

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЗОЛАДЕКС
(ZOLADEX®)

Загальна характеристика:

міжнародна назва: гозерелін;

основні фізико-хімічні властивості: стерильна, циліндричної форми капсула від білого до кремового кольору, твердий полімер;

склад: 1 капсула містить гозереліну ацетату еквівалентно 3,6 мг гозерелін-основи;

допоміжні речовини: сополімер лактида и гліколіда (50:50).

Форма випуску. Капсула для підшкірного введення пролонгованої дії.

Фармакотерапевтична група. Аналог гонадотропін-релізинг гормону. Код АТС L02AE03.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* Механізм дії: Золадекс (D-Ser (But)⁶ Azgly¹⁰ ЛГ-РГ) є синтетичним аналогом природного ЛГ-РГ. При постійному застосуванні Золадекс інгібує виділення гіпофізом ЛГ, що веде до зниження концентрації тестостерону в сироватці крові у чоловіків і концентрації естрадіолу в сироватці крові у жінок. Даний ефект оборотний після відміни терапії. На первинній стадії Золадекс, подібно до інших агоністів ЛГ-РГ, може спричиняти тимчасове збільшення концентрації тестостерону в сироватці крові у чоловіків і концентрації естрадіолу в сироватці крові у жінок. На ранніх стадіях терапії Золадексом у деяких жінок можуть бути вагінальні кровотечі різної тривалості та інтенсивності. Ці кровотечі, певно, є реакцією на вилучення естрогенів і мають припинитися самостійно. У чоловіків приблизно до 21 дня після введення першої капсули концентрація тестостерону знижується до кастраційних рівнів і залишається зниженою при постійному лікуванні, тобто при введенні препарату кожні 28 днів. Таке зниження концентрації тестостерону у більшості хворих приводить до регресу пухлини передміхурової залози і симптоматичного поліпшення. У жінок концентрація естрадіолу в сироватці знижується також приблизно до 21-го дня після введення першої капсули і при постійному лікуванні, тобто при введенні препарату кожні 28 днів, залишається зниженою до рівня, порівняного з тим, що спостерігається у жінок у постменопаузальний період. Це зниження приводить до позитивного ефекту при гормонально залежних формах раку молочної залози, ендометріозі та фібромах матки. Це також спричиняє потоншення ендометрія і виникнення аменореї у більшості пацієнток.

Показано, що Золадекс в комбінації з препаратами заліза викликає аменорею, що призводить до підвищення рівня гемоглобіну та поліпшення відповідних гематологічних параметрів у жінок з фібромами матки і супутньою анемією. Така комбінація дасть додатково 10 г/л збільшення концентрації гемоглобіну у порівнянні з терапією тільки препаратами заліза. Під час лікування Золадексом у деяких жінок може настати менопауза. У невеликої кількості пацієнток після закінчення лікування менструації не відновлюються.

Фармакокінетика. Золадекс має майже повну біологічну доступність. Введення капсули кожні чотири тижні забезпечує підтримку ефективних концентрацій. Кумуляції в тканинах при цьому не відбувається. Золадекс погано зв'язується з білком, і період напіввиведення його із сироватки крові становить 2 - 4 години у хворих з нормальною нирковою функцією. Період напіввиведення збільшується у хворих з порушеннями ниркової функції. При щомісячному введенні препарату у вигляді капсули зазначена зміна не буде мати значних наслідків. Тому змінювати дозу для пацієнтів з порушенням функції нирок немає необхідності. У хворих з печінковою недостатністю значних змін у фармакокінетичних параметрах не спостерігається.

Показання для застосування.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

- 1) **Рак передміхурової залози:** Золадекс показаний для лікування раку передміхурової залози у наступних випадках:
 - метастатичний рак простати;
 - як альтернатива хірургічної кастрації при місцеворозповсюдженому раку простати;
 - як ад'ювантна терапія до променевої терапії у пацієнтів з високим ризиком локалізованого або місцеворозповсюдженого раку простати;
 - як неоад'ювантна терапія, що передують променевої терапії у пацієнтів з високим ризиком розвитку локалізованого або місцеворозповсюдженого раку простати;
 - як ад'ювантна терапія до радикальної простатектомії у пацієнтів з місцеворозповсюдженим раком простати та високим ризиком прогресування захворювання.
- 2) **Рак молочної залози:** Золадекс показаний при лікуванні чутливого до гормонального впливу раку молочної залози у жінок у репродуктивному віці і в перименопаузі.
- 3) **Ендометріоз:** Золадекс пом'якшує симптоми, включаючи біль, і зменшує розмір та кількість ендометріальних ушкоджень.
- 4) **Для потоншення ендометрія:** Золадекс показаний для попереднього потоншення ендометрія перед його хірургічною абляцією або резекцією.
- 5) **Фіброми матки:** Золадекс зменшує пухлинні вузли, поліпшує гематологічний статус хворих і зменшує симптоми, включаючи біль. Його застосовують як допоміжний засіб при хірургічному втручанні з метою полегшення операційної техніки і зниження втрат крові при операції.
- 6) **При екстракорпоральному заплідненні:** десенсибілізація гіпофіза при підготовці до стимуляції суперовуляції.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі.

Одну капсулу (3,6 мг) препарату Золадекс вводять підшкірно в передню черевну стінку кожні 28 днів. Тривалість введення препарату Золадекс при онкологічних захворюваннях корегує лікар індивідуально для кожного хворого.

Екстракорпоральне запліднення: Золадекс 3,6 мг призначають для десенсибілізаційної терапії гіпофіза, яка визначається за концентрацією естрадіолу у сироватці крові і повинна відповідати такій на ранній фолікулярній фазі (приблизно 150 пмоль/л). Це, як правило, відбувається між 7-ю і 21-ю добою менструального циклу. Суперовуляцію (контрольована стимуляція яєчників) за допомогою гонадотропіну починають, коли вже досягнута десенсибілізація. Десенсибілізація, спричинена введенням агоністу ЛГРГ (Золадексу), є стійкішою, через що в деяких випадках може виникнути потреба збільшити дозу гонадотропіну. На відповідній стадії розвитку фолікула введення гонадотропіну припиняється і надалі вводять хоріонічний гонадотропін людини для індукції овуляції. Контроль лікування, процедури добування ооциту та запліднення проводять відповідно до звичайної практики кожної лікувальної установи.

Для хворих з нирковою або печінковою недостатністю, а також для хворих літнього віку коригувати дозу немає необхідності.

Ендометріоз можна лікувати не більше 6 місяців, оскільки клінічні дані відносно більш тривалих періодів застосування відсутні. Повторні курси лікування проводити не слід через небезпеку втрати частини мінеральних компонентів та зменшення щільності кісткової тканини. Було продемонстровано, що у пацієток, які отримували Золадекс з приводу ендометріозу, додаткова замісна гормонотерапія (щоденний прийом естрогенного і прогестагенного препаратів) зменшувала втрату мінеральної щільності кісткової тканини і вираженість вазомоторних симптомів.

Для потоншення ендометрія вводять 2 капсули з інтервалом у 4 тижні, при цьому операцію планують між 0-м і 2-м тижнем після введення другої капсули.

Побічна дія. Відмічалися поодинокі випадки реакції надчутливості, що може включати також деякі прояви анафілаксії. Мали місце випадки артралгії та неспецифічної парестезії. Відмічалася поява шкірних висипань, як правило, її регресія часто відбувалася без відміни терапії. У пацієнтів, які отримували Золадекс, інколи спостерігалися зміни артеріального тиску, що виявлялися як гіпотензія або гіпертензія. Ці зміни звичайно транзиторні і минають або в процесі подальшої терапії Золадексом, або після її припинення. У поодиноких випадках ці зміни вимагали медичного втручання, включаючи відміну Золадексу. Поодинокі місцеві реакції мають вигляд легких підшкірних кровотеч у місцях ін'єкцій. Як і під час прийому інших представників цього класу ліків, на початку лікування дуже рідко спостерігались випадки апоплексії гіпофіза. Клінічними проявами є крововилив у гіпофіз, симптомами якого можуть бути головний біль, жар, порушення координації рухів.

Чоловіки.

До фармакологічних побічних дій в осіб чоловічої статі відносять припливи, пітливість і зниження потенції, що рідко вимагає відміни терапії. Набрякання і болючість грудних залоз спостерігалися рідко. На первинній стадії хворі на рак передміхурової залози можуть зазнавати тимчасового посилення болю в кістках, у такому разі можна надавати симптоматичну допомогу. Відмічалися окремі випадки непрохідності сечовивідних шляхів і стискання спинного мозку.

Жінки.

До фармакологічних побічних дій у жінок відносять припливи, пітливість і зміну статевого потягу, що рідко вимагає відміни терапії. Інколи відмічалася головний біль, зміна настрою, включаючи депресію, сухість слизової піхви і зміна розміру грудних залоз. На первинній стадії терапії хворі на рак молочної залози можуть зазнавати тимчасового посилення ознак і симптомів хвороби, у такому випадку можна провести симптоматичне лікування. У жінок з фібромами матки можлива дегенерація фіброматозних вузлів. У поодиноких випадках на початку терапії у хворих на рак молочної залози з кістковими метастазами мало місце виникнення гіперкальціємії.

Застосування при репродукції.

Як і при застосуванні інших ЛГ-РГ-агоністів, були відмічені випадки синдрому гіперстимуляції яєчників (СГСЯ), асоційовані із застосуванням Золадексу в комбінації з гонадотропіном. Вважається, що десенсибілізація гіпофіза за допомогою капсули агоніста в деяких випадках потребує збільшення дози гонадотропіну. Цикл стимуляції повинен проводитися з обережністю у пацієнтів з ризиком розвитку СГСЯ, оскільки тяжкість і частота останнього може залежати від дози гонадотропіну. За необхідності введення хоріонічного гонадотропіну людини (hCG) слід припинити.

Були повідомлення про утворення фолікулярних кіст і кіст жовтого тіла яєчників під час лікування ЛГ-РГ. Більшість кіст були безсимптомними, нефункціональними, різного розміру та зникали самостійно.

Протипоказання. Золадекс не слід призначати хворим з відомою гіперчутливістю до Золадексу або інших аналогів ЛГ-РГ. Золадекс протипоказаний в період вагітності та лактації. Золадекс протипоказаний дітям.

Передозування. Даних відносно передозування у людей немає. У випадках, коли Золадекс застосовувався раніше строку при описаних показаннях для застосування або у більшій дозі, не спостерігалася жодного клінічно значущого небажаного явища. Дослідження, що проводились на тваринах, дають можливість припустити, що застосування більш високих доз Золадексу не буде виявляти будь-яких інших дій, окрім тих, що мають терапевтичне спрямування на концентрації статевих гормонів і на репродуктивну систему. У разі передозування хворому слід призначити симптоматичне лікування.

Особливості застосування. Золадекс не показаний для лікування у дітей, оскільки безпека і ефективність у цієї групи пацієнтів не встановлювались.

Чоловіки.

Слід з обережністю призначати Золадекс особам чоловічої статі, особливо схильним до виникнення непрохідності сечовивідних шляхів, непрохідності або стискання спинного мозку. У даних пацієнтів

слід здійснювати ретельний моніторинг протягом першого місяця терапії. Якщо стискання спинного мозку чи ниркова недостатність зумовлені непрохідністю сечовивідних шляхів, мають місце або знаходяться на стадії виникнення, слід призначити стандартне для даних ускладнень лікування.

Жінки.

Застосування агоністів ЛГ-РГ при лікуванні у жінок може стати причиною зменшення мінеральної щільності кісткової тканини. Наявні на цей час дані щодо застосування препарату Золадекс свідчать про зменшення в середньому на 4,6% щільності вертебральної кісткової тканини через втрату частини мінеральних компонентів після 6-місячного курсу лікування і про прогресивне відновлення її до середнього значення зменшення на 2,6% (у порівнянні з базовою лінією) через шість місяців після припинення лікування. Золадекс слід з обережністю призначати жінкам з відомими кістковими метаболічними порушеннями. Золадекс може спричинити зростання опору шийки матки і в зв'язку з цим – труднощі при дилатації шийки матки. На сьогодні відсутні клінічні дані відносно ефекту лікування препаратом Золадекс доброякісних гінекологічних станів більше шести місяців.

Застосування при репродукції.

Золадекс 3,6 мг повинен застосовуватися тільки як частина схеми допомоги при репродукції під спостереженням фахівців.

Як і при застосуванні інших ЛГРГ- агоністів, були відмічені випадки синдрому гіперстимуляції яєчників (СГСЯ), асоційовані із застосуванням Золадексу в комбінації з гонадотропіном. Вважається, що регулювання за допомогою капсули агоніста в деяких випадках збільшує потребу в гонадотропіні. Цикл стимуляції повинен проводитися з обережністю у пацієнтів з ризиком розвитку СГСЯ, оскільки тяжкість і частота останнього може залежати від дози гонадотропіну. У випадку застосування хоріонічного гонадотропіну людини (hCG) потрібен ретельний контроль. Рекомендується з обережністю застосовувати Золадекс 3,6 мг як допомогу при репродукції у пацієнтів із синдромом полікістозу яєчників.

Вагітність і лактація.

Незважаючи на те, що дослідження з репродуктивної токсикології на тваринах вказують на відсутність тератогенних ефектів, Золадекс не повинен застосовуватися в період вагітності, оскільки, теоретично, при застосуванні агоністів ЛГ-РГ в період вагітності є ризик переривання вагітності та розвитку аномалій плода. Потенційно фертильні жінки повинні ретельно обстежитися перед початком лікування щодо вагітності. Слід користуватися негормональними контрацептивними засобами під час лікування, а при ендометріозі - до відновлення менструацій.

Якщо планується застосування Золадексу під час екстракорпорального запліднення, на початку лікування слід виключити вагітність. Клінічні дані про застосування Золадексу при такому показанні обмежені. Але ті дані, що доступні, не вказують на жоден випадок аномалії розвитку ооциту або вагітність.

Застосовувати Золадекс у період лактації не рекомендується.

Вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами.

Немає відомостей про те, що Золадекс призводить до погіршення цієї здатності.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Взаємодія Золадексу з іншими лікарськими препаратами не відома.

Умови та термін зберігання.

Зберігати при температурі нижче 25 °С. Зберігати в місцях недоступних для дітей.

Термін придатності - 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності та у разі пошкодження герметичного конверта.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 1 капсулі у шприц-аплікаторі з захисним механізмом; по 1 шприцу у конверті разом з вологопоглинаючою капсулою; по 1 конверту в картоній коробці з інструкцією по застосуванню.

Виробник. АстраЗенека ЮК Лімітед.

Адреса. Macclesfield, Cheshire, United Kingdom, SK10 2NA/
Макклсфілд, Чешир, Великобританія, SK10 2NA