

Fachinformation
(Zusammenfassung der Produkteigenschaften/SPC)

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Zoladex 3,6 mg

Implantat

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Implantat enthält 3,6 mg Goserelin (als Goserelinacetat (1:1))

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe 6.1.

3. Darreichungsform

Implantat

4. Klinische Angaben

4.1 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.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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 ist für Patienten mit eingeschränkter Nieren- bzw. Leberfunktion und für ältere Patienten nicht erforderlich.

Kinder

Zoladex 3,6 mg ist für die Anwendung bei Kindern nicht indiziert.

Anwendungshinweise

Ein Zoladex 3,6 mg 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.

Bitte beachten Sie zusätzlich die detaillierten Applikationshinweise auf dem Sterilbeutel.

Prostatakarzinom

Die Therapie des Prostatakarzinoms mit Zoladex 3,6 mg ist in der Regel eine Langzeitbehandlung. Zur Beurteilung der Therapie mit Zoladex 3,6 mg werden in regelmäßigen Zeitabständen die beim 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, prostataspezifisches Antigen).

Mammakarzinom

Die Therapie des Mammakarzinoms mit Zoladex 3,6 mg 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.

4.3 Gegenanzeigen

Zoladex 3,6 mg darf nicht eingesetzt werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen Goserelinacetat oder den sonstigen Bestandteil des Arzneimittels,
- bei Kindern,
- während der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zoladex 3,6 mg ist nicht für die Anwendung bei Kindern indiziert, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in dieser Patientengruppe nicht nachgewiesen wurden.

Männer:

Prostatakarzinom-Patienten

Aufgrund des besonderen Risikos für die Entwicklung einer Harnleiterverlegung oder Rückenmarkskompression muss die Anwendung von Zoladex 3,6 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-Analoga 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-Analoga kann zu einer Abnahme der Knochendichte führen. Vorläufige Ergebnisse bei Männern deuten darauf hin, dass die Anwendung von Bisphosphonaten in Kombination mit LHRH-Analoga 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).

Über Stimmungsschwankungen und Depressionen wurde berichtet.

Bei Patienten, die mit LHRH-Analoga 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.

Frauen:

Brustkrebsindikation

verringerte Knochendichte

Eine Behandlung mit LHRH-Analoga kann zu einer Abnahme der Knochendichte führen.

Nach 2-jähriger Behandlung des frühen Brustkrebses betrug der durchschnittliche Verlust der Knochendichte 6,2 % im Oberschenkelhals und 11,5 % in der Lendenwirbelsäule. Dieser Verlust ist teilweise reversibel. In der 1-jährigen Nachsorgeuntersuchung zeigte sich eine Erholung der Knochendichte um 3,4 % im Oberschenkelhals und um 6,4 % in der Lendenwirbelsäule bezogen auf den Ausgangswert vor Behandlung. Dabei basieren die Erholungswerte auf sehr wenigen Daten.

Bisher vorliegende Daten deuten darauf hin, dass sich die Abnahme der Knochendichte nach Beendigung der Therapie in der Mehrheit der Fälle wieder zurückbildet.

Vorläufige Daten deuten darauf hin, dass die Anwendung von Zoladex 3,6 mg in Kombination mit Tamoxifen die Abnahme der Knochendichte reduziert.

benigne Indikationen

Verlust der Knochendichte

Die Anwendung von LHRH-Agonisten verursacht in einem 6-monatigen Behandlungszeitraum wahrscheinlich durchschnittlich eine monatliche Abnahme der Knochendichte um 1 %. Jede 10-%ige Abnahme der Knochendichte führt zu einer 2- bis 3-fachen Erhöhung des Frakturrisikos.

Wenn nach einer vorausgegangenen Behandlung mit LHRH-Agonisten Symptome wieder auftreten, sollte vor einer weiteren Therapie mit Zoladex 3,6 mg abgesichert werden, dass die Knochendichte im Normalbereich liegt.

Bisher vorliegende Daten deuten darauf hin, dass sich die Abnahme der Knochendichte nach Beendigung der Therapie in der Mehrheit der Fälle wieder zurückbildet.

Bei Patientinnen, die Goserelin zur Behandlung einer Endometriose erhielten, zeigte sich, dass eine zusätzliche Hormonersatztherapie den Verlust der Knochendichte und vasomotorische Symptome vermindert.

Für Patientinnen mit bereits bestehender Osteoporose oder mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose (z. B. chronischer Alkoholmissbrauch, Raucherinnen, Langzeitbehandlung mit Arzneimitteln, die 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 Knochendichte 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 Wochen der Behandlung mit Zoladex 3,6 mg können bei einigen Patientinnen vaginale Blutungen von unterschiedlicher Dauer und Intensität auftreten. Diese Blutungen sind vermutlich Blutungen aufgrund des Östradiolentzugs und kommen üblicherweise von selbst zum Stillstand. Falls die Blutungen fortauern, sollte die Ursache untersucht werden. Normalerweise tritt 1 - 2 Monate nach Therapiebeginn eine Amenorrhoe ein. In wenigen Fällen wurde das Auftreten einer Schmierblutung beobachtet.

Die Dauer der Behandlung sollte im Falle der benignen Indikationen 6 Monate nicht überschreiten, da über einen längeren Zeitraum noch keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen.

Unter der Behandlung mit Zoladex 3,6 mg kann es zu einer Erhöhung des Zervixwiderstandes kommen, so dass eine Zervixdilatation mit Vorsicht erfolgen sollte.

Wie bei anderen LHRH-Agonisten gibt es Berichte, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Zoladex 3,6 mg mit Gonadotropinen ein ovariellcs Hyperstimulationssyndrom (OHSS) auftreten kann.

Zur Verhütung sollten fertile Frauen während der Behandlung mit Zoladex 3,6 mg und nach Therapieende, bis die Menstruation wieder einsetzt, nichthormonelle Kontrazeptionsmethoden anwenden.

Die Anwendung von Zoladex 3,6 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 Schwangerschaft und Stillzeit

Zoladex 3,6 mg darf nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit verabreicht werden.

Die Möglichkeit einer Schwangerschaft sollte vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden. Es besteht ein theoretisches Risiko für einen Abort oder für fötale Anomalien, wenn LHRH-Agonisten während der Schwangerschaft angewendet werden.

Zur Verhütung sollten fertile Frauen während der Behandlung mit Zoladex 3,6 mg und nach Therapieende, bis die Menstruation wieder einsetzt, nichthormonelle Kontrazeptionsmethoden anwenden.

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 in Häufigkeitskategorien basierten auf der Auswertung aller Nebenwirkungen aus klinischen 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 ($\geq 1/1.000$ 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).

Tabelle: Nebenwirkungen von Zoladex 3,6 mg nach MedDRA Systemorganklassen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Männer	Frauen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Sehr selten	Hypophysentumor	Hypophysentumor
	Nicht bekannt	KA	Degenerierung von Uterusfibromen bei Frauen mit Uterusfibromen
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Arzneimittel-Überempfindlichkeit	Arzneimittel-Überempfindlichkeit
	Selten	Anaphylaktische Reaktion	Anaphylaktische Reaktion

Endokrine Erkrankungen	Sehr selten	Hypophysen Hämorrhagie	Hypophysen Hämorrhagie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Beeinträchtigung der Glukosetoleranz ^a	KA
	Gelegentlich	KA	Hyperkalzämie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Libido vermindert ^b	Libido vermindert ^b
	Häufig	KA	Stimmungsschwankungen, Depressionen
	Sehr selten	psychotische Erkrankungen	psychotische Erkrankungen
	Nicht bekannt	Stimmungs-schwankungen, Depressionen	KA
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Parästhesien	Parästhesien
		Rückenmarks-kompression	KA
		KA	Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hitzewallungen ^b	Hitzewallungen ^b
	Häufig	Blutdruck abnormal ^c	Blutdruck abnormal ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hyperhidrose ^b	Hyperhidrose ^b
	Häufig	Ausschlag ^d	Ausschlag ^d
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Knochenschmerzen ^e	KA
		siehe unter gelegentlich	Arthralgie
	Gelegentlich	Arthralgie	siehe unter häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Harnleiterverlegung (erschwertes Wasserlassen)	KA
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	erektile Dysfunktion	KA
		KA	vulvovaginale Trockenheit
			Vergrößerung der Brüste
	Häufig	Gynäkomastie	KA
	Gelegentlich	Spannungsgefühl der Brust	KA
	Selten	KA	Ovarialzysten
	Nicht bekannt	KA	Schmier- und Entzugsblutung (siehe Abschnitt 4.4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	siehe unter häufig	lokale Reaktionen an der Einstichstelle (z. B. Rötung, Schmerzen, Schwellung, Blutung)
	Häufig	KA	Tumorflare, Tumorschmerzen
		lokale Reaktionen an der Einstichstelle (z. B. Rötung, Schmerzen, Schwellung, Blutung)	siehe unter sehr häufig
Herzerkrankungen	Häufig	Herzinsuffizienz ^f , Myokardinfarkt ^f	KA
Untersuchungen	Häufig	Reduktion der Knochendichte (siehe Abschnitt 4.4)	Reduktion der Knochendichte (siehe Abschnitt 4.4)

- a 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.
- b Diese Nebenwirkungen sind pharmakologische Effekte, die selten einen Abbruch der Therapie erfordern.
- 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 Krankheitsanzeichen wie z. B. Knochenschmerzen auftreten, die symptomatisch behandelt werden kann.
- 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.

KA keine Angabe

Beobachtungen nach Markteinführung

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

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.

Anfänglich kann bei Mammakarzinom-Patientinnen eine vorübergehende Verstärkung bestimmter Krankheitsanzeichen auftreten, die symptomatisch behandelt werden kann.

In selten Fällen haben Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom zu Beginn der Therapie eine Hyperkalzämie entwickelt. Wenn Hyperkalzämie-typische Symptome (z. B. Durst u. a.) vorliegen, dann sollte eine Hyperkalzämie ausgeschlossen werden.

In Ausnahmefällen kann bei einigen Frauen während der Behandlung mit LHRH-Agonisten die Menopause eintreten, so dass nach Absetzen des Präparates die Menstruation ausbleibt. Es ist nicht bekannt, ob dies eine Folge der Behandlung mit Goserelin ist oder das natürliche Klimakterium widerspiegelt.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur wenige Erfahrungen mit Überdosierung beim Menschen vor. Die versehentliche Verabreichung von Zoladex 3,6 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 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 3,6 mg 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 Gonatropine LH und FSH aus. Goserelinacetat, der Wirkstoff von Zoladex 3,6 mg, 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 zur Abnahme der Serumtestosteronwerte; sie erreichen in der Regel zwischen der 2. und 3. Woche nach Beginn einer Behandlung mit Zoladex 3,6 mg den Kastrationsbereich. Die Suppression des Serumtestosterons unter Zoladex 3,6 mg ist gleichwertig mit der nach einer 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 3,6 mg 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 Mikrogramm Goserelin pro Tag frei. 12 - 15 Tage nach der Verabreichung von Zoladex 3,6 mg 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 Mikrogramm) eine Eliminationshalbwertszeit von 2,3 h bei Frauen und 4,2 h bei Männern ermittelt. Der Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Goserelinserumspiegel 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 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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 täglich subkutane Injektionen einer wässrigen Lösung (bis zu 1000 Mikrogramm/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 3,6 mg, 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/Tag, bei der Maus bis zu 2400 Mikrogramm/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 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 3,6 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 zu 50 Mikrogramm/kg/Tag und trächtige Kaninchen vom 6. bis 18. Trächtigkeitstag bis zu 1000 Mikrogramm/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) (1:1)

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 3,6 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 [N 1]

3 Fertigspritzen mit Sicherheitssystem (1 x3) mit Implantat [N 3]

Klinikpackung: 3 Fertigspritzen mit Sicherheitssystem (1 x 3) mit Implantat

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Import, Umpackung und Vertrieb:

docpharm Arzneimittelvertrieb GmbH & Co. KGaA

Greschbachstr. 7

D-76229 Karlsruhe

Tel.: 0721-790709 0, Fax: 0721-790709 16

Mitvertrieb:

ADL Pharma GmbH

Borsigstr. 3

D - 71263 Weil der Stadt

Hersteller:

AstraZeneca UK Limited

SilkRoad Business Park

Macclesfield, Cheshire SK10 2NA

Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

71732.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

10. Juni 2008

10. Stand der Information

Mai 2010

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig