

# Золадекс — Zoladex (Гозерелин)

Лечение рака предстательной железы, рак груди на поздних стадиях у женщин в пре- и перименопаузе, подходящий для гормонального воздействия. Золадекс 3,6 мг показан как альтернатива химиотерапии в стандарте лечения женщин в пре- и перименопаузе с чувствительным к эстрогену раку груди на ранних стадиях.

**Формы выпуска:** капсулы

## Состав

Одна капсула содержит:

Активное вещество: гозерелина ацетат 3.6 мг (в пересчете на гозерелин-основание) Вспомогательные вещества: молочной и гликолевой кислот сополимер (50:50) до общей массы 18,0 мг.

## Описание

Белого или почти белого со светло-коричневым оттенком цвета капсула из твердого полимерного материала, свободного или практически свободного от видимых включений.

Гозерелина ацетат диспергирован в подвергающейся биологической деградации матрице, состоящей из лактидо-гликолидного сополимера. Поставляется со шприцем- аппликатором разовой дозы с защитным механизмом (Система безопасного введения Safety Glide).

## Фармакологическое действие

Золадекс является синтетическим аналогом природного ЛГРГ (рилизинг гормон лютеинизирующего гормона). При постоянном применении Золадекс

ингибирует выделение гипофизом ЛГ, что ведет к снижению концентрации тестостерона в сыворотке крови у мужчин и концентрации эстрадиола в сыворотке крови у женщин. Данный эффект обратим после отмены терапии. На первоначальной стадии Золадекс, подобно другим агонистам ЛГРГ, может вызывать временное увеличение концентрации тестостерона в сыворотке крови у мужчин и концентрации эстрадиола в сыворотке крови у женщин. На ранних стадиях терапии Золадексом у некоторых женщин могут отмечаться вагинальные кровотечения различной продолжительности и интенсивности.

У мужчин примерно к 23 дню после введения первой капсулы концентрация тестостерона снижается до кастрационных уровней и продолжает оставаться на этом уровне в течение каждого 28-дневного цикла.

Остается сниженной до уровня сравнимого с тем, что наблюдается у женщин в менопаузе. Данное снижение приводит к положительному эффекту при гормонально-зависимых формах рака молочной железы, эндометриозе, фибромах матки и подавлении развития фолликулов в яичниках. Это также вызывает истончение эндометрия и является причиной возникновения аменореи у большинства пациенток.

Показано, что Золадекс в комбинации с препаратами железа вызывает аменорею и повышение уровня гемоглобина и соответствующих гематологических параметров у женщин с фибромами матки и сопутствующей анемией.

На фоне приёма агонистов ЛГРГ у женщин может иметь место наступление менопаузы. Редко, у некоторых женщин не происходит восстановления менструаций после окончания терапии.

## **Фармакокинетика**

Введение капсулы каждые четыре недели обеспечивает поддержание эффективных концентраций. Кумуляции в тканях при этом не происходит. Золадекс плохо связывается с белком, и период полувыведения его из сыворотки крови составляет 2-4 часа у больных с нормальной функцией почек. Период полувыведения увеличивается у больных с нарушениями почечной функции. При ежемесячном введении препарата данное изменение не будет иметь значительных последствий, поэтому изменять дозу для

данных пациентов не требуется. У больных с печеночной недостаточностью значительных изменений в фармакокинетике не наблюдается.

## Показания к применению

**(I)** Лечение рака предстательной железы в следующих условиях:

- При лечении метастатического рака предстательной железы, при котором Золадекс продемонстрировал преимущество для выживаемости, сравнимое с хирургической кастрацией.
- При лечении локального рака предстательной железы, в качестве альтернативы хирургической кастрации, при котором Золадекс продемонстрировал преимущество для выживаемости, сравнимое с антиандрогенами.
- Как адъювантная терапия при лучевой терапии у пациентов с локализованным высокого риска или локальным раком предстательной железы, при которой Золадекс продемонстрировал увеличение выживаемости без болезни и общей выживаемости.
- Как неоадъювантная терапия, предшествующая лучевой терапии у пациентов с локализованным высокого риска или локальным раком предстательной железы, при которой Золадекс продемонстрировал увеличение выживаемости без болезни.

**(II)** Рак груди на поздних стадиях у женщин в пре- и перименопаузе, подходящий для гормонального воздействия.

**(III)** Золадекс 3,6 мг показан как альтернатива химиотерапии в стандарте лечения женщин в пре- и перименопаузе с чувствительным к эстрогену раку груди на ранних стадиях.

Эндометриоз: при ведении эндометриоза Золадекс облегчает симптомы, включая боль, и сокращает размер и количество эндометриальных пор

Истончение эндометрия: Золадекс показан для предварительной матки перед его хирургической абляцией.

**(I)** Фибромы матки: в сочетании с лечением препаратами железа для улучшения гематологического состояния пациентов с анемией до хирургического вмешательства.

**(II)** Вспомогательная репродукция: низкоуровневая регуляция гипофиза в подготовке к гиперovuляции.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к гозерелину или другим аналогам ЛГРГ
- Беременность и лактация
- Детский возраст

## **Беременность и период лактации**

Противопоказан

## **Способ применения и дозы**

Взрослые

Одну капсулу (3,6 мг) препарата Золадекс вводят подкожно в переднюю брюшную стенку каждые 28 дней. Для пациентов с почечной или печеночной недостаточностью, а также для пациентов пожилого возраста нет необходимости корректировать дозу.

Эндометриоз можно лечить не более 6 месяцев, поскольку отсутствуют клинические данные относительно более длительных периодов применения. Повторные курсы терапии проводить не следует в связи с опасностью потери части минеральных компонентов и уменьшения плотности костной ткани. Было продемонстрировано, что у пациенток, получавших Золадекс для лечения эндометриоза, дополнительная заместительная гормонотерапия (ежедневный прием эстрогенных и прогестагенных препаратов) уменьшила потерю минеральной плотности костной ткани и выраженность вазомоторных симптомов.

Для истончения эндометрия курс лечения длится четыре или восемь недель. Может потребоваться введение второй капсулы пациенткам с большой маткой или для обеспечения гибкого графика подготовки хирургической операции.

Для женщин с анемией в результате фибромы матки может вводиться капсула Золадекс 3,6 мг с добавлением железа в течение до 3 месяцев до проведения хирургической операции. Экстракорпоральное оплодотворение: Золадекс 3,6 мг назначают для десенсибилизации гипофиза, которая определяется по концентрации эстрадиола в сыворотке крови и должна отвечать такой, какая существует на ранней фолликулярной фазе (приблизительно 150 пмоль/л). Это, как правило, происходит между 7-м и 21-м днем менструального цикла.

Суперовуляцию (контролируемую стимуляцию яичников) с помощью гонадотропина начинают, когда уже достигнута десенсибилизация. Десенсибилизация, вызванная введением агониста ЛГ-РГ (Золадекс), является более стойкой, поэтому в некоторых случаях может возникнуть потребность повысить дозу гонадотропина. На соответствующей стадии развития фолликулы введение гонадотропина прекращают, а в дальнейшем вводят хорионический гонадотропин человека для индукции овуляции. Контроль лечения, процедуры получения ооцита и оплодотворения проводят в соответствии с обычной практикой каждого отдельного клинического учреждения.

## **Побочное действие**

Следующие категории по частоте возникновения неблагоприятных побочных реакций основаны на данных клинических исследований, анализа постмаркетингового периода и информации из спонтанных отчетов. Наиболее часто встречающимися побочными реакциями являются приливы крови, повышенное выделение пота и состояние мест введения лекарственного средства.

Для классификации побочных реакций по частоте используется следующая шкала: Очень част (>1 /10), Часто (>1/100 до <1/10), Нечасто (>1/1000 до <1/100), Редко (>1/10000 до <1/1000), Очень редко (<1/10000) и Неизвестно (невозможно определить на основании имеющихся данных).

а Снижение толерантности к глюкозе наблюдалось у мужчин, принимавших агонисты ЛГ-РГ. Это может рассматриваться как проявление диабета или потери гликемического контроля у пациентов, у которых уже есть сахарный диабет, б Эти редко наблюдаемые фармакологические эффекты требуют отмены терапии,

-Это может указывать на гипотензию или гипертензию, которые иногда наблюдаются у

пациентов, принимающих Золадекс. Эти изменения обычно носят временный характер и проходят обычно во время продолжительной терапии или после прекращения лечения Золадексом. В редких случаях эти изменения требуют медикаментозного вмешательства, в том числе с отменой терапии Золадексом. д Эти изменения обычно слабые и регрессируют без отмены лечения Золадексом.

-Первоначально пациенты с раком простаты могут испытывать временное усиление боли в костях, для успокоения которой следует применять симптоматическое лечение.

#### Опыт постмаркетингового применения

В небольшом количестве случаев сообщалось об изменении количественных показателей состава крови, дисфункции печени, эмболии легких и интерстициальной пневмонии в связи с применением препарата Золадекс.

Кроме этого у женщин, проходивших лечение по доброкачественным гинекологическим показаниям, наблюдались следующие побочные реакции:

Угревая сыпь, изменение структуры волос тела, сухость кожи, прибавление массы тела, повышение уровня сывороточного холестерина, синдром гиперстимуляции яичника (в случае одновременного применения гонадотропинов), вагинит, вагинальные выделения, повышенное нервное возбуждение, расстройство сна, чувство хронической усталости, периферическая эдема, миалгия, спазмы в икроножных мышцах, тошнота, рвота, диарея, запор, дискомфорт в брюшной области, изменение тембра голоса.

Первоначально пациенты с раком молочной железы могут испытывать

временное усиление признаков и симптомов, которые нуждаются в симптоматическом лечении.

В редких случаях, у пациентов с метастатическим раком молочной железы развивается гиперкальциемия в начале курса терапии. При наличии симптомов и признаков гиперкальциемии (например, постоянное чувство жажды) следует исключить вероятность гиперкальциемии.

В редких случаях, у женщин может наступать менопауза во время лечения аналогами ЛГ — РГ, и менструации не возобновляются до прекращения лечения. Не известно, является ли это реакцией на применение Золадекса или же отражением их гинекологического состояния.

## **Передозировка**

Опыт передозировки препарата у людей ограничен. В случае непреднамеренного введения Золадекса прежде срока или в более высокой дозе не отмечалось клинически значимых нежелательных явлений. Данных относительно передозировки у людей не имеется. В случае передозировки больному следует назначить симптоматическое лечение.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Не известно.

## **Особенности применения**

### **Меры предосторожности**

Золадекс не показан для лечения детей, поскольку безопасность и эффективность препарата у этой группы пациентов не установлены.

Мужчины

Золадекс следует назначать с осторожностью мужчинам, у которых существует риск развития непроходимости мочеточников или сдавливания

спинного мозга. Необходимо проводить систематическое наблюдение этой категории больных в течение первого месяца терапии. В случае возникновения компрессии спинного мозга или непроходимости мочеточников назначают обычное для данных осложнений лечение.

Следует рассмотреть необходимость начального применения антиандрогенов (например, ципротерона ацетата 300 мг в день в течение трёх дней до и трёх недель после начала терапии Золадексом) в начале терапии аналогами ЛГ-РГ, поскольку имеются сообщения, что это препятствует возможным осложнениям в связи с первоначальным повышением сывороточной концентрации тестостерона.

Применение агонистов ЛГ-РГ может вызвать снижение минеральной плотности костной ткани. По имеющимся предварительным данным у мужчин, которые применяют бифосфонат в сочетании с агонистами ЛГ-РГ, снижение минеральной плотности костной ткани может замедляться. Особую осторожность следует проявлять пациентам с дополнительным фактором риска в виде остеопороза (например, у лиц, хронически злоупотребляющих алкоголем, курильщиков, проходящих длительный курс терапии противосудорожными средствами или кортикостероидами, с остеопорозом в семейном анамнезе).

Имеются сообщения о случаях резкой перемены настроения и депрессии. Необходимо вести постоянное наблюдение за пациентами с известным депрессивным состоянием и гипертензией.

У мужчин, применявших агонисты ЛГ-РГ, наблюдались случаи снижения толерантности к глюкозе. Это может свидетельствовать о диабете или потере гликемического контроля у пациентов, у которых до этого уже был сахарный диабет. В этих случаях необходимо контролировать уровень глюкозы в крови.

При раке молочной железы Применение агонистов ЛГ-РГ у женщин может стать причиной снижения минеральной плотности костной ткани. Через два года лечения ранней стадии рака молочной железы среднее снижение минеральной плотности костной ткани составляло 6,2% и 11,5% в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника, соответственно. Это снижение оказалось частично обратимым через один год после прекращения терапии и

продолжения наблюдения, и снижение минеральной плотности костной ткани составило на этот момент 3,4%) и 6,4% относительно исходного уровня в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника, соответственно, правда, об этом восстановлении имеются только ограниченные данные. У большинства женщин, по имеющимся на сегодняшний день данным, после прекращения курса терапии наблюдается восстановление минеральной плотности костной ткани.

Предварительные данные указывают на то, что сочетание Золадекса с тамоксифеном у пациентов с раком молочной железы может замедлить снижение минеральной плотности костной ткани.

### Доброкачественные опухоли

Снижение минеральной плотности костной ткани:

Применение агонистов ЛГ-РГ может стать причиной снижения минеральной плотности костной ткани в среднем на 1% в месяц в течение шестимесячного курса лечения. Каждые 10% снижения минеральной плотности костной ткани примерно в 2-3 раза повышают риск перелома костей. У большинства женщин, по имеющимся на сегодняшний день данным, после прекращения курса терапии наблюдается восстановление минеральной плотности костной ткани.

У пациентов, получающих Золадекс для лечения эндометриоза, добавление гормонозамещающей терапии замедляет снижение минеральной плотности костной ткани и уменьшает вазомоторные симптомы.

Отсутствуют какие-либо конкретные данные о пациентах с установленным остеопорозом или факторами риска возникновения остеопороза (например, злоупотребление спиртными напитками, курение, длительная терапия лекарственными средствами, вызывающими снижение минеральной плотности костной ткани, например, противосудорожными кортикостероидами, наличие остеопороза в семейном анамнезе, расстройство пищеварения, например, анорексия нервоза).

Поскольку снижение минеральной плотности костной ткани у этих пациентов носит более неблагоприятный характер, решение о назначении лечения Золадексом должно приниматься в индивидуальном порядке, и само лечение

должно начинаться только после тщательной оценки возможного соотношения пользы и риска. Следует предусматривать дополнительные меры противодействия снижению минеральной плотности костной ткани.

**Кровотечение отмены** На ранних стадиях лечения Золадексом у некоторых женщин наблюдались вагинальные кровотечения различной продолжительности.

Для выведения эстрогена. Ожидается, что кровотечение должно прекратиться самопроизвольно. Если кровотечение продолжается, необходимо установить его причины.

Клинические данные об эффектах лечения гинекологических состояний Золадексом в течение периода времени свыше 6-ти месяцев отсутствуют.

Применение Золадекса может приводить к повышению цервикальной резистентности, необходимо соблюдать осторожность при дилатации шейки матки.

Золадекс должен применяться при экстракорпоральном оплодотворении только под наблюдением специалиста, имеющего опыт в этой области.

Как и в случае других аналогов ЛГРГ, при применении Золадекса 3,6 мг в комбинации с гонадотропином сообщалось о случаях развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГСЯ). Необходимо тщательно следить за циклом стимуляции, чтобы выявить пациенток с риском развития СГСЯ. Если такой риск существует введение хорионического гонадотропина человека необходимо прекратить, если это требуется.

Рекомендуется с осторожностью применять Золадекс при экстракорпоральном оплодотворении у пациенток с синдромом поликистозных яичников, так как возможна активация большого количества фолликулов.

Фертильные женщины во время лечения Золадексом и до возобновления менструаций после прекращения курса терапии Золадексом должны использовать негормональные методы контрацепции.

Необходимо внимательно следить за состоянием пациентов с известной депрессией или гипертензией. Лечение Золадексом может давать

положительный результат тестов на допинг.

## **Форма выпуска**

Капсула по 3.6 мг для подкожного введения пролонгированного аппликаторе с защитным механизмом (Система безопасного введение Один шприц-аппликатор помещается в ламинированный алюмиш помещается в картонную пачку с инструкцией по применению.

## **Условия хранения**

Хранить при температуре ниже 25 °С. Хранить в местах, недоступных для детей

## **Срок годности**

3 года.

Препарат не должен применяться по истечении срока годности, указанного на упаковке.

## **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.