Fachinformation
(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC)

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Zoladex®-GYN

3,6 mg Implantat

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Implantat

4. Klinische Angaben

4.1 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.

Präoperative Endometriumabflachung vor geplanten operativen, hysteroskopischen Eingriffen, z.B. Endometriumablation oder Resektion.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die subkutane Injektion in die vordere Bauchwand sollte aufgrund der nahe darunter liegenden inferioren epigastrischen Arterie und ihrer Verzweigungen mit Vorsicht erfolgen. Besondere Vorsicht ist bei der Verabreichung von Zoladex bei Patienten geboten, die einen niedrigen BMI (Body-Mass-Index) haben und/oder eine volle Antikoagulation erhalten (siehe Abschnitt 4.4).
Für die korrekte Anwendung von Zoladex, siehe die Anwendungshinweise auf dem Sterilbeutel bzw. im Abschnitt 6.6.

Alle Indikationen für Erwachsene
Alle 28 Tage wird 1 Implantat mit 3,6 mg Goserelin subkutan unter die Bauchhaut injiziert.

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.

Zur Behandlung der Endometriose, des Uterus myomatosus und zur Atrophie des Endometriums sollte die Therapie mit Zoladex-GYN etwa am 3. Tag der Menstruation beginnen, um eine bestehende Schwangerschaft weitgehend auszuschließen. Im Zweifelsfall wird die Durchführung eines Schwangerschaftstests empfohlen.

Kinder
Zoladex-GYN ist für die Anwendung bei Kindern nicht indiziert.

Patientinnen mit eingeschränkter Nieren- bzw. Leberfunktion
Bei Patientinnen mit Nieren- bzw. Leberfunktion ist keine Anpassung der Dosis bzw. des Dosierungsintervalls notwendig.

Ältere Patientinnen
Bei älteren Patientinnen ist keine Anpassung der Dosis bzw. des Dosierungsintervalls notwendig.

Endometriose
Die Behandlung der Endometriose sollte 6 Monate nicht überschreiten, da über einen längeren Zeitraum noch keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen. Die Behandlung sollte nicht wiederholt werden, aufgrund des Verdachts der Schädigung der Knochendichte. Bei Patientinnen, die Goserelin zur Behandlung der Endometriose erhalten, konnte durch eine Hormonersatztherapie (tägliche Einnahme von Östrogen und Progestagen) die Schädigung der Knochendichte und die vasomotorischen Symptome reduziert werden.

Uterus myomatosus
Die Behandlung des Uterus myomatosus sollte 6 Monate nicht überschreiten, da über einen längeren Zeitraum noch keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen. Für Frauen, die infolge von Uterusmyomen anämisch sind: Goserelin 3,6 mg Implantat kann bis zu 3 Monate vor der Operation mit Eisen kombiniert werden.

Atrophie des Endometriums (vor geplanten operativen, hysteroskopischen Eingriffen)
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.

Mammakarzinom
Die Therapie des Mammakarzinoms mit Zoladex-GYN 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-GYN darf nicht eingesetzt werden:
- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder den in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteil des Arzneimittels,
- bei Kindern,
- während der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Nach der Injektion von Zoladex wurde über Verletzungen am Verabreichungsort berichtet, einschließlich Schmerzen, Hämatomen, Blutungen und Gefäßverletzungen. Betroffene Patienten sollten auf Anzeichen oder Symptome abdominaler Blutungen überwacht werden. In sehr seltenen Fällen führten Anwendungsfehler zu einer Gefäßverletzung und einem hämorrhagischen Schock, welche Bluttransfusionen und einen chirurgischen Eingriff erforderlich machten. Besondere Vorsicht bei der Verabreichung von Zoladex ist bei Patienten geboten, die einen niedrigen BMI (Body-Mass-Index) haben und/oder eine volle Antikoagulation erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patientinnen, die mit LHRH-Agonisten wie Goserelin behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Depression (die möglicherweise schwerwiegend sein kann). Patientinnen sollten entsprechend informiert und dementsprechend behandelt werden, wenn Symptome auftreten.

Bei einer Androgen-Entzugstherapie kann das QT-Intervall verlängert sein.

Bei Patienten mit einer QT-Verlängerung in der Vorgeschichte oder mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung und bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5), muss der Arzt vor dem Behandlungsbeginn mit Zoladex das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de Pointes abschätzen.

Brustkrebsindikation
Verringerte Knochendichte
Eine Behandlung mit LHRH-Agonisten 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 der 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-GYN in Kombination mit Tamoxifen bei Patientinnen mit Brustkrebs 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-GYN 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-GYN können bei einigen Patientinnen vaginale Blutungen von unterschiedlicher Dauer und Intensität auftreten. Wenn vaginale Blutungen auftreten, treten diese gewöhnlich im ersten Monat nach Behandlungsbeginn auf. Diese Blutungen sind vermutlich Blutungen aufgrund des Östradiolentzugs und kommen üblicherweise von selbst zum Stillstand. Falls die Blutungen fortdauern, sollte die Ursache untersucht werden. Normalerweise tritt 1 - 2 Monate nach Therapiebeginn eine Amenorrhö ein. In wenigen Fällen wurde das Auftreten einer Schmierblutung beobachtet.

Die Dauer der Behandlung sollte im Falle der benignen gynäkologischen Indikationen 6 Monate nicht überschreiten, da über einen längeren Zeitraum noch keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen. Unter der Behandlung mit Zoladex-GYN 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-GYN mit Gonadotropinen ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) auftreten kann. Der Stimulationszyklus sollte sorgfältig überwacht werden, um Patientinnen mit einem Risiko zur Entwicklung eines OHSS zu identifizieren. Wenn ein OHSS-Risiko besteht, sollte humanes Choriongonadotropin (hCG), möglichst nicht angewendet werden.

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

Patientinnen mit Depression in der Vorgeschichte und Patientinnen mit Bluthochdruck sollten sorgfältig überwacht werden.

Die Anwendung von Zoladex-GYN kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da eine Androgen-Entzugstherapie das QT-Intervall verlängern kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Zoladex mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder möglicherweise Torsade de Pointes induzieren, sorgfältig abgeschätzt werden. Zu diesen Arzneimitteln gehören Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), sowie Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika usw. (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sind bisher nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zoladex-GYN darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, da ein theoretisches Risiko für einen Abort oder für fötale Anomalien besteht, wenn LHRH-Agonisten während der Schwangerschaft angewendet werden. Vor Behandlungsbeginn sollten Frauen im gebärfähigen Alter sorgfältig untersucht werden, um eine Schwangerschaft auszuschließen. Zur Verhütung sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Zoladex-GYN und nach Therapieende, bis die Menstruation wieder einsetzt, nichthormonelle Kontrazeptionsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Zoladex-GYN darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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 von Nebenwirkungen in Häufigkeitskategorien basieren auf der Auswertung klinischer 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 (≥ 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 von Zoladex-GYN nach Häufigkeit und MedDRA Systemorganklassen

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	
Gutartige, bösartige und	Sehr selten	Hypophysentumor

unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht bekannt	Degenerierung von Uterusfibromen bei Frauen mit Uterusfibromen
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Arzneimittel-Überempfindlichkeit
	Selten	Anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	Sehr selten	Hypophysen-Hämorrhagie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Hyperkalzämie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Libido vermindert[a]
	Häufig	Stimmungsschwankungen, Depressionen
	Sehr selten	psychotische Erkrankungen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Parästhesien
		Kopfschmerzen
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	QT–Verlängerungen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hitzewallungen[a]
	Häufig	Blutdruck abnormal[b]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hyperhidrose[a], Akne[e]
	Häufig	Ausschlag[c], Alopezie[d]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Arthralgie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	vulvovaginale Trockenheit
		Vergrößerung der Brüste
	Selten	Ovarialzysten, ovarielles Hyperstimulationssyndrom
	Nicht bekannt	Schmier- und Entzugsblutung (siehe Abschnitt 4.4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	lokale Reaktionen an der Einstichstelle (z. B. Rötung, Schmerzen, Schwellung, Blutung)
	Häufig	Tumorflare, Tumorschmerz
Untersuchungen	Häufig	Reduktion der Knochendichte (siehe Abschnitt 4.4), Gewichtszunahme

a Diese Nebenwirkungen sind pharmakologische Effekte, die selten ein Absetzen des Arzneimittels erfordern. Hyperhidrose und Hitzewallungen können auch nach Absetzen von Zoladex-GYN weiterbestehen.

b 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.

c Diese Nebenwirkungen sind im Allgemeinen leicht und gehen oft ohne Unterbrechung der Behandlung zurück.

d Bei Frauen (einschließlich jüngere Patientinnen, die wegen benigner Indikationen behandelt wurden) wurde von Haarausfall berichtet. Der Haarausfall ist meist schwach, kann gelegentlich aber auch in schwerer Form auftreten.

e In den meisten Fällen wurde von Akne innerhalb eines Monats nach Therapiebeginn mit Zoladex-GYN 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 seltenen Fällen haben Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom zu Beginn der Therapie eine Hyperkalzämie entwickelt. Wenn Hyperkalzämie-typische Symptome (z. B. Durst) 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.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung
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 Goserelin-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-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 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-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 Gabe von Zoladex-GYN wieder auf das Ausgangsniveau. Die Menstruation setzt im Allgemeinen 2 - 3 Monate nach Therapieende wieder ein.

Während der Behandlung mit LHRH-Agonisten kann auch 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-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 Mikrogramm) 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 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 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.

Bioverfügbarkeit

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität (LD_{50})

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 1 000 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 Goserelin, 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 2 400 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-Agonisten bei ausreichend hoher Konzentration hervorgerufen werden.

Umfangreiche klinische Erfahrungen mit Goserelin und anderen LHRH-Agonisten 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-GYN 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 1 000 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-GYN ist nicht über 25 °C und in der ungeöffneten Packung zu lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze aus HDPE und einer Depot-Kammer aus Polystyrol mit einem Kolben und einer Nadel aus rostfreiem Edelstahl und einem Sicherheitssystem. Die Fertigspritze befindet sich in einem versiegelten Sterilbeutel, bestehend aus einem Kunststoff-Aluminiumfolie-Laminat, mit einem Trockenmittel.

Packungsgrößen:
1 Fertigspritze mit Sicherheitssystem mit 1 Implantat [N 1]

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Für die korrekte Anwendung von Zoladex, siehe Anwendungshinweise auf dem Sterilbeutel.
Anwendung wie vom Arzt verordnet. Besondere Vorsicht bei der Verabreichung von Zoladex ist bei Patienten geboten, die einen niedrigen BMI (Body-Mass-Index) haben und/oder eine volle Antikoagulation erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Nur bei unbeschädigtem Sterilbeutel anwenden. Unmittelbar nach dem Öffnen des Sterilbeutels verwenden.

Zoladex wird als subkutane Injektion verabreicht – lesen und verstehen Sie alle Hinweise vollständig, bevor Sie mit der Anwendung beginnen.

1. Positionieren Sie den Patienten in einer bequemen Lage im Liegen mit leicht erhobenem Oberkörper. Bereiten Sie die Injektionsstelle gemäß den lokalen Anforderungen und Verfahren vor. HINWEIS: Die Injektion in die vordere Bauchwand sollte aufgrund der nahe darunter liegenden inferioren epigastrischen Arterie und ihrer Verzweigungen mit Vorsicht erfolgen. Bei sehr schlanken Patienten besteht ein höheres Risiko einer Gefäßverletzung.

2. Untersuchen Sie den Sterilbeutel und die Spritze auf Beschädigungen. Entnehmen Sie die Spritze dem geöffneten Sterilbeutel und halten Sie die Spritze leicht schräg ins Licht. Prüfen Sie, ob zumindest ein Teil des Zoladex-Implantats sichtbar ist **(Abb. 1).**

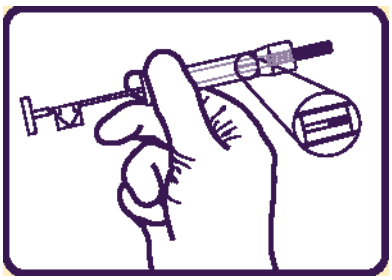


Abb. 1

3. Halten Sie den Plastiksicherheitsverschluss fest, ziehen Sie ihn von der Spritze und entsorgen Sie ihn **(Abb. 2)**. Entfernen Sie die Schutzkappe der Nadel.
Im Gegensatz zum Vorgehen bei flüssigen Injektionen müssen Luftblasen nicht entfernt werden, da dadurch das Implantat verschoben werden könnte.

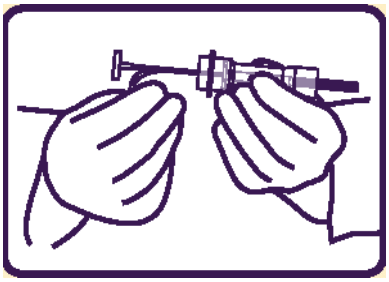


Abb. 2

4. Umfassen Sie die Spritze unter Einhaltung aseptischer Technik am Zylinder. Drücken Sie die Haut des Patienten zusammen und führen Sie die Nadel leicht schräg (30 bis 45 Grad Winkel) in die Haut ein.
Führen Sie die Nadel mit der Schrägkante zuoberst so weit **in das subkutane Gewebe** der vorderen Bauchwand unterhalb der Nabellinie ein, bis der Zylinder der Spritze die Haut des Patienten berührt **(Abb. 3)**.

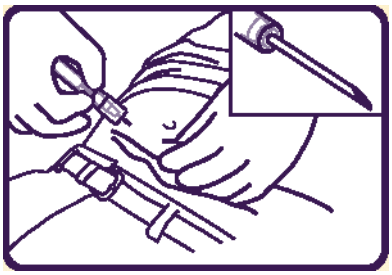


Abb. 3

Hinweis:
Die Zoladex-Spritze kann nicht zur Aspiration verwendet werden. Sollte die hypodermische Nadel ein großes Gefäß durchstechen, wird in der Spritzenkammer sofort Blut sichtbar. Wenn ein Gefäß durchstochen wurde, entfernen Sie die Spritze und beginnen Sie unverzüglich mit der Behandlung der entstandenen Blutung. Überwachen Sie den Patient auf Anzeichen und Symptome einer abdominalen Blutung. Nachdem Sie sichergestellt haben, dass der Patient hämodynamisch stabil ist, kann ein weiteres Zoladex-Implantat mit einer neuen Spritze an einer anderen Injektionsstelle injiziert werden. Gehen Sie besonders vorsichtig vor, wenn Zoladex an Patienten verabreicht wird, die einen niedrigen BMI (Body-Mass-Index) haben und/oder die eine volle Antikoagulation erhalten.

5. **Stechen Sie mit der Nadel nicht in Muskelgewebe oder in die Bauchhöhle.** Siehe **Abb. 4**. Sie zeigt eine falsche Haltung und einen falschen Einstechwinkel.



Abb. 4

6. Drücken Sie den Kolben **vollständig** hinunter, um das Zoladex-Implantat abzugeben und das Sicherheitssystem zu aktivieren. Sie hören dabei möglicherweise ein Klicken.
Das Sicherheitssystem beginnt automatisch, sich über die Nadel zu schieben. Wird der Kolben nicht vollständig heruntergedrückt, wird das Sicherheitssystem **NICHT** aktiviert.
HINWEIS: Die Nadel zieht sich nicht zurück.

7. Halten Sie die Spritze wie in **Abb. 5** dargestellt und ziehen Sie die Nadel heraus. Dabei schiebt sich das Sicherheitssystem vollständig als Schutzhülle über die Nadel. Entsorgen Sie die Spritze in einen dafür vorgesehenen Sammelbehälter.



Abb. 5

HINWEIS: Für den unwahrscheinlichen Fall, dass eine chirurgische Entfernung des Zoladex-Implantates notwendig ist, kann es durch Ultraschall lokalisiert werden.

7. Inhaber der Zulassung

AstraZeneca GmbH
Friesenweg 26
22763 Hamburg
Produktanfragen: 0800 22 88 660
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com

www.astrazeneca.de

8. Zulassungsnummer

39268.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

09.11.1998/19.07.2010

10. Stand der Information

März 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig