

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Zoladex 10,8 mg

Implantat in Fertigspritze

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Implantat enthält 10,8 mg Goserelin (als Goserelinacetat (1:1)).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Implantat

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Alle 3 Monate wird 1 Implantat mit 10,8 mg Goserelin subkutan unter die Bauchhaut injiziert.

Um einen anhaltenden Behandlungserfolg zu erzielen, ist es wichtig, dass die 3-monatliche Verabreichung des Implantats eingehalten wird. Eine ausnahmsweise Verschiebung des Applikationstermins um bis zu 3 Wochen dürfte den therapeutischen Erfolg bei der Mehrzahl der Patienten nicht beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder

Zoladex 10,8 mg ist für die Anwendung bei Kindern nicht indiziert.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- bzw. Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- bzw. Leberfunktion ist keine Anpassung der Dosis bzw. des Dosierungsintervalls notwendig.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Dosis bzw. des Dosierungsintervalls notwendig.

Die Therapie des Prostatakarzinoms mit Zoladex 10,8 mg ist in der Regel eine Langzeitbehandlung. Zur Beurteilung der Therapie mit Zoladex 10,8 mg werden in regelmäßigen Zeitabständen die bei Prostatakarzinom üblichen Kontrolluntersuchungen empfohlen. Hierzu zählen u. a.: Symptomatik bzw. Allgemeinbefinden des Patienten, klinische Untersuchungen zur Überprüfung bzw. Abklärung des Primärtumors (rektale Palpation) und/oder der Metastasen (Röntgen, Skelettszintigraphie, Sonographie), Blutuntersuchungen (u. a. saure Phosphatase, prostata-spezifisches Antigen).

Hinweise zur Injektionstechnik:

1. Entnahme der Fertigspritze aus dem Sterilbeutel: Achten Sie bitte darauf, dass bei

der Handhabung der Fertigspritze der Kolben unverändert in seiner Stellung bleibt.

2. Vergewissern Sie sich bitte, dass das Implantat im transparenten Teil der Fertigspritze sichtbar ist.

3. Führen Sie die Nadel zur subkutanen Implantation des Depots unter die Bauchhaut ein und drücken Sie dann den Kolben vollständig herunter.

4. Die Fertigspritze ist unmittelbar nach dem Öffnen des Sterilbeutels zu verwenden.

Bitte beachten Sie zusätzlich die detaillierten Applikationshinweise auf dem Sterilbeutel.

4.3 Gegenanzeigen

Zoladex 10,8 mg darf nicht eingesetzt werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder den in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteil des Arzneimittels,
- Kindern,
- Frauen, da die Suppression des Serumöstradiols nicht belegt ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zoladex 10,8 mg ist nicht für die Anwendung bei Kindern indiziert, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in dieser Patientengruppe nicht nachgewiesen wurden.

Es liegen keine Daten über die Entfernung oder eine Auflösung des Implantats vor.

Bei Patienten, die mit LHRH-Agonisten wie Goserelin behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Depression (die möglicherweise schwerwiegend sein kann).

Patienten sollten entsprechend informiert und dementsprechend behandelt werden, wenn Symptome auftreten.

Aufgrund des besonderen Risikos für die Entwicklung einer Harnleiterverlegung oder Rückenmarkskompression muss die Anwendung von Zoladex 10,8 mg bei Männern sorgfältig abgewogen und die Patienten müssen im ersten Behandlungsmonat engmaschig überwacht werden. Entwickelt sich eine Rückenmarkskompression oder treten durch eine Harnleiterverlegung Schwierigkeiten beim Wasserlassen auf, müssen die Patienten symptomatisch behandelt werden.

Für die Initialphase der Behandlung mit LHRH-Agonisten sollte die zusätzliche Gabe eines nichtsteroidalen Antiandrogens erwogen werden. Nach den bisherigen Erfahrungen können dadurch die möglichen Folgeerscheinungen des anfänglichen Serumtestosteronanstieges weitgehend vermindert werden.

Die Behandlung mit LHRH-Agonisten kann zu einer Abnahme der Knochendichte führen. Vorläufige Ergebnisse bei Männern deuten darauf hin, dass die Anwendung von

Bisphosphonaten in Kombination mit LHRH-Agonisten die Abnahme der Knochendichte reduzieren kann.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose geboten (z. B. chronischer Alkoholmissbrauch, Raucher, Langzeitbehandlung mit Antikonvulsiva oder Kortikoiden, Familienanamnese mit Osteoporose).

Patienten mit Depressionen in der Vorgeschichte und Patienten mit Bluthochdruck sollten sorgfältig überwacht werden.

Bei Patienten, die mit LHRH-Agonisten behandelt werden, wurde über eine Abnahme der Glucosetoleranz berichtet. Dies kann sich als Diabetes mellitus oder in einer Entgleisung des Blutzuckerspiegels bei bestehendem Diabetes mellitus manifestieren. Eine Kontrolle der Blutzuckerspiegel wird daher empfohlen.

Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz wurden in einer pharmako-epidemiologischen Studie beobachtet, bei denen LHRH-Agonisten für die Behandlung von Prostatakrebs angewendet wurden.

Das Risiko scheint erhöht, wenn diese in Kombination mit Antiandrogenen angewendet werden.

Die Anwendung von Zoladex 10,8 mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sind bisher nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung bei Frauen ist kontraindiziert (siehe 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Einordnungen von Nebenwirkungen in Häufigkeitskategorien basieren auf der Auswertung klinischer Studien, Anwendungsbeobachtungen und spontanen Meldungen. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Hitzewallungen, Schwitzen und lokale Reaktionen an der Einstichstelle.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$

Tabelle: Nebenwirkungen von Zoladex 10,8 mg nach Häufigkeit und MedDRA Systemorganklassen

Systemorganklasse	Häufigkeit	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Sehr selten	Hypophysentumor
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Arzneimittel-Überempfindlichkeit
	Selten	Anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	Sehr selten	Hypophysen-Hämorrhagie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Beeinträchtigung der Glucosetoleranz ^b
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Libido vermindert ^a
	Häufig	Stimmungsschwankungen, Depressionen
	Sehr selten	psychotische Erkrankungen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Parästhesien
		Rückenmarkskompression
Herzerkrankungen	Häufig	Herzinsuffizienz ^f , Myokardinfarkt ^f
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hitzewallungen ^a
	Häufig	Blutdruck abnormal ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hyperhidrose ^a
	Häufig	Ausschlag ^d
	Nicht bekannt	Alopezie ^g
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Knochenschmerzen ^e
	Gelegentlich	Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	erschwertes Wasserlassen bei Harnleiterverlegung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	erektiler Dysfunktion
	Häufig	Gynäkomastie
	Gelegentlich	Spannungsgefühl der Brust
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	lokale Reaktionen an der Einstichstelle (z. B. Rötung, Schmerzen, Schwellung, Blutung)
Untersuchungen	Häufig	Reduktion der Knochendichte (siehe Abschnitt 4.4), Gewichtszunahme

^a Diese Nebenwirkungen sind pharmakologische Effekte, die selten ein Absetzen des Arzneimittels erfordern. Hyperhidrose und Hitzewallungen können auch nach Absetzen von Zoladex 10,8 mg weiterbestehen.

^b Bei Männern, die LHRH-Agonisten erhielten, wurde eine Reduzierung der Glucosetoleranz beobachtet. Dies kann sich als Diabetes mellitus oder als Entgleisung des Blutzuckerspiegels bei bestehendem Diabetes mellitus manifestieren.

^c Es kann sowohl eine Hypotonie als auch eine Hypertonie auftreten. Dies wurde fallweise bei Patienten beobachtet, bei denen Zoladex angewendet wurde. Die Veränderungen sind üblicherweise vorübergehend und verschwinden entweder während der Behandlung oder nach Therapieende. Nur selten sind medizinische Maßnahmen bis hin zum Behandlungsabbruch erforderlich.

^d Diese Nebenwirkungen sind im Allgemeinen leicht und gehen oft ohne Unterbrechung der Behandlung zurück.

^e Bei Therapiebeginn kann bei Prostatakarzinom-Patienten eine vorübergehende Verstärkung bestimmter Krankheitszeichen wie z. B. Knochenschmerzen auftreten, die symptomatisch behandelt werden können.

^f Wurde in einer pharmako-epidemiologischen Studie zur Anwendung von LHRH-Agonisten in der Behandlung von Prostatakrebs beobachtet. Das Risiko scheint bei Anwendung in Kombination mit Anti-Androgenen erhöht zu sein.

^g Insbesondere Verlust der Körperbehaarung. Dieser Effekt ist bei Absenkung des Androgenspiegels zu erwarten.

bis < 1/100), Selten ($\geq 1/10.000$ bis < 1/1.000), Sehr selten (< 1/10.000), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

Beobachtungen nach Markteinführung

Im Zusammenhang mit Goserelin wurden wenige Fälle von Veränderungen des Blutbildes, Fehlfunktionen der Leber, Lungenembolien und interstitiellen Lungenentzündungen berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur wenige Erfahrungen mit Überdosierung beim Menschen vor. Die versehentliche Verabreichung von Zoladex 10,8 mg in zu kurzen Intervallen oder in höherer Dosierung hatte keine klinisch relevanten unerwünschten Wirkungen zur Folge.

Aus Untersuchungen am Tier geht hervor, dass höhere Goserelin-Dosen keinen anderen Effekt haben als die beabsichtigten Wirkungen auf die Sexualhormonkonzentrationen und die Reproduktionsorgane.

Bei Vergiftungserscheinungen erfolgt eine symptomatische Behandlung.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: LHRH-Agonist (Analogon des natürlichen Luteinisierungshormon-Releasinghormons)

ATC-Code: L02A E03

Die Behandlung mit Zoladex 10,8 mg führt durch Senkung des Serumtestosterons in den Kastrationsbereich zur Wachstumshemmung hormonabhängiger Prostatakarzinome.

Die Biosynthese und Sekretion von Testosteron in den Leydig-Zellen des Hodens wird über Hypothalamus und Hypophyse durch das gonadotrope Hormon LH (Luteinisierungshormon) und das Luteinisierungshormon-Releasinghormon (LHRH) gesteuert. Die pulsierende Freisetzung des natürlichen LHRH aus dem Hypothalamus löst dabei im Hypophysenvorderlappen die Synthese und Ausschüttung der Gonadotropine LH und FSH (Follikelstimulierendes Hormon) aus. Goserelin ist ein LHRH-Analogon mit

höherer Aktivität und längerer Halbwertszeit als das natürliche LHRH. Bei längerfristiger, andauernder Stimulation mit Goserelin kommt es zu einer Desensibilisierung der Hypophyse. Die Anzahl der hypophysären LHRH-Rezeptoren nimmt ab („receptor-down-regulation“), wodurch die LH- und FSH-Sekretion supprimiert und damit die Biosynthese von Testosteron blockiert wird. Nach einem anfänglichen Anstieg innerhalb der ersten Wochen nehmen die Serumtestosteronwerte ab und erreichen in der Regel rund 21 Tage nach Beginn einer Behandlung mit Zoladex 10,8 mg den Kastrationsbereich. Die Suppression des Serumtestosterons unter Zoladex 10,8 mg ist mit der nach einer Orchiektomie vergleichbar und bleibt erhalten, wenn alle 3 Monate 1 Implantat verabreicht wird. Ergebnisse einer kleinen Studie (35 Patienten) deuten darauf hin, dass die Suppression in den Kastrationsbereich bei der Mehrzahl der Patienten bis zu 16 Wochen erhalten bleibt, wenn die Folgedosis wegen besonderer Umstände nicht nach 3 Monaten verabreicht werden kann (Testosteronsuppression $\leq 2,50$ nmol/l 12 bzw. 16 Wochen nach Applikation von Zoladex 10,8 mg bei 94,1 % bzw. 85,3 % der Patienten).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Wirkstoff ist in einer biologisch vollständig abbaubaren Matrix aus Poly(glycolsäure-co-milchsäure) verteilt. Nach Verabreichung von Zoladex 10,8 mg steigt der Serumspiegel von Goserelin innerhalb von ca. 2 h auf ein Maximum (8 - 10 ng/ml) an und fällt anschließend bis zur nächsten Gabe ab. Eine klinisch signifikante Kumulation wurde nach Mehrfachgabe (bis zu 4 Implantate) nicht beobachtet und ist auch bei längerer Behandlung nicht zu erwarten.

Die Plasmaproteinbindung von Goserelin ist gering (ca. 25 %). Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion wurde für Goserelin nach subkutaner Verabreichung einer Einzeldosis (wässrige Lösung von 250 Mikrogramm) eine Eliminationshalbwertszeit von 2,3 h bei Frauen und 4,2 h bei Männern ermittelt. Der Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Goserelinspiegel und die Gesamtkörper-Clearance wurde bei männlichen Probanden bzw. Prostatakarzinom-Patienten untersucht. Mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion verzögerte sich die Elimination der Substanz, wobei eine enge Korrelation zwischen Kreatinin-Clearance und Gesamtkörper-Clearance gefunden wurde. Goserelin wurde jedoch auch bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) noch relativ schnell eliminiert (Halbwertszeit 12,1 h), was auf die Beteiligung einer nicht renalen, wahrscheinlich hepatischen Komponente

schließen lässt. Eine Kumulation von Goserelin bei chronischer Anwendung ist daher auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht zu erwarten.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen waren keine signifikanten Änderungen der pharmakokinetischen Eigenschaften zu beobachten.

Bioverfügbarkeit: ≥ 88 %

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität (LD_{50})

Tierart	Applikationsart	LD_{50} (mg/kg KG)
Maus	i.v.	56 – 59
	s.c.	> 400
Ratte	i.v.	30 – 40
	s.c.	> 200

Chronische Toxizität

Studien zur chronischen Toxizität von Goserelin wurden an Ratten und Hunden über 6 Monate durchgeführt. Die Tiere erhielten entweder tägliche subkutane Injektionen einer wässrigen Lösung (bis zu 1000 Mikrogramm/kg KG) oder die 4-wöchentliche Depotform (1,125 bzw. 2,25 mg bei Ratten; 90 mg beim Hund).

Es konnten keine Zeichen einer Toxizität festgestellt werden. Alle beobachteten Wirkungen ließen sich mit den pharmakologischen Eigenschaften von Goserelin, die einer „medikamentösen Kastration“ entsprechen, erklären.

Bei der Ratte wurde nach Langzeitanwendung von Goserelin eine erhöhte Inzidenz von Mikroadenomen der Hypophyse festgestellt (siehe hierzu Abschnitt: Onkogenität).

Onkogenität

Um das onkogene Potenzial zu untersuchen, wurden 4-Wochen-Depots über einen Zeitraum von 2 Jahren Ratten und Mäusen subkutan appliziert. Die nominale durchschnittliche Dosis betrug bei der Ratte bis zu 120 Mikrogramm/kg KG/Tag, bei der Maus bis zu 2400 Mikrogramm/kg KG/Tag.

Die Desensibilisierung der Hypophyse durch Goserelin führte zur Atrophie der Reproduktionsorgane. Das oben bereits erwähnte Entstehen von Hypophysenadenomen bei der Ratte ist auf die „medikamentöse Kastration“ zurückzuführen. Offenbar handelt es sich hier um eine artspezifische Reaktion der Ratte, was auch durch Untersuchungen an chirurgisch kastrierten Ratten eindeutig bestätigt wird. Bei Mäusen, die extrem hohe Goserelindosen erhalten hatten, konnten dagegen keine Hypophysenadenome festgestellt werden.

Nach 2-jähriger Applikation wurde bei Mäusen eine Hyperplasie der Pankreasinselzellen und adenomatöse Polypen im Pylorus des Magens nachgewiesen. Bei der Ratte

erbrachte die Onkogenitätsstudie keine derartigen Befunde.

Bei den hier beschriebenen Beobachtungen (Hypophyse, Magen und Pankreas betreffend) handelt es sich offenbar um artspezifische Reaktionen, die wahrscheinlich von allen LHRH-Agonisten bei ausreichend hoher Konzentration hervorgerufen werden.

Umfangreiche klinische Erfahrungen mit Goserelin und anderen LHRH-Agonisten deuten nicht auf nachteilige Wirkungen auf Hypophyse, Magen und Pankreas beim Menschen hin. Daher sind die oben erwähnten tierexperimentellen Befunde für die klinische Anwendung von Zoladex 10,8 mg nicht relevant.

Mutagenität

Zur Bestimmung des mutagenen Potenzials wurden die klassischen Tests an Bakterien- und Säugetierzellsystemen durchgeführt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung.

Teratogenität

Das teratogene Potenzial wurde an Ratte und Kaninchen untersucht. Trächtige Ratten erhielten vom 6. bis 15. Trächtigkeitstag Goserelindosen bis 50 Mikrogramm/kg KG/Tag und trächtige Kaninchen vom 6. bis 18. Trächtigkeitstag bis zu 1000 Mikrogramm/kg KG/Tag. Die Ratten wurden am 20., die Kaninchen am 28. Trächtigkeitstag getötet. Die Untersuchungsergebnisse zeigten keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Poly(glycolsäure-co-milchsäure)

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die Fertigspritze ist unmittelbar nach Öffnen des Sterilbeutels zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Zoladex 10,8 mg ist nicht über 25 °C und in der ungeöffneten Packung zu lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze mit Sicherheitssystem in einem versiegelten und sterilen Beutel mit Trockenmittel.

Packungsgrößen:

1 Fertigspritze mit Sicherheitssystem mit 1 Implantat zur subkutanen Injektion für eine 3-Monats-Therapie

2 Fertigspritzen mit Sicherheitssystem mit je 1 Implantat zur subkutanen Injektion für je eine 3-Monats-Therapie

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Zoladex 10,8 mg

Stand: 04.2014

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. Zulassungsnummern

45335.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

13.04.2000/11.06.2008

10. Stand der Information

April 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig