

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Zoladex

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 Sonstige Bestandteile

Poly(glycolsäure-co-milchsäure) (1:1)

4. Anwendungsgebiete

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

Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.

5. Gegenanzeigen

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

Zoladex 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 Behandlung mit Zoladex und nach Therapieende bis die Menstruation wieder einsetzt, nichthormonelle Kontrazeptionsmethoden anwenden.

Bei Kindern soll Zoladex nicht eingesetzt werden.

Hinweis:

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

6. Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig (> 10 %), häufig (1-10 %), gelegentlich (0,1-1 %), selten (0,01-0,1 %), sehr selten (< 0,01 % oder Einzelfälle).

An der Einstichstelle kann es zu leichten lokalen Reizungen kommen. Häufig wurde ein leichter Hautausschlag beobachtet, der in der Regel auch bei fortgesetzter Therapie reversibel war.

Ebenso können sehr selten Gelenkschmerzen (Arthralgien) und sehr häufig unspezifische Parästhesien auftreten. Gelegentlich kam es während der Behandlung mit Zoladex 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.

Sehr 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 berichtet.

Prostatakarzinom-Patienten:

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

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. Nach den bisherigen Erfahrungen können dadurch die möglichen Folgeerscheinungen des anfänglichen Serumtestosteronanstieges weitgehend vermindert werden.

Aufgrund des Abfalls des Serumtestosterons treten sehr häufig Hitzewallungen und Schwitzen, Potenz- und Libidoverlust sowie Hodenatrophie auf. Häufig wurde über Brustschwellung und sehr selten über Spannungsgefühl der Brust berichtet.

Eine länger dauernde Behandlung mit LHRH-Analoga führt zu einer Abnahme der Knochendichte. Aus diesem Grunde ist während einer Langzeittherapie mit Goserelin ein Anstieg des Frakturrisikos nicht auszuschließen, obwohl bisher keine erhöhten Frakturraten beobachtet wurden.

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 Zoladex begünstigt wurde.

Mammakarzinom-Patientinnen

Bei prä- und perimenopausalen Patientinnen kommt es initial zu einem kurzfristigen Anstieg des Serumöstradiols, gefolgt von einem Absinken auf postmenopausale Werte. In den ersten Wochen der Behandlung können Entzugsblutungen von unterschiedlicher Dauer und Intensität auftreten, 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 nach Absetzen des Präparates die Menstruation ausbleibt. In wenigen Fällen wurde das Auftreten einer Schmierblutung beobachtet.

Bei Therapiebeginn kann häufig eine vorübergehende Verstärkung bestimmter Krankheitsanzeichen (z.B. Knochenschmerzen) auftreten, die symptomatisch behandelt werden können. Sehr selten wurde bei Patientinnen mit Knochenmetastasen zu Behandlungsbeginn eine Hyperkalzämie beobachtet.

Aufgrund des niedrigen Serumöstradiols können sehr häufig Hitzewallungen, Schwitzen, Libidoveränderungen, Stimmungsschwankungen und Depressionen, Kopfschmerzen, trockene Vagina und Veränderungen der Brustgröße auftreten. Gelegentlich kann es bei Frauen mit Myomen zu einer Degeneration der Myome kommen.

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

Eine länger dauernde Behandlung mit LHRH-Analoga führt zu einer Abnahme der Knochendichte. Aus diesem Grunde ist während einer Langzeittherapie mit Goserelin ein Anstieg des Frakturrisikos nicht auszuschließen, obwohl bisher keine erhöhten Frakturraten beobachtet wurden.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sind bisher nicht bekannt.

8. Warnhinweise

Keine

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Entfällt

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Prostatakarzinom-Patienten

Monatlich 1 Implantat

Mammakarzinom-Patientinnen

Alle 28 Tage 1 Implantat.

Um einen anhaltenden Behandlungserfolg zu erzielen, ist es wichtig, dass die monatliche bzw. 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 ist für Patienten mit eingeschränkter Nieren- bzw. Leberfunktion und für ältere Patienten nicht erforderlich.

11. Art und Dauer der Anwendung

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

Prostatakarzinom

Die Therapie des Prostatakarzinoms mit Zoladex ist in der Regel eine Langzeitbehandlung. Zur Beurteilung der Therapie mit Zoladex 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, prostatespezifische Phosphatase).

Mammakarzinom

Die Therapie des Mammakarzinoms mit Zoladex ist in der Regel eine Langzeitbehandlung. Zur Beurteilung des Therapieerfolges werden in regelmäßigen Abständen die bei Mammakarzinom üblichen Kontrolluntersuchungen empfohlen. Hierzu zählen u.a.: Symptomatik bzw. Allgemeinbefinden der Patientin, klinische Untersuchungen zur Überprüfung bzw. Abklärung der Metastasen und/oder des Lokalrezidivs.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Es liegen nur wenige Erfahrungen mit Überdosierung beim Menschen vor. Die versehentliche Verabreichung von Zoladex 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 führt beim Mann zur Senkung des Serumtestosterons in den Kastrationsbereich, bei der prä-/perimenopausalen Frau zu einer effektiven Senkung des Serumöstradiols. Dadurch wird eine Wachstumshemmung hormonabhängiger Prostata- bzw. Mammakarzinome (östrogen- und/oder progesteronrezeptorpositive Tumoren) erzielt.

Die Biosynthese und Sekretion der Geschlechtshormone (Testosteron bzw. Östradiol) wird über Hypothalamus und Hypophyse durch das Luteinisierungshormon-Releasinghormon (LHRH) und die gonadotropen Hormone LH (Luteinisierungshormon) und FSH (Follikelstimulierendes Hormon) gesteuert. Die pulsierende 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, 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 Testosteron bzw. Östradiol blockiert wird.

Beim Mann kommt es nach einem anfänglichen Anstieg innerhalb der ersten 3 – 5 Tage zum Absinken der Testosteronwerte; sie erreichen in der Regel zwischen der 2. und 3. Woche nach Beginn einer Behandlung mit Zoladex den Kastrationsbereich. Die Suppression des Serumtestosterons unter Zoladex ist gleichwertig mit der nach Orchiektomie.

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

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 (LD₅₀):

Tierart	Applikationsart	LD ₅₀ (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 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 Zoladex, 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.

Nach 2-jähriger Applikation wurde bei Mäusen eine Hyperplasie der Pankreasinzellzellen 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 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 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 bis 15 Tage nach der Verabreichung von Zoladex 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 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 Goserelinspiegel und die Gesamtkörperclearance 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 Gesamtkörperclearance 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 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht zu erwarten.

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

13.4 Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit (berechnet aus AUC und Gesamtkörperclearance) aus dem Implantat beträgt bei Männern 100 %; die entsprechend berechnete Bioverfügbarkeit bei Frauen liegt bei 87 %.

14. Sonstige Hinweise

Keine

15. Dauer der Haltbarkeit

Entsprechend der in Italien und Spanien festgelegten Haltbarkeitsdauer.

Die Fertigspritze ist unmittelbar nach Öffnen des Sterilbeutels zu verwenden.

Nach Ablauf des Verfalldatums soll Zoladex nicht mehr verwendet werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

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

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Zoladex Implantat

Packung mit 1 Fertigspritze mit 1 Implantat (N1)

Packung mit 3 Fertigspritzen mit je 1 Implantat (N3)

18. Stand der Information

September 2002

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Import, Umpackung und Vertrieb: Pharma Westen Ges.m.b.H., 51381 Leverkusen