

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoladex 3,6 mg implantaatti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Gosereliiniasetaatti vastaten gosereliinia 3,6 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Implantaatti.

Valmisteen kuvaus: Steriili, valkeahko noin 1 cm pitkä ja 1,2 mm paksu sauva käyttövalmiissa ruiskussa.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Eturauhassyövän hoito seuraavissa tilanteissa (katso myös kohta 5.1):

- Metastaattisen eturauhassyövän hoito (katso kohta 5.1)
- Vaihtoehtona kirurgiselle kastreerille paikallisesti edenneen eturauhassyövän hoidossa (katso kohta 5.1)
- Liitännäishoitona sädehoidon lisäksi potilailla, joilla on paikallinen korkean riskin eturauhassyöpä tai paikallisesti edennyt eturauhassyöpä (katso kohta 5.1)
- Neoadjuvanttihoitona ennen sädehoitoa potilailla, joilla on paikallinen korkean riskin eturauhassyöpä tai paikallisesti edennyt eturauhassyöpä (katso kohta 5.1)
- Liitännäishoitona radikaalin prostatektomian jälkeen potilaille, joilla on paikallisesti edennyt prostatasyöpä ja suuri sairauden etenemisen riski (katso kohta 5.1)

Rintasyöpä pre- ja perimenopausaalisilla naisilla, jotka soveltuvat hormonaaliterapiaan.

Endometrioosi: Preoperatiivisesti vaikean endometrioosin hoitoon yhtäjaksoisesti korkeintaan 6 kuukaudeksi ja myoomien koon pienentämiseksi korkeintaan 3 kuukaudeksi.

Kohdun limakalvon ohentaminen: Kohdun limakalvon ohentamiseen ennen endometriumien poistamista. Zoladex 3,6 mg annetaan kahtena implantaattina neljän viikon välein ja toimenpide tehdään kahden viikon kuluessa toisen implantaatin antamisesta.

Hedelmöityshoito, esimerkiksi koeputkihedelmöitys: aivolisäkkeen toiminnan lamaaminen ennen gonadotropiinihoitoa (tai ovulaation induktiota).

Suositus: Suositellaan käytettäväksi vain urologian, syöpätautien tai naistentautien erikoislääkäreiden valvonnassa hoidossa.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### *Annostus*

#### **Aikuiset**

Yksi 3,6 mg implantaatti ihon alle vatsaontelon etuseinämään 28 päivän välein.

#### **Endometrioosi**

Endometrioosia tulee hoitaa ainoastaan kuuden kuukauden ajan, koska tällä hetkellä kliinistä tietoa pidemmistä hoitoajoista ei ole saatavilla. Toistuvia hoitoja ei tule antaa luun mineraalitiheyden pienemisen riskin vuoksi. Potilailla, jotka saavat Zoladexia endometrioosin hoitoon on samanaikaisen hormonikorvaushoidon (päivittäinen estrogeeni- ja keltarauhashormonihoito) todettu vähentävän luun mineraalitiheyden pienemistä sekä vasomotorisia oireita.

#### **Kohdun limakalvon ohentaminen**

Käyttö kohdun limakalvon ohentamiseen: neljän tai kahdeksan viikon hoito. Toinen implantaatti voi olla tarpeen naisille, joilla on suuri kohtu tai kun halutaan joustavaa kirurgista aikataulua.

#### **Kohtumyoomat**

Naisille, joilla on anemia kohtumyoomien seurauksena: Zoladex 3,6 mg implantaatti rautalääkityksen kanssa voidaan antaa kolmen kuukauden ajan ennen leikkausta.

#### **Hedelmöityshoito**

Zoladex 3,6 mg implantaatti annetaan aivolisäkkeen toiminnan lamaaniseksi samalle tasolle kuin aikaisessa follikkelivaiheessa, määritettynä seerumin estradiolipitoisuuden (noin 150 pmol/l) perusteella. Tämä kestää yleensä 7-21 päivää.

Kun lamaantuminen on aikaansaatu, superovulaatiohoito (kontrolloitu munasarjojen stimulaatio) gonadotropiinilla aloitetaan. Pitkävaikutteisella agonistilla aikaansaatu lamaantuminen on pysyvämpää, mikä voi joissain tapauksissa tarkoittaa gonadotropiinin lisääntynyttä tarvetta. Sopivassa follikkelien kehitysvaiheessa gonadotropiinin anto lopetetaan ja ihmisen istukkagonadotropiinin (hCG) anto aloitetaan ovulaation käynnistämiseksi. Hoidon seuranta, oosyyttien kerääminen ja fertilisaatiotekniikat suoritetaan klinikan normaalikäytännön mukaisesti.

#### *Munuaisten ja maksan vajaatoiminta*

Annostelua ei tarvitse sovittaa erikseen potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

#### *Iäkkäät potilaat*

Annostelua ei tarvitse sovittaa erikseen iäkkäille potilaille.

#### *Lapset*

Ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille.

#### **Antotapa**

Katso ohjeet Zoladexin oikeaan antoon käyttöohjekortista.

Varovaisuutta on noudatettava asetettaessa Zoladex-injektioruiskun neula vatsan etuseinämään sillä sen läheisyydessä ovat alempi vatsanseinämävaltimo ja sen haarautumat. On oltava erittäin varovainen annettaessa Zoladexia potilaille, joilla on alhainen kehon painoindeksi (BMI) ja/tai jotka saavat täysimääräistä veren hyytymisenestohoitoa (ks. kohta 4.4)

## 4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu vakava yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai valmisteen muille aineosille.  
Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Zoladex 3,6 mg implantaattia ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille, sillä sen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu tässä potilasryhmässä.

Zoladexin injeksiokohdassa voi ilmetä reaktioita mukaan lukien kipua, mustelmia, verenvuotoa ja verisuonten vaurioitumista. Potilaita, joilla näitä ilmenee, on tarkkailtava vatsan verenvuodon oireiden tai löydösten havaitsemiseksi. Hyvin harvoissa tapauksissa virheellinen antotapa on johtanut verisuonivaurioon ja verenvuotosokkiin, joiden hoito on vaatinut verensiirtoa ja kirurgista toimenpidettä. On oltava erittäin tarkka annettaessa Zoladexia potilaille, joilla on alhainen BMI ja/tai, jotka saavat täysimääräistä veren hyytymisenestohoitoa (ks. kohta 4.2)

Potilaita, joilla on depressio tai korkea verenpaine tulee seurata tarkoin.

Depression (voi olla vakavaa) ilmenemisen riski kasvaa potilailla, joita hoidetaan GnRH-agonisteilla, kuten gosereleiniillä. Potilaille on kerrottava tästä ja heitä on hoidettava asian mukaisesti, jos oireita ilmenee.

Androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa

Potilailla, joilla on todettu QT-ajan pidentyminen tai sen riskitekijöitä, sekä potilailla jotka saavat samanaikaisesti QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkkeitä (ks. kohta 4.5), lääkärin pitäisi arvioida hyöty-haittasuhde ottaen huomioon kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuus ennen kuin Zoladex-hoito aloitetaan.

Zoladexin käyttö saattaa antaa positiivisen tuloksen dopingtestissä.

#### Miehet

Zoladex 3,6 mg implantaatin käyttöä miehillä, joilla on virtsanjohtimen ahtauman tai selkäydinkompression vaara, tulee harkita tarkkaan, ja potilaita on seurattava tarkoin ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Antiandrogeenin käyttöä hoidon alussa tulisi harkita aloitettaessa LHRH-analogihoitoa (esim. 300 mg syproteroniasetaattia päivittäin kolme päivää ennen Zoladex-hoidon aloitusta sekä kolme viikkoa sen jälkeen), sillä sen on raportoitu ehkäisevän hoidon alussa tapahtuvan seerumin testosteronin nousun aiheuttamia mahdollisia jälkivaikutuksia. Jos potilaalla on jo selkäydinkompressio tai virtsanjohtimen ahtauman aiheuttamaa munuaisten vajaatoiminta tai ne kehittyvät hoidon aikana, potilaan oireita on hoidettava spesifisesti.

LHRH-agonistin käyttö saattaa aiheuttaa luun mineraalitiheyden pienenemistä. On olemassa viitteitä, että bifosonaatin käyttö LHRH-agonistihoidon kanssa saattaa vähentää luun mineraalitiheyden pienenemistä miehillä.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on muita osteoporoosin riskitekijöitä (esim. pitkäaikainen alkoholin väärinkäyttö, tupakointi, pitkäaikainen antikonvulsantti- tai kortikoidihoito tai osteoporoosin esiintyminen suvussa).

Heikentynyttä glukoosinsietoa on huomattu LHRH-agonistia saavilla miehillä. Tämä saattaa ilmentyä diabeteksena tai jo todetussa diabeteksessa sokeritasapainon menetyksenä. Veren glukoosin seurantaa tulisi siksi harkita.

Sydänkohtauksia ja sydämen vajaatoimintaa on havaittu eturauhassyövän hoidossa käytettyjen LHRH-agonistien farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa. Riski näyttää kasvavan yhteiskäytössä antiandrogeenien kanssa

#### Naiset

##### Rintasyöpä

Luun mineraalitiheyden pieneneminen.

LHRH-agonistin käyttö saattaa aiheuttaa luun mineraalitiheyden pienenemistä. Varhaisen rintasyövän kaksi vuotta kestäneen hoidon jälkeen luun mineraalitiheys pieneni keskimäärin 6,2 % reisiluun kaulan ja

11,5 % lannerangan alueella. Hoidon jälkeisessä yhden vuoden seurannassa mineraalitiheyden pienenemisen on osoitettu olevan osittain palautuvaa (palautuminen 3,4 % :iin reisiluun kaulan ja 6,4 % :iin lannerangan alueella lähtöarvoon verrattuna). Tämä perustuu kuitenkin hyvin rajoitettuun tietoon.

Nykyisin käytössä olevan tiedon mukaan luukadon paranemista ilmenee suurimmalla osalla naisista hoidon lopettamisen jälkeen.

Alustavan tiedon mukaan Zoladexin käyttö samanaikaisesti tamoksifeenin kanssa saattaa vähentää luun mineraalitiheyden pienenemistä rintasyöpöpotilailla.

#### Muut käyttöaiheet

Luun mineraalitiheyden pieneneminen.

On todennäköistä, että LHRH-agonistin käyttö aiheuttaa luun mineraalitiheyden pienenemistä keskimäärin 1 % kuukaudessa kuuden kuukauden hoitajakson aikana. Jokaiseen 10 % :n pienenemiseen luun mineraalitiheydessä liittyy noin 2-3 kertainen murtumariskin kasvu.

Nykyisin käytössä olevan tiedon mukaan luukadon paranemista ilmenee suurimmalla osalla naisista hoidon lopettamisen jälkeen.

Potilailla, jotka saavat Zoladexia endometrioosin hoitoon on samanaikaisen hormonikorvaushoidon todettu vähentävän luun mineraalitiheyden pienenemistä sekä vasomotorisia oireita.

Erityistä tietoa ei ole saatavilla potilaille, joilla osteoporoosi on jo todettu tai joilla on osteoporoosin riskitekijöitä (esim. pitkäaikainen alkoholin väärinkäyttö, tupakointi, pitkäaikainen hoito luun mineraalitiheyttä pienentävillä lääkkeillä kuten antikonvulsanteilla tai kortikoideilla tai osteoporoosin tai vajaaravitsemuksen kuten anorexia nervosan esiintyminen suvussa). Koska luun mineraalitiheyden pieneneminen on haitallisempaa näillä potilailla, Zoladex-hoitoa tulee harkita potilaskohtaisesti, ja se tulee aloittaa perusteellisen arvion jälkeen vain, jos hoidon antamat hyödyt ovat suurempia kuin siitä aiheutuvat riskit. Muita lisätoimenpiteitä on harkittava luun mineraalitiheyden pienenemisen ehkäisemiseksi.

#### Tyhjennysvuoto

Zoladex-hoidon alussa voi esiintyä emätinverenvuotoa, jonka kesto ja runsaus voivat vaihdella. Emätinverenvuotoa esiintyy yleensä ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Emätinverenvuodon aiheuttaa todennäköisesti estrogeenihoidon keskeyttäminen ja se loppuu yleensä itsestään. Jos verenvuoto jatkuu, sen syyt on selvitettävä.

Zoladexin käyttö voi lisätä kohdun kaulakanavan vastusta, mikä on otettava huomioon kohdun kaulakanavaa laajennettaessa.

Kliinistä tietoa ei ole kuin 6 kuukauden hoitajaksoista Zoladex 3,6 mg implantaatin vaikutuksista hyvänlaatuisten gynekologisten sairauksien hoidossa.

Zoladex 3,6 mg implantaattia tulee käyttää osana hedelmöityshoitoa alaan erikoistuneen lääkärin valvonnassa.

Kuten muidenkin LHRH-agonistien käytön yhteydessä munasarjojen hyperstimulaatio -oireyhtymää (OHSS) on raportoitu, kun Zoladex 3,6 mg implantaattia on käytetty yhdessä gonadotropiinin kanssa. Stimulaatiokiertoa tulee seurata tarkoin, jotta OHSS:n kehittymiselle riskialttiit potilaat tunnistetaan. Jos OHSS-riski on todettu, istukkagonadotropiinin, (hCG) antamista ei tule aloittaa, mikäli mahdollista.

On suositeltavaa, että Zoladex 3,6 mg implantaattia käytetään varoen hedelmöityshoitopotilaille, joilla on polykystinen munasarjaoireyhtymä, sillä se voi lisätä kypsyvien munarakkuloiden määrää.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää ei-hormonaalisia ehkäisymenetelmiä Zoladex-hoidon

aikana sekä Zoladex-hoidon päättymisen jälkeen aina kuukautisten palautumiseen asti.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa, Zoladexin samanaikaista käyttöä lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa tai voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, kuten luokan IA (esim. kinidiini, disopyramidi) tai luokan III (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi) rytmihäiriölääkkeet, metadoni, moksifloksasiini, antipsykootit, jne., pitäisi tarkoin arvioida (ks. kohta 4.4).

#### 4.6 Raskaus ja imetys

##### *Raskaus*

Zoladexia ei tule käyttää raskauden aikana, sillä LHRH-agonisteja samanaikaisesti käytettäessä on olemassa teoreettinen keskenmeno- tai sikiövaurioriski. Hedelmällisessä iässä olevat naiset tulee tutkia huolella ennen hoitoa raskauden poissulkemiseksi. Hoidon aikana tulee käyttää ei-hormonaalisia ehkäisy menetelmiä, kunnes kuukautiset ovat palautuneet (ks. myös kuukautisten palautumiseen liittyvä varoitus kohdassa 4.4.).

Raskaus on poissuljettava ennen Zoladex 3,6 mg implantaatin käyttöä hedelmöityshoitoon. Kliinistä näyttöä ei ole siitä, että hedelmöityshoidossa käytettynä Zoladex aiheuttaisi mitään myöhemmin ilmenevää, munasolujen kehitykseen, raskauteen tai jälkeläiseen liittyvää poikkeavuutta.

##### *Imetys*

Zoladexin käyttöä imetyksen aikana ei suositella.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei ole viitteitä siitä, että Zoladex 3,6 mg heikentäisi kykyä ajaa autoa tai käyttää koneita.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Alla oleva yleisyysluokitus perustuu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaittuihin sekä omaehtoisesti ilmoitettuihin haittavaikutuksiin. Yleisimmät havaitut haittavaikutukset ovat libidon muutokset, kuumat aallot, hikoilu ja potenssin heikkeneminen. Haittavaikutusten yleisyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko: Zoladex 3,6 mg implantaatin haittavaikutukset MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukaan

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Miehet	Naiset
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Hyvin harvinainen	Aivolisäkekasvain	Aivolisäkekasvain
	Tuntematon	Ei oleellinen	Kohdun myoomien koon pieneneminen naisilla, joilla on kohdun myoomia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Lääkeyliherkkyysoireet	Lääkeyliherkkyysoireet
	Harvinainen	Anafylaktinen reaktio	Anafylaktinen reaktio
Umpieritys	Hyvin harvinainen	Pituitaarinen verenvuoto	Pituitaarinen verenvuoto
Aineenvaihdunta ja	Yleinen	Heikentynyt glukoosinsieto <sup>a</sup>	Ei oleellinen

<b>ravitsemus</b>	Melko harvinainen	Ei oleellinen	Hyperkalsemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Hyvin yleinen	Libidon heikentyminen <sup>b</sup>	Libidon heikentyminen <sup>b</sup>
	Yleinen	Mielialan vaihtelut, depressio	Mielialan vaihtelut, depressio
	Hyvin harvinainen	Psykoottiset häiriöt	Psykoottiset häiriöt
<b>Hermosto</b>	Yleinen	Parestesia	Parestesia
		Selkäydinkompressio	Ei oleellinen
		Ei oleellinen	Päänsärky
<b>Sydän</b>	Yleinen	Sydämen vajaatoiminta <sup>f</sup> , sydänkohtaus <sup>f</sup>	Ei oleellinen
	Tuntematon	QT-ajan pidentyminen (katso kohdat 4.4 ja 4.5)	
<b>Verisuonisto</b>	Hyvin yleinen	Kuumat aallot <sup>b</sup>	Kuumat aallot <sup>b</sup>
	Yleinen	Verenpaineen vaihtelut <sup>c</sup>	Verenpaineen vaihtelut <sup>c</sup>
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	Hyvin yleinen	Voimakas hikoilu <sup>b</sup>	Voimakas hikoilu <sup>b</sup> , akne <sup>i</sup>
	Yleinen	Ihottuma <sup>d</sup>	Ihottuma <sup>d</sup> , hiusten lähtö <sup>g</sup>
	Tuntematon	Hiusten lähtö <sup>h</sup>	ks. Yleinen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Yleinen	Luukipu <sup>e</sup>	Ei oleellinen
		ks. Melko harvinainen	Nivelsärky
	Melko harvinainen	Nivelsärky	ks. Yleinen
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Melko harvinainen	Virtsanjohtimen ahtauma	Ei oleellinen
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Hyvin yleinen	Erektiohäiriö	Ei oleellinen
		Ei oleellinen	Emättimen kuivuus, rintojen kasvu
	Yleinen	Gynekomastia	Ei oleellinen
	Melko harvinainen	Rintojen arkuus	Ei oleellinen
	Harvinainen	Ei oleellinen	Munasarjakysta, munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä
	Tuntematon	Ei oleellinen	Tyhjennysvuoto (ks. kohta 4.4)
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Hyvin yleinen	ks. Yleinen	Injektiokohdan reaktiot (esim. punoitus, kipu, turvotus, verenvuoto) (ks. kohta 4.4)
	Yleinen	Injektiokohdan reaktiot (esim. punoitus, kipu, turvotus, verenvuoto) (ks. kohta 4.4)	ks. Hyvin yleinen
<b>Tutkimukset</b>	Yleinen	Luuntiheyden pieneminen (ks. kohta 4.4), painon nousu	Luuntiheyden pieneminen (ks. kohta 4.4), painon nousu

- a Heikentynyttä glukoosinsietoa on havaittu miehillä, jotka saavat LHRH-agonisteja. Tämä saattaa ilmentyä diabeteksena tai jo todetussa diabeteksessa sokeritasapainon menetyksenä
- b Nämä oireet ovat farmakologisia vaikutuksia, jotka harvoin vaativat hoidon lopettamista. Voimakas hikoilu ja kuumat aallot voivat jatkaa Zoladex-hoidon lopettamisen jälkeen
- c Nämä oireet voivat ilmetä hypo- tai hypertensiona ja niitä on satunnaisesti havaittu Zoladexia saavilla potilailla. Muutokset ovat yleensä ohimeneviä ja ne palautuvat joko hoidon jatkuessa tai Zoladexin käytön lopettamisen jälkeen. Nämä muutokset ovat harvoin vaatineet lääkinällisiä toimenpiteitä, kuten Zoladex-hoidon lopettamista
- d Nämä oireet ovat yleensä lieviä ja ne palautuvat usein normaalksi ilman hoidon lopettamista
- e Eturauhassyöpöpotilaat saattavat aluksi havaita ohimenevää lisääntyntä luukipua, jota voidaan hoitaa oireenmukaisesti
- f Havaittu eturauhassyövän hoidossa käytettyjen LHRH-agonistien farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa. Riski näyttää kasvavan yhteiskäytössä anti-androgeenien kanssa
- g Hiusten lähtöä on raportoitu naisilla, mukaan lukien nuoremmat potilaat, joiden hyvänlaatuista sairautta on hoidettu. Hiusten lähtö on usein vähäistä (lievää), mutta joskus runsasta (vaikeaa)
- h Erityisesti ihokarvojen lähtö, joka on odotettu vaikutus androgeenin määrän alenemisesta
- i Akne esiintyi useimmissa tapauksissa kuukauden sisällä Zoladex-hoidon aloittamisesta

### **Markkinoille tulon jälkeinen seuranta**

Verenkuvan muutoksia, maksan vajaatoimintaa, keuhkoemboliaa ja interstiaaalipneumoniaa on raportoitu harvoissa tapauksissa Zoladexin käytön yhteydessä.

Myös seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu naispotilailla, jotka saavat Zoladexia hyvänlaatuisten gynekologisten sairauksien hoitoon:

Akne, ihokarvoituksessa ilmenevät muutokset, kuiva iho, painon nousu, seerumin kolesteroliarvojen nousu, munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (jos valmistetta käytetään samanaikaisesti gonadotropiiniin kanssa), emätintulehdus, emätinvuoto, hermostuneisuus, unihäiriöt, väsymys, perifeerinen edeema, lihaskivut, pohkeiden lihaskouristukset, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus, vatsavaivat, äänen muutokset.

Rintasyöpöpotilaat saattavat aluksi havaita ohimenevää kasvainkipua,, mutta niitä voidaan hoitaa oireenmukaisesti.

Joillekin rintasyöpöpotilaille, joilla on etäpesäkkeitä, on harvoin kehittynyt hyperkalsemia hoidon alussa. Jos potilaalla esiintyy hyperkalsemiaan viittaavia oireita (esim. janoa), hyperkalsemian olemassaolo on poissuljettava.

Joillakin harvoilla naispotilailla vaihdevuodet saattavat alkaa LHRH-analogihoidon aikana, eivätkä kuukautiset palaudu hoidon lopettamisen jälkeen. Sitä, onko tämä Zoladex-hoidon vaikutusta vai potilaan gynekologisen sairauden oire, ei tiedetä.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostuksesta ihmisillä ei ole paljon kokemusta. Tapauksissa, missä Zoladexia on annettu ennen suunniteltua annosteluajankohtaa tai joissa on annettu suunniteltua suurempi annos, ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia. Eläinkokeet viittaavat siihen, että suurten Zoladex-annosten yhteydessä ei esiinny muita kuin terapeuttisia vaikutuksia sukuhormonipitoisuuksiin ja sukuelimiin.

Mahdollinen yliannostus tulee hoitaa oireenmukaisesti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

*Farmakoterapeuttinen ryhmä:* Endokrinologiset lääkeaineet/Gonadotropiinia vapauttavan hormonin kaltaiset yhdisteet.

*ATC-koodi:* L02AE03

Zoladex (gosereliini) on synteettinen luonnollisen LHRH:n analogi. Pitkäaikaisessa käytössä Zoladex estää aivolisäkkeen LH-eritystä johtaen miehillä seerumin testosteronipitoisuuden ja naisilla seerumin estradiolipitoisuuden laskuun.

Aluksi Zoladex, kuten muutkin LHRH-agonistit, saattaa nostaa ohimenevästi seerumin testosteronipitoisuutta miehillä ja seerumin estradiolipitoisuutta naisilla. Zoladex-hoidon alkuvaiheessa joillain naisilla saattaa esiintyä kestoaltaan ja voimakkuudeltaan vaihtelevaa verenvuotoa emättimestä. Tämä verenvuoto liittyy todennäköisesti estrogeenin vähenemiseen ja se todennäköisesti loppuu itsestään.

Miehillä testosteroniarvot ovat laskeneet kastreatioitasolle noin 21 vrk:ssa ensimmäisen implantaatin laiton jälkeen ja säilyvät kastreatioitasolla jatkuvassa hoidossa implantaattien ihon alle asettamisten välin ollessa 28 vrk. Tämä johtaa eturauhastuumorin regressioon ja symptomaattiseen paranemiseen valtaosalla potilaista.

Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden hoidossa Zoladexilla on saatu vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa samanlaisia elinaikatuloksia kuin kirurgisilla kastreatioilla.

Vertaillaessa bikalutamidi 150 mg monoterapiaa kastreatioon (etupäässä Zoladexilla saavutettu) kahden satunnaistetun, kontrolloidun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä kokonaiselinajassa ei ollut merkittävää eroa paikallisesti edennyttä eturauhassyöpää sairastavien bikalutamidilla hoidettujen ja kastreatioilla hoidettujen potilaiden välillä [riskisuhde (HR) = 1,05; CI 0,81–1,36]. Tilastollisesti ei hoitojen samanarvoisuutta kuitenkaan voitu osoittaa.

Vertailevissa tutkimuksissa Zoladexin on osoitettu pidentävän tauditonta elinaikaa ja kokonaiselinaikaa, kun sitä käytetään liittämissähoitona sädehoidon lisäksi potilaille, joilla on paikallinen korkean riskin eturauhassyöpä (T1–T2 ja PSA vähintään 10 ng/ml tai Gleason-pistemäärä vähintään 7) tai paikallisesti edennyt (T3–T4) eturauhassyöpä. Liittämissähoitoon optimaalista kestoaa ei ole määritelty; vertailevassa tutkimuksessa on osoitettu, että kolmen vuoden Zoladex-liittämissähoito saa aikaan merkittävän pidennyksen elinaikaan verrattuna pelkkään sädehoitoon. Ennen sädehoitoa annetun Zoladex-neoadjuvanttihoitoon on osoitettu pidentävän tauditonta elinaikaa potilailla, joilla on paikallinen korkean riskin eturauhassyöpä tai paikallisesti edennyt eturauhassyöpä.

Zoladex-liittämissähoito voi pidentää tauditonta elinaikaa prostatektomian jälkeen potilailla, joilla on todettu eturauhasen ulkopuolelle levinneitä kasvaimia. Elinajan pidennys ei kuitenkaan ole merkitsevä, jos potilailla ei ole leikkauksen aikaan havaittu löydöksiä imusolmukkeissa. Potilailla, joilla on patologistesti määritelty paikallisesti edennyt sairaus, pitäisi olla muita riskitekijöitä, kuten PSA-pitoisuus vähintään 10 ng/ml tai Gleason-pistemäärä vähintään 7, ennen kuin Zoladex-liittämissähoitoa tulisi harkita. Ennen radikaalia prostatektomiaa käytetyn Zoladex-neoadjuvanttihoitoon aikaan saamista paremmista kliinisistä tuloksista ei ole näyttöä.

Naisilla seerumin estradioliarvot laskevat noin 21 vrk:ssa ensimmäisen implantaatin laiton jälkeen, ja kun hoitoa jatketaan implantaattien ihon alle asettamisten välin ollessa 28 vrk, pysyvät tasolla, joka vastaa



postmenopausia. Tätä suppressiota seuraa kohdun limakalvon oheneminen, follikkelin kehityksen estyminen munasarjoissa ja vaste hormoniriippuvaisessa rintasyövässä (ER-positiivisissa ja/tai PR-positiivisissa kasvaimissa), endometrioosissa ja kohdun myoomissa ja se saa aikaan amenorran suurimmalle osalle potilaista.

LHRH-analogihoidon aikana joillakin naisilla saattaa alkaa luonnollinen menopaussi. On kuitenkin harvinaista, että kuukautiset eivät käynnisty hoidon loputtua.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Zoladexin biologinen hyötyosuus on lähes täydellinen. Implantaatin laitto ihon alle joka neljäs viikko varmistaa tehokkaan lääkepitoisuuden ilman kudossakkumulaatiota. Zoladex sitoutuu vähäisesti proteiiniin ja sen eliminaation puoliintumisaika seerumissa on 2-4 tuntia potilailla, joilla on normaali munuaisfunktio. Puoliintumisaika on pitempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Valmisteeella, joka implantoidaan ihon alle pitkävaikutteisessa muodossa kuukausittain, eliminaation puoliintumisaajan pitenemisellä ei juuri ole vaikutusta. Tästä johtuen annoksen sovittaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville.

Maksasairautta sairastavien potilaiden farmakokinetiikassa ei ole merkitsevää muutosta.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Pitkäaikaisen, toistuvan Zoladexin annon yhteydessä on urosrotilla havaittu hyvänlaatuisten aivolisäkekasvainten esiintyvyyden lisääntyvän. Tämä havainto on tehty aikaisemminkin rotilla kirurgisen kastration jälkeen, mutta ihmisellä ei vastaavaa ole voitu osoittaa.

Hiiressä pitkäaikaiset, toistuvat annokset, jotka ovat olleet moninkertaisia ihmisille käytettyihin nähden, ovat aiheuttaneet histologisia muutoksia ruoansulatuskanavassa manifestoituen haiman saarekkeen solujen hyperplasiana ja mahaportin alueen hyvänlaatuisena, proliferatiivisena tilana, jota jälkimmäistä on raportoitu hiirellä spontaanina muutoksena. Näiden löydösten kliininen merkitys on epäselvä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktidi/glykolidi-kopolymeeri (suuri- ja pienimolekyyllipainoisten kopolymeerien seos).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei tunneta.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

1 x 3,6 mg implantaatti käyttövalmiissa ruiskussa, umpinaisessa pussissa, jossa on mukana kuivatusaine.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käytetään lääkärin ohjeiden mukaan.

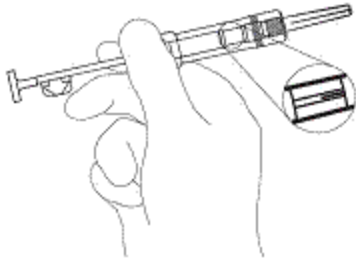
Käytetään vain, jos foliopakkaus on vahingoittumaton. Käytetään heti, kun foliopakkaus on avattu. Varovaisuutta on noudatettava injisoitaessa Zoladex-implantaatti vatsan etuseinämään sillä sen läheisyydessä ovat alempi vatsanseinämävaltimo ja sen haarautumat. On oltava erittäin varovainen annettaessa Zoladexia potilaille, joilla on alhainen BMI ja/tai jotka saavat täysimääräistä veren hyytymisenestohoitoa.

Zoladex-ruiskulla ei voi aspiroida. Jos sen hypoterminen neula lävistää suuren verisuonen, verta tulee näkymään välittömästi ruiskun kammiassa. Jos verisuoni on lävistetty, on neula vedettävä ulos välittömästi ja seurauksena oleva verenvuoto on heti kontrolloitava. Potilasta on tarkkailtava vatsan verenvuodon oireiden tai löydösten havaitsemiseksi. Kun on varmistettu, että potilas on hemodynaamisesti stabiili, voidaan Zoladex-implantaatti injisoida uudella ruiskulla toiseen paikkaan.

#### Ruiskun käyttöohjeet:

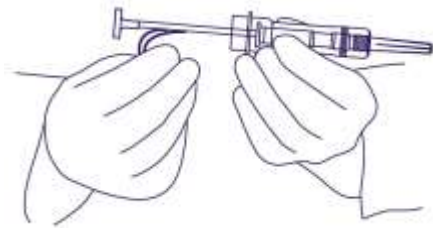
1. Potilaan tulee asettua makuuasentoon ylävartalo hieman koholla. Desinfioi injektiokohta navan alapuolella

2. Tarkista ettei foliopakkaus tai ruisku ole vaurioitunut. Avaa foliopakkaus ja pidä ruiskua hieman yläviistoon valoa vasten tarkistaaksesi, että implantaatti näkyy (**kuva 1**).



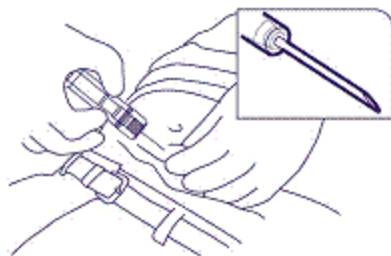
**kuva 1**

3. Tartu punaiseen varmistimeen ja poista se (**kuva 2**). Toisin kuin injektionesteitä käsiteltäessä, ilmakuplia ei ole tarpeen poistaa. Ilmakuplien poistoyritys voi siirtää implantaattia.



**kuva 2**

4. Poista neulan suojus. Pidä kiinni ruiskusta sormet suojahylsyn ympärillä, ota löyhästi kiinni ihosta noudattaen aseptista tekniikkaa ja pistä neula ihopoimuun pienessä kulmassa (30-45 astetta) ihoon nähden, eli lähes ihon suuntaisesti. Paina implantaatti vatsanahan ylimmäisen ihokudoksen alle navan alapuolella, kunnes suojahylsy koskettaa potilaan ihoa (**kuva 3**).



**kuva 3**

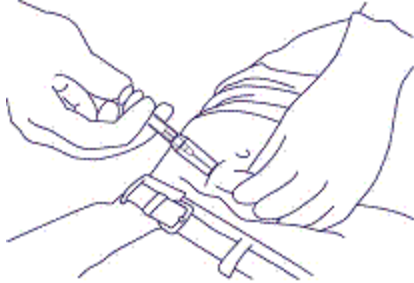
5. Älä työnna neulaa lihakseen äläkä vatsakalvon läpi. Virheellinen ote ja asento on esitetty **kuvassa 4**.



**kuva 4**

6. Injisoi implantaatti ja aktivoi suojahylsy painamalla mäntä kokonaan ruiskun sisään niin, että mäntä ei enää liiku pidemmälle. Saatat kuulla napsahduksen ja suojahylsy alkaa automaattisesti liukua peittämään neulaa. Jos mäntää ei ole painettu loppuun asti, suojahylsy **ei** aktivoidu.

7. Pidä neulaa kuten **kuvassa 5** näytetään ja vedä neula ulos. Anna suojahylsyn liukua ja peittää neula kokonaan. Laita ruisku teräville esineille tarkoitettuun ongelmajäteastiaan.



**kuva 5**

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AstraZeneca Oy  
Itsehallintokuja 4  
02600 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

9519

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.8.1987 / 13.3.2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.10.2015