

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.

Endometriosisi: Preoperatiivisesti vaikean endometriosisin 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 pienenemisen riskin vuoksi. Potilailla, jotka saavat Zoladexia endometrioosin hoitoon on samanaikaisen hormonikorvaushoidon (päivittäinen estrogeeni- ja keltarauhashormonihoito) todettu vähentävän luun mineraalitiheyden pienenemistä 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 injektiokohdassa 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 gosereleimillä. 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 seuranta 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 ^a	Ei oleellinen

ravitsemus	Melko harvinainen	Ei oleellinen	Hyperkalsemia
Psykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Libidon heikentyminen ^b	Libidon heikentyminen ^b
	Yleinen	Mielialan vaihtelut, depressio	Mielialan vaihtelut, depressio
	Hyvin harvinainen	Psykoottiset häiriöt	Psykoottiset häiriöt
Hermosto	Yleinen	Parestesia	Parestesia
		Selkäydinkompressio	Ei oleellinen
		Ei oleellinen	Päänsärky
Sydän	Yleinen	Sydämen vajaatoiminta ^f , sydänkohtaus ^f	Ei oleellinen
	Tuntematon	QT-ajan pidentyminen (katso kohdat 4.4 ja 4.5)	
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Kuumat aallot ^b	Kuumat aallot ^b
	Yleinen	Verenpaineen vaihtelut ^c	Verenpaineen vaihtelut ^c
Iho ja ihonalainen kudosis	Hyvin yleinen	Voimakas hikoilu ^b	Voimakas hikoilu ^b , akne ⁱ
	Yleinen	Ihottuma ^d	Ihottuma ^d , hiusten lähtö ^g
	Tuntematon	Hiusten lähtö ^h	ks. Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Yleinen	Luukipu ^e	Ei oleellinen
		ks. Melko harvinainen	Nivelsärky
	Melko harvinainen	Nivelsärky	ks. Yleinen
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Virtsanjohtimen ahtauma	Ei oleellinen
Sukupuolielimet ja rinnat	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)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	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
Tutkimukset	Yleinen	Luuntiheyden pieneneminen (ks. kohta 4.4), painon nousu	Luuntiheyden pieneneminen (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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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 laitton 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 kokonaiselinaikassa 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 liitännäishoitona 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. Liitännäishoidon optimaalista kestoä ei ole määritelty; vertailevassa tutkimuksessa on osoitettu, että kolmen vuoden Zoladex-liitännäishoito 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-liitännäishoito 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-liitännäishoitoa 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 laitton 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 Farmakokineetiikka

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. Valmisteella, 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 farmakokineetiikassa 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 hyperplasiaa ja mahaportin alueen hyvänlaatuisena, proliferatiivisena tilana, jota jälkimmäistä on raportoitu hiirellä spontaanina muutoksena. Näiden löydösten klininen 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.

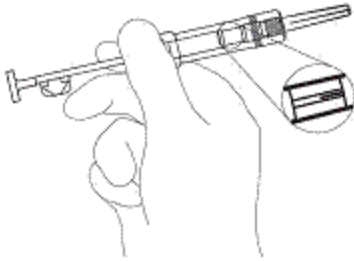
Käytetään vain, jos foliopakkaus on vahingoittumaton. Käytetään heti, kun foliopakkaus on avattu. Varovaisuutta on noudatettava injisoitaessa Zoladex-implantaatti vatsan etuseinämään sillä sen läheisyydessä ovat alempi vatsanseinämävaltimo ja sen haarautumat. On oltava erittäin varovainen annettaessa 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 kammiossa. 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:

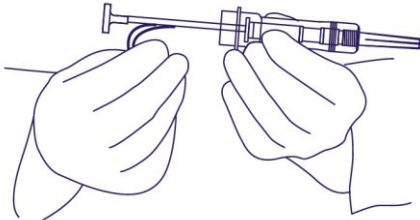
1. Potilaan tulee asettua makuuasentoon ylävartalo hieman koholla. Desinfioi injektiokohta navan alapuolella

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



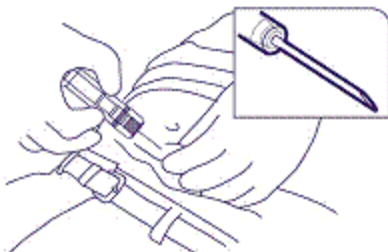
kuva 1

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

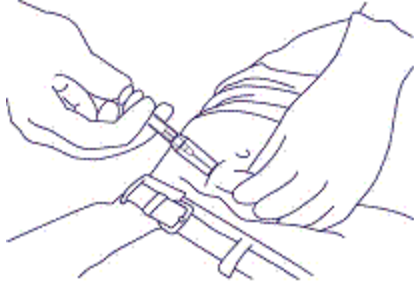
5. Älä työnnä neulaa lihakseen äläkä vatsakalvon läpi. Virheellinen ote ja asento on esitetty **kuvassa 4**.



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

28.7.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zoladex 3,6 mg implantat

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Goserelinacetat motsvarande 3,6 mg goserelin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Implantat.

Läkemedlets utseende: Steril, vitaktig cirka 1 cm lång och 1,2 mm tjock stav i en förfylld spruta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av prostatacancer i följande fall (se även avsnitt 5.1):

- Vid behandling av metastatisk prostatacancer (se avsnitt 5.1)
- Vid behandling av lokalt avancerad prostatacancer som alternativ till kirurgisk kastrering (se avsnitt 5.1)
- Som adjuvant behandling till strålbehandling hos patienter med lokaliserad prostatacancer av högrisktyp eller lokalt avancerad prostatacancer (se avsnitt 5.1)
- Som neoadjuvant behandling före strålbehandling hos patienter med lokaliserad prostatacancer av högrisktyp eller lokalt avancerad prostatacancer (se avsnitt 5.1)
- Som adjuvant behandling till radikal prostatektomi hos patienter med lokalt avancerad prostatacancer med hög risk för sjukdomsprogression (se avsnitt 5.1)

Bröstcancer hos pre- och perimenopausala kvinnor, som lämpar sig för hormonell behandling.

Endometrios: För preoperativ behandling av svår endometrios utan avbrott under högst 6 månader och för minskning av myomstorlek under högst 3 månader.

Förtunning av livmoderslemhinnan: För förtunning av livmoderslemhinnan före endometriresektion. Zoladex 3,6 mg ges som två implantat med fyra veckors mellanrum och ingreppet utförs inom två veckor efter tillförseln av det andra implantatet.

Fertilitetsbehandling, till exempel provrörsbefruktning: nedreglering av hypofysen före gonotropinbehandling (eller ovulationsinduktion).

Rekommendation: Användning rekommenderas enbart vid behandling under övervakning av specialistläkare i urologi, cancersjukdomar eller kvinnosjukdomar.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

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

Endometrios

Endometrios ska enbart behandlas under sex månader, eftersom det för närvarande inte finns tillgängliga kliniska data om längre behandlingstider. Upprepade behandlingar ska inte ges på grund av risken för minskad bentäthet. Hos patienter som får Zoladex för behandling av endometrios har samtidig hormonersättningsbehandling (daglig östrogen- och gulkroppshormonbehandling) visats minska förlusten av bentäthet och de vasomotoriska symtomen.

Förtunning av livmodersleghinnan

Användning för förtunning av livmodersleghinnan: fyra eller åtta veckors behandling. Ett annat implantat kan behövas för kvinnor som har en stor livmoder eller när ett flexibelt kirurgiskt tidsschema önskas.

Uterusmyom

För kvinnor som har anemi på grund av uterusmyom: Zoladex 3,6 mg implantat tillsammans med järnmedicinering kan ges under tre månader före operationen.

Fertilitetsbehandling

Zoladex 3,6 mg implantat ges för att nedreglera hypofysfunktionen till samma nivå som i den tidiga follikelfasen, definierat enligt östradiolkoncentrationen i serum (cirka 150 pmol/l). Detta tar vanligen 7-21 dagar.

När nedregleringen har genomförts, påbörjas superovulationsbehandlingen (kontrollerad stimulering av äggstockarna) med gonadotropin. Nedregleringen som åstadkommit med en långverkande agonist är långvarigare, vilket i vissa fall kan betyda ett ökat behov av gonadotropin. I en lämplig fas av follikelutveckling avslutas behandlingen med gonadotropin och behandlingen med humant koriongonadotropin (hCG) påbörjas för att starta ovulationen. Uppföljning av behandlingen, samling av oocyter och fertiliseringsstekniker utförs enligt klinikkens normala praxis.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Äldre patienter

Dosjustering är ej nödvändig för äldre patienter.

Barn

Ej indicerat för användning till barn.

Administreringsätt

För korrekt administrering av Zoladex, följ instruktionerna i bruksanvisningskortet.

Försiktighet ska iakttas när nålen i Zoladex-injektionssprutan sätts in i främre abdominalvägg på grund av närheten av underliggande nedre epigastrisk artär och dess förgreningar. Extra försiktighet ska iakttas vid administrering av Zoladex till patienter med låg BMI och/eller som får fullskalig antikoagulationsbehandling (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Känd allvarlig överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Zoladex 3,6 mg implantat är inte indicerat för användning till barn, eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts i denna patientgrupp.

Reaktioner vid injektionsstället har rapporterats vid användning av Zoladex, inklusive smärta, hematom, blödning och vaskulära skador. Berörda patienter ska övervakas för symtom eller fynd av abdominalblödning. I mycket sällsynta fall har misstag vid administrering lett till vaskulär skada och blödningsschock som har krävt blodtransfusion och ett kirurgiskt ingrepp. Extra försiktighet ska iakttas vid administrering av Zoladex till patienter med låg BMI och/eller som får fullskalig antikoagulationsbehandling (se avsnitt 4.2).

Patienter med depression eller hypertoni måste följas noga.

Det finns en ökad risk för depression (som kan vara allvarlig) för patienter som behandlas med GnRH-agonister, som goserelin. Patienterna bör informeras om detta och behandlas på lämpligt sätt om symtom uppkommer.

Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet

För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5), bör förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Zoladex påbörjas.

Användning av Zoladex kan ge ett positivt resultat i dopingtest.

Män

Användning av Zoladex 3,6 mg hos män som löper särskild risk att utveckla uretärobstruktion eller ryggmärgskompression måste noga övervägas och patienterna noggrant övervakas under den första behandlingsmånaden. Man bör överväga att initialt använda ett anti-androgen (t.ex. cyproteronacetat 300 mg dagligen i tre dagar före och tre veckor efter påbörjad behandling med Zoladex) när behandling med en LHRH-analog inleds, eftersom detta har rapporterats förhindra de möjliga följderna av den initiala förhöjningen av serumtestosteron. Om ryggmärgskompression eller nedsatt njurfunktion på grund av uretärobstruktion förekommer eller utvecklas under behandlingen ska man sätta in specifik behandling mot dessa komplikationer.

Användning av LHRH-agonister kan orsaka reduktion av bentätheten. Hos män tyder data på att användning av ett bisfosfonat i kombination med en LHRH-agonist kan reducera bentäthetsförlusten. Särskild försiktighet krävs hos patienter med ytterligare riskfaktorer för osteoporos (t.ex. kroniskt alkoholmissbruk, rökning, långtidsterapi med antiplateptika eller kortikoider, osteoporos i släkten).

Reducerad glukostolerans har observerats hos män som får LHRH-agonister. Detta kan manifesteras som diabetes eller förlust av glykemisk kontroll hos patienter som har diabetes mellitus. Därför bör monitorering av blodglukosnivåerna övervägas.

Hjärtsvikt och hjärtinfarkt är observerade i en farmakoepidemiologisk studie av LHRH-agonister vid behandling av prostatacancer. Risken tycks öka vid användning i kombination med antiandrogener.

Kvinnor

Bröstcancer

Reducerad bentäthet.

Användning av LHRH-agonister kan orsaka reduktion av bentätheten. Efter två års behandling av tidig bröstcancer var den genomsnittliga förlusten av bentätheten 6,2 % och 11,5 % vid lårbenshalsen respektive ländryggraden. Denna förlust har visats vara partiellt reversibel vid ettårsuppföljningen efter

avslutad behandling med återhämtning till 3,4 % respektive 6,4 % jämfört med baseline vid lårbenshalsen och ländryggraden, men denna återhämtning är baserad på mycket begränsade data. Hos de flesta kvinnor tyder nuvarande data på att en återhämtning av benförlusten sker efter avslutad behandling.

Preliminära data tyder på att samtidig användning av Zoladex och tamoxifen hos patienter med bröstcancer kan minska bentäthetsförlusten.

Övriga indikationer

Reducerad bentäthet.

Användning av LHRH-agonister kan troligen ge upphov till en minskning av bentätheten på i genomsnitt 1 % per månad under en sexmånaders behandlingsperiod. Varje 10-procentig minskning av bentätheten är förenad med en cirka två till tre gånger ökad frakturrisik.

Hos de flesta kvinnor tyder nuvarande data på att en återhämtning av benförlusten sker efter avslutad behandling.

Hos patienter som får Zoladex för behandling av endometrios har samtidig hormonersättningsbehandling visats minska förlusten av bentäthet och de vasomotoriska symtomen.

Det finns inte några specifika data för patienter med etablerad osteoporos eller med riskfaktorer för osteoporos (t.ex. kroniskt alkoholmissbruk, rökning, långtidsbehandling med läkemedel som minskar bentätheten, t.ex. antiepileptika eller kortikoider, osteoporos eller undernäring, t.ex. anorexia nervosa, i släkten). Eftersom minskad bentäthet troligen är mer skadlig hos dessa patienter bör man överväga behandling med Zoladex på individuell basis och bara initiera den om man efter en mycket noggrann bedömning finner att fördelarna med behandlingen överväger riskerna. Man bör beakta om det finns ytterligare åtgärder att vidta för att motverka förlusten av bentäthet.

Bortfallsblödning

Under tidig behandling med Zoladex kan en del kvinnor drabbas av vaginal blödning av varierande varaktighet och intensitet. Om vaginal blödning inträffar är det oftast under den första månaden efter behandlingsstart. En sådan blödning är troligtvis blödning på grund av avslutad östrogenbehandling och kan förväntas upphöra spontant. Om blödningen fortsätter måste orsaken undersökas.

Användning av Zoladex kan ge upphov till ökat cervixmotstånd och försiktighet ska iaktas vid dilatation av cervix.

Det finns inga kliniska data om effekterna av att behandla godartade gynekologiska tillstånd med Zoladex 3,6 mg implantat för perioder överstigande sex månader.

Zoladex 3,6 mg implantat ska användas som en del av fertilitetsbehandling under övervakning av en specialistläkare i området.

Liksom vid användning av andra LHRH-agonister har ovarieellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) rapporterats när Zoladex 3,6 mg implantat använts tillsammans med gonadotropin. Stimuleringsperioden ska uppföljas noga för att patienter med risk för utveckling av OHSS kan identifieras. Om risken för OHSS har konstaterats ska behandling med humant koriongonadotropin (hCG) inte påbörjas, om möjligt.

Zoladex 3,6 mg implantat bör användas med försiktighet för patienter som genomgår fertilitetsbehandlingar med polycystiskt ovariesyndrom eftersom det kan öka mängden mognande äggblåsor.

Kvinnor i fertil ålder bör använda icke-hormonella preventivmetoder under behandling med Zoladex och till dess menstruationen återkommit efter avslutad behandling med Zoladex.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet, bör en noggrann övervägning göras av samtidig användning av Zoladex med läkemedel som förlänger QT-intervallet, eller med läkemedel som kan framkalla torsade de pointes såsom klass IA antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass III antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika m.fl. (se avsnitt 4.4).

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Zoladex ska inte användas under graviditet, eftersom samtidig användning av LHRH-agonister är associerad med en teoretisk risk för abort eller fetala anomalier. Före behandling ska kvinnor i fertil ålder noga undersökas för att utesluta graviditet. Icke-hormonella preventivmetoder ska användas under behandlingen till dess att menstruationen återkommer (se även varning gällande tid för menstruationsåterkomst i avsnitt 4.4).

Graviditet ska uteslutas innan Zoladex 3,6 mg implantat används för fertilitetsbehandling. Det finns ingen klinisk evidens på att användning av Zoladex vid fertilitetsbehandling skulle orsaka några sådana avvikelser i utvecklingen av äggceller, graviditet eller avkomman som skulle framkomma senare.

Amning

Användning av Zoladex under amning rekommenderas ej.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Evidens saknas för att Zoladex 3,6 mg försämrar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Beräkningen av frekvenserna nedan är baserad på biverkningsrapporter från kliniska studier och erfarenhet efter lansering samt spontana rapporter. De vanligaste biverkningarna är förändringar i libido, värmevallningar, svettning och nedsatt potens.

Följande konvention har använts för klassificering av frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell: Biverkningar av Zoladex 3,6 mg implantat enligt MedDRA-databasen om klassificering av organsystem

Organsystem	Frekvens	Män	Kvinnor
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Mycket sällsynta	Hypofystumör	Hypofystumör
	Ingen känd frekvens	Ej relevant	Degeneration av uterusmyom hos kvinnor med uterusmyom
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet mot läkemedlet	Överkänslighet mot läkemedlet
	Sällsynta	Anafylaktisk reaktion	Anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Mycket sällsynta	Hypofysapoplexi	Hypofysapoplexi
Metabolism och nutrition	Vanliga	Nedsatt glukostolerans ^a	Ej relevant

	Mindre vanliga	Ej relevant	Hyperkalcemi
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Minskad libido ^b	Minskad libido ^b
	Vanliga	Humörförändringar, depression	Humörförändringar, depression
	Mycket sällsynta	Psykotiska störningar	Psykotiska störningar
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Parestesi	Parestesi
		Ryggmärgskompression	Ej relevant
		Ej relevant	Huvudvärk
Hjärtat	Vanliga	Hjärtsvikt ^f , hjärtinfarkt ^f	Ej relevant
	Ingen känd frekvens	QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5)	
Blodkärl	Mycket vanliga	Värmevallningar ^b	Värmevallningar ^b
	Vanliga	Onormalt blodtryck ^c	Onormalt blodtryck ^c
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hyperhidros ^b	Hyperhidros ^b , akne ⁱ
	Vanliga	Utslag ^d	Utslag ^d , alopeci ^g
	Ingen känd frekvens	Alopeci ^h	se Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Skelettsmärta ^c	Ej relevant
		se Mindre vanliga	Artralgi
	Mindre vanliga	Artralgi	se Vanliga
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Uretäroobstruktion	Ej relevant
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket vanliga	Erektill dysfunktion	Ej relevant
		Ej relevant	Torrhet i slidan, förstörade bröst
	Vanliga	Gynekomasti	Ej relevant
	Mindre vanliga	Ömhet i bröstet	Ej relevant
	Sällsynta	Ej relevant	Ovariecysta, ovariellt hyperstimuleringsyndrom
	Ingen känd frekvens	Ej relevant	Bortfallsblödning (se avsnitt 4.4)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	se Vanliga	Reaktioner på injektionsstället (t.ex. rodnad, smärta, svullnad, blödning) (se avsnitt 4.4)
	Vanliga	Reaktioner på injektionsstället (t.ex. rodnad, smärta, svullnad, blödning) (se avsnitt 4.4)	se Mycket vanliga
Undersökningar	Vanliga	Reduktion av bentäthet (se	Reduktion av bentäthet

		avsnitt 4.4), viktökning	(se avsnitt 4.4), viktökning
--	--	--------------------------	---------------------------------

- a Minskad glukostolerans har observerats hos män som får LHRH-agonister. Detta kan manifestera sig som diabetes eller förlust av glykemisk kontroll hos patienter som redan har diabetes mellitus
- b Detta är farmakologiska effekter som sällan kräver utsättning av behandling. Hyperhidros och värmevallningar kan fortsätta efter avslutad behandling med Zoladex.
- c Dessa kan manifestera sig som hypotoni eller hypertoni, och har emellanåt observerats hos patienter som fått Zoladex. Förändringarna är vanligen övergående, avklingar antingen under fortsatt terapi eller efter utsättning av behandling med Zoladex. I sällsynta fall har dessa förändringar krävt medicinska åtgärder, inklusive utsättning av Zoladex-behandling.
- d Dessa är i allmänhet milda, och återgår oftast utan utsättning av behandlingen.
- e Till en början kan patienter med prostatacancer uppleva en temporärt ökad skelettsmärta, som kan behandlas symtomatiskt.
- f Observerat i en farmakoepidemiologisk studie av LHRH-agonister vid behandling av prostatacancer. Risken tycks öka vid användning i kombination med antiandrogener.
- g Förlust av huvudhår har rapporterats hos kvinnor, även hos unga patienter som behandlats för godartade tillstånd. Detta är vanligtvis lindrigt, men kan ibland vara svårartat.
- h Särskilt förlust av kroppshår, en förväntad effekt av sänkta androgennivåer.
- i I de flesta fall rapporterades akne inom en månad efter att behandling med Zoladex påbörjats.

Erfarenhet efter lansering

Ett litet antal fall av förändringar i blodstatus, leverdysfunktion, lungemboli och interstitiell pneumoni har rapporterats i samband med Zoladex.

Dessutom har följande biverkningar rapporterats hos kvinnor som behandlats med Zoladex för godartade gynekologiska indikationer:

Akne, förändrad hårväxt på kroppen, torr hud, viktökning, ökning av serumkolesterol, ovariellt hyperstimuleringsyndrom (om använt tillsammans med gonadotropiner), vaginit, vaginalflytning, nervositet, sömnstörning, trötthet, perifert ödem, myalgi, kramp i vaderna, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning, obehag i buken, förändrad röst.

Initialt kan bröstcancerpatienter uppleva temporär tumörrelaterad smärta, som kan behandlas symtomatiskt.

I sällsynta fall har bröstcancerpatienter med metastaser utvecklat hyperkalcemi i början av behandlingen. När symtom förekommer som tyder på hyperkalcemi (t.ex. törst), måste hyperkalcemi uteslutas.

I sällsynta fall kan en del kvinnor komma in i menopaus under behandling med LHRH-analoger och inte återfå menstruationen efter avslutad behandling. Om detta är en effekt av behandlingen med Zoladex eller en återspegling av deras gynekologiska tillstånd är okänt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, Biverkningsregistret, PB 55, FI-00034 Fimea

4.9 Överdoser

Det finns ringa erfarenhet av överdosering hos människor. I de fall där Zoladex har givits före den planerade tiden för administrering, eller där en större dos Zoladex givits än ursprungligen planerats, har man inte observerat några kliniskt signifikanta oönskade effekter. Djurförsök tyder på att ingen annan effekt än de avsedda terapeutiska effekterna på könshormonkoncentrationerna och på

reproduktionssystemet kommer att märkas med högre doser Zoladex. I fall av överdosering ska tillståndet behandlas symtomatiskt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Endokrinterapi/Gonadotropinfrisättande hormonanaloger.

ATC-kod: L02AE03

Zoladex (goserelin) är en syntetisk analog av naturligt LHRH. Vid långvarig användning förhindrar Zoladex LH-utsöndringen från hypofysen, vilket leder till minskad testosteronnivå i serum hos män och till minskad östradiolnivå i serum hos kvinnor.

Initialt kan Zoladex, liksom andra LHRH-agonister, orsaka en övergående förhöjning av testosteronnivån i serum hos män och östradiolnivån i serum hos kvinnor. Initialt vid behandling med Zoladex kan vissa kvinnor få vaginala blödningar av varierande längd och intensitet. Detta orsakas sannolikt av minskade östrogennivåer och upphör i de flesta fall spontant.

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

Vid behandling av patienter med metastatisk prostatacancer i jämförande kliniska studier har Zoladex visat sig ge överlevnadsutfall som liknar de som erhålls med kirurgisk kastrering.

I en kombinerad analys av två randomiserade, kontrollerade studier som jämför bicalutamid 150 mg i monoterapi med kastrering (främst i form av Zoladex) fanns ingen signifikant skillnad i total överlevnad mellan bicalutamidbehandlade patienter och kastrationsbehandlade patienter [riskkvot (HR) = 1,05; KI 0,81 till 1,36] med lokalt avancerad prostatacancer. De två behandlingarnas ekvivalens kunde dock inte visas statistiskt.

I jämförande studier har Zoladex visat sig förbättra sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad när det används som adjuvant behandling till strålbehandling hos patienter med lokaliserad prostatacancer av högrisktyp (T1–T2 och PSA på minst 10 ng/ml eller en Gleason-poäng på minst 7) eller lokalt avancerad (T3–T4) prostatacancer. Den optimala längden av adjuvantbehandling har inte fastställts; en jämförande studie har visat att 3 års adjuvantbehandling med Zoladex ger signifikant förbättrad överlevnad jämfört med enbart strålbehandling. Neoadjuvant Zoladex-behandling före strålbehandling har visat sig förbättra sjukdomsfri överlevnad hos patienter med lokaliserad prostatacancer av högrisktyp eller lokalt avancerad prostatacancer.

Efter prostatektomi hos patienter som visar sig ha tumörspridning utanför prostatan kan adjuvant Zoladex-behandling förbättra sjukdomsfri överlevnad, men det föreligger ingen signifikant förbättrad överlevnad om patienterna inte har tecken på nodalt engagemang vid tidpunkten för operation. Patienter med patologiskt fastställt lokalt avancerad sjukdom ska ha ytterligare riskfaktorer, såsom PSA på minst 10 ng/ml eller en Gleason-poäng på minst 7, innan adjuvant Zoladex ska övervägas. Det finns inga belegg för förbättrade kliniska resultat vid användning av neoadjuvant Zoladex före radikal prostatektomi.

Hos kvinnor minskar nivån av östradiol i serum efter cirka 21 dagars behandling efter insättning av det första implantatet till postmenopausala värden. Dessa nivåer kvarstår vid kontinuerlig behandling var 28:e dag. Detta leder till en förtunning av endometriet, förhindrad follikelutveckling i äggstockarna samt kliniskt svar på hormonberoende bröstcancer, (tumörer som är ER-positiva och/eller PR-positiva),

endometriosis och uterusmyom. Behandlingen ger dessutom amenorré hos de flesta patienter.

Under LHRH-analogbehandling kan vissa kvinnor få naturlig menopaus. Det är dock sällsynt att menstruationen inte återkommer efter avslutad behandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Biotillgängligheten för Zoladex är nästan fullständig. Insättning av implantat subkutant var fjärde vecka säkerställer en effektiv läkemedelskoncentration utan vävnadsackumulering. Zoladex binder i låg grad till protein och halveringstiden i eliminationsfasen i serum är 2–4 timmar hos personer med normal njurfunktion. Halveringstiden är förlängd hos patienter med nedsatt njurfunktion. Förlängd halveringstid för elimination av ett läkemedel som implanteras under huden i en långverkande form varje månad har knappt någon verkan. Därför är dosjustering inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Det finns ingen signifikant skillnad i farmakokinetiken hos patienter med leversjukdom.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid långvarig, upprepad behandling med Zoladex har en ökad incidens av benigna hypofystrumörer observerats hos hanråttor. Denna observation har även tidigare gjorts hos råttor efter kirurgisk kastration, men liknande fynd har inte kunnat påvisas hos människa.

Hos möss har långvariga, upprepade doser som har varit multipla jämfört med doser administrerade till människa orsakat histologiska förändringar i digestionskanalen, som har manifesterats som hyperplasi i Langerhanska cellöarna i bukspottkörteln och ett benignt proliferativt tillstånd i området kring nedre magmunnen. Det senare har rapporterats som spontan förändring hos möss. Den kliniska relevansen av dessa fynd är oklar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktid-glykolidsampolymer (blandning av hög- och lågmolekylära sampolymerer).

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 x 3,6 mg implantat i förfylld spruta, i en sluten påse med torkmedel.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Används enligt läkarens anvisning.

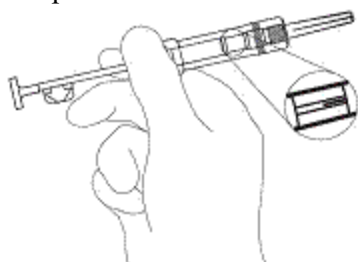
Används endast om aluminiumpåsen är oskadad. Används genast när aluminiumpåsen är öppnad.

Försiktighet ska iakttas vid injektion av Zoladex-implantat i främre abdominalvägg på grund av närheten av underliggande nedre epigastrisk artär och dess förgreningar. Extra försiktighet ska utövas vid administrering av Zoladex till patienter med låg BMI och/eller som får fullskalig antikoagulationsbehandling.

Zoladex-sprutan kan inte användas för att aspirera. Om den hypodermiska nålen penetrerar ett större blodkärl kommer blod omedelbart synas i sprutans kammare. Om ett blodkärl penetrerats ska nålen omedelbart dras bort och resulterande blödning ska omedelbart kontrolleras och hanteras. Patienten ska övervakas för symtom eller fynd för abdominalblödning. Efter att man säkerställt att patienten är hemodynamiskt stabil kan ett nytt Zoladex-implantat injiceras på ett annat ställe med en ny spruta.

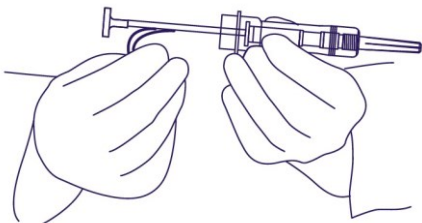
Bruksanvisningar för sprutan:

1. Patienten bör ligga med överkroppen i lätt upprest läge. Desinficera injektionsstället nedanför naveln.
2. Kontrollera att aluminiumförpackningen eller sprutan inte är skadad. Öppna folieförpackningen och håll sprutan i en liten vinkel snett uppåt mot ljuset för att kontrollera att implantatet är synligt (**figur 1**).



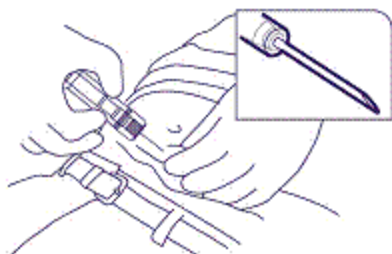
figur 1

3. Fatta tag i och avlägsna den röda säkerhetsklämman (**figur 2**). Till skillnad från injektionsvätskor behöver inte luftbubblor avlägsnas. Försök till att göra detta kan förskjuta implantatet.



figur 2

4. Avlägsna kanylhylsan. Håll med fingrarna runt skyddshylsan, håll ett löst tag om hudvecket med aseptisk teknik och för in nålen i en liten nästan parallell vinkel (30 till 45 grader) mot huden. Tryck in implantatet i den främre delen av bukvävnaden nedanför naveln tills skyddshylsan nuddar patientens hud (**figur 3**).



figur 3

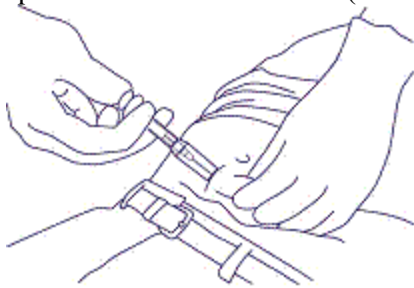
5. Penetrera inte muskeln eller bukhinnan. Felaktigt grepp och vinkel visas i **figur 4**.



figur 4

6. Injicera implantatet samt aktivera skyddshylsan genom att trycka in kolven helt, tills den inte går att trycka in längre. Det kan höras ett klick och skyddshylsan börjar automatiskt glida för att täcka över nålen. Om kolven inte trycks in så långt det går aktiveras **inte** skyddshylsan.

7. Håll sprutan som visas i **figur 5** och dra ut nålen. Låt skyddshylsan glida och täcka över nålen. Släng sprutan i riskavfallsbehållare (för vassa föremål).



figur 5

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca Oy
Självstyrelsegränden 4
02600 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9519

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

12 augusti 1987 / 13 mars 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.7.2021
