausées, des mesures diagnostiques appropriées doivent être prises pour exclure une affection intra-utérine.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

#### **Cancer de la prostate**

Un dépôt ZOLADEX LA contenant une dose d'acétate de goséréline équivalant à 10,8 mg de goséréline doit être injecté par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale antérieure tous les 3 mois (**13 semaines**) conformément au mode d'emploi recommandé dans les directives d'administration (voir le Mode d'emploi joint à la pochette stérile). Bien qu'il soit recommandé de respecter l'intervalle de 3 mois (**13 semaines**), quelques jours de retard sont acceptables (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Si, exceptionnellement, l'administration n'est pas répétée au bout de 3 mois, les concentrations de testostérone, selon les données disponibles, demeureront au niveau correspondant à la castration pendant une période pouvant atteindre 16 semaines chez la majorité des patients.

Lorsque ZOLADEX LA est administré en association avec un antiandrogène non stéroïdien et la radiothérapie chez les patients souffrant d'un cancer de la prostate de stades T2b à T4, on doit instaurer le traitement 8 semaines avant le début de la radiothérapie et le poursuivre jusqu'à la fin de cette dernière. Le schéma thérapeutique peut s'établir comme suit : administration d'un dépôt ZOLADEX à 3,6 mg, 8 semaines avant le début de la radiothérapie, suivie de l'administration d'un dépôt ZOLADEX LA à 10,8 mg, 28 jours plus tard jusqu'à la fin de la radiothérapie.

#### **Endométriose**

Un dépôt ZOLADEX LA contenant une dose d'acétate de goséréline équivalant à 10,8 mg de goséréline doit être injecté par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale antérieure toutes les 12 semaines conformément au mode d'emploi recommandé dans les directives d'administration (voir le Mode d'emploi joint à la pochette stérile). Bien qu'il soit recommandé de respecter l'intervalle de 12 semaines, quelques jours de retard sont acceptables (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

#### **Insuffisance rénale**

Au cours d'études cliniques, les sujets souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 20 mL/min) présentaient une demi-vie d'élimination moyenne de ZOLADEX de 12,1 heures comparativement à 4,2 heures chez les hommes dont la fonction rénale était normale (clairance de la créatinine > 70 mL/min). Lorsque ZOLADEX LA est administré conformément aux recommandations posologiques, cette modification n'entraîne aucune accumulation; il est donc inutile de modifier la dose en présence d'insuffisance rénale.

#### **Insuffisance hépatique**

L'insuffisance hépatique n'altère pas la clairance de ZOLADEX LA. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie en présence d'insuffisance hépatique.

**Personnes âgées**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

**Enfants**

Ni l'innocuité ni l'efficacité de ZOLADEX LA n'ont été établies chez les enfants (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## Administration

Attention : Ne pas enfoncer le piston avant l'étape 5. Lire les instructions au complet avant d'injecter le dépôt.

Figure 1 Mode d'emploi de ZOLADEX LA à 10,8 mg étape par étape

### STEP BY STEP DIRECTIONS FOR USE

1. Put the patient in a comfortable position with the upper part of the body slightly raised. Swab abdominal injection site.
2. Remove the syringe from the opened foil pouch and hold the syringe at a slight angle to the light. Check that at least part of the Zoladex depot is visible (Figure 1).
3. Grasp the plastic safety tab and pull away from the syringe and discard (Figure 2). Remove needle cover. Unlike liquid injections, there is no need to remove air bubbles as attempts to do so may displace the depot.
4. Holding the syringe around the protective sleeve, pinch the patient's skin and insert the needle at a slight angle (30 to 45 degrees) to the skin. With the opening of the needle facing up, insert needle into the subcutaneous tissue of the anterior abdominal wall below the navel line, until the protective sleeve touches the patient's skin (Figure 3).

Do not penetrate into muscle or peritoneum. Incorrect grip and angle of administration is shown (Figure 4).

5. Moving your hand back to the finger grip, depress the plunger fully, until you can depress no more, to discharge the Zoladex depot and to activate the protective sleeve. You may hear a 'click' and will feel the protective sleeve automatically begin to slide to cover the needle. If the plunger is not depressed fully the protective sleeve will NOT activate.
6. Holding the syringe as shown in Figure 5, withdraw the needle and allow protective sleeve to continue to slide and cover needle. Dispose of the syringe in an approved sharps collector.

35508-00/411074



### MODE D'EMPLOI ÉTAPE PAR ÉTAPE

1. Installer le patient dans une position confortable, le tronc légèrement surélevé. Nettoyer le point d'injection abdominal.
2. Sortir la seringue de sa pochette en aluminium et la tenir à la lumière, légèrement inclinée. Vérifier qu'au moins une partie du dépôt Zoladex est visible (Figure 1).
3. Séparer la languette de sécurité en plastique de la seringue, puis la jeter (Figure 2). Retirer le capuchon de l'aiguille. Contrairement aux injections de liquide, inutile d'ôter les bulles d'air. Une telle tentative risque de déloger le dépôt.
4. En tenant la seringue par sa gaine protectrice, pincer la peau et y insérer l'aiguille légèrement de biais (30 à 45 degrés d'inclinaison). Insérer l'aiguille, l'ouverture vers le haut, dans le tissu sous-cutané de la paroi abdominale antérieure au-dessous du nombril, jusqu'à ce que la gaine protectrice touche la peau du patient (Figure 3).

Ne pas pénétrer dans le muscle ni dans le péritoine. On voit ici une prise et une inclinaison fautive (Figure 4).

5. Placer les doigts sur l'appui-douigts, puis enfoncer le piston à fond, jusqu'à ce qu'il ne soit plus possible de l'enfoncer davantage, afin d'injecter le dépôt Zoladex et d'activer la gaine protectrice. Un « clic » se fera entendre, et la gaine protectrice commencera automatiquement à recouvrir l'aiguille. Si le piston n'est pas poussé à fond, la gaine protectrice ne s'activera PAS.
6. En tenant la seringue de la façon montrée à la Figure 5, retirer l'aiguille de manière à ce que sa gaine protectrice continue de glisser automatiquement pour la recouvrir. Jeter la seringue dans un contenant approuvé pour l'élimination des objets tranchants.

35508-00/411074



## **SURDOSAGE**

En raison des propriétés pharmacologiques de ZOLADEX LA (acétate de goséréline) et de son mode d'administration, le surdosage accidentel ou intentionnel est improbable. Il existe peu de cas de surdosage chez l'humain. Dans les cas où ZOLADEX LA a été réadministré par inadvertance précocement ou à une dose dépassant les valeurs recommandées, aucun effet indésirable clinique n'a été observé. Selon les études chez l'animal, l'augmentation de la dose ou de la fréquence d'administration au-delà des valeurs recommandées n'entraînerait pas d'exacerbation de l'effet pharmacologique du médicament chez l'homme. Des doses sous-cutanées aussi élevées que 1 mg/kg/jour chez des rats et des chiens n'ont pas entraîné de séquelles non endocriniennes; cette dose est environ 400 fois supérieure à celle recommandée chez l'humain. En cas de surdosage, il convient de procéder à un traitement symptomatique.

Pour traiter une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

ZOLADEX LA (acétate de goséréline) est un décapeptide synthétique analogue de l'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH ou LH-RH). Administré en phase aiguë, l'acétate de goséréline stimule la libération de lutéostimuline, ou hormone lutéinisante, (LH) par l'hypophyse. En administration prolongée, toutefois, l'acétate de goséréline est un inhibiteur puissant de la production de gonadotrophine, entraînant une régression des gonades et, par conséquent, des organes sexuels secondaires. Cet effet est la base de l'inhibition de la croissance des tumeurs mammaires provoquées chimiquement chez la rate et des tumeurs transplantables de la prostate et de l'hypophyse du rat.

Chez l'animal et chez l'humain, à la suite d'une stimulation initiale de la sécrétion de la LH hypophysaire et d'une élévation passagère de la testostérone ou de l'œstradiol sériques selon le sexe, l'administration prolongée d'acétate de goséréline entraîne une inhibition de la sécrétion de gonadotrophine.

Chez l'homme, environ 21 jours après le début du traitement, l'inhibition prolongée de la sécrétion de LH hypophysaire entraîne une réduction de la concentration sérique de testostérone, qui atteint des valeurs habituellement obtenues par castration chirurgicale, ou de l'œstradiol sérique, qui atteint des taux comparables à ceux observés chez les femmes ménopausées. Cette inhibition de la production de testostérone ou d'œstradiol se maintient par une administration répétée de ZOLADEX LA, tant que l'on poursuit le traitement.

Chez la femme, l'inhibition de la production d'œstradiol sérique intervient environ 4 semaines après l'injection du premier dépôt et se maintient jusqu'à la fin du traitement. Chez les patientes dont la production d'œstradiol est déjà supprimée par un analogue de la LH-RH, cette suppression se maintient lorsque l'analogue est remplacé par ZOLADEX LA. Ce phénomène est associé à une réponse thérapeutique en présence d'endométriose, mais il entraînera une aménorrhée chez la majorité des patientes. Au début du traitement par

ZOLADEX LA, certaines femmes peuvent avoir des saignements vaginaux de durée et d'intensité variables. Ces saignements, qui peuvent être attribuables à la privation en œstrogènes, devraient cesser spontanément. L'aménorrhée devrait se maintenir jusqu'à 12 semaines après la dernière dose de ZOLADEX LA.

ZOLADEX LA est un dépôt d'acétate de goséreléline dispersé dans un bâtonnet cylindrique composé d'un mélange de copolymères D-L lactide-glycolide biodégradables et biocompatibles de haut et bas poids moléculaire.

L'administration de ZOLADEX LA, conformément aux recommandations posologiques, garantit que l'exposition à la goséreléline est maintenue sans accumulation d'importance clinique.

ZOLADEX LA se lie peu aux protéines et possède une demi-vie d'élimination sérique d'environ 4,2 heures chez les hommes et de 2,3 heures chez les femmes, lorsque la fonction rénale est normale. Quoique la demi-vie soit plus longue en présence d'insuffisance rénale, les effets qui en résultent sont négligeables, et étant donné que cette modification n'entraîne aucune accumulation lorsque le composé est administré tel que recommandé sous forme de dépôt à 10,8 mg, il est inutile de modifier la dose chez ces patients. On n'observe aucun changement important de la clairance de ZOLADEX LA chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique, mais dont la fonction rénale est normale (voir Pharmacocinétique).

### **Pharmacodynamique**

L'administration de doses quotidiennes d'acétate de goséreléline, de l'ordre de 25 à 500 µg en solution aqueuse, provoque une désensibilisation hypophysaire à la LH-RH endogène et exogène et, après 7 à 21 jours, réduit les concentrations sériques de LH et de testostérone. Ces résultats indiquent que l'effet de l'acétate de goséreléline chez l'homme s'exerce sur l'hypophyse. Au départ, comme les autres agonistes de la LH-RH, ZOLADEX LA augmente les concentrations sériques de testostérone de façon transitoire.

Chez les hommes, environ 21 jours après l'injection du premier dépôt ZOLADEX LA, les concentrations de testostérone chutent habituellement pour atteindre des valeurs obtenues par castration chirurgicale. La poursuite de l'administration tous les 3 mois maintient l'inhibition de la production de testostérone. Dans les études cliniques où ZOLADEX LA a été administré pendant 48 semaines, l'inhibition de la production de testostérone sérique, dont la concentration atteignait les taux obtenus par castration, a été maintenue pendant toute la durée du traitement. Certaines données existantes indiquent que, chez la majorité des patients (plus de 90 %), les concentrations sériques de testostérone atteignent les valeurs obtenues par castration et se maintiennent à ce niveau pendant une période pouvant atteindre 13 semaines (3 mois).

Chez les femmes, l'inhibition de la production d'œstradiol sérique intervient environ 4 semaines après l'injection du premier dépôt et se maintient jusqu'à la fin du traitement. Chez les patientes dont la production d'œstradiol est déjà supprimée par un analogue de la LH-RH, cette suppression se maintient lorsque l'analogue est remplacé par ZOLADEX LA.

Ce phénomène est associé à une réponse thérapeutique en présence d'endométriose, mais il entraînera une aménorrhée chez la majorité des patientes.

### **Pharmacocinétique**

L'administration de ZOLADEX LA, conformément aux recommandations posologiques, garantit que l'exposition à la goséréline est maintenue sans accumulation d'importance clinique.

ZOLADEX LA se lie peu aux protéines et possède une demi-vie d'élimination sérique d'environ 4,2 heures chez les hommes et de 2,3 heures chez les femmes, lorsque la fonction rénale est normale. Bien que la demi-vie du médicament augmente en présence d'insuffisance rénale, sa clairance absolue demeure relativement rapide. Comme la clairance du médicament emprunte une voie extra-rénale, probablement la voie hépatique, et qu'aucune augmentation des effets indésirables potentiels n'a été signalée chez de tels patients, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en présence d'insuffisance rénale. On n'observe aucun changement important de la clairance de ZOLADEX LA chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique, mais dont la fonction rénale est normale. Le dépôt ZOLADEX LA (10,8 mg d'acétate de goséréline) assure la libération graduelle et continue du principe actif, les concentrations sériques atteignant leur maximum environ 2 heures après son administration.

### **Cas particuliers et états pathologiques**

**Enfants :** Ni l'innocuité ni l'efficacité de ZOLADEX LA n'ont été établies chez les enfants (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Personnes âgées :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Insuffisance hépatique :** Aucun changement important de la pharmacocinétique n'a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'insuffisance hépatique n'altère pas la clairance de ZOLADEX LA. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie en présence d'insuffisance hépatique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Insuffisance rénale :** Chez les patients qui présentent un dysfonctionnement rénal, la demi-vie sérique est augmentée (la demi-vie sérique est de 2 à 4 heures chez les patients dont la fonction rénale est normale). Lorsque ZOLADEX LA est administré selon les directives, ce changement ne mène à aucune accumulation, et un ajustement posologique n'est donc pas nécessaire (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Protéger de la lumière et de l'humidité. Conserver dans l'emballage entre 2 °C et 25 °C.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les dépôts ZOLADEX LA (acétate de goséréline) sont offerts en bâtonnets cylindriques composés de copolymères D-L lactide-glycolide biodégradables et biocompatibles. Chaque dépôt ZOLADEX LA contient une quantité d'acétate de goséréline équivalant à 10,8 mg de goséréline. Ce dépôt est présenté dans une seringue stérile prête à l'emploi munie d'une aiguille de calibre 14 pour une injection sous-cutanée unique. La seringue à usage unique est munie d'une gaine protectrice (SafeSystem<sup>MC</sup>) et est placée dans une pochette stérile scellée contenant un dessiccateur. Voir les instructions d'administration jointes à la pochette.

Ingrédient actif : quantité d'acétate de goséréline équivalant à 10,8 mg de goséréline par dépôt.

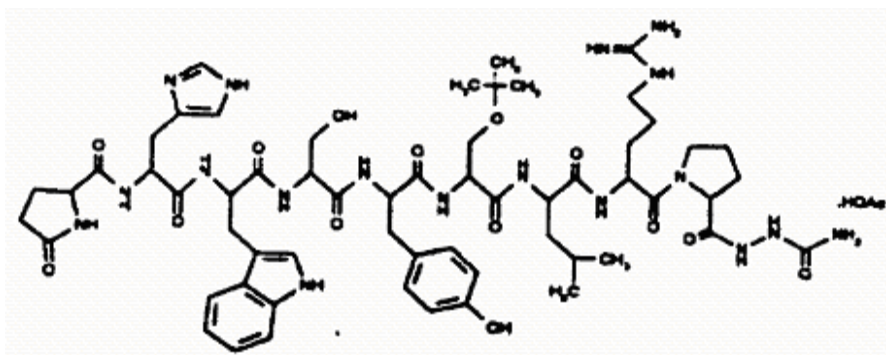
Autres ingrédients : copolymère lactide-glycolide pour un poids total de 36,0 mg par dépôt.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

<b>Dénomination commune :</b>	Acétate de goséréline
<b>Nom chimique :</b>	acétate amide de L-pyroglutamyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-séryl-L-tyrosyl-D-(O-tert-butyl)séryl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl-azaglycine
<b>Nom chimique abrégé :</b>	acétate de L-Glp-L-His-L-Trp-L-Sér-L-Tyr-D-Sér(But)-L-Leu-L-Arg-L-Pro-AzGlyNH <sub>2</sub>
<b>Autre nom :</b>	sel d'acétate de 6-D-(O-tert-butyl)sérine-10-azaglycine amide-LH-RH
<b>Formule moléculaire et masse moléculaire (de la base libre) :</b>	C <sub>59</sub> H <sub>84</sub> N <sub>18</sub> O <sub>14</sub> 1269,44
<b>Formule développée :</b>	



#### Propriétés physicochimiques :

L'acétate de goséréline est une poudre allant du blanc au blanc cassé, très soluble dans l'acide acétique glacial, soluble dans l'eau, l'acide chlorhydrique à 0,1M, l'hydroxyde de sodium à 0,1M, le diméthylformamide et le diméthylsulfoxyde. Il est pratiquement insoluble dans l'acétone, le chloroforme et l'éther diéthylique.

Le pKa (base) mesuré est de 6,2 (lié à la protonation du résidu histidine). Le pH d'une solution aqueuse à 2 % est d'environ 6 (selon la quantité d'acide acétique présent).

Coefficient de partage huile/eau : Soluble dans l'eau, insoluble dans le n-octanol.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Lorsque cela s'est avéré nécessaire, les renseignements ci-après ont été complétés par des renseignements sur l'emploi d'un dépôt ZOLADEX à 3,6 mg pouvant également s'appliquer à ZOLADEX LA.

### Pharmacodynamique

On a mené des études animales afin de déterminer les effets endocriniens et antitumoraux de l'acétate de goséréline en présentation aqueuse et en dépôts.

Une injection sous-cutanée unique de 500 µg d'acétate de goséréline en solution aqueuse a supprimé l'œstrus pendant seulement  $3,4 \pm 0,4$  jours chez des rates à cycle normal. En comparaison, un dépôt sous-cutané unique contenant 500 µg d'acétate de goséréline a supprimé l'œstrus pendant  $33,2 \pm 1,4$  jours. L'administration d'un dépôt sous-cutané unique, contenant 500 µg ou 5 mg d'acétate de goséréline, a diminué les concentrations sériques de lutéostimuline (LH) et de testostérone ainsi que le poids des testicules, de la vésicule séminale et de la glande prostatique ventrale chez des rats pendant 4 semaines; il n'y a pas eu d'effet sur le poids de l'hypophyse. Les concentrations sériques d'hormones de même que le poids des testicules et des organes génitaux secondaires sont revenus à la normale entre les semaines 6 et 8 de l'étude.

Des tumeurs mammaires provoquées par le diméthylbenzanthracène (DMBA) ont diminué de taille en réponse à l'injection sous-cutanée unique d'un dépôt contenant 300 µg d'acétate de goséréline.

Près de 7 semaines après l'administration du médicament, les tumeurs avaient repris leur évolution, mais étaient demeurées hormonodépendantes. Leur taille a de nouveau diminué après l'administration d'un autre dépôt de 300 µg d'acétate de goséréline ou après une ovariectomie. L'administration de 3 dépôts aux jours 0, 28 et 56 a entraîné un plus grand nombre de rémissions complètes et a prolongé la durée de l'effet bénéfique. Les deux traitements ont de beaucoup diminué le nombre de nouvelles tumeurs pendant l'étude.

Administré 30 jours après le DMBA, puis à 2 reprises à intervalles de 28 jours, un dépôt sous-cutané unique contenant 300 µg d'acétate de goséréline a retardé d'environ 100 jours la survenue d'une tumeur. Donnés à intervalles de 28 jours jusqu'à ce que l'animal meure ou soit sacrifié, des dépôts sous-cutanés de 300 µg d'acétate de goséréline ont entraîné un délai dans l'apparition de la tumeur mammaire, et 12 rates sur 21 étaient exemptes de tumeurs mammaires lorsqu'elles sont mortes ou qu'elles ont été sacrifiées.

### Autres études

On a observé que, à long terme, l'administration répétée de ZOLADEX était liée à une augmentation de l'incidence des tumeurs hypophysaires bénignes chez le rat mâle. Bien que concordant avec les observations effectuées précédemment chez cette même espèce à la suite de la castration chirurgicale, cette observation ne s'applique en aucun cas à l'humain.

Chez la souris, l'administration répétée à long terme de doses plusieurs fois supérieures à la dose recommandée chez l'humain a entraîné des changements histologiques dans certaines régions de l'appareil digestif. Les principales manifestations de ce phénomène sont une hyperplasie cellulaire des îlots de Langerhans et une prolifération bénigne au sein de la région du pylore, dans l'estomac, laquelle est parfois spontanée chez cette espèce. À l'heure actuelle, la portée clinique de ces observations n'est pas déterminée.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

On a mené des études de toxicité aiguë chez le rat et la souris. Tous les animaux ont survécu à l'administration de doses sous-cutanées uniques de 200 mg/kg (chez le rat) et de 400 mg/kg (chez la souris). La  $DL_{50}$  de l'acétate de goséréline administré par voie sous-cutanée est donc plus élevée que ces valeurs. Les seuls signes rapportés l'ont été chez le rat et ils sont liés à l'inconfort de l'administration. Lorsque la goséréline est administrée par voie intraveineuse, sa  $DL_{50}$  a été établie à environ 30-40 mg/kg pour le rat et à 56-59 mg/kg pour la souris.

### **Toxicité à long terme**

On a mené des études à doses multiples chez le rat, le chien et le singe.

On a mené des études de 6 et de 12 mois chez le rat et le chien.

Au cours des études de 6 mois, on a administré le produit en injection quotidienne (solution aqueuse) ou en injection de dépôt tous les 28 jours.

On a administré jusqu'à 1000 µg/kg/jour à des rats et à des chiens en injection sous-cutanée quotidienne, et des doses théoriques de 150 µg/kg/jour à des rats et de 200 µg/kg/jour à des chiens en injection de dépôt tous les 28 jours.

Dans les études de 12 mois, on n'a administré que des dépôts, pour obtenir des doses théoriques maximales d'environ 130 µg/kg/jour chez le rat et de 200 µg/kg/jour chez le chien.

Dans une étude chez le singe, on a administré 6 dépôts, à intervalles de 28 jours (donnant environ 400 µg/kg/jour). À la fin de cette période, on a fait l'autopsie d'un certain nombre d'animaux et on a soumis les autres à une période sans médicament de 6 mois pour étudier la réversibilité des effets du médicament.

Chez toutes les espèces animales, on a obtenu une castration chimique qui s'est manifestée par une diminution de la taille des testicules, la suppression de l'œstrus et la preuve histologique d'atrophie des gonades et des organes sexuels secondaires chez les deux sexes. On n'a observé des microadénomes hypophysaires que chez le rat : chez 2 mâles du groupe traité par le dépôt de l'étude de 6 mois, et aussi chez une plus grande proportion de mâles dans l'étude de 12 mois (voir Pouvoir cancérigène pour de plus amples renseignements).

## **Grossesse et effets tératogènes**

L'administration de ZOLADEX, à raison de 30 à 60 et de 20 à 40 fois la dose recommandée chez l'humain, a produit des changements correspondant à la suppression gonadique chez le rat et la rate attribuables à son effet endocrinien. Sauf pour les testicules, l'inversion histologique presque complète de ces effets chez le rat et la rate a été observée plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. La fécondité et la performance générale de reproduction ont été diminuées chez les rates qui sont devenues gravides après l'arrêt de ZOLADEX. Des accouplements féconds ont eu lieu dans les 2 semaines après l'arrêt du traitement, même si la fonction reproductive ne s'était pas encore complètement rétablie. Le taux d'ovulations, le taux de nidations correspondant et le nombre de fœtus vivants ont baissé.

Chez le chien et la chienne, la suppression de la fécondité s'est avérée complètement réversible à l'arrêt du traitement après une administration continue pendant 1 an à raison de 100 fois la dose mensuelle recommandée.

Des études sur la rate et la lapine (doses jusqu'à 25 et 500 fois la dose mensuelle, respectivement) confirment que ZOLADEX augmente la fréquence des morts fœtales proportionnellement à la dose utilisée. Aucun pouvoir tératogène n'a été mis en évidence avec ZOLADEX chez la rate ou la lapine.

## **Pouvoir cancérogène**

Au cours de l'étude de carcinogénicité, on a trouvé chez les rats mâles une élévation de la fréquence des adénomes hypophysaires bénins par rapport aux témoins après l'administration prolongée de doses donnant environ 60 et 120 µg/kg/jour, en dépôt injecté tous les 28 jours. La castration chimique ainsi obtenue est responsable de l'apparition d'adénomes hypophysaires qui semble être une réponse spécifique à l'espèce. Cette réponse est semblable à celle que l'on observe après la castration chirurgicale du rat. On n'a pas observé d'adénomes hypophysaires chez les souris, malgré l'administration de fortes doses de la substance (dépôts donnant environ 1200 et 2400 µg/kg/jour pendant 2 ans). À la fin de ce traitement de 2 ans chez la souris, on a rapporté une hyperplasie des cellules des îlots de Langerhans et des polypes adénomateux dans la région pylorique de l'estomac, mais sans aucun signe de carcinogénicité.

La vaste expérience acquise chez l'humain avec des analogues de la LH-RH, y compris l'acétate de goséréline, ne permet pas de conclure à des complications hypophysaires, gastriques ou pancréatiques liées au médicament. Les résultats discutés ici ne sont donc probablement pas pertinents pour l'humain.

## **Pouvoir mutagène**

Pour l'étude du pouvoir mutagène possible de la substance, on a eu recours à 7 systèmes, dont 5 modèles eucaryotes comprenant 2 tests *in vivo* sur des cellules de mammifères.

Les tests de mutation ponctuelle ont été effectués à l'aide de cultures bactériennes de *Salmonella typhimurium* et d'*Escherichia coli*, et des souches D7 de levures de

*Saccharomyces cerevisiae*. Les concentrations atteignaient le seuil de la solubilité (culture de 2000 µg/mL; 5000 µg/plaque).

On a étudié *in vivo* l'action clastogène de la goséréline sur les chromosomes avec le test du micronoyau de la souris (2,5 mg et 5,0 mg/kg) et le test cytogénétique de la moelle osseuse du hamster chinois (15 mg/kg). Pour finir, on a aussi effectué *in vitro* 2 autres cultures de cellules de mammifères (cellules d'ovaires de hamster chinois et lymphocytes humains).

Aucune de ces études n'a révélé de pouvoir génotoxique.

### **Divers**

On a étudié la tolérance dermique par application directe d'une solution d'acétate de goséréline sur la peau abrasée et non abrasée du lapin. Aucun signe d'irritation n'a été observé à une concentration de 10 mg/mL. Une substance de référence entraînant toujours une réaction positive a provoqué la réponse appropriée, ce qui confirme donc la validité du test.

On a établi la tolérance oculaire par l'instillation de 0,1 mL d'une solution à 10 mg/mL dans les yeux de lapins.

On a étudié la sensibilisation de contact chez le cochon d'Inde par la méthode modifiée de Magnusson et Kligman. On n'a établi aucun pouvoir de sensibilisation, et le matériel de référence connu pour entraîner une réaction positive a permis d'obtenir la réponse appropriée.

## **BIBLIOGRAPHIE**

### Endométriose

Barbieri RL.

Hormonal therapy of endometriosis. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America* 1992;3:187-200.

Howell R et al.

Gonadotrophin-releasing hormone analogue (goserelin) plus hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis. *Fertility and Sterility* 1995;64(3):474-481.

Killholma P et al.

Comparison of the gonadotrophin-releasing hormone agonist goserelin combined with estrogen-progestogen add-back therapy in the treatment of endometriosis. *Fertility and Sterility* 1995; 64:903-908.

Rock JA, Truglia JA, Caplan RJ.

Zoladex (Goserelin Acetate Implant) in the treatment of endometriosis: a randomised comparison with Danazol. *Obstet Gynaecol* 1993;82(2):198-205.

Shaw RW.

An open randomized comparative study of the effect of goserelin depot and danazol in the treatment of endometriosis. *Fertility and Sterility* 1992;58(2):265-272.

Sutton CJG, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P.

Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in treatment of pelvic pain associated with minimal, mild and moderate endometriosis. *Fertility and Sterility* 1994;62:696-700.

### Cancer de la prostate

Ahmann FR, Citrin DL, deHaan HA, Guinan P, Jordan V, Kreis W, et al.

Zoladex: a sustained-release, monthly luteinizing hormone-releasing hormone analogue for the treatment of advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 1987;5(6):912-7.

Anderson M, Capen C.

Hypertrophy and hyperplasia of the pituitary benign and malignant tumours of the pituitary. In: Benirschke K, Garner FM, Jane TC, editors. *Pathology of laboratory animals*. Berlin: Springer Verlag, 1978:I:430-2.

Anonyme.

Prostate cancer. Report of a meeting of physicians and scientists, Institute of Cancer Research and the Royal Marsden Hospital. *Lancet* 1993;342(8876):901-5.

Barsoum NJ, Moore JD, Gough AW, Sturgess JM, De La Iglesia FA.  
Morphofunctional investigations on spontaneous pituitary tumors in wistar rats. *Toxicol Pathol* 1985;13(3):200-8.

Bergman B, Damber JE, Tomic R.  
Effects of total and subcapsular orchidectomy on serum concentrations of testosterone and pituitary hormones in patients with carcinoma of the prostate. *Urol Int* 1982;37(2):139-44.

Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al.  
Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337(5):295-300.

Bostwick D, Myers R and Oesterling J.  
Staging of prostate cancer. *Semin Surg Oncol* 1994;10:60-72.

Cassileth BR, Soloway MS, Vogelzang NJ, Chou JM, Schellhammer PD, Seidmon EJ, et al.  
Quality of life and psychosocial status in stage D prostate cancer. *Qual Life Res* 1992;1: 323-9.

Chrisp P, Goa KL.  
Goserelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and clinical use in sex hormone-related conditions. *Drugs* 1991;41(2):254-88.

Debruyne FM, Dijkman GA, Lee DCH, Witjes PJ.  
A new long acting formulation of the luteinizing hormone-releasing hormone analogue, goserelin: results of studies in prostate cancer. *J Urol* 1996;155:1352-4.

Dearnaley DP.  
Prostate cancer. *Lancet* 1993;342:901-905.

Deghenghi R, Misset JL.  
Disease flare induced by luteinising hormone releasing hormone analogues in cancer patients. *Lancet* 1984;1(8389):1302.

Dijkman GA, Fernandez del Moral P, Plasman JW, Kums JJ, Delaere KP, Debruyne FM, et al.  
A new extra long acting depot preparation of the LHRH analogue Zoladex. First endocrinological and pharmacokinetic data in patients with advanced prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990;37(6):933-6.

Dijkman GA, Fernandez del Moral P, Plasman JW, Pull HC, van der Meijden AP, Debruyne FM, et al.  
A new longer-acting LHRH analog depot: preliminary results of a Dutch open phase II clinical study on a 10.8 mg Zoladex 3-monthly depot. *Eur Urol* 1990;18(suppl 3):22-5.

Doniach I.

The pathology of adenomas of the pituitary gland. In: Williams ED, editor. Current endocrine concepts. Eastbourne: Praeger, 1982:205-31.

Donnelly RJ, Milsted RAV.

Zoladex studies in prostatic and breast cancer. In: Vickery BH, Nestor JJ, editors. LHRH and its analogs; contraceptive and therapeutic applications, Part 2. Macclesfield: ICI Pharmaceuticals, 1987:397-409.

Furr BJ, Nicholson RI.

Use of analogues of luteinizing hormone-releasing hormone for the treatment of cancer. J Reprod Fertil 1982;64(2):529-39.

Furr BJ, Woodburn JR.

Luteinizing hormone-releasing hormone and its analogues: a review of biological properties and clinical issues. J Endocrinol Invest 1988;11(7):535-57.

Furth J, Nakane P, Pasteels JL.

Tumours of the pituitary gland. In: Turusov VS, editor. Pathology of tumours in laboratory animals, 1, Part 2. Lyon: IARC Scientific Publications, 1976:201-38.

Garnick M, Pratt C, Campion M, Shipley J, Bemardy JD.

Increase in the Electrocardiographic QTC Interval in Men with Prostate Cancer Undergoing Androgen Deprivation Therapy: Results of Three Randomised Controlled Clinical Studies. Eur Urol Suppl 2004 3(2):57

Grant JB, Ahmed SR, Shalet SM, Costello CB, Howell A, Blacklock NJ.

Testosterone and gonadotrophin profiles in patients on daily or monthly LHRH analogue ICI 118630 (Zoladex) compared with orchiectomy. Br J Urol 1986;58(5):539-44.

Griesbach WE, Purves HD.

Basophil adenoma in the rat hypophysis after gonadectomy. Br J Cancer 1960;14:49-59.

Harnois C, Malenfant M, Dupont A, Labrie F.

Ocular toxicity of Anandron in patients treated for prostatic cancer. Br J Ophthalmol 1986;70(6):471-3.

Jacobi GH.

Hormonal treatment of metastatic carcinoma of the prostate. In: Fitzpatrick JM, Kane RJ, editors. The prostate. New York: Churchill Livingstone, 1989:389-99.

Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, Griffiths K.

Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. Br J Urol 1991;67(5):502-8.

Krane R, Fitzpatrick JM.

Treatment options for prostatic carcinoma. In: Fitzpatrick JM, Kane RJ, editors. The prostate. New York: Churchill Livingstone, 1989:433-9.

Levine GN, D'Amico AV, Berger P, Clark PE, Eckel RH, Keating NL, Milani RV, Sagalowsky AI, Smith MR, Zakai N.

American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Epidemiology and Prevention, the American Cancer Society, and the American Urological Association. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation*. 2010 Feb 16;121(6):833-40. Epub 2010 Feb 1. PubMed PMID: 20124128.

Lunglmayr G, Girsch E.

Patient choice in the treatment of advanced prostate cancer. In: Chisholm GD, editor. Zoladex - a new treatment for prostatic cancer. Royal Society of Medical Services International Congress and Symposium Series No. 125; Proceedings of a symposium, 1987 Apr 23; London, 1987:47-53.

MacFarlane JR, Tolley DA.

Flutamide therapy for advanced prostatic cancer: a phase II study. *Br J Urol* 1985;57(2):172-4.

Newling DWW, Denis L, Mahler C, Debruyne FMJ, Lunglmayr G, Robinson MRG, et al. Clinical and endocrinological results with a biodegradable depot LHRH analogue (Zoladex) in the management of advanced prostatic cancer. In: Chisholm GD, editor. Zoladex - a new treatment for prostatic cancer. Royal Society of Medical Services International Congress and Symposium Series No. 125; Proceedings of a symposium, 1987 Apr 23; London, 1987:17-26.

Peeling WB.

A phase III trial comparing ICI 118,630 (Zoladex) with orchidectomy in the management of advanced prostatic cancer. In: Chisholm GD, editor. Zoladex - a new treatment for prostatic cancer. Royal Society of Medical Services International Congress and Symposium Series No. 125; Proceedings of a symposium, 1987 Apr 23; London, 1987:27-46.

Perren TJ, Clayton RN, Blackledge GRP, Arkell D, Cottam J, Farrar D, et al. A pharmacokinetic, endocrine and clinical study of the LHRH analogue

DSER(tBU)<sup>6</sup>AZAGLY<sup>10</sup> GnRH (ICI 118,630) [abstract]. *Br J Cancer* 1985;52:499.

Pilepich MV, Krall JM, Al-Sarraf M, John MJ, Doggett ML, Sause WT, et al.

Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 1995;45(4):616-23.

Pierrepont CG, Turkes AO, Walker KJ, Harper ME, Wilson DW, Peeling WB, et al.

Endocrine factors in the treatment of prostatic cancer. *Prog Clin Biol Res* 1985;185A:51-72.

Saini A, Waxman J.

Recent progress in the treatment of advanced prostatic cancer. *Br J Hosp Med* 1992;47(2):122,125-6.

Sarosdy MF, Schellhammer PF, Soloway MS, Vogelzang NJ, Crawford ED, Presti J, et al. Endocrine effects, efficacy and tolerability of a 10.8-mg depot formulation of goserelin acetate administered every 13 weeks to patients with advanced prostate cancer. *Br J Urol Int* 1999;83(7):801-6.

Sharifi R, Soloway M, the Leuprolide Study Group.

Clinical study of leuprolide depot formulation in the treatment of advanced prostate cancer. *J Urol* 1990;143(1):68-71.

Turkes AO, Peeling WB, Griffiths K.

Treatment of patients with advanced cancer of the prostate: phase III trial, Zoladex against castration; a study of the British Prostate Group. *J Steroid Biochem* 1987;27(1-3):543-9.

Turkes A, Turkes A, Peeling B, Griffiths K.

The use of a depot LHRH analogue, Zoladex, in the treatment of prostatic cancer: a dose-interval study. *Med Sci Res* 1987;15:477.

Van Cangh PJ, Opsomer RJ.

Treatment of advanced carcinoma of the prostate with a depot luteinizing hormone-releasing hormone analogue (ICI-118630). *J Urol* 1987;137(1):61-4.

Visscher GE, Robison RL, Maulding HV, Fong JW, Pearson JE, Argentieri GJ.

Biodegradation of and tissue reaction to 50:50 poly(DL-lactide-co-glycolide) microcapsules. *J Biomed Mater Res* 1985;19:349-65.

Walker KJ, Turkes AO, Turkes A, Zwink R, Beacock C, Buck AC, et al.

Treatment of patients with advanced cancer of the prostate using a slow-release (depot) formulation of the LHRH agonist ICI 118630 (Zoladex). *J Endocrinol* 1984;103(2):R1-4.

Waxman J.

Analogues of gonadotrophin releasing hormone. *Br Med J Clin Res Ed* 1984;288(6415):426-7.

Waymont B, Lynch TH, Dunn JA, Emtage LA, Arkell DG, Wallace DM, et al.

Phase III randomised study of Zoladex versus stilboestrol in the treatment of advanced prostate cancer. *Br J Urol* 1992;69(6):614-20.

Williams G.

Endocrine treatment of prostatic cancer. *J R Soc Med* 1985;78(10):797-9.

Williams G, Bloom SR.

Treatment of advanced carcinoma of the prostate. Br Med J Clin Res Ed 1984;289(6445):571-2.

Williams G, Kerle D, Griffin S, Dunlop H, Bloom SR.

Biodegradable polymer luteinising hormone releasing hormone analogue for prostatic cancer: use of a new peptide delivery system. Br Med J Clin Res Ed 1984;289(6458):1580-1.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

**Fr** **Zoladex<sup>®</sup> LA**

Dépôt de goséréline

La présente notice constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de ZOLADEX LA et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Elle n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ZOLADEX LA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Raisons d'utiliser ce médicament

##### **Cancer de la prostate**

ZOLADEX LA est utilisé :

- Dans le traitement palliatif du cancer hormonodépendant de la prostate de stade avancé (stade D2).
- En association avec un antiandrogène non stéroïdien et la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé (stades T3 et T4) ou lorsque la tumeur est volumineuse (stades T2b et T2c).
- Comme traitement hormonal adjuvant à la radiothérapie externe dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé (stades T3 et T4).

##### **Affections bénignes**

ZOLADEX LA est indiqué comme traitement hormonal de l'endométriose, notamment dans le soulagement de la douleur et la résorption des lésions. L'expérience acquise avec ZOLADEX dans le traitement de l'endométriose ne porte que sur des femmes de 18 ans et plus traitées pendant 6 mois.

#### Effets de ce médicament

Administré tel que recommandé, le traitement par ZOLADEX LA provoque l'inhibition de la production des hormones sexuelles (testostérone chez l'homme et œstradiol chez la femme). Si des symptômes incommodes surviennent, il est possible qu'ils soient associés à cette action inhibitrice de ZOLADEX LA. Les principaux symptômes associés à l'inhibition de la production des hormones sexuelles sont les bouffées de chaleur, la sensibilité des seins et l'augmentation de leur volume et la baisse de la libido.

#### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas prendre ZOLADEX LA si :

- Vous êtes allergique à l'acétate de goséréline ou à l'un des ingrédients non médicinaux de ZOLADEX LA.
- Vous avez des saignements vaginaux anormaux non diagnostiqués.
- Vous êtes enceinte.
- Vous allaitez.

#### Ingrédient médicinal

acétate de goséréline

#### Ingrédients non médicinaux importants

copolymère lactide-glycolide.

#### Formes pharmaceutiques

Un dépôt dur, de couleur blanc cassé et en forme de bâtonnet qui contient 10,8 mg de goséréline sous forme d'acétate de goséréline.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### **Mises en garde et précautions importantes**

ZOLADEX LA doit être prescrit et pris en charge par un médecin habitué à utiliser ce type de médicaments.

ZOLADEX LA peut causer :

- Une aggravation des symptômes du cancer de la prostate au début du traitement (risque de compression de la moelle épinière ou plus grande difficulté à uriner)
- Une perte osseuse (ostéoporose)

Si vous êtes hospitalisé, avertissez le personnel médical que vous prenez ZOLADEX LA.

Chez les femmes, il n'y a pas de données cliniques sur l'effet du traitement de l'endométriose par ZOLADEX LA pendant une période de plus de 6 mois.

L'emploi de ZOLADEX LA n'est pas recommandé chez les enfants.

Il est peu probable que ZOLADEX LA diminue votre capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner des machines.

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser ZOLADEX LA si l'une des situations suivantes s'applique à vous :**

- Difficultés passées ou actuelles à uriner.
- Antécédents familiaux d'ostéoporose grave (amaigrissement des os et fractures).
- Faible densité minérale osseuse (DMO).

- Prise d'autres médicaments qui causent un amincissement des os.
- Faible nombre de globules rouges (anémie)
- Maladie cardiaque ou trouble cardiaque appelé «syndrome du QT long», ou antécédents familiaux de ce trouble cardiaque. ZOLADEX peut accroître le risque d'anomalie du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT).
- Diabète.
- Femme enceinte ou qui compte le devenir. ZOLADEX LA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse; par conséquent, une méthode contraceptive efficace autre non hormonale doit être utilisée pour prévenir la grossesse pendant toute la durée du traitement et jusqu'au retour des menstruations après la dernière injection de ZOLADEX LA. Une fois le traitement par ZOLADEX LA terminé, il peut s'écouler plus de temps avant le retour des menstruations chez certaines femmes. Dans de rares cas, des femmes deviennent ménopausées. S'il s'est écoulé 12 semaines depuis la dernière injection de ZOLADEX LA et que vos règles ne sont pas revenues, parlez-en à votre médecin.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament, y compris les médicaments en vente libre (pour le rhume, les nausées, etc.), en particulier si vous prenez des médicaments pour traiter une anomalie du rythme cardiaque (antiarythmiques) ou des médicaments pouvant augmenter le risque d'anomalie du rythme cardiaque.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle

- ZOLADEX LA est administré en injection sous la peau de l'abdomen par un professionnel de la santé dûment formé, par exemple un médecin ou une infirmière.
- **Cancer de la prostate** : une injection tous les 3 mois.
- **Endométriose** : une injection toutes les 12 semaines.
- Il est très important que votre médecin évalue vos progrès au cours de visites régulières. Consultez d'abord votre médecin avant de décider de modifier votre traitement.
- Si vous avez besoin d'autres renseignements, consultez votre médecin.

### Surdosage

En cas de surdose médicamenteuse, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même

en l'absence de symptômes.

### Dose oubliée

Si vous n'avez pas reçu une dose au moment prévu, communiquez avec votre médecin.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les autres médicaments, ZOLADEX LA peut parfois provoquer des effets secondaires.

### **Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous éprouvez l'un de ces problèmes :**

- Picotements dans les doigts et les orteils.
- Troubles psychiatriques, notamment hallucinations, pensées désordonnées et modifications de la personnalité; ces effets ont été signalés à l'occasion.
- On a relevé des rapports occasionnels d'effets secondaires relatifs aux tumeurs de l'hypophyse. ZOLADEX peut entraîner l'apparition d'une tumeur de l'hypophyse, une glande qui se situe dans la tête. Si vous présentez déjà une tumeur hypophysaire, celle-ci peut saigner ou se rétracter sous l'effet du médicament. Les tumeurs de l'hypophyse peuvent causer des maux de tête, des vomissements, une perte de vision et l'inconscience.
- Une réaction cutanée locale, comme de la douleur, des ecchymoses, des saignements, des démangeaisons, de la rougeur, des brûlures ou de l'enflure, peut survenir au point d'injection. Ces réactions sont généralement légères et disparaissent après quelques jours. Si elles s'aggravent ou si elles ne disparaissent pas, parlez-en à votre médecin.
- **Patients cancéreux** : Veuillez communiquer avec votre médecin dès l'apparition d'une douleur intense, d'un engourdissement ou d'une faiblesse des membres, ou encore d'une difficulté persistante à uriner.

### **Emploi de ZOLADEX LA chez l'homme**

- Au tout début du traitement, vous ressentirez peut-être de la douleur aux os. Dans ce cas, prévenez votre médecin, afin qu'il puisse vous prescrire un traitement adéquat.
- Parfois, vous pourrez éprouver de la difficulté à uriner ou ressentir des douleurs dans le bas du dos. Dans ce cas, prévenez votre médecin, afin qu'il puisse vous prescrire un traitement adéquat.
- Vous pourriez avoir une perte de cheveux et de poils, surtout des poils qui couvrent le corps.

### **Emploi de ZOLADEX LA chez la femme**

- Femmes non ménopausées : Les menstruations s'arrêtent avec l'injection de ZOLADEX LA toutes les 12 semaines. Si des menstruations régulières persistent, avisez votre médecin. Chez certaines femmes, la ménopause peut s'installer prématurément; dans ce cas,

après la fin du traitement par ZOLADEX LA, les menstruations ne réapparaissent pas.

- Il peut se produire des saignements vaginaux. Si vous avez des fibromes utérins, vous noterez peut-être une légère intensification de vos symptômes, tels que la douleur, au début du traitement. Ces effets sont généralement de courte durée et disparaissent pendant la poursuite du traitement. Si les symptômes persistent ou qu'ils sont inconfortables, communiquez avec votre médecin.
- ZOLADEX a été associé à la formation de kystes des ovaires, ce qui peut causer de la douleur chez certaines femmes.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les cas graves	Dans tous les cas	

**EMPLOI DE ZOLADEX LA CHEZ L'HOMME**

**Très fréquents (plus de 10 patients sur 100 en souffriront probablement)**

Baisse de la libido/impuissance	√		
Bouffées de chaleur et transpiration	√		

**Fréquents (entre 1 et 10 patients sur 100 en souffriront probablement)**

Modification du volume des seins	√		
Réactions au point d'injection	√		
Douleur osseuse	√		
Hausses de la glycémie		√	
Picotements dans les doigts ou les orteils	√		
Fluctuations de la tension artérielle		√	
Éruptions cutanées	√		
Amincissement des os		√	
Insuffisance cardiaque (réduction de la fonction du cœur) ou crise cardiaque		√	
Gain de poids	√		

**Peu fréquents (entre 1 et 10 patients sur 1000 en souffriront probablement)**

Sensibilité des seins	√		
Douleur articulaire		√	
Réactions allergiques		√	

**EMPLOI DE ZOLADEX LA CHEZ LA FEMME**

**Très fréquents (plus de 10 patientes sur 100 en souffriront probablement)**

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les cas graves	Dans tous les cas	
Baisse de la libido	√		
Bouffées de chaleur et transpiration	√		
Sécheresse vaginale	√		
Modification du volume des seins	√		
Réactions au point d'injection	√		
<b>Fréquents (entre 1 et 10 patientes sur 100 en souffriront probablement)</b>			
Sauts d'humeur, y compris dépression		√	
Picotements dans les doigts ou les orteils	√		
Maux de tête		√	
Fluctuations de la tension artérielle		√	
Éruptions cutanées	√		
Amincissement des os		√	
Douleur articulaire		√	
Perte de cheveux (habituellement légère, mais peut être marquée à l'occasion)	√		
Gain de poids	√		
<b>Peu fréquents (entre 1 et 10 patientes sur 1000 en souffriront probablement)</b>			
Réactions allergiques		√	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu lors de la prise de ZOLADEX LA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

- ZOLADEX LA ne doit pas être utilisé après la date limite indiquée sur l'emballage. Conservez ZOLADEX LA dans son emballage original, entre 2 °C et 25 °C.
- Si votre médecin décide de mettre fin à votre traitement, rapportez ZOLADEX LA à votre pharmacien pour qu'il puisse s'en débarrasser correctement.
- Gardez ZOLADEX LA en lieu sûr, hors de la portée des enfants. Il pourrait être nocif pour eux.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES  
SOUÇONNÉS**

**Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :**

- **En ligne, à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
  - **Par télécopieur au numéro sans frais : 1-866-678-6789, ou**
  - **Par la poste au : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701D  
Ottawa, ON K1A 0K9**

**Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada, à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).**

***REMARQUE : Si vous désirez de plus amples renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, prière de communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.***

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

**REMARQUE :** Ces RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS vous présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression de cette notice.

On peut trouver les renseignements les plus récents, ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : [www.astrazeneca.ca](http://www.astrazeneca.ca),

ou en communiquant avec AstraZeneca Canada Inc., aux numéros suivants :

Renseignements – 1-800-461-3787

Customer Inquiries – 1-800-668-6000

Cette notice a été préparée par :

AstraZeneca Canada Inc. Mississauga, Ontario L4Y 1M4

ZOLADEX<sup>®</sup> et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées du groupe AstraZeneca.

© AstraZeneca 2000, 2009, 2010

Dernière révision : 4 mars 2011