

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoladex 10,8 mg implantaatti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Gosereliiniasetaatti vastaten gosereliinia 10,8 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Implantaatti.

Valmisteen kuvaus: Steriili, valkeahko 17 mm pitkä ja 1,5 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 potilaille, joilla on korkean riskin eturauhassyöpä tai paikallisesti edennyt eturauhassyöpä (katso kohta 5.1)
- Neoadjuvanttihoitona ennen sädehoitoa potilaille, joilla on paikallinen korkean riskin eturauhassyöpä tai paikallisesti edennyt eturauhassyöpä (katso kohta 5.1)
- Liitännäishoitona radikaalin prostatektomian jälkeen potilaille, joilla on paikallisesti edennyt eturauhassyöpä ja suuri sairauden etenemisen riski (katso kohta 5.1)

Endometriooosi: Endometriooosin oireiden, kuten kivun, lievittäminen korkeintaan kuuden kuukauden yhtäjaksoisessa hoidossa.

Kohtumyoomat: Preoperatiivisesti korkeintaan kolmen kuukauden pituiseen hoitoon.

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### *Annostus*

*Miehet:* Yksi Zoladex 10,8 mg implantaatti ihon alle vatsaontelon etuseinämään joka 3. kuukausi.

*Naiset:* Yksi Zoladex 10,8 mg implantaatti ihon alle vatsaontelon etuseinämään joka 12. viikko.

*Maksan ja munuaisten vajaatoiminta:* Annostelua ei tarvitse sovittaa erikseen potilaille, joilla on maksan tai/ja munuaisten vajaatoiminta.

*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 10,8 mg implantaattia ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille, sillä sen turvallisuutta ja tehoa tässä potilasryhmässä ei ole osoitettu.

Zoladexin injektio kohdassa 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 gosereliinillä. 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), lääkäreiden pitäisi arvioida hyöty-haittasuhte ottaen huomioon kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuus ennen kuin Zoladex-hoito aloitetaan.

Zoladexin käyttö saattaa antaa positiivisen tuloksen dopingtestissä.

Implantaatin poistoon tai liukenemiseen liittyvää tietoa ei ole.

### **Miehet**

Zoladex 10,8 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 bifosfonaatin 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 antikongulsantti- 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 anti-androgeenien kanssa

### **Naiset**

Naisilla Zoladex 10,8 mg on tarkoitettu vain endometrioosin ja myoomien hoitoon. Naispotilaat, jotka tarvitsevat gosereliinihoitoa muista syistä ks. Zoladex 3,6 mg implantaatin valmisteyhteenveto.

#### **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 Zoladex 3,6 mg endometrioosin hoitoon on samanaikaisen hormonikorvaushoidon todettu vähentävän luun mineraalitiheyden pienenemistä sekä vasomotorisia oireita. Zoladex 10,8 mg -hoitoa saavien naisten hormonikorvaushoidon käytöstä ei ole kokemusta.

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 antikongulsanteilla tai kortikoideilla tai osteoporoosin tai vajaanavitsemuksen 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.

Kuukautisten alkaminen uudelleen Zoladex 10,8 mg -hoidon jälkeen voi joillakin potilailla viivästyä (esiintyneiden kuukautisten poisjääminen Zoladex 10,8 mg implantaatin käytön jälkeen kestää keskimääräinen noin 7-8 kuukautta. Mikäli kuukautisten nopea palautuminen on tärkeää, suositellaan Zoladex 3,6 mg implantaatin käyttöä.

Zoladexin käyttö voi lisätä kohdunkaulakanavan vastusta, joten kohdunkaulakanavan laajentamisessa on noudatettava varovaisuutta.

Kliinistä tietoa Zoladexin vaikutuksista hyvänlaatuisten gynekologisten sairauksien hoidossa ei ole kuin 6 kuukauden hoitajaksoista.

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

Zoladex 10,8 mg implantaattia ei tule käyttää raskauden aikana, sillä LHRH-agonistien käyttöön raskauden aikana liittyy teoreettinen keskenmeno- tai sikiövaurioriski. Hedelmällisessä iässä olevat naiset tulee tutkia huolella ennen hoitoa raskauden poissulkemiseksi. Hoidon aikana tulee käyttää ei-hormonaalisia ehkäisymenetelmiä, kunnes kuukautiset ovat palautuneet (ks. myös kuukautisten palautumiseen liittyvä varoitus kohdassa 4.4).

##### Imetys

Zoladex 10,8 mg implantaatin käyttöä imetyksen aikana ei suositella.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei ole viitteitä siitä, että Zoladex 10,8 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 10,8 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 ravitsemus	Yleinen	Heikentynyt glukoosisieto <sup>a</sup>	Ei oleellinen
Psyykkiset häiriöt	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 Selkäydinkompressio Ei oleellinen	Parestesia Ei oleellinen
<b>Sydän</b>	Yleinen	Sydämen vajaatoiminta <sup>f</sup> , sydänkohtaus <sup>f</sup>	Ei oleellinen
	Tunteeton	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 kudos</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>
	Tunteeton	Hiusten lähtö <sup>h</sup>	ks. Yleinen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Yleinen	Luukipu <sup>e</sup> ks. Melko harvinainen	Ei oleellinen 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
	Tunteeton	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 normaaliksi 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 interstiaalipneumoniaa on raportoitu harvoissa tapauksissa Zoladexin käytön yhteydessä.

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

Muutamia hyperkalsemiatapauksia on raportoitu naisilla, joita hoidetaan endometrioosin ja/tai myoomien vuoksi. 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 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 ihmisellä 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 sukusuhormonipitoisuuksiin 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 luteinisoivan hormonin vapauttajahormonin (LHRH) analogi. Pitkäaikaisessa käytössä Zoladex 10,8 mg estää aivolisäkkeen luteinisoivan hormonin eritystä johtaen miehillä seerumin testosteronipitoisuuden laskuun ja naisilla seerumin estradiolipitoisuuden laskuun. Aluksi Zoladex 10,8 mg, kuten muutkin LHRH-agonistit, saattaa nostaa ohimenevästi seerumin testosteronipitoisuutta miehillä ja estradiolipitoisuutta naisilla.

Miehillä testosteroniarvot ovat laskeneet kastreatioitasolle noin 21 vrk:ssa ensimmäisen implantaatin laiton jälkeen ja säilyvät kastreatioitasolla jatkuvassa hoidossa implantaattien ihon alle asettamisen välin ollessa 3 kuukautta.

Jos poikkeustapauksissa annoksen uusiminen ei tapahdu kolmen kuukauden välein, tulokset osoittavat, että enemmistöllä potilaista testosteronipitoisuudet säilyvät kastreatioitasolla 16 viikkoa.

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

Vertailtaessa bikalutamidi 150 mg monoterapiaa kastreatioon (etupäässä Zoladexilla saavutettu) kahden satunnaistetun, kontrolloidun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä kokonaiselinaajassa 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 kestoa 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 4 viikon kuluessa ensimmäisen implantaatin asettamisesta ja pysyvät alhaisina hoitojakson loppuun saakka. Potilailla, joilla estradiolin erityy on jo suprimoitu LHRH-analogilla, suppressio säilyy siirryttäessä Zoladex 10,8 mg -hoitoon. Estradiolin erityyksen suppressiota seuraa vaste endometriosisissa ja kohtumyoomissa, ja se johtaa amenorreaan suurimmalla osalla potilaista.

Zoladex-hoidon alkuvaiheessa joillakin naisilla saattaa esiintyä kestoltaan ja voimakkuudeltaan vaihtelevaa verenvuotoa emättimestä. Verenvuoto on todennäköisesti estrogeenin vähenemiseen liittyvää tyhjennysvuotoa ja loppuu todennäköisesti itsestään.

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

## 5.2 Farmakokineetiikka

Zoladex 10,8 mg implantaatin annosteleminen annostelusuositusten mukaisesti varmistaa gosereliinin vaikutuksen säilymisen ilman kliinisesti merkittävää akkumulaatiota.

Zoladex sitoutuu vähäisesti proteiiniin ja sen eliminaation puoliintumisaika seerumissa on 2-4 tuntia potilailla, joilla on normaali munuaisfunktio. Puoliintumisaika on pitempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Annettaessa valmiste suositusten mukaisesti 10,8 mg:n pitkävaikutteisessa muodossa, tämä muutos ei aiheuta kumulointumista. Tästä johtuen annoksen sovittaminen ei ole tarpeen munuaisten

vajaatoimintaa sairastaville. Maksasairautta sairastavien potilaiden farmakokinetikassa 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.

Hiirellä pitkäaikaiset toistuvat annokset, jotka ovat olleet moninkertaisia ihmisille käytettyihin nähden, ovat aiheuttaneet histologisia muutoksia ruoansulatuskanavassa. Muutokset ilmenevät 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 pakkauskoko (pakkauskoot)**

1 x 10,8 mg implantaatti käyttövalmiissa ruiskussa umpinaisessa pussissa, jossa on mukana kuivatusaine.

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

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.

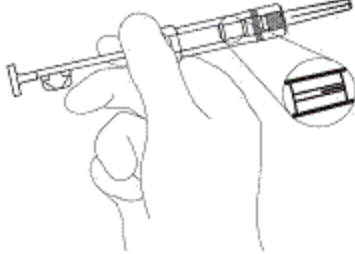
Zoladex-ruiskulla ei voi aspiroida. Jos sen hypoterminen neula lävistää suuren verisuonen, verta tulee näkymään välittömästi ruiskun kammiassa. Jos verisuoni on lävistetty, on neula vedettävä ulos välittömästi ja seurauksena oleva verenvuoto on heti kontrolloitava. Potilasta on tarkkailtava vatsan verenvuodon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



### Ruiskun käyttöohjeet:

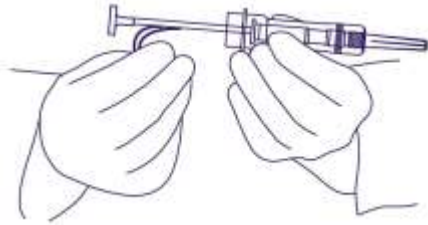
1. Potilaan tulee asettua makuuasentoon ylävartalo hieman koholla. Desinfioi injektiokohta navan alapuolella

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



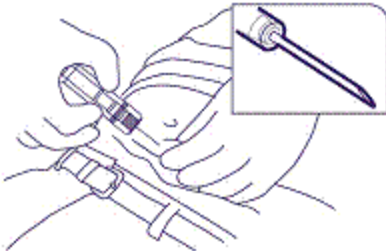
**kuva 1**

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



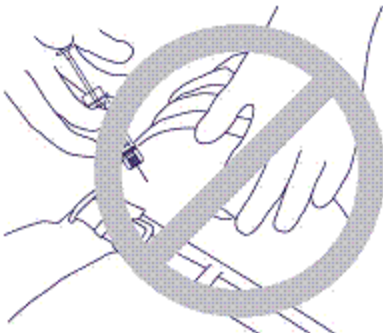
**kuva 2**

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**

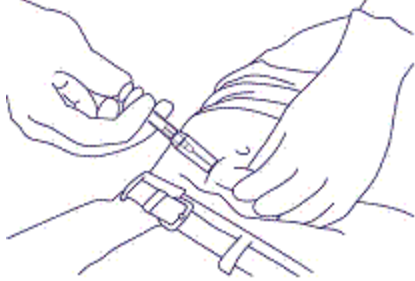
5. Älä työnä neulaa lihakseen äläkä vatsakalvon läpi. Virheellinen ote ja asento on esitetty **kuvassa 4**.



**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 terävälle esineille tarkoitettuun ongelmajäteastiaan.



**kuva 5**

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AstraZeneca Oy  
Itsehallintokuja 4  
02600 Espoo

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

11924

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

25.9.1995 / 13.3.2006

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.10.2015