

MONOGRAPHIE

 **ZOLADEX[®]**

Implant de goséréline

3,6 mg de goséréline/implant
(sous forme d'acétate de goséréline)

Norme du Fabricant

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

TerSera Therapeutics LLC
Deerfield, IL 60015
www.tersera.ca

Importateur :
AstraZeneca Canada Inc.
Mississauga, Ontario L4Y 1M4

Date de révision :
29 juillet 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 210199

ZOLADEX[®] et SAFESYSTEM[®] sont des marques déposées d'AstraZeneca ou de ses sociétés affiliées et sont utilisées ici sous licence.

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	5
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	23
SURDOSAGE.....	27
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
CONSERVATION ET STABILITÉ	29
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	31
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	31
ESSAIS CLINIQUES	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	36
TOXICOLOGIE.....	37
BIBLIOGRAPHIE.....	40
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	44

PrZOLADEX®

Implant 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	Implant / 3,6 mg de goséréline	Copolymère lactide-glycolide <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'emploi de ZOLADEX® (acétate de goséréline) est indiqué dans le traitement de plusieurs affections hormonodépendantes. Elles sont regroupées ci-après sous les rubriques Cancer de la prostate, Cancer du sein et Affections bénignes :

Cancer de la prostate

- ZOLADEX 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 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 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 est indiqué comme traitement hormonal adjuvant à la radiothérapie externe dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé (stades T3 et T4).

Cancer du sein

- ZOLADEX est indiqué comme remplacement de la chimiothérapie adjuvante standard chez les femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stade précoce auxquelles la chimiothérapie ne convient pas, qui ne tolèrent pas la chimiothérapie ou qui la refusent et dont la tumeur contient des récepteurs d'œstrogènes et/ou de la progestérone.
- ZOLADEX est indiqué dans le traitement palliatif du cancer du sein de stade avancé chez les femmes non ménopausées dont la tumeur contient des récepteurs d'œstrogènes et/ou de la progestérone.

Affections bénignes

- ZOLADEX 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.
- ZOLADEX est indiqué comme agent réducteur du tissu endométrial avant l'ablation de l'endomètre.

Enfants

Ni l'innocuité ni l'efficacité de ZOLADEX 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. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section de la monographie intitulée Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.
- Femmes ayant des saignements vaginaux anormaux non diagnostiqués.

Grossesse

On ne doit pas administrer ZOLADEX pendant la grossesse. Comme c'est le cas pour d'autres agonistes de la LH-RH, on ne sait pas si ZOLADEX 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 n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

ZOLADEX doit être administré par un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans l'administration d'injections sous-cutanées profondes et sous la surveillance d'un médecin.

Les manifestations indésirables suivantes sont d'importance clinique :

- Poussee évolutive tumorale (voir Poussee évolutive tumorale plus bas)
- Ostéoporose (voir Troubles musculo-squelettiques plus bas)
- Lésions au point d'injection et lésions vasculaires (voir Généralités, plus bas)

Généralités

Des lésions au point d'injection et des lésions vasculaires, y compris des douleurs, un hématome, une hémorragie et un choc hémorragique, nécessitant des transfusions sanguines et une intervention chirurgicale, ont été signalées chez des patients traités par ZOLADEX. Il convient de surveiller les patients afin de détecter les signes et les symptômes d'hémorragie abdominale. Étant donné que ZOLADEX doit être administré par injection sous-cutanée profonde, il n'est pas recommandé chez les patients ayant un faible indice de masse corporelle (IMC < 18,5) ni chez ceux qui reçoivent une dose complète d'un anticoagulant (RIN > 2) en raison du risque de lésion vasculaire et de saignement subséquent durant l'administration (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Après l'administration initiale de ZOLADEX, les concentrations sériques de testostérone chez l'homme et d'œstradiol chez la femme, ainsi que celles des autres hormones gonadiques, 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.

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

Poussée évolutive tumorale

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

Patients ayant des métastases vertébrales : Pendant le premier mois de traitement par ZOLADEX, les patients ayant des métastases vertébrales qui sont 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 pour le traitement du cancer de la prostate (voir 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, y compris le risque de torsades de pointes chez les patients qui présentent des antécédents d'allongement de l'intervalle QT, 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) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Chez les patients à risque de présenter un allongement de l'intervalle QT/QTc, on doit envisager d'effectuer une surveillance périodique de l'ECG et des taux sériques des électrolytes (voir Surveillance et tests de laboratoire).

Dans une étude randomisée et 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.

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. Certaines réactions locales, comme un léger hématome, ont été liées au traumatisme même de l'injection, et non à la nature copolymérique de l'implant 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.

Les données obtenues des études sur ZOLADEX portent à croire qu'une certaine récupération de la densité minérale osseuse peut se produire à l'arrêt du traitement.

L'administration de ZOLADEX 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 sur une longue période 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 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 (acétate de goséréline). Chez les hommes, environ 21 jours après l'injection du premier implant ZOLADEX, 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 28 jours. 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 implant.

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.

Troubles psychiatriques

Des cas de dépression (parfois grave) ont été signalés chez les patients traités par ZOLADEX durant la surveillance postcommercialisation. Il faut mettre les patients au courant des risques, et les surveiller et les traiter en conséquence (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

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, 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 4 semaines après la dernière dose de ZOLADEX.

Les menstruations réapparaissent généralement moins de 8 semaines après la fin du traitement. 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 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. 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, réadministré ou non, se poursuivant durant plus de 6 mois n'a pas été démontrée.

Réduction du tissu endométrial : L'emploi de ZOLADEX 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 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 n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

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

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

Surveillance et tests de laboratoire

Surveillance des patients

Au cours du traitement par ZOLADEX, 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 concentration sérique de testostérone ou d'œstradiol; 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 tomographie, en plus du toucher rectal. On peut évaluer et diagnostiquer chez l'homme le degré d'uropathie obstructive par pyélographie intraveineuse, échographie ou tomographie.

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.

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 taux sériques des électrolytes pendant le traitement doit également être envisagé chez les patients à risque.

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 implant, 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.

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, 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 à des doses thérapeutiques entraîne une inhibition du système hypophyso-gonadique. La fonction normale de ce système est généralement rétablie environ 8 semaines après l'administration de la dernière dose de ZOLADEX. Les résultats des tests diagnostiques de la fonction hypophyso-gonadique effectués au cours du traitement ou pendant les 8 semaines qui suivent l'interruption de l'administration de ZOLADEX peuvent, par conséquent, être trompeurs.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu

Les effets indésirables observés pendant l'emploi de ZOLADEX (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. Il s'agit d'effets pharmacologiques qui nécessitent rarement l'arrêt du traitement. 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. 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, sautes d'humeur, dépression, 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 (5%) chez les patients recevant ZOLADEX pour le traitement du cancer de la prostate lors des essais cliniques. Des cas graves 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, réaction au point d'injection et acné (dans la plupart des cas, on a signalé de l'acné dans le mois suivant le début du traitement par ZOLADEX). 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. Au début du traitement par ZOLADEX, une douleur abdominale, des saignements, la perte de tissus nécrosés et une distension abdominale ont été signalés à une fréquence inconnue chez les patientes ayant des fibromes utérins.

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, 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 temporaire 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).

Des lésions au point d'injection et des lésions vasculaires, y compris des douleurs, un hématome, une hémorragie et un choc hémorragique, nécessitant des transfusions sanguines et une intervention chirurgicale, ont été signalés au cours des essais cliniques (6/10 874; 0,06 %) et après la commercialisation de ZOLADEX.

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

Patients atteints du cancer de la prostate

On a étudié les effets indésirables de ZOLADEX chez 518 patients atteints du cancer de la prostate qui n'avaient pas été traités auparavant et qui ont participé à 14 études multicentriques en mode ouvert. La durée moyenne de traitement de ces patients a été de 23 semaines.

Les résultats de ces essais cliniques semblent établir un lien entre ZOLADEX et les effets suivants : bouffées de chaleur (51 %), diminution de la libido (53 %), diminution des érections (57 %), sensibilité des seins (3 %), gynécomastie (2 %), intolérance locale au point d'injection (douleur, érythème) (4 %) et éruptions cutanées incluant érythème et urticaire (1,9 %).

Au cours de ces études cliniques, une élévation initiale de la concentration sérique moyenne de testostérone est survenue au cours des premiers jours de traitement par ZOLADEX. Parfois, les patients ont vu leurs signes et symptômes s'aggraver au cours du premier mois de traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Chez ces patients, il s'agissait habituellement d'une augmentation de la douleur osseuse (4,2 %), mais on a aussi rapporté des cas isolés d'obstruction urétérale (1,1 %) et/ou de compression de la moelle épinière (1,2 %), au cours des 4 premières semaines de traitement par ZOLADEX; on ignore s'il existe un lien entre ZOLADEX et ces observations.

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).

Le tableau ci-après fait état des manifestations indésirables les 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 1 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
Baisse 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 1, les manifestations indésirables les plus fréquentes (bouffées de chaleur, baisse 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.

Cancer du sein de stade avancé

Le profil observé des manifestations indésirables chez les femmes atteintes d'un cancer du sein de stade avancé traitées par ZOLADEX concorde avec le profil décrit chez les femmes traitées par ZOLADEX pour l'endométriose. Dans des cas très rares, les patientes atteintes d'un cancer du sein accompagné de métastases osseuses ont connu une hypercalcémie au début du traitement. Dans un essai clinique contrôlé (SWOG-8692) comparant ZOLADEX à l'ovariectomie, avant la ménopause ou à la périménopause, dans des cas de cancer du sein de stade avancé, les manifestations suivantes ont été observées à une fréquence de 5 % ou plus dans l'un ou l'autre groupe, indépendamment de leur lien avec le médicament.

Tableau 2 Effets indésirables – Cancer du sein de stade avancé

Effets indésirables	Cancer du sein de stade avancé	
	ZOLADEX n = 57 %	Ovariectomie n = 55 %
Bouffées de chaleur	70	47
Poussée tumorale	23	4
Nausées	11	7
Œdème	5	0
Malaise/fatigue/léthargie	5	2
Vomissements	4	7

Dans le programme d'essais cliniques de phase II portant sur 333 femmes non ménopausées présentant un cancer du sein de stade avancé, les bouffées de chaleur et la baisse de la libido ont été évaluées par un questionnaire spécialement conçu pour les patientes. Les bouffées de chaleur ont été observées chez 75,9 % des 203 femmes qui n'en souffraient pas avant le début de l'étude, et la baisse de la libido s'est manifestée chez 47,7 % des 194 femmes dont la libido était normale au début de l'étude. Ces manifestations sont le résultat de l'action pharmacologique de ZOLADEX.

Une réaction au point d'injection a été relevée chez moins de 1 % des patientes.

Cancer du sein de stade précoce

Les effets indésirables possibles notés le plus souvent, quelle qu'en soit la cause, chez les femmes non ménopausées âgées de 50 ans ou moins atteintes d'un cancer du sein de stade précoce prenant ZOLADEX (n = 803) pendant une étude randomisée et ouverte (ZEBRA) étaient les suivants : céphalées (5,5 %), douleur (3,4 %) et douleur osseuse (3,4 %).

Les patientes de l'étude qui ont reçu ZOLADEX avaient des incidences plus élevées des effets de la suppression de l'œstradiol, comme les bouffées de chaleur, la sécheresse ou l'irritation vulvo-vaginale et une baisse de la libido, par rapport à celles qui ont reçu le traitement de comparaison constitué par le cyclophosphamide, le méthotrexate et le 5-fluoro-uracile (CMF). Dans les 6 mois suivant le traitement par ZOLADEX, ces incidences ont baissé jusqu'à un niveau inférieur à celui observé dans le groupe CMF.

Le tableau ci-dessous montre les effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 1 % dont la relation avec le traitement à l'étude était considérée comme «extrêmement probable» ou «probable» (étude ZEBRA, suivi médian de 7,5 ans).

Tableau 3 Effets indésirables (selon la terminologie préconisée par le COSTART) survenus à une fréquence d'au moins 1 % dont la relation avec le traitement à l'étude était considérée comme «extrêmement probable» ou «probable»

Système anatomique et terme COSTART (traduction) ^{a,b}	Nombre (%) de patientes	
	ZOLADEX (n = 803)	CMF (n = 802)
Organisme entier		
Céphalées	24 (3,0)	7 (0,9)
Douleur	9 (1,1)	2 (0,2)
Asthénie	5 (0,6)	8 (1,0)
Troubles cardiovasculaires		
Hypertension	14 (1,7)	1 (0,1)

Système anatomique et terme COSTART (traduction) ^{a,b}	Nombre (%) de patientes	
	ZOLADEX (n = 803)	CMF (n = 802)
Troubles digestifs		
Vomissements	4 (0,5)	84 (10,5)
Nausées	3 (0,4)	62 (7,7)
Troubles hématologiques et lymphatiques		
Leucopénie	0 (0,0)	70 (8,7)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Prise de poids	13 (1,6)	13 (1,6)
Augmentation des taux d'ALT	1 (0,1)	9 (1,1)
Troubles musculo-squelettiques		
Douleur osseuse	17 (2,1)	3 (0,4)
Ostéoporose	11 (1,4)	4 (0,5)
Troubles de la peau et des annexes cutanées		
Éruptions cutanées	4 (0,5)	8 (1,0)
Troubles des organes des sens		
Conjonctivite	1 (0,1)	9 (1,1)
Troubles génito-urinaires		
Métrorragie	10 (1,2)	1 (0,1)

^a Une patiente peut avoir subi plus d'une manifestation indésirable dont la relation avec le traitement à l'étude était considérée comme «extrêmement probable» ou «probable».

^b Pour 13 (1,6 %) patientes prenant ZOLADEX et aucune (0,0 %) patiente prenant le CMF, on a noté des effets indésirables potentiels dont la relation avec le traitement à l'étude était jugée «extrêmement probable» ou «probable» qui ne se retrouvaient pas dans la terminologie préconisée par le COSTART.

ALT : Alanine aminotransférase (SGPT)

COSTART : Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms.

Affections bénignes

Dans les essais cliniques contrôlés comparant ZOLADEX administré tous les 28 jours avec le danazol pris quotidiennement pour traiter l'endométriose, un questionnaire a permis de déterminer que les manifestations suivantes sont survenues dans 5 % des cas ou plus :

Tableau 4 Effets indésirables signalés dans les essais sur l'endométriose

EFFETS INDÉSIRABLES	Essais sur l'endométriose	
	Traitement par ZOLADEX n = 411 %	Traitement par danazol n = 207 %
Bouffées de chaleur	96	67
Vaginite (sécheresse vulvo-vaginale)	75	43
Céphalées	75	63
Labilité émotionnelle (sautes d'humeur)	60	56
Baisse de la libido	61	44
Hyperhidrose	45	30
Dépression	54	48
Acné	42	55
Atrophie des seins	33	42
Séborrhée	26	52
Œdème périphérique	21	34
Augmentation du volume des seins	18	15
Symptômes pelviens	18	23
Douleur	17	16
Dyspareunie	14	5
Augmentation de la libido	12	19
Infection	13	11
Asthénie	11	13
Nausées	8	14
Hirsutisme	7	15
Insomnie	11	4
Douleur mammaire	7	4
Douleur abdominale	7	7
Douleur dorsale	7	13
Syndrome grippal	5	5
Étourdissements	6	4
Réaction au point d'injection	6	
Changements de la voix	3	8

EFFETS INDÉSIRABLES	Essais sur l'endométriose	
	Traitement par ZOLADEX n = 411 %	Traitement par danazol n = 207 %
Pharyngite	5	2
Troubles pileux	4	11
Myalgie	3	11
Nervosité	3	5
Gain pondéral	3	23
Crampes dans les jambes	2	6
Augmentation de l'appétit	2	5
Prurit	2	6
Hypertonie	1	10

Dans les essais sur l'endométriose et d'autres études d'innocuité complémentaires, d'autres effets indésirables, ne figurant pas dans la liste ci-dessus, sont survenus chez 1 % des patientes ou plus. Ils sont énumérés ci-dessous. On ignore s'il existe un lien entre ces effets indésirables potentiels et le traitement par ZOLADEX.

Organisme entier : réaction allergique, douleur thoracique, fièvre, malaises

Troubles cardiovasculaires : hémorragie, hypertension, migraine, palpitations, tachycardie

Troubles digestifs : anorexie, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, flatulence

Troubles hématologiques et lymphatiques : ecchymoses

Troubles métaboliques et nutritionnels : œdème

Troubles musculo-squelettiques : arthralgie, douleurs articulaires

Troubles du système nerveux : anxiété, paresthésie, somnolence, pensées bizarres

Troubles respiratoires : bronchite, toux accrue, épistaxis, pharyngite, rhinite, sinusite

Troubles de la peau : alopécie, sécheresse de la peau, éruptions cutanées, prurit, changement de couleur de la peau

Troubles des organes des sens : amblyopie, sécheresse oculaire

Troubles génito-urinaires : dysménorrhée, pollakiurie, infections des voies urinaires, hémorragie vaginale

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

Modifications de la densité minérale osseuse

Après 6 mois de traitement par ZOLADEX pour une endométriose, 97 patientes ont présenté une diminution de la densité osseuse vertébrale trabéculaire de 4,6 % en moyenne par rapport aux valeurs de départ. La densité minérale osseuse a été mesurée par absorptiométrie biphotonique ou biénergétique à rayons X. La déminéralisation a été évaluée chez 44 des 97 femmes 6 mois après la fin du traitement de 6 mois. La diminution de la masse osseuse était en moyenne de 2,6 % par rapport aux valeurs de départ. On a de nouveau évalué ce paramètre chez 9 de ces 97 patientes 12 mois après la fin du traitement. Chez celles-ci, la diminution était alors en moyenne de 2,5 % par rapport aux valeurs de départ. Ces résultats laissent croire que l'effet serait en partie réversible.

Dans l'étude ZEBRA, on a surveillé les possibilités de modifications de la densité minérale osseuse chez un sous-groupe de patientes recevant un traitement contre le cancer du sein. Elles recevaient soit 6 cycles de CMF, soit ZOLADEX pendant 2 ans. Le pourcentage de changement de ce paramètre par rapport au départ a été évalué à 1, 2 et 3 ans dans les vertèbres lombaires et le col du fémur. Les figures 1 et 2 montrent que les patientes des deux groupes de traitement ont subi des pertes minérales osseuses et ont continué de le faire entre la 1^{re} et la 2^e année suivant le début du traitement. Toutefois, à 3 ans, soit un an après la fin de l'administration de ZOLADEX, les patientes ayant pris ZOLADEX ont présenté une récupération partielle de la densité minérale osseuse. Après 3 ans, le pourcentage de changement par rapport au départ dans les vertèbres lombaires et le col du fémur était inférieur dans le groupe ZOLADEX par rapport au groupe CMF.

Figure 1 Pourcentage de changement de la densité minérale osseuse par rapport au départ (moyenne \pm erreur-type de la moyenne) – Vertèbres lombaires. Le nombre de patientes figure entre parenthèses.

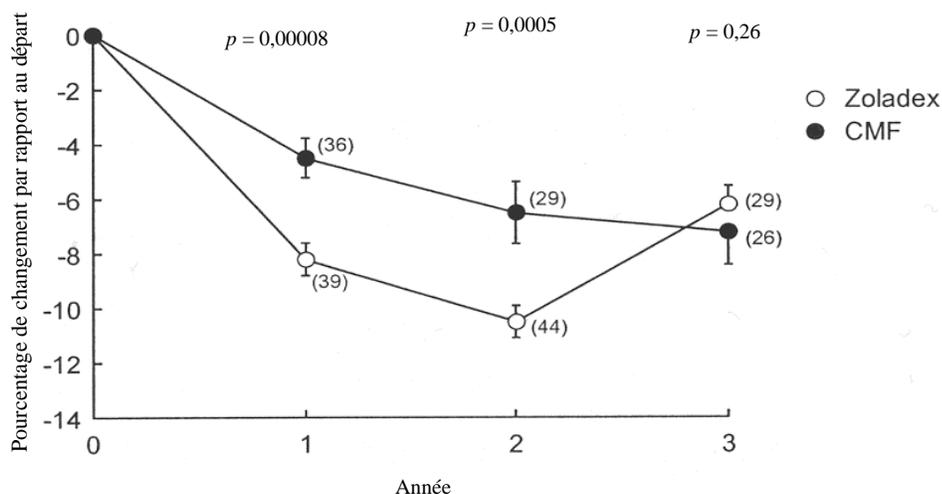
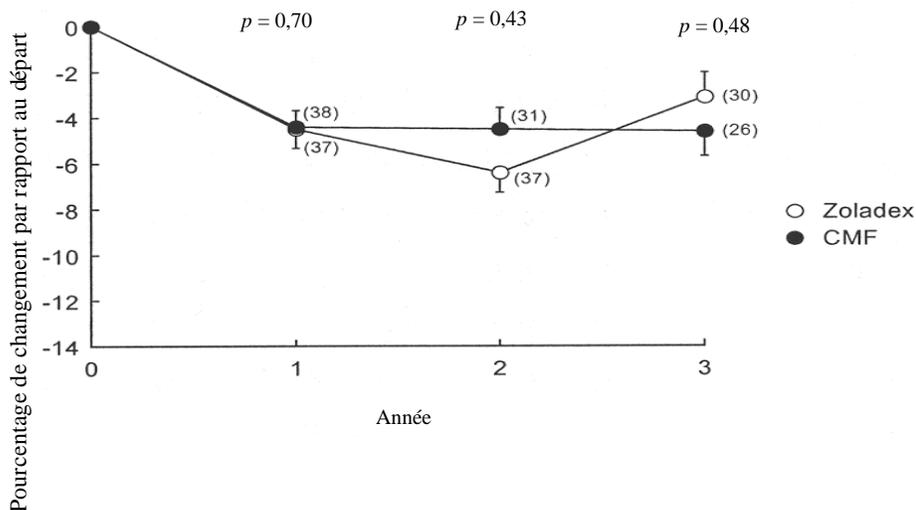


Figure 2 Pourcentage de changement de la densité minérale osseuse par rapport au départ (moyenne \pm erreur-type de la moyenne) – Col du fémur. Le nombre de patientes figure entre parenthèses



Effets indésirables moins courants signalés dans les essais cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables énumérés ci-dessous sont survenus chez moins de 1 % des 942 patients masculins traités par ZOLADEX, à l'exception de la douleur osseuse (2,9 %), d'une

augmentation des taux de phosphatase alcaline (2,4 %) et des nausées et vomissements (1,4 %).

Les effets indésirables possibles signalés par les 942 hommes traités étaient les suivants :

Troubles cardiovasculaires : Thrombophlébite, embolie pulmonaire, œdème, tachycardie, fibrillation auriculaire, angine de poitrine, insuffisance cardiaque congestive, hypertension, infarctus du myocarde, thrombose veineuse profonde, palpitations, accident vasculaire cérébral et thrombose de la veine rétinienne centrale.

Troubles dermatologiques : Prurit, éruptions cutanées dont érythème, eczéma et urticaire, aggravation des ecchymoses et augmentation de la poussée pileuse.

Troubles digestifs : Sécheresse de la bouche/soif, polydipsie, nausées, vomissements, hématomène, diarrhée, douleur abdominale, constipation, anorexie, flatulence, intolérance à l'alcool et atrophie gingivale.

Troubles hématologiques/lymphatiques : Neutropénie, neutrophilie, lymphocytopénie, lymphocytose, diminution de la concentration de protéines/albumine et ganglions lymphatiques palpables.

Troubles musculo-squelettiques : Douleur osseuse, signes et symptômes de compression de la moelle épinière (p. ex. paresthésie, paraparésie, paraplégie), fatigue musculaire, myopathie, douleur (autre qu'osseuse), hyperesthésie, arthrite, douleur suprapubienne, polyarthralgie et troubles neurologiques touchant les membres inférieurs.

Troubles du système nerveux central : Vertiges, céphalées, voile noir, éclairs lumineux, vision affaiblie/trouble, glaucome, somnolence, lassitude, léthargie, malaise, désorientation, confusion mentale, sensibilité au bruit et perturbation du goût.

Troubles génito-urinaires : Insuffisance rénale, obstruction des voies rénales, rétention urinaire, insuffisance rénale chronique, hydronéphrose, nycturie et atrophie testiculaire.

Constantes biologiques : Élévation des paramètres des tests de la fonction hépatique (p. ex. gamma-GT, alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, bilirubine), élévation de la phosphatase alcaline et du calcium sérique et hyperkaliémie.

Autres : Fièvre, mal de gorge, grippe, zona, gangrène et diminution de l'appétit.

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 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'endométriose, 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).

Dans les études déterminantes sur la réduction du tissu endométrial (n = 258), le profil des effets indésirables de ZOLADEX était comparable à celui observé dans les essais sur l'endométriose, si ce n'est que la fréquence de ces effets était généralement moins élevée.

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 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires). De tels produits médicinaux comprennent entre autres les 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-HT₃) (p. ex. ondansétron) et agonistes des récepteurs bêta₂-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

ZOLADEX doit être administré par un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans l'administration d'injections sous-cutanées profondes et sous la surveillance d'un médecin (voir Mises en garde et précautions importantes).

Des lésions au point d'injection et des lésions vasculaires, y compris des douleurs, un hématome, une hémorragie et un choc hémorragique, nécessitant des transfusions sanguines et une intervention chirurgicale, ont été signalés chez des patients traités par ZOLADEX. Étant donné que ZOLADEX doit être administré par injection sous-cutanée profonde, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on injecte ZOLADEX dans la paroi abdominale antérieure en raison de la proximité de l'artère épigastrique inférieure et de ses branches.

Étant donné que ZOLADEX doit être administré par injection sous-cutanée profonde, il n'est pas recommandé chez les patients ayant un faible indice de masse corporelle ($IMC < 18,5$) ni chez ceux qui reçoivent une anticoagulation complète ($RIN > 2$) en raison du risque de lésion vasculaire et de saignement subséquent durant l'administration (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Bien que l'on ait signalé des cas isolés de taches ou saignements vaginaux durant le traitement, ces réactions ne sont pas, dans la majorité des cas, associées à l'absence d'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 du sein

Chaque implant ZOLADEX, contenant une dose d'acétate de goséréline équivalant à 3,6 mg de goséréline, doit être injecté par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale antérieure tous les 28 jours conformément au mode d'emploi recommandé dans les directives d'administration (voir le Mode d'emploi joint à la pochette stérile).

À ce jour, les données montrent que 2 ans de traitement adjuvant par ZOLADEX à raison de 3,6 mg tous les 28 jours sont au moins l'équivalent des schémas thérapeutiques standards de CMF, pour ce qui est de la survie globale, et l'équivalent du CMF, pour ce qui est de la survie sans maladie, chez les patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stade précoce dont la tumeur est positive pour les récepteurs d'œstrogènes.

Cancer de la prostate

Lorsque ZOLADEX 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 implant ZOLADEX à 3,6 mg, 8 semaines avant le début de la radiothérapie, suivie de l'administration d'un implant ZOLADEX LA à 10,8 mg, 28 jours plus tard; le traitement peut être administré par injection sous-cutanée dans la paroi abdominale antérieure.

On peut aussi administrer quatre implants ZOLADEX à 3,6 mg par injection sous-cutanée dans la paroi abdominale antérieure, à 28 jours d'intervalle, deux des implants étant injectés avant la radiothérapie, et deux, avant la fin de celle-ci.

Endométriose

Un implant ZOLADEX contenant une dose d'acétate de goséréline équivalant à 3,6 mg de goséréline doit être injecté par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale antérieure tous les 28 jours conformément au mode d'emploi recommandé dans les directives d'administration (voir le Mode d'emploi joint à la pochette stérile).

Réduction du tissu endométrial

Lorsque ZOLADEX est utilisé comme agent réducteur du tissu endométrial avant l'ablation de l'endomètre, 2 implants de 3,6 mg doivent être administrés par injection sous-cutanée dans la paroi abdominale antérieure, à 4 semaines d'intervalle, et l'intervention chirurgicale doit être pratiquée dans les 2 semaines suivant la deuxième injection.

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). Cette augmentation d'environ 8 heures de la demi-vie sérique est insuffisante pour justifier le prolongement de l'intervalle d'administration de l'implant de 3,6 mg, qui est de 28 jours, mais entraînera une légère élévation des concentrations sériques du médicament chez de tels patients. Il n'est donc pas nécessaire de procéder à un ajustement posologique en présence d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique n'altère pas la clairance de ZOLADEX. 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 n'ont été établies chez les enfants.

Administration

ZOLADEX est administré par injection sous-cutanée profonde dans la paroi abdominale antérieure au-dessous du nombril. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on injecte ZOLADEX en raison de la proximité de l'artère épigastrique inférieure et de ses branches. Suivre toutes les directives d'administration.

Attention : N'utiliser que si la pochette est intacte. Utiliser immédiatement après avoir ouvert la pochette. Ne pas enfoncer le piston avant l'étape 5. **Lire les instructions au complet avant d'injecter l'implant.**

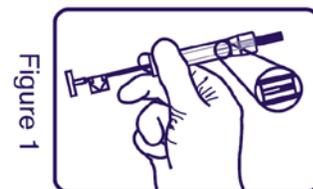
Mode d'emploi de ZOLADEX à 3,6 mg étape par étape

ZOLADEX doit être administré en utilisant une technique aseptique.

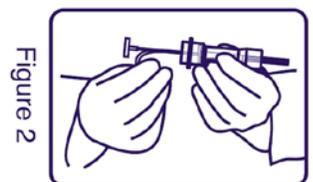
1. Installer le patient dans une position confortable, le tronc légèrement surélevé. Préparer une zone de la paroi abdominale antérieure au-dessous du nombril avec un tampon d'alcool.

Remarque : Étant donné que ZOLADEX doit être administré par injection sous-cutanée profonde, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on injecte ZOLADEX dans la paroi abdominale antérieure en raison de la proximité de l'artère épigastrique inférieure et de ses branches. L'emploi de ZOLADEX n'est pas recommandé chez les patients très minces (IMC < 18,5) parce qu'ils courent un risque plus élevé de lésion vasculaire.

2. Vérifier que la pochette en aluminium et la seringue ne sont pas endommagées. Sortir la seringue de sa pochette en aluminium et la tenir à la lumière, légèrement inclinée. Vérifier qu'au moins une partie de l'implant ZOLADEX est visible (**figure 1**).

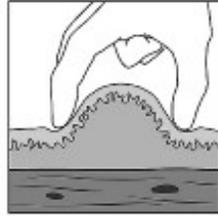


3. Séparer la languette de sécurité en plastique de la seringue, puis la jeter (**figure 2**). Retirer le capuchon de l'aiguille. **Contrairement aux injections de liquide, il est inutile d'ôter les bulles d'air. Une telle manœuvre risque de déloger l'implant.**

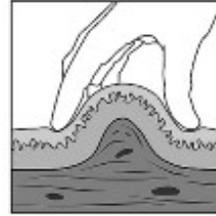


4. En tenant la seringue par sa gaine protectrice, **pincer la peau de la paroi abdominale antérieure du patient au-dessous du nombril.**

Pli cutané correct :



Pli cutané incorrect :



Avec l'ouverture vers le haut, **insérer l'aiguille légèrement de biais (30 à 45 degrés d'inclinaison) par rapport à la peau 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**).



Figure 3

Ne pas pénétrer dans le muscle ni dans le péritoine. La **figure 4** montre une prise et une inclinaison fautive.



Figure 4

Remarque : La seringue ZOLADEX ne peut pas être utilisée pour l'aspiration. Si l'aiguille hypodermique pénètre dans un vaisseau sanguin de gros calibre, du sang apparaîtra immédiatement dans le compartiment de la seringue. Si l'aiguille pénètre dans un vaisseau, retirer l'aiguille et maîtriser immédiatement le saignement qui en résulte. Surveiller le patient en cas de signes ou symptômes d'hémorragie abdominale. Lorsque le patient est stable sur le plan hémodynamique, on peut injecter à un autre endroit un autre implant ZOLADEX avec une nouvelle seringue. L'emploi de ZOLADEX n'est pas recommandé chez les patients qui ont un faible IMC (< 18,5) et/ou les patients qui reçoivent une dose complète d'un anticoagulant (RIN > 2).

- Placer les doigts sur l'appuie-doigts, puis enfoncer le piston à **fond**, jusqu'à ce qu'il ne soit plus possible de l'enfoncer davantage, afin d'injecter l'implant 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**.

Remarque : L'aiguille ne se rétracte pas.

- 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.



Figure 5

Remarque : Dans l'éventualité improbable où il faut recourir à une intervention chirurgicale pour retirer un implant ZOLADEX, on peut localiser ce dernier par échographie.

SURDOSAGE

En raison des propriétés pharmacologiques de ZOLADEX (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 a été réadministré par inadvertance précocement ou à une dose dépassant les valeurs recommandées, aucun effet indésirable cliniquement pertinent 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 (acétate de goséréline) est un décapeptide synthétique analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (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 gonadotrophines, 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 gonadotrophines.

Environ 21 jours après le début du traitement, l'inhibition prolongée de la sécrétion de LH hypophysaire entraîne chez l'homme une réduction de la concentration sérique de testostérone, qui atteint des valeurs habituellement obtenues par castration chirurgicale, et chez la femme, une réduction 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 tant que l'on poursuit le traitement.

L'inhibition de l'œstradiol sérique chez les femmes est associée à une réduction du tissu endométrial, à la suppression du développement folliculaire dans l'ovaire ainsi qu'à une réponse de l'endométriose et du cancer du sein hormonodépendant (tumeurs ayant des récepteurs positifs d'œstrogènes [RE-positifs] ou de progestérone [RP-positifs]). 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, 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 4 semaines après la dernière dose de ZOLADEX.

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

La biodisponibilité de l'acétate de goséréline contenu dans les implants ZOLADEX est presque totale. Injectée par voie sous-cutanée, la goséréline est libérée continuellement pendant au moins 28 jours.

L'administration d'un implant ZOLADEX toutes les 4 semaines garantit que des concentrations thérapeutiques sont maintenues sans accumulation.

ZOLADEX 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. Un changement de la posologie mensuelle n'est donc pas nécessaire. On n'observe aucun changement important de la clairance de ZOLADEX chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique, mais dont la fonction rénale est normale (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Pharmacodynamie

L'administration de doses quotidiennes d'acétate de goséréline, 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 goséréline chez l'homme s'exerce sur l'hypophyse. Au départ, comme les autres agonistes de la LH-RH, ZOLADEX augmente les concentrations sériques de testostérone de façon transitoire.

Chez les femmes, les concentrations sériques d'œstradiol sont réduites environ 21 jours après l'injection du premier implant et elles le demeurent jusqu'à la fin de la période de traitement. Chez les patientes dont l'œstradiol est déjà réduit sous l'action d'un analogue de la LH-RH, la suppression est maintenue après le passage à ZOLADEX. L'inhibition de la production d'œstradiol est associée à une réponse au traitement de l'endométriose et entraînera une aménorrhée chez la majorité des patientes. L'administration d'un implant d'acétate de

goséréline tous les 28 jours 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.

Pharmacocinétique

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

ZOLADEX 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 chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique, mais dont la fonction rénale est normale. L'implant d'acétate de goséréline assure la libération graduelle et continue du principe actif, les concentrations sériques atteignant leur maximum environ 2 semaines après son administration. La comparaison du profil pharmacocinétique de l'implant de 3,6 mg avec celui de la solution aqueuse d'acétate de goséréline administrée en injections quotidiennes de 250 µg a permis de conclure que la biodisponibilité de l'acétate de goséréline administrée en implant est bonne.

Rien ne permet de conclure à l'accumulation du médicament lorsque l'acétate de goséréline est administré en implant tous les 28 jours.

Cas particuliers et états pathologiques

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

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. 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 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 et 25 °C.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

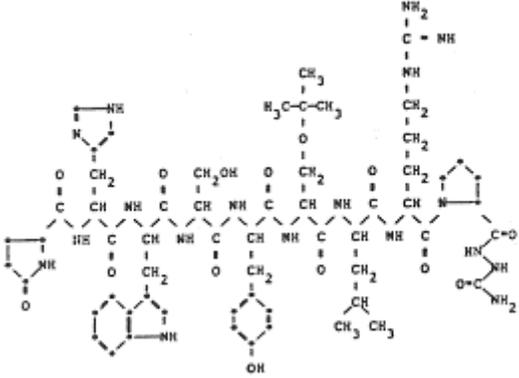
Les implants ZOLADEX (acétate de goséréline) sont offerts en bâtonnets cylindriques composés de copolymères D-L lactide-glycolide biodégradables et biocompatibles. Chaque implant ZOLADEX contient une quantité d'acétate de goséréline équivalente à 3,6 mg de goséréline. Cet implant est présenté dans une seringue stérile prête à l'emploi munie d'une aiguille de calibre 16 pour une injection sous-cutanée unique. La seringue à usage unique est munie d'une gaine protectrice (SafeSystem[®]) et est placée dans une pochette stérile scellée contenant un dessiccateur. Voir les instructions jointes à la pochette sur l'administration tous les 28 jours.

Ingrédient actif : quantité d'acétate de goséréline équivalant à 3,6 mg de goséréline par implant. Autres ingrédients : copolymère lactide-glycolide pour un poids total de 18,0 mg par implant.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

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

Propriétés physicochimiques :

L'acétate de goséreléline est une poudre allant du blanc au blanc cassé, très soluble dans l'acide acétique glacial, soluble dans l'eau, l'acide chlorhydrique à 0,1 M, l'hydroxyde de sodium à 0,1 M, 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.

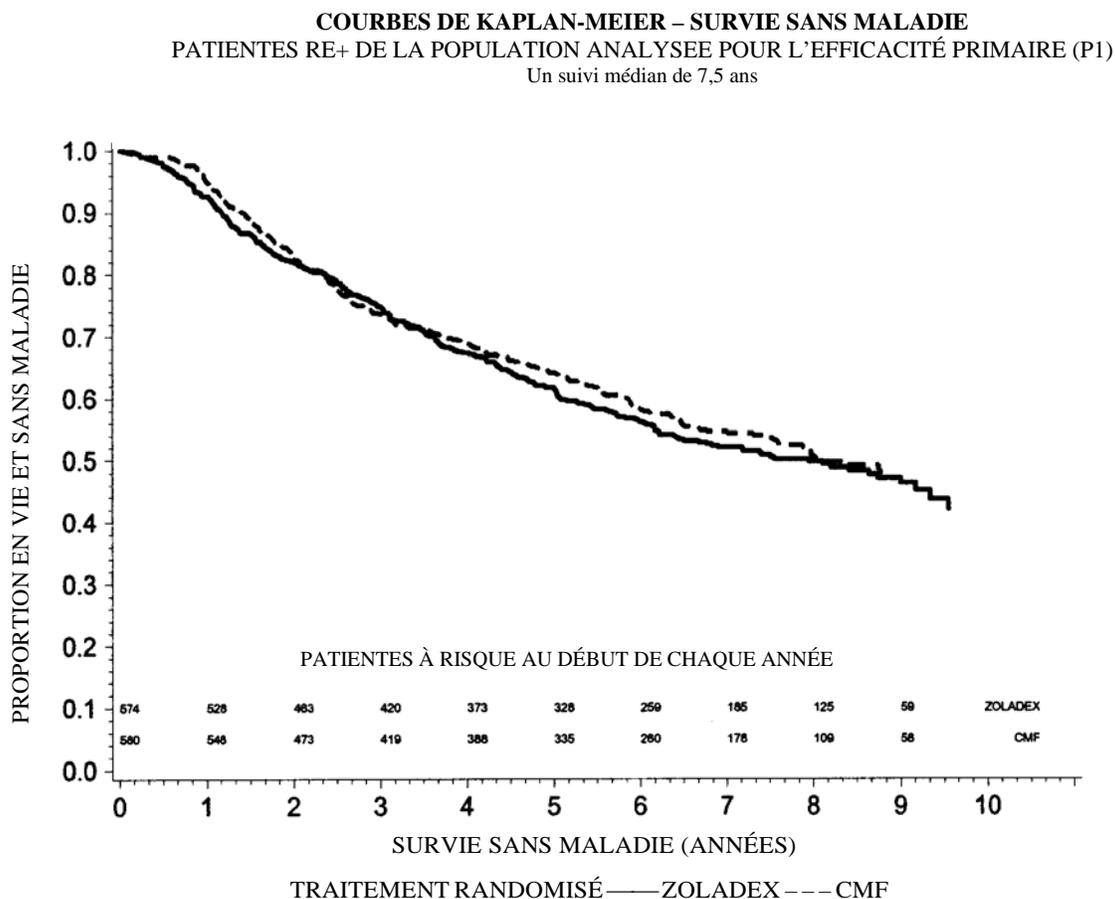
ESSAIS CLINIQUES

Traitement du cancer du sein de stade précoce en remplacement de la chimiothérapie adjuvante chez les femmes – Avant la ménopause ou à la périménopause

Des femmes non ménopausées âgées de 50 ans ou moins présentaient un cancer du sein de stade II avec atteinte ganglionnaire (étude ZEBRA). Après répartition aléatoire, elles ont reçu comme traitement adjuvant, soit ZOLADEX à 3,6 mg toutes les 4 semaines pendant 2 ans (817 patientes), soit le CMF, à savoir l'association cyclophosphamide, méthotrexate et 5-fluoro-uracile (5FU) pendant 6 cycles de 28 jours (823 patientes). Deux modes d'administration ont été employés pour les patientes auxquelles le CMF avait été assigné : voie orale (p.o.) (C : 100 mg/m² p.o. les jours 1 à 14; M : 40 mg/m² par voie intraveineuse [i.v.] les jours 1 et 8; 5FU : 600 mg/m² par voie i.v. les jours 1 et 8; répété pendant 6 cycles de 28 jours) ou voie i.v. : 500/40/600 mg/m² de CMF les jours 1 et 8 pendant 6 cycles. Dans le groupe assigné au CMF d'après la répartition aléatoire, 17 % ont reçu l'association par voie orale et 83 %, par voie i.v. Le statut des récepteurs d'œstrogènes de la tumeur primitive a été établi chez plus de 92 % des patientes évaluées pour l'efficacité primaire. Les pourcentages de patientes porteuses de tumeurs RE-positives étaient similaires dans les 2 groupes : 574 sur 716 (80,2 %) dans le groupe ZOLADEX et 580 sur 735 (78,9 %) dans le groupe CMF.

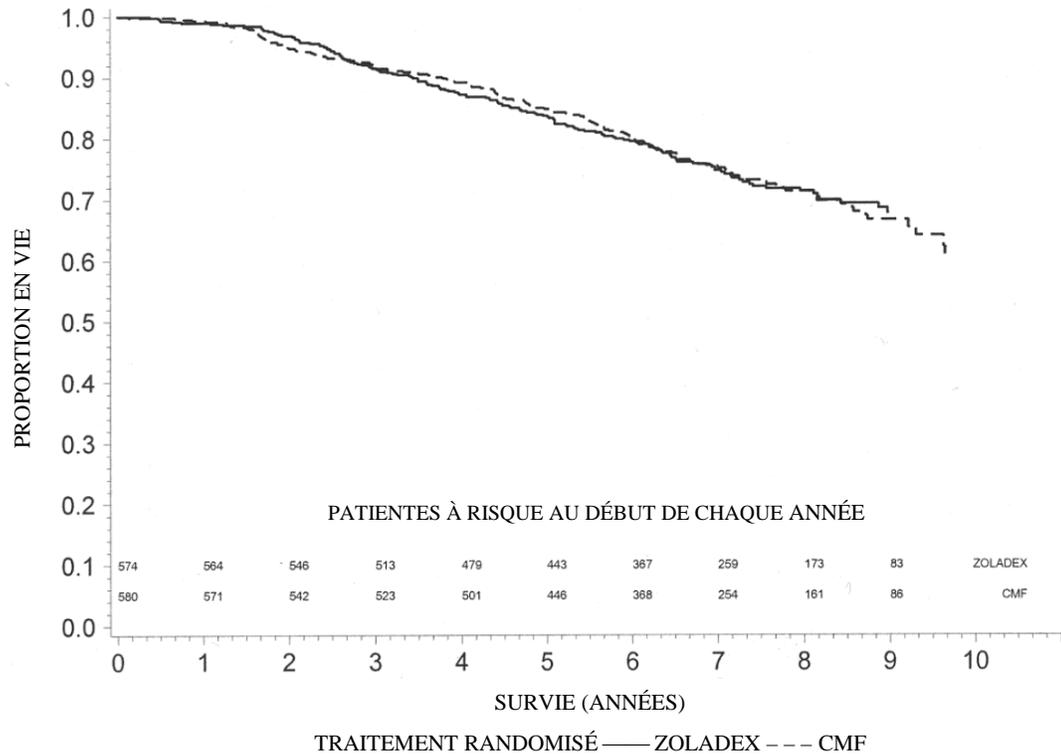
Après un suivi médian de 7,5 ans, un événement (c.-à-d. récurrence, second cancer primitif ou décès) a été noté chez 395 (51 %) patientes du groupe ZOLADEX et 348 (44 %) patientes du groupe CMF. D'après le modèle des hasards proportionnels de Cox utilisé pour analyser la survie sans maladie, la relation entre le traitement et le statut RE était hautement significative ($p < 0,001$). Les traitements de l'étude ont été aussi efficaces l'un que l'autre chez les patientes RE-positives (c.-à-d. ZOLADEX et le CMF étaient équivalents) (figure 3). Par contre, les patientes ayant des tumeurs RE-négatives, ou encore dont on ignorait le statut RE, ont obtenu de meilleurs résultats avec le CMF.

Figure 3 Étude ZEBRA : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans maladie – Patientes RE-positives



Les résultats de l'analyse de la survie globale, à un suivi médian de 7,5 ans, font écho aux résultats de la survie sans maladie. Ils indiquent que ZOLADEX, comme traitement adjuvant, est au moins l'équivalent du CMF. Dans le groupe ZOLADEX, 147 (26 %) patientes sont décédées, tandis que 152 (26 %) patientes du groupe CMF sont décédées (figure 4).

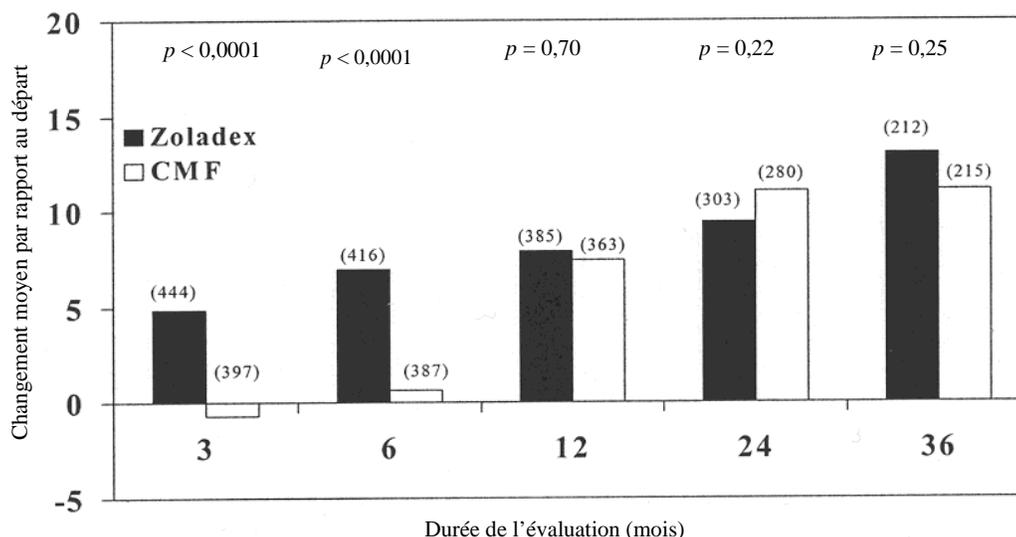
Figure 4 Étude ZEBRA : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale – Patientes RE-positives



Jusqu'à 99,4 % des patientes ont présenté une aménorrhée durant le traitement par ZOLADEX. Un an après la période de traitement, ce pourcentage avait chuté à 23,9 %.

La qualité de vie des patientes prenant ZOLADEX était généralement meilleure que celle des patientes prenant le CMF (p. ex. symptômes physiques, niveau d'activité, capacité de supporter la maladie, scores de qualité de vie globale) pendant l'administration de ce dernier. Cette différence provenait des effets secondaires prévisibles de la chimiothérapie cytotoxique (p. ex. nausées et vomissements, alopecie). L'amélioration du score de la qualité de vie globale par rapport au départ était significativement plus grande ($p < 0,0001$) chez les patientes prenant ZOLADEX que chez celles qui recevaient le CMF au cours des 3 à 6 premiers mois. Toutefois, après 1 an et 2 ans, une fois que les patientes sous CMF avaient fini leur traitement et que les patientes sous ZOLADEX prenaient toujours le leur, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes (figure 5).

Figure 5 Étude ZEBRA : Scores de la qualité de vie globale (méthode des moindres carrés)



Association de traitements adjuvants : ZOLADEX ou ZOLADEX plus tamoxifène après la chimiothérapie :

Un essai de soutien, ouvert et randomisé (INT0101), a été mené chez des femmes ayant un cancer du sein de stade précoce caractérisé par des récepteurs hormonaux positifs et une atteinte ganglionnaire, avant la ménopause. On y trouvait les groupes de traitement suivants : soit cyclophosphamide, doxorubicine et 5-fluoro-uracile (CAF) pendant 6 cycles de 28 jours (n = 510), soit le CAF pendant 6 cycles de 28 jours suivi de ZOLADEX à 3,6 mg tous les 28 jours pendant 5 ans (CAF+Z) (n = 511), soit le CAF pendant 6 cycles de 28 jours suivi de ZOLADEX à 3,6 mg tous les 28 jours pendant 5 ans plus tamoxifène à 20 mg par jour pendant 5 ans (CAF+Z+T) (n = 516). Le suivi médian était de 7,1 ans. Un événement, défini comme une récurrence, un second cancer du sein primitif ou le décès, est survenu chez 202 (39,6 %) patientes du groupe CAF, 183 (35,8 %) patientes du groupe CAF+Z et 145 (28,1 %) patientes du groupe CAF+Z+T.

Les analyses de la survie sans maladie ont indiqué que l'hormonothérapie ajoutée à la chimiothérapie procurait des effets bénéfiques. Les différences entre les résultats des groupes CAF+Z ou CAF+Z+T et ceux du groupe CAF étaient significatives sur le plan statistique ($p = 0,05$) ou étaient près de l'être (tableau 5). Les analyses de la survie globale laissent également entrevoir un effet bénéfique de l'hormonothérapie, car leurs résultats suivent la tendance observée pour les analyses de la survie sans maladie. Toutefois, les différences n'étaient pas statistiquement significatives.

Les analyses de sous-groupes quant à la survie sans maladie selon l'âge montrent que les patientes âgées de moins de 40 ans auraient obtenu un bienfait thérapeutique additionnel par l'ajout de ZOLADEX ou de ZOLADEX plus tamoxifène après la chimiothérapie. Chez ces femmes plus jeunes, les taux de survie sans maladie à 5 ans étaient de 54 % dans le groupe CAF, de 65 % dans le groupe CAF+Z et de 72 % dans le groupe CAF+Z+T. L'hormonothérapie accentuerait l'aménorrhée parfois incomplète ou sous-optimale produite par la chimiothérapie seule.

Tableau 5 Essai INT0101 : Analyses de la survie sans maladie (population évaluée pour l'efficacité primaire)

Population de la comparaison	Rapport des risques instantanés ^a	Intervalle de confiance à 95 %	Valeur p
Population de l'efficacité primaire			
CAF vs CAF+Z	0,831	0,680-1,017	0,073
CAF vs CAF+Z+T	0,618	0,498-0,767	< 0,001
CAF+Z vs CAF+Z+T	0,747	0,600-0,931	0,009

^a Rapport des risques instantanés (RRI). Un RRI < 1 indique un meilleur résultat dans le deuxième groupe de traitement par rapport au premier.

CAF : cyclophosphamide, doxorubicine et 5-fluoro-uracile pendant 6 cycles de 28 jours.

CAF+Z : CAF pendant 6 cycles de 28 jours, suivi de ZOLADEX à 3,6 mg tous les 28 jours pendant 5 ans.

CAF+Z+T : CAF pendant 6 cycles de 28 jours, suivi de ZOLADEX à 3,6 mg tous les 28 jours pendant 5 ans plus tamoxifène à 20 mg par jour pendant 5 ans.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

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

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 implant 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 implant 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, des vésicules séminales 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 implant 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 implant de 300 µg d'acétate de goséréline ou après une ovariectomie. L'administration de 3 implants 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 implant 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 implants 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

Au cours des études précliniques de ZOLADEX, on a observé que l'incidence des adénomes hypophysaires était plus élevée chez les rats traités par ZOLADEX que dans le groupe témoin. En raison de ces résultats, on a procédé à une tomодensitométrie hypophysaire chez les patients traités par ZOLADEX et les témoins ayant participé aux études cliniques de phase III sur le cancer de la prostate.

Dans cette étude, on n'a observé aucun adénome hypophysaire avéré au cours de l'évaluation de 164 tomодensitométries hypophysaires. Les résultats des études de toxicité chez l'animal à long terme semblent indiquer que les adénomes hypophysaires sont un effet de la castration spécifique du rat. La pertinence de cette observation chez l'humain n'a pas été établie.

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 DL₅₀ 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 DL₅₀ 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 l'implant 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 nominales de 150 µg/kg/jour à des rats et de 200 µg/kg/jour à des chiens en injection de l'implant tous les 28 jours.

Dans les études de 12 mois, on n'a administré que des implants, pour obtenir des doses nominales 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 implants, 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 l'implant dans l'étude de 6 mois, et aussi chez une plus grande proportion de mâles dans l'étude de 12 mois (pour de plus amples renseignements, voir Pouvoir cancérogène).

Grossesse et effets tératogènes

L'administration de ZOLADEX, à raison, respectivement, 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 capacité 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 révélée 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 du pouvoir cancérogène, on a trouvé chez les rats mâles une élévation de la fréquence des adénomes hypophysaires bénins par rapport aux témoins après

l'administration à long terme de doses donnant environ 60 et 120 µg/kg/jour, en implant 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 (implants 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

- Ahmann FR, Citrin DL, deHaan HA *et al.* Zoladex: A sustained-release, monthly leuteinizing hormone-releasing hormone analogue for the treatment of advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 1987;5(6):912-917.
- Bianco AR *et al.* The Mam-1 GOCSI trial: a randomised trial with factorial design of chemohormonal adjuvant treatment in node-positive (N+) early breast cancer (EBC). Actes de l'ASCO 2001;20:27a, Résumé 104.
- Blamey RW, Jonat W, Kaufmann M, Bianco AR, Namer M. Survival data relating to the use of goserelin depot in the treatment of premenopausal advanced breast cancer [letter]. *Eur J Cancer* 1993;29A(10):1498.
- Blamey RW, Jonat W, Kaufmann M, Raffaele-Bianco A, Namer M. Goserelin depot in the treatment of premenopausal advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1992;28A(4/5):810-814.
- Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A, Amoroso D, Balestrero M, De Matteis A *et al.* Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: Results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol* 1994;5(4):337-342.
- 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.
- Brambilla C, Escobedo A, Artioli R, Lechuga MJ, Motta M, Bonadonna G. Medical castration with 'Zoladex': A conservative approach to premenopausal breast cancer. *Tumori* 1991;77(2):145-150.
- Cassileth BR, Soloway MS, Vogelzang NJ, Schellhamme PS, Seidmon EJ, Hait HI *et al.* Patients choice of treatment in stage D Prostate Cancer. *Urology* 1989;33 (5 suppl):57-62.
- Cooper KG, Pinion SB, Bhattacharya S, Parkin DE. The effects of the gonadotrophin releasing hormone analogue (goserelin) and prostaglandin E1 (misoprostol) on cervical resistance prior to transcervical resection of the endometrium. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(4):375-378.
- Davidson NE *et al.* Effect of chemohormonal therapy in premenopausal, node-positive, receptor-positive breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase III Intergroup Trial (E5188, INT-0101). *Breast* 1999;8:232-233, Abs 069.
- Donnez J, Vilos G, Gannon MJ, Stampe-Sorensen S, Klinte J, Miller RM. Goserelin acetate (Zoladex) as adjunctive therapy for endometrial ablation in dysfunctional uterine bleeding. Results of a large multicenter double blind trial (AZTEC) [abstract]. *Fertil Steril* 1996;(suppl): S89.

Furr BJA, Woodburn JR. Luteinizing hormone-releasing hormone and its analogues: a review of biological properties and clinical issues. *J Endocrinol Invest* 1988;11(7):535-557.

Gardner RL, Shaw RW. Patterns of hot flushes and vaginal bleeding in patients treated with goserelin depot for endometriosis [abstract]. *Gynaecol Endocrinol* 1988;2(suppl 1):163. Résumé 153.

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

Garry R, Khair A, Mooney P, Stuart M. A comparison of goserelin and danazol as endometrial thinning agents prior to endometrial laser ablation. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(4):339-344.

Grant JBF, 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):539-544.

Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, Blamey R, Cuzick J, Namer M, Fogelman I, de Haes JC, de Matteis A, Stewart A, Eiermann W, Szkolczai I, Palmer M, Schumacher M, Geberth M, Lisboa B, on behalf of the ZEBRA Trialists' Group. Goserelin versus CMF as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: the ZEBRA study. Accepted *J Clin Oncol* 2002.

Kaufmann M *et al.* 'Zoladex' (goserelin) vs CMF as adjuvant therapy in pre-/perimenopausal, node-positive, early breast cancer: preliminary efficacy results from the ZEBRA study. *Breast* 2001;10 (Suppl 1):S30, Abs P53.

Kaufmann M, Jonat W, Schachner-Wünschmann E, Bastert G, Maass H, study group. The depot GnRH analogue goserelin in the treatment of premenopausal patients with metastatic breast cancer - a 5-year experience and further endocrine therapies. *Onkologie* 1991;14(1):22-24,26-28,30.

Kuter I. Breast cancer highlights. *Oncologist* 1999;4:299-308.

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 Medicine Services International Congress and Symposium Series 125: Royal Society of Medicine Services; 1987. p. 47-53.

Milsted RAV, Matthews MJ. A review of the international experience with the LHRH agonist Zoladex in the treatment of advanced breast cancer in pre- and perimenopausal women. In: Goldhirsch A, editor. Endocrine Therapy of Breast Cancer. IV. European School of Oncology E.S.O. Monograph Series; 1990. p. 59-65.

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 Medicine Services International Congress and Symposium Series 125: Royal Society of Medicine Services; 1987. p. 27-46.

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.

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.

Reichel RP, Schweppe KW, Study Group. Goserelin (Zoladex) depot in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1992;57(6):1197-1202.

Rock JA, Truglia JA, Caplin RJ, Study Group. Zoladex (goserelin acetate implant) in the treatment of endometriosis; a randomized comparison with danazol. *Obstet Gynecol* 1993;82(2):198-205.

Schweppe KW, Steinmüller H, Mettler L. Zoladex in the treatment of pelvic endometriosis: German experiences. *Adv Reprod Endocrinol* 1990;1:179-191.

Shaw RW, Study Team. An open randomized comparative study of the effect of goserelin depot and danazol in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1992;58(2):265-272.

Shaw, RW. Endometriosis therapy with 'Zoladex' (goserelin): a luteinizing hormone-releasing hormone agonist administered as a monthly subcutaneous depot. Actes du XII^e Congrès mondial de gynécologie et d'obstétrique, Rio de Janeiro, Brésil, 1988. p. 106.

Stevenson JC, Lees B, Gardner R, Shaw RW. A comparison of the skeletal effects of goserelin and danazol in premenopausal women with endometriosis. *Horm Res* 1989;32(suppl 1):161-164.

Sutton CJG, Ewen SP. Thinning the endometrium prior to ablation: is it worthwhile? *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101(suppl 10):10-12.

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.

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):543-549.

Tyrell C. A multi-centre randomised study to compare the effects of ovarian ablation with Zoladex depot in pre and perimenopausal patients with advanced breast cancer. *Horm Res* 1989;32(suppl 1):218-220.

Venturini PL, Anserini P, Fasce V, Cucuccio S, Constantini S, De Cecco L. Treatment of endometriosis with goserelin depot, a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist analog: endocrine and clinical results. *Fertil Steril* 1990;54(6):1021-1027.

Venturini PL, Fasce V, Costantini S, Anserini P, Cucuccio S, Semino A *et al.* Zoladex in the treatment of endometriosis: an Italian experience. *Adv Reprod Endocrinol* 1990;1:193-207.

Visscher GE, Robinson 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;19:349-365.

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-R4.

Williams G, Kerle D, Griffin S, Dunlop H, Bloom SR. Biodegradable polymer luteinizing hormone releasing hormone analogue for prostatic cancer: Use of a new peptide delivery system. *Br Med J* 1984;289(6458):1580-1581 (Dec 8).

Williamson K, Robertson JFR, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RI, Blamey RW. Effect of LHRH agonist, Zoladex, on ovarian histology. *Br J Surg* 1988;75(6):595-596.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Fr **Zoladex**®

implant 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® 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. 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 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).

Cancer du sein

ZOLADEX est utilisé :

- Comme remplacement de la chimiothérapie adjuvante standard chez les femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stade précoce auxquelles la chimiothérapie ne convient pas, qui ne tolèrent pas la chimiothérapie ou qui la refusent et dont la tumeur contient des récepteurs d'œstrogènes et/ou de la progestérone.
- Dans le traitement palliatif du cancer du sein de stade avancé chez les femmes non ménopausées dont la tumeur contient des récepteurs d'œstrogènes et/ou de la progestérone.

Affections bénignes

ZOLADEX 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.

ZOLADEX est indiqué comme agent réducteur du tissu endométrial avant l'ablation de l'endomètre.

Effets de ce médicament

L'administration de ZOLADEX tous les 28 jours entraîne l'inhibition de la production des hormones sexuelles (testostérone chez l'homme et œstradiol chez la femme).

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas prendre ZOLADEX si :

- Vous êtes allergique à l'acétate de goséréline ou à l'un des ingrédients non médicinaux de ZOLADEX.
- 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 implant dur, de couleur blanc cassé et en forme de bâtonnet qui contient 3,6 mg de goséréline sous forme d'acétate de goséréline.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

ZOLADEX doit être administré par un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans l'administration d'injections sous-cutanées profondes et sous la surveillance d'un médecin.

ZOLADEX 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)
- Des lésions au point d'injection (y compris des lésions des vaisseaux sanguins de l'abdomen) ont été rapportées après l'injection de ZOLADEX. Dans de rares cas, cela a causé des saignements graves (ayant parfois nécessité un traitement chirurgical).

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

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

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

L'emploi de ZOLADEX n'est pas recommandé chez les patients très minces et/ou ceux qui prennent des anticoagulants.

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

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser ZOLADEX 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 amaigrissement des os.
- Faible nombre de globules rouges (anémie).
- Maladie cardiaque ou maladie des vaisseaux sanguins, anomalie du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT), trouble cardiaque appelé «syndrome du QT long», antécédents familiaux de ce trouble cardiaque ou traitement avec des médicaments pour ces maladies. ZOLADEX peut accroître le risque d'anomalie du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT).
- Diabète.
- Femme enceinte ou qui compte le devenir. ZOLADEX ne doit pas être utilisé pendant la grossesse; par conséquent, une méthode contraceptive efficace 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. Une fois le traitement par ZOLADEX 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 8 semaines depuis la dernière injection de ZOLADEX et que vos règles ne sont pas revenues, parlez-en à votre médecin.
- Prise d'anticoagulants (médicaments pour éclaircir le sang)

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.). ZOLADEX pourrait nuire à l'effet de certains médicaments utilisés pour

traiter les problèmes de rythme cardiaque ou pourrait augmenter le risque de problèmes de rythme cardiaque lorsqu'il est utilisé avec certains médicaments pouvant causer des anomalies du rythme cardiaque.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

- ZOLADEX 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 ou du sein :** une injection tous les 28 jours.
- **Endométriose :** une injection tous les 28 jours.
- 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.

Surdose

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 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.
- Des lésions au point d'injection (y compris des lésions des vaisseaux sanguins de l'abdomen) ont été rapportées après l'injection de ZOLADEX. Cela peut causer des saignements graves. Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants : saignement sous la peau ou apparition d'ecchymoses («bleus»), douleur abdominale, distension abdominale, enflure au point d'injection, essoufflement, étourdissements, tension artérielle basse et/ou toute altération du niveau de conscience.
- On a relevé des rapports occasionnels d'effets secondaires prenant la forme d'une tumeur 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, une rougeur, une brûlure ou de l'enflure, peut survenir au point d'injection. Ces réactions sont généralement légères et disparaissent au bout de 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 (cancer de la prostate).

Emploi de ZOLADEX 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 chez la femme

- Femmes non ménopausées : Les menstruations s'arrêtent avec l'injection mensuelle de ZOLADEX. Si des menstruations régulières persistent, avisez votre médecin. Si une injection mensuelle de ZOLADEX est omise, il y a risque d'hémorragies utérines.
- Il peut se produire des saignements vaginaux. Si vous avez des fibromes utérins, vous noterez peut-être une légère augmentation 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 incommodants, communiquez avec votre médecin.
- Chez certaines femmes, la ménopause peut s'installer prématurément; dans ce cas, après la fin du traitement par ZOLADEX, les menstruations ne réapparaissent pas.
- ZOLADEX a été associé à la formation de kystes des ovaires, ce qui peut causer de la douleur chez certaines femmes.
- Si vous souffrez de nausées, de vomissements ou de soif excessifs, vous devriez en parler à votre

médecin. Ces effets pourraient indiquer une modification de la quantité de calcium dans votre sang, et votre médecin devra alors procéder à certains tests sanguins.

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 dans les cas graves	Dans tous les cas	
EMPLOI DE ZOLADEX 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	√		
Dépression		√	
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		√	
Rares (entre 1 et 10 patients sur 10 000 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 dans les cas graves	Dans tous les cas	
Saignement grave dû à une lésion au point d'injection, y compris une lésion aux vaisseaux sanguins de l'abdomen. Symptômes tels que saignement sous la peau ou apparition d'ecchymoses («bleus»), douleur abdominale, distension abdominale, enflure au point d'injection, essoufflement, étourdissements, tension artérielle basse et/ou altération du niveau de conscience.		√	
EMPLOI DE ZOLADEX CHEZ LA FEMME			
Très fréquents (plus de 10 patientes sur 100 en souffriront probablement)			
Baisse de la libido	√		
Bouffées de chaleur et transpiration	√		
Sécheresse vaginale	√		
Modification du volume des seins	√		
Réactions au point d'injection	√		
Acné*	√		
Fréquents (entre 1 et 10 patientes sur 100 en souffriront probablement)			
Accroissement des signes et des symptômes de cancer du sein		√	
Sautes 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		√	

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 dans les cas graves	Dans tous les cas	
Perte de cheveux (habituellement légère, mais peut être marquée à l'occasion)	√		
Gain de poids	√		
Peu fréquents (entre 1 et 10 patientes sur 1000 en souffriront probablement)			
Réactions allergiques		√	
Rares (entre 1 et 10 patients sur 10 000 en souffriront probablement)			
Saignement grave dû à une lésion au point d'injection, y compris une lésion aux vaisseaux sanguins de l'abdomen. Symptômes tels que saignement sous la peau ou apparition d'ecchymoses («bleus»), douleur abdominale, distension abdominale, enflure au point d'injection, essoufflement, étourdissements, tension artérielle basse et/ou altération du niveau de conscience.		√	

* On signale souvent de l'acné dans le mois suivant le début du traitement par ZOLADEX.

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des [déclarations des effets indésirables](#) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

REMARQUE : La notice RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS contient l'information la plus récente au moment de l'impression.

On peut obtenir les renseignements les plus récents, ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : www.tersera.ca

ou en communiquant avec TerSera, au :
Des questions ou problèmes – 1-844-334-4035

Cette notice a été préparée par :
TerSera Therapeutics LLC, Deerfield, IL 60015

ZOLADEX® et SAFESYSTEM® sont des marques déposées d'AstraZeneca ou de ses sociétés affiliées et sont utilisées ici sous licence.

© 2021 TerSera Therapeutics LLC

Dernière révision : : 29 juillet 2021