

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ЗОЛАДЕКС®**

**(ZOLADEX)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* 1 капсула для підшкірного введення пролонгованої дії містить гозереліну ацетат еквівалентно 10,8 мг гозерелін-основи;

*допоміжні речовини:* сополімер лактиду та гліколіду.

**Лікарська форма.** Капсула для підшкірного введення пролонгованої дії.

*Основні фізико-хімічні властивості:* шматочки твердого полімеру циліндричної форми від білого до кремового кольору, вільні або практично вільні від видимих часток.

**Фармакотерапевтична група.** Аналоги гонадотропін-релізінг-гормону.

Код АТХ L02A E03.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Золадекс® (D-Ser (Bu<sup>t</sup>)<sup>6</sup>Azgly<sup>10</sup>ЛГ-РГ) є синтетичним аналогом природного лютеїнізуючого гормону - релізінг-гормону (ЛГ-РГ). При постійному застосуванні Золадекс® 10,8 мг пригнічує виділення гіпофізом лютеїнізуючого гормону, що призводить до зниження сироваткової концентрації тестостерону у чоловіків та естрадіолу у жінок. На початковому етапі Золадекс® 10,8 мг, подібно до інших агоністів ЛГ-РГ, може спричинити тимчасове збільшення сироваткової концентрації тестостерону у чоловіків та естрадіолу у жінок.

У чоловіків протягом приблизно до 21-го дня після введення першої капсули концентрації тестостерону знижуються до кастраційного рівня та залишаються зниженими при подальшому введенні лікарського засобу кожні 12 тижнів. Дані свідчать, якщо у виняткових обставинах повторне введення лікарського засобу через 3 місяці не відбувається, концентрація тестостерону лишається на кастраційному рівні у більшості пацієнтів ще протягом до 16 тижнів.

У порівняльних клінічних дослідженнях під час лікування метастатичного раку передміхурової залози лікарський засіб Золадекс® показав результати виживаності, подібні до ефекту хірургічної кастрації.

У комбінованому аналізі 2 рандомізованих контрольованих досліджень, що порівнювали монотерапію бікалутамідом по 150 мг та кастрацію (в основному у формі лікарського засобу Золадекс®), не було виявлено значної різниці в загальному рівні виживаності в пацієнтів із раком передміхурової залози, які приймали бікалутамід, та в пацієнтів, що проходили лікування у формі кастрації (відносний ризик = 1,05 [довірчий інтервал (ДІ) від 0,81 до 1,36]). Однак, еквівалентність двох методів лікування неможливо оцінити статистично.

У порівняльних дослідженнях лікарський засіб Золадекс® покращував рівень виживаності без ознак рецидиву та загальної виживаності під час ад'ювантної терапії перед променевою терапією в пацієнтів із локалізованим раком передміхурової залози високого ризику (T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub> та ПСА (простато-специфічний антиген) на рівні хоча б 10 нг/мл чи оцінка 7 балів за шкалою Глісона) чи місцевопоширеним (T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub>) раком передміхурової залози. Оптимальна тривалість ад'ювантної терапії не була встановлена; порівняльне випробування показало, що використання ад'ювантної терапії лікарським засобом Золадекс® протягом 3 років значно покращує рівень виживаності в порівнянні лише з променевою терапією. Застосування лікарського засобу Золадекс® неoad'ювантно перед променевою терапією покращувало рівень безрецидивної виживаності у пацієнтів, що мають високий ризик локалізованого чи місцевопоширеного раку передміхурової залози.

Після простатектомії в пацієнтів, у яких спостерігалось поширення пухлини передміхурової залози, ад'ювантна терапія лікарським засобом Золадекс® може покращити рівень виживаності без ознак захворювання, хоча відсутнє значне покращення виживаності, якщо під час хірургічного втручання пацієнти не мали ураження лімфовузлів. Пацієнти з місцевопоширеною хворобою з визначеною гістопатологічно стадією, які мають додаткові фактори ризику, такі як рівень ПСА хоча б 10 нг/мл чи оцінка 7 балів за шкалою Глісона перед ад'ювантною терапією лікарським засобом Золадекс®, повинні пройти ретельне обстеження. Немає доказів покращення клінічних результатів внаслідок неoad'ювантної терапії лікарським засобом Золадекс® після радикальної простатектомії.

У жінок концентрація естрадіолу в сироватці крові знижується протягом 4 тижнів після введення першої капсули та залишається зниженою до завершення періоду лікування. У пацієток, рівні естрадіолу яких вже знижені внаслідок застосування аналогів ЛГ-РГ, при переведенні на Золадекс® 10,8 мг концентрації лишаються зниженими. Пригнічення естрадіолу супроводжується реакцією у пацієток з ендометріозом або фібромами матки, та призводить до аменореї у більшості пацієток.

На початку застосування Золадекс® у деяких жінок можливі вагінальні кровотечі різної тривалості та інтенсивності. Такі кровотечі, вірогідно, є реакцією на вилучення естрогенів та зазвичай минають самі по собі.

Протягом лікування аналогами ЛГ-РГ у пацієток може настати природна менопауза; у поодиноких випадках після завершення лікування менструації не відновлюються.

*Фармакокінетика.*

Введення лікарського засобу Золадекс® 10,8 мг кожні 12 тижнів забезпечує стабільну експозицію гозереліну без клінічно значущої акумуляції лікарського засобу.

Зв'язування Золадекс® з білками незначне; період напіввиведення його з сироватки крові становить від двох до чотирьох годин у пацієнтів з нормальною функцією нирок. У пацієнтів із порушенням функції нирок період напіввиведення збільшується. У разі застосування лікарського засобу у формі капсул 10,8 мг кожні 12 тижнів зазначена зміна не призводить до акумуляції лікарського засобу, і потреби у корекції дози для таких пацієнтів немає. Значних змін фармакокінетики у пацієнтів із печінковою недостатністю не спостерігається.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

*Рак передміхурової залози.* Терапія раку простати, при якому можливий гормональний вплив.

*Ендометріоз.* Терапія ендометріозу, включаючи полегшення симптомів, таких як біль, та зменшення розміру та кількості ендометріальних ушкоджень.

*Фіброма матки.* Терапія фіброїдів, включаючи зменшення ушкоджень, покращення гематологічного стану та полегшення таких симптомів, як біль. Як допоміжний засіб при хірургічному втручанні з метою полегшення операційної техніки і зменшення втрат крові при операції.

*Рак молочної залози у жінок у період пременопаузи.*

### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до гозереліну ацетату або до будь-якої з допоміжних речовин.

Період вагітності або годування груддю.

Дитячий вік.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Оскільки андроген-деприваційна терапія може призводити до подовження інтервалу QT, слід ретельно оцінити супутнє застосування Золадекс® з лікарськими засобами, здатними подовжувати інтервал QT, або препаратами, що можуть спричиняти шлуночкову тахікардію типу «пірует», такими як антиаритмічні засоби класу IA (наприклад, хінідин, дизопірамід) або класу III (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід), метадон, моксифлоксацин, антипсихотичні препарати тощо (див. розділ «Особливості застосування»).

# Особливості застосування.

При застосуванні лікарського засобу Золадекс® зареєстровані випадки уражень у місці ін'єкції, в тому числі біль, гематоми, кровотечі і пошкодження судин. За пацієнтами з такими ураженнями потрібно спостерігати на випадок появи ознак або симптомів абдомінальної кровотечі. У дуже рідкісних випадках помилки застосування призводили до пошкодження судин і геморагічного шоку, що потребував переливання крові та хірургічного втручання. Особливої обережності потрібно дотримуватися при застосуванні лікарського засобу Золадекс® пацієнтам з низьким індексом маси тіла (ІМТ) та пацієнтам, які отримують препарати для повної антикоагуляції (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Немає даних щодо видалення або розчинення капсули.

Існує високий ризик розвитку депресії (що може бути тяжкою) у пацієнтів, які отримують лікування агоністами гонадотропін-релізинг гормону, такими як гозерелін. Пацієнтів слід проінформувати про цей ризик, та, якщо з'являться симптоми, призначити відповідне лікування.

Повідомлялося про випадки кровотечі навколо місця введення лікарського засобу, що призводило до геморагічного шоку. При застосуванні лікарського засобу Золадекс® потрібно брати до уваги такі заходи безпеки:

- Ін'єкції робити у ділянку з меншою вірогідністю пошкодження судин.
- Потрібно ретельно зважити можливість застосування лікарського засобу Золадекс® у пацієнтів зі схильністю до кровотечі (наприклад, тих, які застосовують антикоагулянти).

Андроген-деприваційна терапія може призводити до подовження інтервалу QT.

Перед призначенням Золадекс® пацієнтам з наявністю в анамнезі подовження інтервалу QT або з факторами ризику цього подовження, а також пацієнтам, які супутньо застосовують лікарські засоби, що можуть спричинити подовження інтервалу QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), необхідно оцінити співвідношення користі та ризику, в тому числі можливість виникнення шлуночкової тахікардії типу «пірует».

## Чоловіки

Слід з обережністю застосовувати Золадекс® 10,8 мг чоловікам, яким загрожує розвиток непрохідності сечовивідних шляхів або компресія спинного мозку, а також ретельно наглядати за такими пацієнтами протягом першого місяця терапії. У випадку наявності або виникнення компресії спинного мозку чи ниркової недостатності через непрохідність сечовивідних шляхів слід вдатися до стандартного лікування таких ускладнень.

Малоймовірно, що пацієнтам, хворим на рак передміхурової залози, що не є гормонозалежним, таке лікування буде корисним. Ця стійкість до лікування може бути результатом відсутності реакції на кастрацію або гормональне лікування.

Рекомендоване дозування тестостеронмії до введення лікування для можливості оцінки терапевтичної користі.

На початкових етапах терапії аналогами ЛГ-РГ слід розглянути можливість застосування антиандрогенів (наприклад, ципротерону ацетату 300 мг щодня протягом трьох днів до та трьох тижнів після терапії лікарським засобом Золадекс®), оскільки є повідомлення, що це запобігає можливим наслідкам початкового підвищення рівнів тестостерону у сироватці крові.

Застосування агоністів ЛГ-РГ може призводити до зменшення мінеральної щільності кісток. Попередні дані свідчать, що застосування у чоловіків бісфосфонатів на додачу до агоністів ЛГ-РГ може зменшувати втрату мінералів кісток. Особливої обережності слід дотримуватися у разі наявності у пацієнтів додаткових факторів ризику розвитку остеопорозу (таких як хронічне зловживання алкоголем, паління, довготривала терапія протисудомними засобами або кортикостероїдами, наявність остеопорозу у родинному анамнезі).

Пацієнтам зі встановленою депресією та пацієнтам з гіпертензією потрібен ретельний нагляд.

Існує високий ризик зниження тиску (який може бути серйозним) у пацієнтів, які проходили лікування за допомогою агоністів ЛГ-РГ, таких як гозерелін. Слід повідомити про це пацієнтів і лікувати їх належним чином, якщо з'являться симптоми.

У фармакоепідеміологічному дослідженні агоністів ЛГ-РГ, що використовувалися для лікування раку передміхурової залози, спостерігалися випадки інфаркту міокарда та серцевої недостатності. Ризик зростає при застосуванні лікарського засобу в комбінації з антиандрогенними засобами.

Зменшення толерантності до глюкози відзначалося у чоловіків, які застосовували агоністи ЛГ-РГ. Це може проявлятися як діабет або втрата глікемічного контролю в осіб з уже наявним цукровим діабетом. Тому потрібен контроль рівнів глюкози в крові.

### *Жінки*

У випадку раку молочної залози у жінок у період передменопаузи, перед тим як розпочинати застосування лікарського засобу Золадекс® 10,8 мг, необхідно визначити статус рецепторів гормонів пухлини. Якщо хвороба виявиться рецепторнегативною, лікарський засіб Золадекс® у капсулах для підшкірного введення пролонгованої дії по 10,8 мг застосовувати не слід.

Після початку терапії агоністами ЛГ-РГ спостерігається тимчасове підвищення рівнів естрадіолу в крові у жінок.

### *Зменшення мінеральної щільності кісток*

Застосування агоністів ЛГ-РГ може призводити до зменшення мінеральної щільності кісткової тканини приблизно на 1 % на місяць протягом 6-місячного періоду лікування. Кожне зниження мінеральної щільності кісток на 10 % у 2-3 рази підвищує ризик переломів.

Існуючі дані свідчать, що у більшості жінок щільність кісток відновлюється після припинення застосування лікарського засобу.

У пацієток, які приймають Золадекс® для лікування ендометріозу, додаткова гормонозамісна терапія (ГЗТ) послаблювала зменшення мінеральної щільності кісток та вираженість вазомоторних симптомів. Досвіду застосування ГЗТ терапії у жінок, які застосовують Золадекс® 10,8 мг, немає.

Немає специфічних даних щодо застосування лікарського засобу пацієнтам з установленим остеопорозом чи факторами ризику його розвитку (такими як хронічне зловживання алкоголем, паління, довготривала терапія препаратами, що знижують мінеральну щільність кісток, наприклад, протисудомними засобами або кортикостероїдами, наявність остеопорозу в родинному анамнезі, порушення харчування, наприклад, нервова анорексія). Оскільки зменшення мінеральної щільності кісток у таких пацієнтів може бути більш небезпечним, застосування лікарського засобу Золадекс® слід обмірковувати у кожному окремому випадку та починати терапію, лише якщо в результаті ретельної оцінки визначено, що користь переважатиме над ризиком. Слід вдатися до додаткових заходів протидії втраті кісткових мінералів.

### *Зменшення мінеральної щільності кісткової тканини при лікуванні раку молочної залози у жінок*

Використання агоністів ГнРГ (гонадотропін-релізинг-гормона) може спричинити зменшення мінеральної щільності кісткової тканини. Через 2 роки лікування ранньої стадії раку грудей середня втрата мінеральної щільності кісткової тканини була 6,2 % та 11,5 % на рівні шийки стегнової кістки та поперекового відділу хребта відповідно. Було встановлено, що ця втрата є частково оборотною, під час спостереження протягом року без лікування, з відновленням у 3,4 % та 6,4 % порівняно з включенням на рівні шийки стегнової кістки та поперекового відділу хребта відповідно, навіть якщо це відновлення засноване на дуже обмежених даних. Для більшості жінок доступні на цей момент дані наводять на думку, що відновлення втрати кісткової тканини настає після припинення лікування.

За попередніми даними виникає думка, що використання гозереліну у поєднанні з тамоксифеном у пацієток, хворих на рак грудей, може зменшити демінералізацію кісткової тканини.

### *Кровотеча відміни*

На початку застосування Золадекс® у деяких пацієток можливі вагінальні кровотечі різної тривалості та інтенсивності. Зазвичай така кровотеча трапляється у перший місяць після початку лікування, вірогідно є реакцією на вилучення естрогену та зазвичай минає сама по собі. Якщо кровотеча не минає, слід встановити її причину.

Час до відновлення менструацій після припинення терапії лікарським засобом Золадекс® 10,8 мг у деяких випадках може бути подовженим (середня тривалість вторинної аменореї після припинення застосування Золадекс® 10,8 мг становить 7-8 місяців). У разі необхідності швидкого відновлення менструацій рекомендується застосовувати Золадекс® 3,6 мг.

Застосування Золадекс® може призводити до посилення опору шийки матки, тому при розширенні шийки слід дотримуватися обережності.

Немає клінічних даних щодо ефекту застосування Золадекс® для лікування доброякісних гінекологічних станів протягом більше 6 місяців.

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати негормональні методи контрацепції протягом терапії лікарським засобом Золадекс® та до відновлення менструацій після завершення лікування.

За пацієнтами зі встановленою депресією та хворими на артеріальну гіпертензію потрібен ретельний нагляд.

Застосування Золадекс® може призвести до позитивної реакції на антидопінговий тест.

Існує високий ризик зниження тиску (який може бути серйозним) у пацієнтів, які проходили лікування за допомогою агоністів ЛГ-РГ, таких як гозерелін. Слід повідомити про це пацієнтів і лікувати їх належним чином, якщо з'являться симптоми.

## ***Вказівка щодо використання конверта***

Застосовувати тільки у випадку, якщо конверт зі шприц-аплікатором неушкоджений.  
Застосовувати відразу після розкриття конверта.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Золадекс® не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю, оскільки існує теоретичний ризик викидня або виникнення внутрішньоутробних аномалій у разі прийому агоністів ЛГ-РГ протягом вагітності. Необхідно провести ретельний огляд жінок, які можуть завагітніти, щоб виключити вагітність.

Під час лікування слід застосовувати негормональні методи контрацепції до відновлення менструації.

### *Фертильність*

Для жінок такі аналоги ЛГ-РГ, як Золадекс® 3,6 мг та Золадекс® 10,8 мг, призначені для пригнічення ЛГ та ФСГ. Як наслідок, це може вплинути на лібідо (див. розділ «Побічні реакції») та спричинити припинення овуляції та менструації, з цього випливає негативний, але оборотний вплив на фертильність жінки. Під час лікування аналогами ГнРГ може природно настати менопауза. Рідко у деяких жінок після припинення лікування не відновлюються менструації. Дослідження на щурах показують, що вплив на фертильність жінок є оборотним.

Для чоловіків: такі аналоги ЛГ-РГ, як Золадекс® 3,6 мг та Золадекс® 10,8 мг, призначені для пригнічення ЛГ та ФСГ. Як наслідок, це може спричинити порушення ерекції та вплинути на лібідо (див. розділ «Побічні реакції»), а також, можливо, на сперматогенез. Хоча даних про фертильність чоловіків немає, на основі оборотності впливу на фертильність щурів та оборотності гістопатологічних змін статевої системи у собаки через рік лікування лікарським

засобом Золадекс® можна сподіватися, що такий вплив у чоловіків оборотний.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Золадекс® не впливає або чинить незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Слід з обережністю вводити Золадекс® у передню черевну стінку через близькість нижньої надчеревної артерії та її відгалужень.

Особливої обережності потрібно дотримуватися при застосуванні лікарського засобу Золадекс® пацієнтам з низьким ІМТ або тим, хто отримує антикоагулянти (див. розділ «Особливості застосування»).

Дозволяється застосування місцевої анестезії, але у більшості випадків вона не потрібна.

*Дорослі чоловіки (у тому числі пацієнти літнього віку).*

1 капсулу (10,8 мг) лікарського засобу Золадекс® вводити підшкірно в передню черевну стінку кожні 12 тижнів.

*Дорослі жінки (в тому числі пацієнти літнього віку).*

1 капсулу (10,8 мг) лікарського засобу Золадекс® вводити підшкірно в передню черевну стінку кожні 12 тижнів.

*Ендометріоз та фіброма матки:* лікування має тривати лише 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.

У пацієток, які приймали гозерелін для лікування ендометріозу, додаткова гормонозамісна терапія (щоденне приймання естрогенного та прогестагенного препаратів) зменшувала втрату мінеральної щільності кісткової тканини і вираженість вазомоторних симптомів.

Досвід застосування гормонозамісної терапії жінкам, які одержували Золадекс® 10,8 мг, відсутній.

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

### **Інструкція щодо введення**

Застосовувати згідно з рекомендаціями лікаря, який призначив лікарський засіб.

Необхідно слідкувати за тим, щоб ін'єкція була виконана підшкірно, за методикою, описаною в інструкції щодо введення. Не вводити лікарський засіб у кровоносні судини, м'яз або черевну порожнину.

При необхідності видалення капсули Золадекс® хірургічним шляхом її місцезнаходження можна визначити за допомогою ультразвукового дослідження.

#### *Вказівки щодо застосування*

Застосовувати тільки у випадку, якщо конверт зі шприц-аплікатором неушкоджений.  
Застосовувати відразу після розкриття конверта.

Утилізувати шприц за допомогою спеціальних контейнерів для гострих предметів.

Подальша інформація призначена виключно для медичних працівників або робітників сфери охорони здоров'я:

Золадекс® вводять шляхом підшкірної ін'єкції. Перед застосуванням потрібно ознайомитись з нижченаведеною інструкцією.



Мал. 1

1. Влаштувати пацієнта у зручному положенні так, щоб верхня частина тіла була трохи піднята. Підготувати місце введення згідно з чинними рекомендаціями.

ПРИМІТКА. Слід дотримуватися обережності при введенні лікарського засобу Золадекс® у передню черевну стінку через близькість нижньої надчеревної артерії та її відгалужень; дуже худим пацієнтам може загрозувати підвищений ризик пошкодження судин.



Мал. 2

2. Оглянути конверт з фольги і шприц на наявність пошкоджень. Дістати шприц з відкритого конверта з фольги. Тримати шприц під невеликим кутом до світла. Переконатися, що капсулу Золадекс® видно хоча б частково (мал. 1).

3. Потягнувши за пластиковий запобіжний язичок, відділити його від шприца і викинути (мал. 2). Зняти з голки захисний ковпачок. На відміну від ін'єкцій рідких засобів, видаляти бульбашки повітря не потрібно – при спробі це зробити можна зсунути капсулу Золадекс®.



Мал. 3

4. Тримаючи шприц за захисний футляр і дотримуючись правил асептики, заціпнути шкіру пацієнта і ввести голку під невеликим кутом (30–45°) до шкіри. Тримаючи голку отвором догори, ввести голку у підшкірну тканину передньої черевної стінки нижче лінії пупа, так щоб захисний футляр торкнувся шкіри пацієнта (мал. 3).

ПРИМІТКА. Шприц Золадекс® не можна використовувати для аспірації. Якщо ін'єкційна голка проникне у велику судину, кров буде відразу помітна в камері шприца. У разі проколу судини необхідно витягти голку, негайно зупинити кровотечу, що виникла внаслідок проколу, і спостерігати за пацієнтом на випадок появи ознак або симптомів абдомінальної кровотечі.



Мал. 4

Переконавшись, що пацієнт гемодинамічно стабільний, можна ввести іншу капсулу Золадекс® за допомогою нового шприца в іншу ділянку тіла. Слід дотримуватися особливої обережності при застосуванні лікарського засобу пацієнтам з низьким ІМТ та/або тим, хто отримує лікування повними дозами антикоагулянтів.

5. Не вводити голку у м'яз або черевну порожнину. Неправильні захват шприца та кут введення зображені на мал. 4.



Мал. 5

6. Натиснути на поршень шприца до кінця, щоб ввести капсулу і активувати захисний механізм. Можна буде почути клацання і відчути, як захисний футляр автоматично почне зсуватися, щоб закрити голку. Якщо поршень натиснуто не до кінця, захисний футляр не активується.

ПРИМІТКА. Голка не втягується.

7. Тримаючи шприц, як показано на мал. 5, витягти голку і дати захисному футляру повністю її закрити. Викинути шприц у спеціальний контейнер для гострих предметів.

ПРИМІТКА. Якщо виникне необхідність видалити капсулу хірургічним шляхом, проте такий випадок мало ймовірний, її місцезнаходження можна буде визначити за допомогою ультразвукового сканування.

Діти.

Золадекс<sup>®</sup> не показаний для застосування дітям, оскільки безпечність та ефективність застосування у цій групі пацієнтів не встановлені.

### **Передозування.**

Даних щодо передозування у людини недостатньо. У разі введення Золадекс<sup>®</sup> до запланованого часу або у більшій, ніж призначено, дозі, клінічно значущих небажаних ефектів не спостерігалось. Результати досліджень на тваринах не свідчать про якийсь вплив, крім терапевтичного, на концентрацію статевих гормонів та статеві шляхи при застосуванні вищих доз Золадекс<sup>®</sup> 10,8 мг. У випадку передозування слід надати симптоматичне лікування.

### **Побічні реакції.**

Частота виникнення побічних реакцій була розрахована за даними звітів про клінічні дослідження лікарського засобу Золадекс<sup>®</sup> та постмаркетингових повідомлень. До найбільш поширених небажаних реакцій належали припливи, підвищене потовиділення та реакції у місці введення.

Для класифікації частоти була використана така градація: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (неможливо встановити за наявними даними).

Таблиця. Побічні реакції на Золадекс<sup>®</sup> 10,8 мг за класами систем органів відповідно до MedDRA.

Клас систем органів	Частота	Чоловіки	Жінки
Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (в тому числі кісти та поліпи)	Дуже рідко	Пухлини гіпофіза	Пухлини гіпофіза
Порушення з боку імунної системи	Частота невідома $\frac{3}{4}$		Дегенерація фіброми матки
Порушення з боку ендокринної системи	Нечасто	Реакції гіперчутливості на лікарський засіб	Реакції гіперчутливості на лікарський засіб
Порушення з боку метаболізму та харчування	Рідко	Анафілактичні реакції	Анафілактичні реакції
	Дуже рідко	Крововиливи у гіпофіз	Крововиливи у гіпофіз
	Часто	Порушення толерантності до глюкози <sup>a</sup>	$\frac{3}{4}$

Психічні розлади	Дуже часто Часто Дуже рідко Часто	Зниження лібідо <sup>b</sup> Зміни настрою, депресії Психічні розлади Парестезія Компресія спинного мозку <sup>3/4</sup>	Зниження лібідо <sup>b</sup> Зміни настрою, депресії Психічні розлади Парестезія <sup>3/4</sup> Головний біль
З боку нервової системи			
Кардіологічні порушення	Частота невідома Часто Частота невідома	Порушення пам'яті Серцева недостатність <sup>f</sup> , інфаркт міокарда <sup>f</sup> Пролонгація інтервалу QT (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)	Порушення пам'яті <sup>3/4</sup> <sup>3/4</sup>
Судинні розлади	Дуже часто Часто	Припливи <sup>b</sup> Порушення артеріального тиску <sup>c</sup>	Припливи <sup>b</sup> Порушення артеріального тиску <sup>c</sup>
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Дуже часто Часто Частота невідома	Гіпергідроз <sup>b</sup> Висипання <sup>d</sup> Облисіння <sup>g</sup>	Гіпергідроз <sup>b</sup> , акне <sup>i</sup> Висипання <sup>d</sup> , випадання волосся <sup>h</sup> Висипання <sup>d</sup> , випадання волосся <sup>h</sup>
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	Часто Нечасто	Біль у кістках <sup>e</sup> Артралгія	<sup>3/4</sup> Артралгія
Порушення з боку нирок та сечовидільної системи	Нечасто	Непрохідність сечоводів	<sup>3/4</sup>
Порушення з боку репродуктивної системи та молочної залози	Дуже часто Часто Нечасто Рідко Частота невідома	Ерективна дисфункція <sup>3/4</sup> <sup>3/4</sup> Гінекомастія Чутливість грудей <sup>3/4</sup>	<sup>3/4</sup> Вульвовагінальна сухість Збільшення грудей <sup>3/4</sup> <sup>3/4</sup> Кісти яєчників Кровотеча відміни
Загальні розлади та ускладнення у місці введення	Дуже часто Часто	Реакції у місці введення <sup>3/4</sup>	Реакції у місці введення Реакції у місці введення Збільшення пухлини в об'ємі, болісна пухлина
Відхилення від норми, виявлені у лабораторних дослідженнях	Часто	Знижена щільність кісткової тканини (див. розділ «Особливості застосування»), збільшення маси тіла	Знижена щільність кісткової тканини, збільшення маси тіла

<sup>a</sup> Зменшення толерантності до глюкози відзначалося у чоловіків, які застосовували агоністи ЛГ-РГ. Це може проявлятися як цукровий діабет або втрата глікемічного контролю в осіб з уже наявним цукровим діабетом.

<sup>b</sup> Ці фармакологічні ефекти нечасто потребують відміни терапії. Гіпергідроз та припливи

можуть продовжуватися після припинення застосування лікарського засобу Золадекс®.

<sup>c</sup> Гіпо- чи гіпертензію, інколи відзначено у пацієнтів, які застосовували Золадекс®. Зміни зазвичай тимчасові та минають або із продовженням терапії, або після припинення застосування лікарського засобу Золадекс®. Зрідка такі зміни потребували медичного втручання, у тому числі відміни Золадекс®.

<sup>d</sup> Зазвичай незначне, часто зменшується без необхідності припинити лікування.

<sup>e</sup> Спочатку пацієнти з раком простати можуть відчувати тимчасове посилення болю у кістках, у таких випадках може бути призначене симптоматичне лікування.

<sup>f</sup> Спостерігалось у фармакоепідеміологічних дослідженнях агоністів ЛГ-РГ, що застосовували для лікування раку передміхурової залози. Ризик вочевидь зростає при застосуванні з антиандрогенними засобами.

<sup>g</sup> Особливо втрата волосся на тілі є очікуваним ефектом від зниження рівнів андрогенів.

<sup>h</sup> Втрата волосся на голові спостерігалась у жінок, у тому числі молодого віку, що лікувалися з приводу доброякісних гінекологічних захворювань. Зазвичай це явище невиражене, але інколи може бути важким.

<sup>i</sup> У більшості випадків акне спостерігалось протягом місяця після початку застосування.

При застосуванні гозереліну можливі: порушення функції печінки та розвиток жовтяниці із підвищенням рівнів АЛТ (аланінамінотрансфераза), АСТ (аспаратамінотрансфераза), ГГТП (гамма-глутамінтранспептидаза); підвищення рівня ЛДГ (лактатдегідрогеназа), лужної фосфатази, тригліцеридів; носова кровотеча, вагінальна кровотеча, кропив'янка, свербіж.

Також при застосуванні лікарського засобу можуть спостерігатися: з боку сечової системи – дизурія, підвищення рівня азоту сечовини крові, підвищення рівня креатиніну, протеїнурія; з боку крові – анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія.

Під час застосування гозереліну можуть виникати реакції у місці введення (кровотеча, гематома, абсцес, ущільнення, біль), кровотечі навколо місця введення лікарського засобу, що призводили до геморагічного шоку.

#### *Постмаркетинговий досвід*

Зрідка при застосуванні Золадекс® спостерігалися відхилення від норми результатів аналізів крові, випадки печінкової дисфункції, емболії легеневої артерії та інтерстиціальної пневмонії.

У жінок при терапії ендометріозу та/або фібром зрідка відзначалася гіперкальціємія. У випадку симптомів гіперкальціємії (наприклад, спраги) слід провести обстеження з метою її виключення.

Крім того, у жінок, які отримували лікарський засіб з приводу доброякісних гінекологічних станів, спостерігалися такі побічні реакції:

акне, зміна оволосіння тіла, сухість шкіри, збільшення маси тіла, підвищення рівня сироваткового холестерину, синдром гіперстимуляції яєчників (при застосуванні у комбінації з гонадотропінами), вагініт, виділення з піхви, знервованість, розлади сну, втомлюваність, периферичні набряки, міалгія, спазми литкових м'язів, нудота, блювання, діарея, запор, скарги з боку органів черевної порожнини, зміни голосу.

На початку лікування ознаки та симптоми захворювання можуть тимчасово посилюватися - в такому разі може бути призначене симптоматичне лікування.

Зрідка протягом лікування аналогами ЛГ-РГ у жінок може настати менопауза, і менструації не відновлюються після завершення терапії. Чи це є впливом лікарського засобу Золадекс®, чи наслідком гінекологічних станів пацієнток, невідомо.

#### Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

#### **Термін придатності.**

3 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 1 капсулі у шприц-аплікаторі із захисним механізмом; по 1 шприцу в конверті з прикріпленим прапорцем-анотацією з вологопоглинаючою капсулою; по 1 конверту в картонній коробці.

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

#### **Виробник.**

АстраЗенека ЮК Лімітед.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Сілк Роад Бізнес Парк, Макклсфілд, SK10 2NA, Велика Британія.