

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Zoladex 10,8

Wirkstoff: Goserelinacetat

2. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

LHRH-Agonist (Analogon des natürlichen Luteinisierungshormon-Releasinghormons)

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

1 Implantat enthält

11,4 mg Goserelinacetat (1:1), entsprechend 10,8 mg Goserelin.

3.3 Sonstiger Bestandteil

Poly(glycolsäure-co-milchsäure) (5:95)

4. Anwendungsgebiete

Fortgeschrittenes Prostatakarzinom, bei dem eine endokrine Behandlung angezeigt ist.

5. Gegenanzeigen

Zoladex 10,8 darf nicht eingesetzt werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Goserelinacetat bzw. Poly(glycolsäure-co-milchsäure)
- Kindern
- Frauen, da die Suppression des Serumöstradiols nicht belegt ist.

6. Nebenwirkungen

Anfänglich kommt es zu einem kurzfristigen Anstieg des Serumtestosterons. Gelegentlich kann eine vorübergehende Verstärkung bestimmter Symptome, wie z.B. Knochenschmerzen, erschwertes Wasserlassen (aufgrund einer Harnwegsverlegung) oder Rückenmarkskompression, auftreten. In diesen Fällen müssen die Patienten im ersten Behandlungsmonat engmaschig überwacht und gegebenenfalls symptomatisch behandelt werden.

Für die Initialphase der Behandlung sollte die zusätzliche Gabe eines Antiandrogens erwogen werden, um die möglichen Folgeerscheinungen des anfänglichen Serumtestosteronanstiegs zu vermindern.

Aufgrund des Abfalls des Serumtestosterons treten häufig Hitzewallungen und Schwitzen, Potenz- und Libidoverlust auf. Gelegentlich wurde über Brustschwellung und Spannungsgefühl der Brust berichtet. Außerdem kann es zu einer Abnahme der Knochendichte kommen.

Gelegentlich kam es während der Behandlung mit Zoladex 10,8 zu Blutdruckveränderungen wie Hypotonie oder Hypertonie. Diese Veränderungen sind gewöhnlich vorübergehend und verschwinden entweder während der Behandlung oder nach Therapieende. Nur selten sind medizinische Maßnahmen bis hin zum Behandlungsabbruch erforderlich.

Selten wurden Überempfindlichkeitsreaktionen, die Symptome einer Allergie vom Soforttyp einschließen können, beobachtet.

An der Einstichstelle traten selten Lokalreaktionen (z.B. Hämatom, Schmerzen, Blutungen) auf. Bei wenigen Patienten wurde ein leichter Hautausschlag beobachtet, der in der Regel auch bei fortgesetzter Therapie reversibel war. Ebenso können Arthralgien und unspezifische Parästhesien auftreten.

Wie auch bei anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe wurde in sehr seltenen Fällen über eine Apoplexie der Hypophyse nach der ersten Verabreichung von Zoladex mit 3,6 mg Wirkstoff berichtet.

Extrem selten wurde das Auftreten von Hypophysenadenomen beobachtet. Derartige Adenome kommen bei Prostatakarzinom-Patienten häufiger vor. Da jedoch für die wenigen, unter der Therapie beobachteten Fälle, keine Ausgangsbefunde der Hypophyse vorliegen, kann nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, dass ihre Entstehung durch die Gabe von Goserelin begünstigt wurde.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sind bisher nicht bekannt.

8. Warnhinweise

Keine

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Alle 3 Monate 1 Implantat.

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 (s. Abschnitt 13.1).

Eine Veränderung der Dosis bzw. des Dosierungsintervalls ist für Patienten mit eingeschränkter Nieren- bzw. Leberfunktion und für ältere Patienten nicht erforderlich.

11. Art und Dauer der Anwendung

Ein Zoladex 10,8 Implantat wird subkutan unter die Bauchhaut injiziert.

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.

Die Therapie des Prostatakarzinoms mit Zoladex 10,8 ist in der Regel eine Langzeitbehandlung.

Zur Beurteilung der Therapie mit Zoladex 10,8 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 (z.B. Röntgen, Skelettszintigraphie, Sonographie), Blutuntersuchungen (u.a. prostataspezifisches Antigen, prostataspezifische Phosphatase).

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

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

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

Bei Vergiftungserscheinungen erfolgt eine symptomatische Behandlung.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind**13.1 Pharmakologische Eigenschaften**

Die Behandlung mit Zoladex 10,8 führt durch Senkung des Serumtestosterons in den Kastrationsbereich zur Wachstums-
hemmung hormonabhängiger Prostatakarzinome.

Die Biosynthese und Sekretion von Testosteron in den Leydigzellen 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 Woche fallen die Testosteronwerte ab und erreichen in der Regel rund 21 Tage nach Beginn einer Zoladex 10,8-Behandlung den Kastrationsbereich. Die Suppression des Serumtestosterons unter Zoladex 10,8 ist mit der nach 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 bei 94,1 % bzw. 85,3 % der Patienten).

13.2 Toxikologische Eigenschaften**Akute Toxizität (LD₅₀)**

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 µg/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 (s. hierzu 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 µg/kg KG/Tag, bei der Maus bis zu 2400 µg/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 Goserelin-Dosen erhalten hatten, konnten dagegen keine Hypophysenadenome festgestellt werden.

Nach 2-jähriger Applikation wurde bei Mäusen eine Hyperplasie der Pankreasinseln 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-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 10,8 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 Goserelin-Dosen bis 50 µg/kg KG/Tag und trächtige Kaninchen vom 6. bis 18. Trächtigkeitstag bis zu 1000 µg/kg KG/Tag. Die Ratten wurden am 20., die Kaninchen am 28. Trächtigkeitstag getötet. Die Untersuchungsergebnisse zeigten keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

13.3 Pharmakokinetik

Der Wirkstoff ist in einer biologisch vollständig abbaubaren Matrix aus Poly(glycolsäure-co-milchsäure) verteilt. Nach Verabreichung von Zoladex 10,8 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. Der Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Goserelin-Serumspiegel 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.

13.4 Bioverfügbarkeit

≥ 88 %

14. Sonstige Hinweise

Keine

15. Dauer der Haltbarkeit

Wie in den Bezugsländern angegeben.

Die Fertigspritze ist unmittelbar nach Öffnen des Sterilbeutels zu verwenden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Zoladex 10,8 ist nicht über 25°C in der ungeöffneten Packung aufzubewahren.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Packung mit 1 Fertigspritze mit 1 Implantat zur subkutanen Injektion

Packungen mit 2 Fertigspritzen mit je 1 Implantat zur subkutanen Injektion

Anstaltspackung

18. Stand der Information

Mai 2001

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH
Am Gänselehen 4 - 6
83451 Piding
Tel.: 08651/704-0