ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zoladex Depot 10,8 mg - Implantat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Zoladex Depot 10,8 mg - Implantat enthält:
11,4 mg Goserelinazetat entsprechend 10,8 mg Goserelin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Implantationsstäbchen.
Weißes bis cremefarbenes, zylinderförmiges, steriles Implantat mit einer Länge von ca. 17mm und einem Durchmesser von 1,5 mm, in einer Fertigspritze.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Hormonabhängiges Prostatakarzinom.
- Endometriose einschließlich Linderung von Symptomen wie Schmerz und Verminderung der Größe und Anzahl endometrialer Läsionen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bei Anwendung von Zoladex an der vorderen Bauchwand ist aufgrund der Nähe der inferioren epigastrischen Arterie und deren Verzweigungen Vorsicht geboten.
Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einem niedrigen BMI und/oder bei Patienten unter Antikoagulationstherapie angebracht (siehe Abschnitt 4.4.).

Zur korrekten Verabreichung von Zoladex siehe Anwendungshinweise auf dem Beutel/Umkarton.

<u>Erwachsene Männer</u>

1 Zoladex Depot 10,8 mg - Implantat alle 3 Monate (13 Wochen). Die Dauer der Behandlung hängt vom Krankheitsverlauf ab.

<u>Erwachsene Frauen</u>

1 Zoladex Depot 10,8 mg - Implantat alle 12 Wochen. Die Dauer der Behandlung hängt vom Krankheitsverlauf ab, darf jedoch 6 Monate (2 Implantate) nicht überschreiten.

Wiederholungsbehandlungen sollen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt erfolgen. Dazu gehört die Bestimmung der Knochendichte vor Beginn einer eventuellen Wiederholungstherapie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Alle 13 Wochen (beim Mann) bzw. 12 Wochen (bei der Frau) wird ein Implantat subkutan unter die Bauchhaut injiziert.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht notwendig.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist nicht notwendig.

Kinder und Jugendliche

Zoladex ist für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht indiziert.

Art der Anwendung
Zur subkutanen Anwendung.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Goserelin 10,8 mg ist für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht indiziert, da die Sicherheit und Wirksamkeit für diese Patientengruppe nicht untersucht wurde.

Es wurde über Verletzungen an der Injektionsstelle berichtet, unter anderem über Schmerzen, Hämatome, Blutungen und Gefäßverletzungen. Patienten sind auf Zeichen oder Symptome einer Abdominalblutung zu beobachten. In sehr seltenen Fällen verursachte eine fehlerhafte Verabreichung Gefäßverletzungen und hämorrhagischen Schock und erforderte Bluttransfusionen und chirurgische Intervention. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einem niedrigen BMI und/oder bei Patienten unter Antikoagulationstherapie angebracht (siehe Abschnitt 4.2.)

Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern.
Bei Patienten mit QT-Verlängerung in der Anamnese oder Risikofaktoren für QT-Verlängerung und bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5) soll der Arzt vor dem Beginn der Behandlung mit Zoladex das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de Pointes bewerten.

Männer:
Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten, bei denen ein spezielles Risiko für das Auftreten einer Harnleiterobstruktion oder einer Rückenmarkskompression vorliegt. Die Anwendung von Goserelin 10,8 mg sollte sorgfältig abgewogen und die Patienten im ersten Behandlungsmonat engmaschig überwacht werden. Wenn Zeichen einer Rückenmarkskompression oder eine Nierenfunktionsstörung aufgrund einer Harnleiterobstruktion vorliegen, müssen sofort entsprechende therapeutische Maßnahmen ergriffen werden.

Eine initiale Gabe eines Antiandrogens (z.B. Cyproteronazetat 300 mg täglich 3 Tage vor bis 3 Wochen nach Beginn der Therapie mit Goserelin) sollte zu Beginn der Behandlung mit LHRH-Analoga in Betracht gezogen werden, um die möglichen Folgeerscheinungen der initialen Erhöhung des Serumtestosterons zu verhindern.

Die Anwendung von LHRH-Analoga kann eine Reduktion der Knochenmineraldichte verursachen. Bei Männern, weisen vorläufige Daten darauf hin, dass die Anwendung eines Bisphosphonats in Kombination mit LHRH-Analoga die Knochendemineralisierung verringern kann. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren im Hinblick auf eine Osteoporose geboten (chronischer Alkoholmissbrauch, Raucher, Langzeittherapie mit Antikonvulsiva und Corticoiden, Familienanamnese mit Osteoporose).

Patienten mit bekannter Depression oder bestehenden depressiven Verstimmungen, sowie Patienten mit hohem Blutdruck sollten unter der Therapie sorgfältig überwacht werden.
Bei Patienten, die mit GnRH Agonisten (Gonadotropin-Releasing-Hormon Agonisten), wie Goserelin behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko für Depressionen (die schwerwiegend sein können). Die Patienten sind über dieses Risiko aufzuklären, und im Falle auftretender Symptomatik entsprechend zu behandeln.

Bei Männern, die mit LHRH-Analoga behandelt werden, wurde eine Verringerung der Glucosetoleranz beobachtet. Dies kann sich als Diabetes mellitus manifestieren oder zum Verlust der glycämischen Kontrolle bei Patienten mit bestehendem Diabetes mellitus führen. Eine Überwachung des Blutzuckerspiegels sollte daher in Betracht gezogen werden.

Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz wurden in einer pharmako-epidemiologischen Studie mit LHRH-Agonisten zur Behandlung von Prostatakrebs beobachtet. Das Risiko erschien erhöht bei der Verwendung von Goserelin in Kombination mit Antiandrogenen.

Frauen:
Bei Frauen ist Zoladex 10,8 mg nur bei Endometriose angezeigt. Für weibliche Patienten, bei denen eine Behandlung mit Goserelin aus anderen Gründen erforderlich ist, steht Zoladex 3,6 mg zur Verfügung.

Verlust der Knochenmineraldichte
Die Anwendung von LHRH-Agonisten kann in einem 6-monatigen Behandlungszeitraum durchschnittlich eine monatliche Abnahme der Knochenmineraldichte um 1 % verursachen. Jede 10-%ige Abnahme der Knochendichte führt zu einer 2- bis 3-fachen Erhöhung des Frakturrisikos. Bisher vorliegende Daten weisen darauf hin, dass sich in der Mehrheit der Fälle die Knochendemineralisierung nach Beendigung der Therapie zurückbildet.
Bei Patientinnen, die Goserelin 3,6 mg zur Behandlung einer Endometriose erhielten, zeigte sich, dass eine zusätzliche Hormonersatztherapie den Verlust der Knochendichte und vasomotorische Symptome vermindert. Es gibt keine Erfahrung mit einer Hormonersatztherapie bei Frauen, die mit Zoladex 10,8 mg behandelt werden.

Für Patientinnen mit bereits bestehender Osteoporose oder mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose (z. B. chronischer Alkoholmissbrauch, Raucherinnen, Langzeitbehandlung mit Arzneimitteln, welche die Knochendichte vermindern, wie Antikonvulsiva oder Kortikoide, Familienanamnese mit Osteoporose, Mangelernährung, etwa bei Anorexia nervosa) liegen keine speziellen Daten vor. Es ist wahrscheinlich, dass die Abnahme der Knochenmineraldichte für diese Patientinnen schädlichere Auswirkungen hat. Daher sollte bei diesen Patientinnen eine Behandlung mit Goserelin individuell geprüft werden und nur begonnen werden, wenn nach einer sehr sorgfältigen Beurteilung die Vorteile der Behandlung im Vergleich zu den Risiken überwiegen. Es sollten zusätzliche Maßnahmen in Betracht gezogen werden, um der Abnahme der Knochendichte entgegen zu wirken.

Entzugsblutungen
In den ersten Behandlungswochen mit Goserelin können bei einigen Patientinnen vaginale Blutungen von unterschiedlicher Dauer und Intensität auftreten. Diese treten meist im ersten Behandlungsmonat auf. Diese Blutungen sind vermutlich aufgrund des Östradiolentzugs und hören erwartungsgemäß spontan auf. Falls diese fortdauern, sollte der Grund untersucht werden.

Die Zeit bis zum Wiedereinsetzten der Menstruation nach Abbrechen der Therapie mit Zoladex 10,8 mg kann bei einigen Patientinnen verlängert sein (durchschnittlich 7-8 Monate dauernde Amenorrhoe nach der letzten Injektion). Für den Fall, dass ein schnelles Wiedereinsetzten der Menstruation für die Patientin wichtig ist, sollte eine Behandlung mit Zoladex 3,6 mg in Betracht gezogen werden.

Die Anwendung von Goserelin kann zu einer Erhöhung des cervikalen Widerstandes führen; bei einer Cervixdilatation ist daher Vorsicht geboten.

Derzeit liegen keine klinischen Daten über die Wirkung von Goserelin bei der Behandlung benigner gynäkologischer Erkrankungen, die über einen Zeitraum von 6 Monaten hinausgehen, vor.

Zur Verhütung sollten fertile Frauen während der Behandlung mit Goserelin und nach Therapieende, bis die Menstruation wieder einsetzt, nichthormonelle Kontrazeptionsmethoden anwenden.

Patienten mit bekannter Depression oder bestehenden depressiven Verstimmungen, sowie Patienten mit hohem Blutdruck sollten unter der Therapie sorgfältig überwacht werden.

Die Anwendung von Goserelin kann bei Anti-Dopingtests zu positiven Ergebnissen führen.

Beigepackte "Tablette" dient zur Dehydrierung, bitte entsorgen Sie diese mit der Verpackung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Zoladex mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder Arzneimitteln wie Klasse IA- (z.B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III – Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid) die Torsade de Pointes anslösen können, Methadon, Moxifloxacin, Neuroleptika usw. sorgfältig zu evaluieren (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Goserelin 10,8 mg darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da bei Gabe von LHRH-Agonisten während der Schwangerschaft das theoretische Risiko eines Abortus oder einer fötalen Abnormalität besteht.

Bei gebärfähigen Frauen sollte vor Beginn einer Behandlung eine Schwangerschaft durch sorgfältige Überprüfung ausgeschlossen werden. Bis zum Einsetzen der Menstruation sind während der Therapie nicht-hormonelle Verhütungsmethoden anzuwenden (Siehe auch Abschnitt 4.4).

Stillzeit

In der Stillzeit ist Goserelin 10, 8 mg nicht anzuwenden.

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

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Goserelin 10,8 mg die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt..

4.8 Nebenwirkungen

Die folgende Einordnung in Häufigkeitskategorien basierte auf der Auswertung aller Nebenwirkungen aus klinischen Studien, Anwendungsbeobachtungen und spontanen Meldungen. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Hitzewallungen, Schwitzen und lokale Reizungen an der Einstichstelle.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle: Nebenwirkungen nach MedDRA Systemorganklassen bei Goserelin 10,8 mg

Systemorganklasse	**Nebenwirkung**	**Häufigkeit**	
		Männer	**Frauen**
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Hypophysentumor	sehr selten	sehr selten
	Degeneration uteriner Fibroide	nicht zutreffend	nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Arzneimittel-Überempfindlichkeit	gelegentlich	gelegentlich
	Anaphylaktische Reaktion	selten	selten
Endokrine Erkrankungen	Hypophysäre Hämorrhagie	sehr selten	sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Beeinträchtigte Glucosetoleranz[b]	häufig	nicht zutreffend
	Hyperkalzämie[f]	nicht zutreffend	gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Abnahme der Libido[a]	sehr häufig	sehr häufig
	Stimmungsschwankungen, Depression	häufig	häufig
	Psychotische Störung	sehr selten	sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesie	häufig	häufig
	Rückenmarkskompression	häufig	nicht zutreffend
	Kopfschmerzen	nicht zutreffend	häufig
Herzerkrankungen	Herzinsuffizienz[g]	häufig	nicht zutreffend
	Myokardinfarkt[g]	häufig	nicht zutreffend
	QT-Verlängerung	nicht bekannt	nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen[a]	sehr häufig	sehr häufig
	Abnormer Blutdruck[c]	häufig	häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrose[a]	sehr häufig	sehr häufig
	Akne[j]	nicht zutreffend	sehr häufig
	Juckreiz, Exanthem[d]	häufig	häufig
	Haarausfall[h,i]	nicht bekannt	häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Knochenschmerzen[e]	häufig	nicht zutreffend
	Arthralgie	gelegentlich	häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnleiterobstruktion	gelegentlich	nicht zutreffend
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Erektile Dysfunktion	sehr häufig	nicht zutreffend
	Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)	nicht zutreffend	selten
	Trockenheit der Scheide und Schamlippen	nicht zutreffend	sehr häufig
	Vergrößerung der Brust	nicht zutreffend	sehr häufig
	Gynäkomastie	häufig	nicht zutreffend
	Brustspannungsgefühl	nicht zutreffend	gelegentlich
	Ovarialzyste	nicht zutreffend	selten
	Schmier- und Entzugsblutung (siehe Abschnitt 4.4)	nicht zutreffend	nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle	häufig	sehr häufig
	Tumor-Flare, Tumor-Schmerzen	nicht zutreffend	häufig
Untersuchungen	Abnahme der Knochenmineraldichte (siehe Abschnitt 4.4)	häufig	häufig
	Gewichtszunahme	häufig	häufig

a Pharmakologische Wirkungen, die selten einen Therapieabbruch erfordern. Hyperhidrose und Hitzewallungen können nach Beendigung der Einnahme von Zoladex fortdauern.

b Bei Männern, die LHRH-Agonisten erhielten, wurde eine Verringerung der Glucosetoleranz beobachtet. Das kann auf Diabetes hinweisen oder bei Männern mit bestehendem Diabetes mellitus auf einen Verlust der glycämischen Kontrolle.

c Können sich gelegentlich als Hypotonie oder Hypertonie manifestieren. Diese Veränderungen waren üblicherweise vorübergehend und der Blutdruck erreichte während der Therapie oder nach Absetzen von Goserelin wieder den Ausgangswert. Selten erforderten diese Veränderungen eine medizinische Intervention oder einen Therapieabbruch.

d In der Regel leicht und auch bei fortgesetzter Therapie reversibel.

e Bei einigen Männern mit Prostatakarzinom wurde zu Beginn der Behandlung eine vorübergehende Verstärkung von Knochenschmerzen beobachtet, die symptomatisch behandelt werden kann.

f Bei Brustkrebspatientinnen mit Knochenmetastasen bei Beginn der Therapie.

g Wurde in einer pharmako-epidemiologischen Studie mit LHRH-Agonisten zur Behandlung von Prostatakrebs beobachtet. Das Risiko erschien erhöht bei der Verwendung von Goserelin in Kombination mit Antiandrogenen.

h Ausfall der Kopfhaare wurde bei Frauen, auch bei jüngeren Patientinnen bei der Behandlung von gutartigen Erkrankungen, berichtet. Dies ist meist leicht, kann aber gelegentlich auch stark sein.

i Ausfall der Körperbehaarung ist speziell bei Männern ein erwarteter Effekt aufgrund eines verminderten Androgenspiegels.

j Von Akne wurde in den meisten Fällen innerhalb eines Monats nach Beginn der Zoladex-Anwendung berichtet.

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

In selten Fällen haben Patientinnen während der Therapie eine Hyperkalzämie entwickelt. Falls Hyperkalzämie-typische Symptome (z. B. Durst) vorliegen, sollte eine Hyperkalzämie ausgeschlossen werden.

Zusätzlich wurden bei Frauen, die in benignen gynäkologischen Indikationen behandelt wurden, die folgenden Nebenwirkungen berichtet:
Akne, Veränderung der Körperbehaarung, trockene Haut, Gewichtszunahme, Erhöhung des Serumcholesterins, ovarielles Hyperstimulationssyndrom (bei gleichzeitiger Anwendung von Gonadotropinen), Vaginitis, vaginaler Ausfluss, Nervosität, Schlafstörungen, Müdigkeit, periphere Ödeme, Myalgien, Wadenkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Verstopfung, abdominale Beschwerden, Veränderungen der Stimme.

In seltenen Fällen kann es vorkommen, dass bei Frauen mit Endometriose während einer Behandlung mit LHRH-Analoga die Menopause eintritt, und auch nach Absetzen der Therapie die Regelblutung nicht wieder einsetzt.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
AT-1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzt Erfahrungen von Überdosierung beim Menschen vor. In Fällen, wo die erneute Applikation von Zoladex unbeabsichtigt zu früh oder in einer höheren Dosierung als ursprünglich geplant erfolgte, wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen beobachtet. Aus Tierversuchen geht hervor, dass höhere Dosen keinen anderen Effekt haben als die beabsichtigten Wirkungen auf die Sexualhormonkonzentrationen und die Reproduktionsorgane. Bei einer Überdosierung muss gegebenenfalls symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analoge des Gonadotropin-freisetzenden Hormons
ATC-Code: L02AE03

Die Behandlung mit Zoladex beim Mann führt durch Senkung des Testosteronspiegels in den Kastrationsbereich zur Wachstumshemmung hormonabhängiger Prostatakarzinome, bei der Frau durch Abfall des Östradiolspiegels zum Ansprechen einer Endometriose. Anfänglich kann die Gabe von Zoladex 10,8 mg wie bei anderen LHRH-Agonisten zu einer vorübergehenden Zunahme der Testosteronserumkonzentration beim Mann und der Serumöstradiolkonzentration bei der Frau führen.

Die Biosynthese und Sekretion von Testosteron in den Leydigzellen des Hoden wird über Hypophyse und Hypothalamus durch das gonadotrope Hormon LH (Luteinisierungshormon) und das Luteinisierungshormon-Releasinghormon (LHRH, Gonadorelin) gesteuert. Die pulsierende Freisetzung des natürlichen LHRH aus dem Hypothalamus löst dabei im Hypophysenvorderlappen die Synthese und Ausschüttung der Gonadotropine LH und FSH aus. Zoladex ist ein LHRH-Analogon mit höherer Aktivität und längerer Halbwertszeit als das natürliche Gonadorelin. Bei einmaliger Anwendung von Zoladex kommt es zunächst auch zu einer kurzzeitigen Stimulierung der Gonadotropinausschüttung, bei kontinuierlicher Gabe tritt jedoch durch eine Down-Regulation der hypophysären LHRH-Rezeptoren eine Blockierung der Gonadotropinsekretion und damit auch der Testosteronsynthese ein.

Die Abnahme des Testosteronserumspiegels nach Zoladex-Gabe ist gleichwertig mit dessen Abnahme nach Orchiektomie, im Gegensatz dazu aber reversibel. Nach der anfänglichen Stimulierung innerhalb der ersten 3-5 Tage fallen die Testosteronwerte beim Mann ab und erreichen in der Regel zwischen der 2. und 3. Woche nach Beginn einer Zoladex-Behandlung den Kastrationsbereich.

Bei einer Behandlung mit Zoladex 10,8 mg alle 3 Monate (13 Wochen) bleiben sie in diesem Bereich. Wenn in Ausnahmefällen die wiederholte Verabreichung nicht nach 3 Monaten erfolgt, zeigen die Daten, dass Kastrationsspiegel von Testosteron bei den meisten Patienten bis zu 16 Wochen lang erhalten bleiben.

Bei der Frau werden ungefähr 4 Wochen nach der ersten Depotinjektion die Serumöstradiolspiegel gesenkt. Sie bleiben bis zum Ende der Behandlungsdauer gesenkt. Bei Patientinnen mit bereits durch LHRH-Analoge gesenktem Serumöstradiolspiegel bleibt die Suppression bei der Umstellung der Behandlung auf Zoladex 10,8 mg erhalten. Die Östradiolsuppression bewirkt ein Ansprechen einer Endometriose und führt bei den meisten Patientinnen zu einer Amenorrhoe.

In der frühen Behandlungsphase können bei manchen Frauen Blutungen aus der Scheide unterschiedlicher Dauer und Stärke auftreten. Solche Blutungen sind wahrscheinlich auf den Östrogenentzug zurückzuführen und sollten spontan wieder aufhören.

Selten können Frauen während der Behandlung mit LHRH-Analoga in die natürliche Menopause eintreten, wodurch auch nach Therapieende die Regelblutung ausbleibt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Wirkstoff von Zoladex, Goserelin, ist im Depotimplantat in einer biologisch vollständig abbaubaren Matrix aus einem D, L-Milchsäure-Glykolsäure-Kopolymer 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 µg) eine Eliminationshalbwertszeit von 2,3 h bei Frauen und 4,2 h bei Männern ermittelt. Mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion verzögert sich die Elimination der Substanz, wobei eine enge Korrelation zwischen Kreatinin-Clearance und Gesamtkörper-Clearance von Goserelin gefunden wurde. Goserelin wird jedoch auch bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) noch relativ schnell eliminiert (Halbwertszeit 12,1 Stunden), was auf die Beteiligung einer nichtrenalen, wahrscheinlich hepatischen Komponente schließen lässt. Eine Kumulation von Goserelin bei chronischer Anwendung ist daher auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht zu erwarten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität (LD50):

Tierart	Applikationsart	LD50 (mg/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 mg/kg) oder die 4wöchentliche Depotform (1,125 bzw. 2,25 mg bei Ratten; 90 mg bei Hunden).

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 Abschnitt Onkogenität).

Onkogenität:

Um das onkogene Potential 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 mg/kg/Tag, bei der Maus bis zu 2400 mg/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 Goserelin-Dosen erhalten hatten, konnten dagegen keine Hypophysenadenome festgestellt werden.
Bei einem von über 7000 bisher mit Zoladex behandelten Patienten wurde ein Hypophysentumor beobachtet. Da für diesen Fall keine Ausgangsbefunde der Hypophyse vorliegen, ist nicht auszuschließen, dass seine Entstehung durch die Gabe von Zoladex begünstigt wurde.

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 Überempfindlichkeitsreaktionen der entsprechenden Tierspezies, die wahrscheinlich von allen LHRH-Analoga bei ausreichend hoher Konzentration hervorgerufen werden.

Umfangreiche klinische Erfahrungen mit Goserelin und anderen LHRH-Analoga 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 nicht relevant.

Mutagenität:

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

Teratogenität:

Das teratogene Potential wurde an Ratte und Kaninchen untersucht. Trächtige Ratten erhielten vom 6. bis 15. Trächtigkeitstag Goserelin-Dosen bis zu 50 mg/kg/Tag und trächtigen Kaninchen vom 6. bis 18. Trächtigkeitstag bis zu 1000 mg/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

Milchsäure/Glykolsäure Copolymer.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einzeldosisspritzampulle (mit einer schützenden Abziehhülse) mit 1 Implantat in einem versiegelten Beutel, der ein Trockenmittel enthält.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sterilbeutel erst vor Anwendung öffnen. Nur unbeschädigten Sterilbeutel verwenden.
Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einem niedrigen BMI und/oder bei Patienten unter Antikoagulationstherapie angebracht (siehe Abschnitt 4.4.)

1. Bringen Sie den Patienten mit leicht erhobenem Oberkörper in eine bequeme Position. Bereiten Sie die Injektionsstelle gemäß der üblichen Praxis vor. Bei Anwendung von Zoladex an der vorderen Bauchwand ist aufgrund der Nähe der inferioren epigastrischen Arterie und deren Verzweigungen Vorsicht geboten. Untergewichtige Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Gefäßverletzungen.

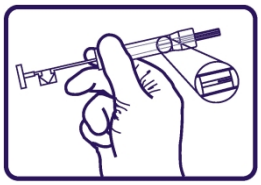

Abbildung 1

2. Nehmen Sie die Fertigspritze aus dem Sterilbeutel und halten Sie sie schräg zum Licht. Vergewissern Sie sich bitte, dass zumindest ein Teil des Implantats sichtbar ist (**Abbildung 1**).

3. Entfernen Sie den Plastiksicherheitsbügel und entsorgen Sie diesen (**Abbildung 2**). Entfernen Sie die Nadelhülle.
Im Gegensatz zu Injektionen mit flüssigen Substanzen ist es nicht notwendig Luftblasen zu entfernen, da dies zu einem irrtümlichen Herauspressen des Implantats führen kann.

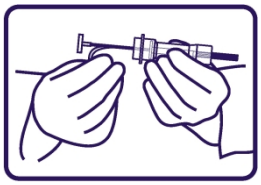

Abbildung 2

4. Umfassen Sie die Fertigspritze am Zylinder und führen Sie die Nadel in einem **flachen** Winkel (30 bis 45°) zur leicht angehobenen Hautfalte des Patienten. Führen Sie die Nadel in das subkutane Gewebe der vorderen Bauchwand unterhalb der Nabellinie ein (die Nadelöffnung sollte dabei nach oben zeigen) bis der Zylinder die Haut berührt (**Abbildung 3**).

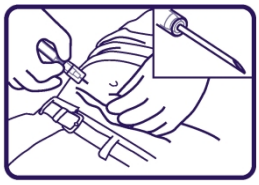

Abbildung 3

5. Die Nadel darf nicht den Muskel oder das Peritoneum penetrieren. **Abbildung 4** zeigt eine **fehlerhafte** Handhaltung und einen **falschen** Winkel für die Nadeleinführung.
Die Zoladex Spritze kann nicht zur Aspiration verwendet werden. Sobald die Subkutan-Nadel ein größeres Blutgefäß durchsticht, wird Blut im Spritzenkörper sichtbar. In diesem Fall die Nadel sofort zurückziehen und allfällige Blutungen kontrollieren und den Patienten auf Zeichen oder Symptome einer Abdominalblutung hin überwachen. Nach Absichern der hämodynamischen Stabilität kann an einer anderen Stelle erneut ein Zoladex Implantat mit einer neuen Spritze angebracht werden. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einem niedrigen BMI und/oder bei Patienten unter Antikoagulationstherapie geboten.

Abbildung 4

6. Drücken Sie den Kolben **vollständig** durch, um das Implantat einzuführen und das Sicherheitssystem zu aktivieren. Nach einem hörbaren „Klick“ beginnt der Zylinder automatisch über die Nadel zu gleiten. Wird der Kolben nicht ganz durchgedrückt, kann sich das Sicherheitssystem **NICHT** aktivieren.
ACHTUNG: Die Nadel zieht sich nicht zurück.

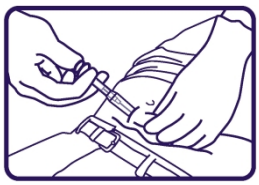

Abbildung 5

7. Halten Sie die Fertigspritze wie in **Abbildung 5** und ziehen Sie die Nadel wieder heraus, damit der Zylinder weiter über die Nadel gleitet bis diese vollständig umhüllt ist. Entsorgen Sie die Spritze in einem dafür ausgewiesenen Sammelbehälter.
Sollte eine chirurgische Entfernung des Zoladex Implantats erforderlich sein, kann dieses mittels Ultraschall lokalisiert werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca Österreich GmbH
A-1120 Wien
Tel: (+43 1) 71131-0
E-Mail: info.at@astrazeneca.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-21236

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Dezember 1995
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. Mai 2013

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.