Zoladex Depot 3,6 mg-Implantat

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Zoladex Depot 3,6 mg-Implantat enthält:
3,8 mg Goserelinazetat entsprechend 3,6 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. 1 cm und einem Durchmesser von 1,2 mm, in einer Fertigspritze.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

– Hormonabhängiges Prostatakarzinom.
– Fortgeschrittenes Mammakarzinom bei Frauen vor der Menopause.
– Adjuvante Therapie des frühen, für eine Hormonbehandlung geeigneten Mammakarzinoms bei prä- und perimenopausalen Frauen, in Kombination mit Chemotherapie und Tamoxifen. Ergebnisse von klinischen Studien belegen übereinstimmend, dass die Kombination von Zoladex mit Tamoxifen eine höhere Wirksamkeit besitzt als Zoladex allein (Detaillierte Angaben siehe Abschnitt 5.1).
– Präoperative Therapie uteriner Myome. Der Einsatz von Zoladex im Rahmen der Behandlung von Uterusmyomen dient vornehmlich einer Verkleinerung des Myoms, hervorgerufen durch den Hormonentzug, wodurch die Operationsvoraussetzungen günstig beeinflusst werden.
– Präoperative Behandlung vor Endometriumresektion.
– Endometriose: Symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf. Goserelin darf dabei nur bei Frauen über 18 Jahren und nicht länger als 6 Monate angewendet werden.
– Assistierte Reproduktion: Hypophysäre Down-Regulation zur Vorbereitung für die kontrollierte ovarielle Stimulation (Superovulation).

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.

Erwachsene:
1 Zoladex Depot 3,6 mg - Implantat alle 28 Tage. Die Dauer der Behandlung hängt vom Krankheitsverlauf ab.

Präoperative Behandlung vor Endometriumresektion
Die präoperative Behandlung vor Endometriumresektion erfordert eine 4-8-wöchige Behandlungsdauer. Das zweite Depot kann für Patientinnen mit einem großen Uterus erforderlich sein bzw. eine höhere Flexibilität in der Wahl des Operationstermins gewährleisten.
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 28 Tage wird ein Implantat subkutan, z.B. unter die Bauchhaut, injiziert.

Assistierte Reproduktion:
Im Allgemeinen einmalige Applikation eines Zoladex 3,6 mg Implantates zur hypophysären Down- Regulation (Absenkung des Östrogenspiegels). Sobald eine ausreichende Down-Regulation erzielt ist (in der Regel nach 14 - 21 Tagen) sollte die kontrollierte ovarielle Stimulation und anschließende Ovulationsinduktion in Übereinstimmung mit einem für die assistierte Reproduktion etablierten Behandlungsschema erfolgen.

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 Bestandtei-

le.
– Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Goserelin 3,6 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 3,6 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:

Mammakarzinom-Patienten

Verringerte Knochenmineraldichte

Die Anwendung von LHRH-Agonisten kann eine Reduktion der Knochenmineraldichte verursachen. Nach einer zweijährigen Therapie beim frühen Mammakarzinom betrug der durchschnittliche Verlust der Knochenmineraldichte 6,2% im Oberschenkelhals und 11,5% in der Lendenwirbelsäule.

Dieser Verlust ist teilweise reversibel. In der einjährigen Nachsorgeuntersuchung zeigte sich, bezogen auf den Ausgangswert vor der Behandlung, eine Erholung der Knochenmineraldichte um 3,4% im Oberschenkelhals und um 6,4% in der Lendenwirbelsäule, wobei diese Erholungswerte auf sehr wenige Daten basieren.

Bisher vorliegende Daten weisen darauf hin, dass sich in der Mehrheit der Fälle die Knochendemineralisierung nach Beendigung der Therapie zurückbildet.

Vorläufige Daten deuten darauf hin, dass die Anwendung von Goserelin in Kombination mit Tamoxifen bei Patienten mit Brustkrebs die Knochendemineralisierung verringern kann.

Benigne Indikationen

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 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, 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 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 3,6 mg bei der Behandlung benigner gynäkologischer Erkrankungen, die über einen Zeitraum von 6 Monaten hinausgehen, vor.

Assistierte Reproduktion

Goserelin 3,6 mg sollte nur im Rahmen eines Behandlungsschemas zur assistierten Reproduktion unter der Aufsicht eines auf diesem Gebiet erfahrenen Spezialisten verabreicht werden.
Wie bei anderen LHRH-Agonisten gibt es Berichte über ein ovariales Hyperstimulationssyndrom (OHSS) im Zusammenhang mit der Verwendung von Goserelin 3,6 mg in Kombination mit Gonadotropin. Der Stimulationszyklus ist sorgfältig zu überwachen, um jene Patientinnen zu identifizieren, bei denen das Risiko besteht, ein OHSS zu entwickeln. Das humane Chorion-Gonadotropin (HCG) sollte gegebenenfalls vorenthalten werden.
Es wird empfohlen, Goserelin 3,6 mg in Therapieplänen zur assistierten Reproduktion bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarialsyndrom mit Vorsicht zu verwenden, da die Follikelrekrutierung erhöht sein kann.
Zur Verhütung sollten fertile Frauen während der Behandlung mit Goserelin und nach Therapieende, bis die Menstruation wieder einsetzt, nichthormonelle Kontrazeptionsmethoden anwenden.
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 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 nichthormonelle Verhütungsmethoden anzuwenden (Siehe auch Abschnitt 4.4).
Vor dem Einsatz von Goserelin 3,6 mg im Rahmen der assistierten Reproduktion sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Wird Goserelin unter solchen Bedingungen verwendet, gibt es keine klinischen Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Goserelin und nachfolgenden Abnormitäten der Eizellenentwicklung, der Schwangerschaft oder des Säuglings.

Stillzeit

In der Stillzeite ist Goserelin nicht anzuwenden.

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

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Goserelin 3,6, 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 3,6 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	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[i]	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
	Ovarialzysten	nicht zutreffend	selten
	Brustspannungsgefühl	gelegentlich	nicht zutreffend
	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.

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. Falls Hyperkalzämie-typische Symptome (z.B. Durst) vorliegen, sollte eine Hyperkalzämie ausgeschlossen werden.

In seltenen Fällen kann es vorkommen, dass bei einigen Frauen während der Behandlung mit LHRH-Analoga die Menopause eintritt, und auch nach Absetzen der Therapie die Regelblutung nicht wieder einsetzt. Es ist nicht bekannt, ob dies eine Folge der Behandlung mit Goserelin ist oder das natürliche Klimakterium widerspiegelt.

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
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 zur Wachstumshemmung hormonabhängiger Mammakarzinome.

Die Biosynthese und Sekretion von Testosteron in den Leydigzellen des Hoden wird über Hypophyse und Hypothalamus durch das gonadotrope Hormon LH (luteinisierendes Hormon) und das LH-Releasinghormon (LHRH, Gonadorelin) gesteuert. Die pulsatile 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. Der Abfall 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 sinken die Testosteronwerte ab und erreichen in der Regel zwischen der 2. und 3. Woche nach Beginn einer Zoladex-Behandlung den Kastrationsbereich.
Bei der Frau werden nach einem vorübergehenden Anstieg ungefähr 21 Tage nach der ersten Depotinjektion die Serumöstradiolspiegel gesenkt. Sie bleiben bei einer kontinuierlichen Behandlung (1 Depot alle 28 Tage) gesenkt und erreichen Werte, die jenen postmenopausaler Frauen vergleichbar sind. Dieser Abfall führt bei den meisten Patientinnen zu einer Verdünnung des Endometriums, Suppression der Follikelentwicklung innerhalb des Eierstocks und zu einer Amenorrhoe. Das klinische Ansprechen von fortgeschrittenem Mammakarzinom (ER-positive und/oder PgR-positive Tumoren), Endometriose und uterinen Myomen wird auf diesen Mechanismus zurückgeführt.
Selten können Frauen während der Behandlung mit LHRH-Analoga in die natürliche Menopause eintreten, wodurch auch nach Therapieende die Regelblutung ausbleibt.
Ergebnisse klinischer Studien bei frühem Mammakarzinom:
ECOG/SWOG Studie INT0101: Hinsichtlich krankheitsfreiem Intervall bei Patientinnen mit Lymphknotenpositivem, hormonsensitivem frühem Karzinom bestand ein signifikanter Vorteil von Chemotherapie (CAF) plus Zoladex plus Tamoxifen gegenüber CAF allein oder CAF plus Zoladex allein. (Relatives Risiko bei CAF+Z+T vs. CAF allein: 0.62 (0.5 – 0.77), p<0.001, n=1026; Relatives Risiko bei CAF+Z+T vs. CAF + Z: 0,75 (0.60-0.93), p<0.01, n=1027).
Studie 118630/2802 (ZEBRA): Hinsichtlich krankheitsfreiem Intervall bei Patientinnen mit Lymphknotenpositivem, östrogenpositivem frühem Karzinom bestand Äquivalenz von Chemotherapie (CMF) und Zoladex (Relatives Risiko 1.02 (0.85-1.22), p=0.85, n=1154). Das Resultat muss in Zusammenhang mit anderen Studien gesehen werden, die übereinstimmend zeigen, dass die Kombination von ovarieller Suppression mit Tamoxifen besser ist als jede Behandlung für sich allein.
ABCSG05 (AC05) und GROCTA2: Hinsichtlich krankheitsfreiem Intervall bei Patientinnen mit Lymphknotenpositivem oder –negativem, östrogenpositivem frühem Karzinom war die Kombination von Zoladex plus Tamoxifen mindestens so gut wirksam wie Chemotherapie (CMF) allein (Relatives Risiko in AC05 0.69, 0.51 – 0.93, p=0.01, n=1122; GROCTA2: kein Unterschied zwischen den Gruppen, n=244).
Eine Meta-Analyse von 4 Studien (ZIPP) zeigte, dass die Addition von Zoladex zu einer Standardtherapie (=Operation +/- Bestrahlung +/- Chemotherapie +/- Tamoxifen) bei Patientinnen mit Lymphknoten-positivem oder -negativem frühem Karzinom das krankheitsfreie Intervall signifikant verlängerte (Relatives Risiko 0.82 (0.71 – 0.94), p =0.006, n=2659). Das Resultat muss in Zusammenhang mit anderen Studien gesehen werden, die übereinstimmend zeigen, dass die Kombination von ovarieller Suppression mit Tamoxifen besser ist als jede Behandlung für sich allein.

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. Aus einem 3,6 mg Depot werden im Mittel 120 mg Goserelin pro Tag frei. 12 – 15 Tage nach der Verabreichung eines Depotimplantats erreicht der Serumspiegel von Goserelin ein Maximum und fällt anschließend bis zur nächsten Depotgabe wieder ab. Eine Kumulation erfolgt nicht. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance >70 ml/min) wurde für Goserelin nach subkutaner Verabreichung einer Einzeldosis (250 mg) eine mittlere Halbwertszeit von 4,2 Stunden 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 trächtige 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.
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).***

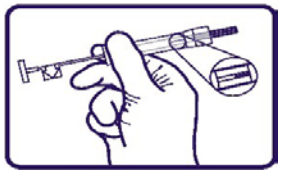

Abbildung 1

3. Entfernen Sie den Plastiksicherheitsbügel und entsorgen Sie diesen ***(Abbildung 2)***. Entfernen Sie die Nadelhülle.

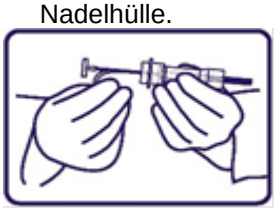

Abbildung 2

Im Gegensatz zu Injektionen mit flüssigen Substanzen ist es nicht notwendig Luftblasen zu entfernen, da dies zu einem irrtümlichen Herauspressen des Implantats führen kann

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.
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.

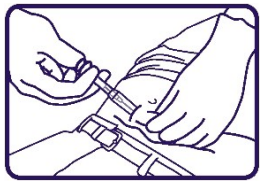

Abbildung 5

7. Inhaber der Zulassung

AstraZeneca Österreich GmbH
Schwarzenbergplatz 7
1037 Wien

Österreich

8. Zulassungsnummer

1–18860

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

29. Jänner 1990 / 7. Oktober 2013

10. Stand der Information

Mai 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.