

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

**Zoladex-Gyn**

**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 3,8 mg Goserelinacetat (1:1), entsprechend 3,6 mg Goserelin.

### 3.3 Sonstiger Bestandteil

Poly(glycolsäure-co-milchsäure) (1:1)

## 4. Anwendungsgebiete

Symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf.

Symptomatischer Uterus myomatosus, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist zur Volumenreduktion einzelner Myome bei vorgesehener Myomenukleation oder Hysterektomie.

Zur Atrophie des Endometriums vor einer vorgesehenen Ablatio.

## 5. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Goserelinacetat bzw. Poly(glycolsäure-co-milchsäure).

Zoladex-Gyn darf nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit verabreicht werden. Daher sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden. Zur Verhütung sollten fertile Frauen während der Zoladex-Gyn-Behandlung und nach Therapieende, bis die Menstruation wieder einsetzt, nichthormonelle Kontrazeptionsmethoden anwenden.

Bei Kindern soll Zoladex-Gyn nicht eingesetzt werden.

Die Dauer der Behandlung sollte 6 Monate nicht überschreiten, da über einen längeren Zeitraum noch keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen. Wenn nach einer vorausgegangenen Behandlung mit LHRH-Agonisten Symptome wieder auftreten, sollte vor einer weiteren Therapie mit Zoladex-Gyn abgesichert werden, dass die Knochendichte im Normalbereich liegt.

Zoladex-Gyn kann nicht zur Behandlung von Frauen empfohlen werden, bei denen das Risiko einer Osteoporose besteht.

### Hinweis:

Unter der Behandlung kann es zu einer Erhöhung des Zervixwiderstandes kommen, so dass eine Zervixdilatation mit Vorsicht erfolgen sollte.

## 6. Nebenwirkungen

Die Behandlung mit Zoladex-Gyn beruht auf einer Suppression der weiblichen Geschlechtshormone. In der Initialphase der Therapie kommt es zu einem kurzfristigen Anstieg des Serumöstradiols mit nachfolgendem Abfall auf Werte, wie sie in der Postmenopause vorliegen. In den meisten Fällen kommt es in den ersten Wochen der Behandlung zu Entzugsblutungen von unterschiedlicher Dauer und Intensität, die gewöhnlich von selbst zum Stillstand kommen. Normalerweise tritt 1-2 Monate

nach Therapiebeginn eine Amenorrhoe ein. In Ausnahmefällen kann während der Behandlung die Menopause eintreten, so dass auch nach Absetzen des Präparates die Menstruation ausbleibt. In wenigen Fällen wurde während der Behandlung das Auftreten einer Schmierblutung beobachtet.

Aufgrund des niedrigen Serumöstradiols können häufig Hitzewallungen, Schwitzen, Veränderungen der Libido, Stimmungsschwankungen und Depressionen, Kopfschmerzen, trockene Vagina und Veränderungen der Brustgröße auftreten. Gelegentlich wurden Arthralgien und unspezifische Parästhesien beobachtet.

Die Suppression der Östradiolbildung kann mit einer Abnahme der Knochendichte einhergehen. Diese Veränderungen können sich nach Beendigung der Behandlung weitgehend zurückbilden.

Daneben können auftreten:

Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, abdominelle Beschwerden, periphere Ödeme, Gewichtszunahme, Myalgien, Wadenkrämpfe, Schlafstörungen, Nervosität, Müdigkeit, Vaginitis, Ausfluss, Akne, Veränderung der Körperbehaarung, trockene Haut, Stimmveränderungen und Anstieg des Serumcholesterins.

Bei Frauen mit Myomen kann es zu einer Degeneration der Myome kommen.

Wie bei anderen LHRH-Agonisten ist über die Bildung von Ovarialzysten und bei der Anwendung von Zoladex-Gyn in Kombination mit Gonadotropinen über ein ovariell Hyperstimulationssyndrom (OHSS) berichtet worden.

Gelegentlich kam es während der Behandlung mit Zoladex-Gyn 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.

Wie auch bei anderen Arzneimitteln dieser Stoffklasse wurde in sehr seltenen Fällen über eine Apoplexie der Hypophyse nach der initialen Verabreichung von Zoladex-Gyn berichtet.

An der Einstichstelle traten selten Lokalreaktionen (z.B. Bluterguss, Schmerzen, Blutungen) auf. Bei wenigen Patientinnen wurde ein leichter Hautausschlag beobachtet, der sich in der Regel auch bei fortgesetzter Behandlung zurückbildete.

## **7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sind bisher nicht bekannt.

## **8. Warnhinweise**

Keine

## **9. Wichtigste Inkompatibilitäten**

Keine bekannt.

## **10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben**

Alle 28 Tage 1 Implantat.

Um einen anhaltenden Behandlungserfolg zu erzielen, ist es wichtig, dass die 4-wöchentliche Verabreichung des Implantats eingehalten wird. Eine ausnahmsweise Verschiebung des Applikationstermins um 2-3 Tage beeinträchtigt den therapeutischen Erfolg nicht.

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

## **11. Art und Dauer der Anwendung**

Ein Zoladex-Gyn-Implantat wird subkutan unter die Bauchhaut injiziert.

Die Behandlung sollte etwa am 3. Tag der Menstruation beginnen, um eine bestehende Schwangerschaft weitgehend auszuschließen. Im Zweifelsfall wird die Durchführung eines Schwangerschaftstests empfohlen.

Die Behandlung der Endometriose und des Uterus myomatosus sollte 6 Monate nicht überschreiten, da über einen längeren Zeitraum noch keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen.

Zur Atrophie des Endometriums werden 2 Implantate im Abstand von 28 Tagen verabreicht, wobei der Eingriff innerhalb von 2 Wochen nach der 2. Injektion erfolgen sollte.

*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. Nach Einführung der Kanüle unter die Bauchhaut wird der Kolben vollständig heruntergedrückt.

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

## **12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel**

Es liegen nur wenige Erfahrungen mit Überdosierung beim Menschen vor. Die versehentliche Verabreichung von Zoladex-Gyn 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-Gyn führt bei der prä-/perimenopausalen Frau zu einer effektiven Senkung des Serumöstradiols. Dadurch wird eine Wachstumshemmung bzw. Remission hormonabhängiger Erkrankungen erzielt.

Die Biosynthese und Sekretion des Geschlechtshormons Östradiol werden über Hypothalamus und Hypophyse durch das Luteinisierungshormon-Releasinghormon (LHRH) und die gonadotropen Hormone LH (Luteinisierungshormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon) gesteuert. Die pulsatile Freisetzung des natürlichen LHRH aus dem Hypothalamus löst dabei im Hypophysenvorderlappen die Synthese und Ausschüttung der Gonadotropine LH und FSH aus. Goserelinacetat, der Wirkstoff von Zoladex-Gyn, 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 gonadale Biosynthese von Östradiol blockiert wird.

Bei der prämenopausalen Frau kommt es initial zu einem Östradiolanstieg mit anschließendem Absinken des Serumöstradiols innerhalb der 2. und 3. Behandlungswoche. Die unter Zoladex-Gyn-Therapie gemessenen Östradiolserumspiegel sind mit denen in der Postmenopause vergleichbar.

Nach Behandlungsende erhöht sich das Serumöstradiol normalerweise innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Zoladex-Gyn-Gabe wieder auf das Ausgangsniveau. Die Menstruation setzt im Allgemeinen 2-3 Monate nach Therapieende wieder ein.

Während der Behandlung mit LHRH-Analoga kann die natürliche Menopause eintreten. In seltenen Fällen setzt dann nach Therapieende die Menstruation nicht wieder ein.

## 13.2 Toxikologische Eigenschaften

### Akute Toxizität (LD<sub>50</sub>):

| Tierart | Applikationsart | LD <sub>50</sub> (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 täglich subkutane Injektionen einer wässrigen Lösung (bis zu 1000 µg/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 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 µg/kg/Tag, bei der Maus bis zu 2400 µg/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. Eine Bedeutung dieser Befunde für den Menschen wurde nicht festgestellt.

Nach 2-jähriger Applikation wurden 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 Überempfindlichkeitsreaktionen der entsprechenden Tierspezies, die wahrscheinlich von allen LHRH-Analoga bei ausreichend hoher Konzentration hervorgerufen werden.

Die Relevanz der oben erwähnten tierexperimentellen Befunde für die klinische Anwendung von Zoladex-Gyn ist unbekannt. Umfangreiche klinische Erfahrungen mit Goserelin und anderen LHRH-Analoga deuten nicht auf nachteilige Wirkungen auf Hypophyse, Magen und Pankreas beim Menschen hin.

### 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 zu 50 µg/kg/Tag und trächtige Kaninchen vom 6. bis 18. Trächtigkeitstag bis zu 1000 µg/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) 1:1 verteilt. Aus einem Implantat mit 3,6 mg Goserelin werden im Mittel 120 µg Goserelin pro Tag frei. 12-15 Tage nach der Verabreichung von Zoladex-Gyn erreicht der Serumspiegel von Goserelin ein Maximum und fällt anschließend langsam bis zur nächsten Gabe wieder ab. Eine Kumulation erfolgt nicht.

Die Plasmaproteinbindung von Goserelin ist gering (ca. 25 %). Bei Patientinnen mit normaler Nierenfunktion wurde für Goserelin nach subkutaner Verabreichung einer Einzeldosis (wässrige Lösung von 250 µg) eine Eliminationshalbwertszeit von 2,3 h ermittelt. Der Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Goserelinserumspiegel und die Gesamtkörper-Clearance wurde bei männlichen Probanden bzw. Prostatakarzinom-Patienten untersucht. Mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion verzögert 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 nichtrenalen, wahrscheinlich hepatischen Komponente schließen lässt. Eine Kumulation von Goserelin bei chronischer Anwendung ist daher auch bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht zu erwarten.

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

Untersuchungen an Ratten haben ergeben dass Goserelin und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

### 13.4 Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit (berechnet aus AUC und Gesamtkörper-Clearance) aus dem Implantat beträgt bei Frauen 87 %.

### 14. Sonstige Hinweise

Keine

### 15. Dauer der Haltbarkeit

Entsprechend der in den Lieferländern festgelegten Haltbarkeitsdauer.

Nach dem Öffnen des Sterilbeutels ist die Fertigspritze sofort zu verwenden.

Nach Ablauf des Verfalldatums soll Zoladex-Gyn nicht mehr verwendet werden.

### 16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Zoladex-Gyn ist nicht über 25°C in der ungeöffneten Packung zu lagern.

### 17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Packungen mit 1 Fertigspritze mit 1 Implantat

Packungen mit 3 Fertigspritzen mit je 1 Implantat

Anstaltspackungen

### 18. Stand der Information

Mai 2001

### 19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

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