

諾雷德持續性注射劑 Zoladex 3.6 mg Depot

衛署藥輸字第022137號
●本藥限由醫師使用

產品名稱
Zoladex 3.6mg Depot

組成
主成份goserelin acetate (相當於3.6 mg的goserelin)

劑型
持續性、預先充填之注射劑

適應症
1. 嚴重攝護腺癌之輔助治療。
2. 停經前或更年期婦女之乳癌治療。
3. 子宮內膜癌位之治療。
4. 手術前薄化子宮內膜及縮小子宮肌瘤。
5. 人工協助生殖

用法用量

- 成人
 - 在前腹壁施以Zoladex 3.6 mg Depot皮下注射，每28日一次。
 - 人工協助生殖：注射Zoladex 3.6 mg是用來對腦下腺之分泌做下調節，使血清之oestradiol濃度與那些在濾泡期早期所看到的濃度相似(約150 pmol/l)，這個過程約需7至21天。

當下調節之目的達成時，以性腺刺激素(gonadotrophin)來誘導過度排卵(superovulation) (控制的卵巢刺激)即可開始。以depot劑劑劑所達成之下調節劑較為一致。因此建議在某些案例，對性腺刺激素之需要可能增加。在濾泡生長之適當階段，則停止給予性腺刺激素，並給予人類絨毛膜性腺刺激素(hCG)以誘導排卵。治療之監測、取卵及受精技術則依個別診所之一般正常習慣來執行。

腎臟功能不良之病患無需調整劑量。
肝臟功能不良之病患無需調整劑量。
年老病患無需調整劑量。

由於目前沒有更長期治療經驗之臨床報告，子宮內膜癌位的治療應僅能治療6個月。因考慮骨質礦物質密度可能流失，不應給與重複療程。對於接受Zoladex 3.6mg治療子宮內膜癌位者，併用荷爾蒙補充療法(一種每天服用之雌激素及一種黃體素)已顯示可降低骨質礦物質密度之流失及血管運動之相關症狀(vasomotor symptom)。

應用於手術前薄化子宮內膜時需兩劑，每隔四週給與一劑，於第2劑給與後兩週內，進行手術。因子宮肌瘤而導致貧血之患者，可在手術前給與三個月的Zoladex 3.6 mg Depot與鐵劑合併治療。

孩童
Zoladex 3.6mg不推薦用於孩童。

禁忌
對Zoladex 3.6mg之主要活性成分、其他LHRH類似物或本產品一賦形劑過敏的病人不建議使用。Zoladex 3.6mg不應使用於哺乳或懷孕中的婦女。

警語及注意事項
Zoladex 3.6mg不能用於兒童，因其安全性及有效性尚未建立。

施以Zoladex 3.6mg時須注意鄰近於前腹壁下方之腹膜覆蓋下腹壁動脈(inferior epigastric artery)及其分支。
針對具有低身體質量指數(body mass index, BMI)或是接受抗凝血藥物治療的病人施以Zoladex 3.6mg時應格外小心。
為正確地使用Zoladex 3.6mg，請參閱指示卡上之使用說明。

使用Zoladex曾被報導導致注射部位及血管損傷，事件包括疼痛、血腫、出血、出血性休克需要進行輸血和手術治療的案例。針對具有低BMI或是接受抗凝血藥物治療的病人施以Zoladex 3.6mg時應格外小心。

對於特別容易產生輸尿管阻塞或脊柱壓迫者，在使用Zoladex 3.6mg時需仔細考慮，並應於第一個月的療程中注意觀察病人。若脊柱壓迫或因輸尿管阻塞而引起腎臟損傷之情況出現或產生，則應針對這些併發症給予適當的治療。

使用LHRH協同劑可能會減少骨質礦物質密度。目前的Zoladex 3.6mg資料顯示，在6個月的治療之後，脊椎骨之礦物質密度約損失4.6%，停藥6個月後則漸漸回復到僅2.6%的流失率。對於接受Zoladex 3.6mg治療子宮內膜癌位者，併用荷爾蒙補充療法(一種每天服用之雌激素及一種黃體素)已顯示可降低骨質礦物質密度之流失及血管運動之相關症狀(vasomotor symptom)。由初步的研究數據建議男性合併使用biphosphonate和LHRH協同劑可減少骨質礦物質的流失。

曾觀察到男性使用LHRH協同劑會減低血糖耐受度。此結果可能會呈現糖尿病或已有糖尿病之病人血糖無法控制。因此應考慮進行血糖監測。

Zoladex 3.6mg應謹慎使用於已知有代謝性骨疾病的患者。

Zoladex 3.6mg可能會增加子宮頸之阻力而導致子宮頸擴張之困難。

目前用Zoladex 3.6mg治療良性的婦科疾病，尚無超過6個月以上的臨床治療報告。
雄性素去除療法(Androgen deprivation therapy)可能會延長QT間隔。雖然此與Zoladex 3.6mg之因果關係尚未被建立，使用Zoladex 3.6mg前，醫師應針對有QT延長病史或是有相關危險因子的病人，以及同時使用可能延長QT間隔藥物的患者進行風險評估。其中應考量尖端扭轉型室性心搏過速(Torsade de Pointes)的可能性。
[請參照交互作用]

人工協助生殖：Zoladex 3.6 mg僅能在此方面有經驗之專科醫師之監督下，作為人工協助生殖療法之一部份。

如同其他LHRH協同劑，Zoladex 3.6 mg合併使用性腺刺激素，曾有卵巢過度刺激候群(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)被報告。以depot協同劑所達到之下調節劑，已顯示在某些案例可能會導致對性腺刺激素之需要的增加。為了辨識出可能有產生OHSS風險之病人，該刺激素應小心被監控，其嚴重性及發生率可能依性腺刺激素之劑量而定。如果合適，應暫不給予人類絨毛膜性腺刺激素。

因濾泡生長之數目可能會增加，建議Zoladex 3.6 mg使用於多囊性卵巢症候群(polycystic ovarian syndrome)患者之人工協助生殖時應小心。

高血糖和糖尿病：曾有報告指出，GnRH促進劑類藥品可能會增加男性病人發生高血糖或發展出糖尿病之風險。因此，應根據現階段臨床常規，監測並控制病人之血糖。

心血管病：曾有報告指出，GnRH促進劑類藥品可能會增加男性病人發生心臟猝死、中風或心肌梗塞之風險。因此，應根據現階段臨床常規，監測並控制病人心血管疾病之發生。

交互作用
未知。

因為雄性素去除治療可能會延長QT間隔，合併使用Zoladex 3.6mg和已知會延長QT間隔或是造成尖端扭轉型室性心搏過速(Torsade de Pointes)的藥物應被審慎評估。[請參照警語及注意事項]

懷孕與授乳
雖然在動物之生殖毒性實驗中並未有造成胎動之證據，但理論上LHRH協同劑有造成流產或胎兒不正常的風險，故Zoladex 3.6mg不應使用於懷孕中的婦女。可能懷孕的婦女在使用本藥前應仔細檢驗，以排除已懷孕的可能。以Zoladex 3.6mg治療時，應採取避孕以外之避孕方法；對於子宮內膜異位症之病例則須避孕至月經恢復為止。

Zoladex 3.6 mg在用於人工協助生殖前，應先排除妊娠之狀況。雖然來自這個背景之臨床資料有限，但目前所有的資料顯示Zoladex 3.6mg與卵子發育或妊娠及結果之任何顯起的不正常，沒有因果關係。

Zoladex 3.6mg不推薦使用於哺乳中的婦女。

對駕駛及操作機器能力的影響
並無臨床資料顯示Zoladex 3.6mg會影響開車或操作機器的能力。

不良反應
下列不良藥物反應(ADRs)的頻率類別是根據Zoladex的臨床試驗報告和上市後的來源計算的。

表1 Zoladex 3.6 mg的不良反應，按頻率和系統器官分類(SOC)列表

| 頻率 | SOC | 男性 | 女性 |
|------------------|-----------------------------|---------------------|------------------|
| 經常見 (≥10%) | 精神方面異常 | 性慾減退* | 性慾減退* |
| | 血管的異常 | 熱潮紅* | 熱潮紅* |
| | 皮膚和皮下組織產生異常 | 多汗症* | 多汗症*、皮膚癢 |
| | 生殖系統和乳房發生異常 | 勃起功能障礙 | NA |
| | | NA | 陰道乾澀 |
| | | NA | 乳房腫脹 |
| | 全身性的痛癢和癢部位狀況 | (見常見) | 注射部位反應 |
| 常見 (≥1%且<10%) | 代謝和營養方面的異常 | 葡萄糖耐量不良* | NA |
| 常見(廣) | 精神方面異常 | 情緒激盪 | 情緒改變、抑鬱 |
| | 神經系統的異常 | 感覺異常 | 感覺異常 |
| | | 神經症 | NA |
| | NA | NA | 頭痛 |
| | 心臟方面的異常 | 心臟痛、心臟梗塞* | NA |
| | 血管的異常 | 血壓異常* | 血壓異常* |
| | 皮膚和皮下組織產生異常 | 皮疹* | 皮疹*、脫毛* |
| | 肌肉骨骼和結締組織方面的異常 | 骨節疼痛* | NA |
| | | (見不常見) | 關節痛 |
| | 生殖系統和乳房發生異常 | 男性乳房症(gynecomastia) | NA |
| | 全身性的痛癢和癢部位狀況 | NA | 腫痛(腫痛 flare)、腫脹痛 |
| | | 注射部位反應 | (見常見) |
| | 調查研究 | 骨密度減少 | 骨密度減少 |
| | | 體重增加 | 體重增加 |
| 不常見 (≥0.1%且<1%) | 免疫系統的異常 | 藥物過敏 | 藥物過敏 |
| | 肌肉骨骼和結締組織方面的異常 | 關節痛 | (見常見) |
| | 腎臟和泌尿系統的異常 | 輸尿管阻塞 | NA |
| | 生殖系統和乳房發生異常 | 乳房腫脹 | NA |
| | 代謝和營養方面的異常 | NA | 高鈣血症 |
| 少見(≥0.01%且<0.1%) | 免疫系統的異常 | 過敏反應 | 過敏反應 |
| | 生殖系統和乳房發生異常 | NA | 卵巢腫脹 |
| | | NA | 卵巢過度刺激候群 |
| 極少見 (<0.01%) | 良性的、惡性的或未指示性質的腫瘤(包含鼻咽癌和癌肉瘤) | 腦下垂體腫瘤 | 腦下垂體腫瘤 |
| | 內分泌異常 | 腦下垂體溢血 | 腦下垂體溢血 |
| | 精神方面異常 | 精神疾病 | 精神疾病 |
| 未知 | 良性的、惡性的或未指示性質的腫瘤(包含癌肉瘤和癌肉瘤) | NA | 子宮肌瘤變性 |
| | 皮膚和皮下組織產生異常 | 脫毛* | (見常見) |

a 這些藥物作用減少需要停止治療。
b 曾觀察到男性使用LHRH協同劑會減低葡萄糖耐受度。此結果可能會呈現糖尿病或已有糖尿病之病人血糖無法控制。
c 這些可能表現為低血壓或高血壓。偶爾見於使用Zoladex的患者。這些改變通常是暫時性的，不過繼續以Zoladex治療獲得事後，皆可解除之。這些改變減少需要醫生的介入，包括停用Zoladex等。
d 通常是很輕微的疲勞。往往不需藥物即可緩解。
e 繼續服用病人在治療初期，骨質稀薄的情況可能會暫時加重，可依症狀給予適當治療。
f 見於使用LHRH協同劑治療攝護腺癌的藥物流行病學研究。與抗雄性素(antiandrogens)併用時，此風險似乎會增加。
g 曾報告女性性慾減少，包括年輕患者使用治療良性疾病。這種情況通常很輕微但有時可能會很嚴重。
h 特別是體重減少，男性荷爾蒙濃度降低是可預期的反應。
i 大多數觀察到腫脹的發生是在開始使用ZOLADex後1個月內。

在上市後監視中，使用GnRH agonist後曾有發生腦下垂體中風(Pituitary apoplexy)的罕見案例報告，這些案例中大多數患者被診斷出腦下垂體腺瘤(pituitary adenoma)。而腦下垂體中風多發生在使用第一劑的二週內，有一些則很快發生(1小時內)。腦下垂體中風的症狀呈現突發性頭痛、嘔吐、視覺變化、眼部肌肉麻痺、精神狀況改變，有時出現心血管衰竭，發生腦下垂體中風時，需要立即的醫療照顧。

過量之處理
在人體過量之經驗有限。不小心過早再給予Zoladex 3.6mg或給予較高劑量之案例，並未發現臨床相關的不良反應。動物試驗顯示使用較高劑量之Zoladex 3.6mg，除了治療時所要之對荷爾蒙濃度及對生殖道之作用外，並無明顯之作用。如有過量情況，請依症狀治療之。

藥效學特性

作用機轉：Zoladex 3.6mg (D-SertButyl Azgyl[®] LHRH) 是Luteinising Hormone Releasing Hormone (LHRH)之合成類似劑。長期使用Zoladex 3.6mg可抑制腦下垂體分泌黃體形成激素(LH)，而導致男性睪丸酮(testosterone)或女性雌激素(oestradiol)的血中濃度降低。這種作用在停藥後是可逆性的。Zoladex 3.6mg與其他LHRH類似劑一樣，會在給藥之初造成男性之testosterone血中濃度或女性之oestradiol血中濃度暫時的升高。以Zoladex 3.6mg治療的初期，某些婦女會有不同持續時間及不同程度之陰道出血現象，這種出血現象可能是因雌激素降低而導致的出血，預期會自然停止。

男性患者在注射第一個depot劑量後21天左右，血中testosterone即降到剛到手術後之血中濃度範圍內，並在以後每28天一次的治療中，維持此低濃度。這種抑制可使大部分病人之攝護腺腫瘤萎縮及症狀改善。

女性病患在注射第一個depot劑量後21天左右，血中oestradiol濃度即受到抑制，並在隨後每28天注射一次的連續治療中，將oestradiol濃度持續的抑制在相當於停經後的濃度。此抑制作用與其對荷爾蒙依賴性乳癌、子宮內膜異位症、子宮肌瘤及對卵巢內濾泡發育之抑制等反應有關。此抑制作用會使子宮內膜變薄，而且對大部分病人將導致停經現象。

對於有子宮肌瘤且貧血之女性，Zoladex 3.6mg併用鐵劑會顯示可導致停經，並改善血紅素濃度和相關的血液學參數。此種合併療法所得到之血紅素濃度比單用鐵劑治療高1 g/dL。病患可能會在以LHRH類似劑治療期間進入更年期，而且在罕見之情況下，某些女性可能在停止治療後無法恢復月經。

藥動學特性

Zoladex 3.6mg有幾近吸收完全的生物利用度。4週一次的治療可確保能維持有效之藥品濃度而無組織蓄積作用。Zoladex與血漿蛋白質之結合率低。腎功能正常的病患，血清代謝半衰期為2-4小時。腎功能不全的病患，則半衰期會延長。對於一個處於depot處方中而每個月給藥一次之藥品而言，此種改變之影響很小，因此這些病人不需調整劑量。肝衰竭病患血中的藥物動力學性質無明顯改變。

動物試驗之安全性資料

在雄鼠試驗中發現長期多次給予Zoladex 3.6mg後，會增加腦下垂體腺性腫瘤的發生率。這個發現與以前對雄鼠長期後所得之結果相似，但與人體之關連性則尚未被確立。

在長期重複給予人類劑量的老鼠試驗中，也曾被報告會使消化系統之某些區域產生組織改變的現象，如胰島細胞增生與胃腸門區域的良性增生狀況。在這類動物中也曾報告有自發性病變。這些發現之臨床相關性未明。

賦形劑

lactide/glycolide co-polymer

配伍禁忌

未知

保存期限

請參見外盒

儲存需知

儲存於25°C以下。

包裝與容器

以密封封裝袋包裝之單一劑量附有安全護套之注射針筒。

使用、處理及丟棄指示

為正確地使用Zoladex 3.6mg，請參閱指示卡上之使用說明。

須由處方者監督下使用。針對具有低BMI或是接受抗凝藥物治療的病人應以Zoladex 3.6mg時應格外小心。[請參見警語及注意事項]

使用前，請檢查封裝袋未受損才可使用。開封後需立即使用。

針筒必須丟棄於合格之針具回收處理單位。

下列資訊供醫療專業人員參考：

Zoladex 3.6mg是透過皮下注射給藥-給藥前請完整閱讀並了解下列指示

1. 使病人處於舒適的位置上，並讓其上身微微抬起。根據當地的政策及程序準備注射部位。
注意：應以Zoladex 3.6mg時須注意鄰近於前腹壁下方之腹膜覆蓋下腹壁動脈(inferior epigastric artery)及其分支；較瘦之病人其血管損傷的機率較高。

2. 檢查封裝袋及針筒是否完整。從打開的封裝袋取出針筒，並保持針筒以稍小角度面對光源。
檢查Zoladex 3.6mg並確保至少部分的植入物是可以被看見的。(圖1)

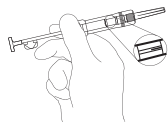


圖1

3. 按住安全膠片並將其從針筒上取下並丟棄。(圖2) 移除針筒封蓋。不同於液體注射劑，本品無須移除空氣氣泡。若嘗試移除空氣氣泡可能會造成Zoladex 3.6mg的植入物移位。

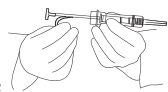


圖2

4. 握住針筒之安全護套，採用無菌方式將病人之皮膚拉起後，將針頭以角度35度到45度插入皮膚。以開口向上的方式將針頭插入前腹壁肚臍線下方的皮下組織直到安全護套接觸到病人皮膚。(圖3)

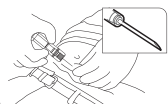


圖3

注意：Zoladex 3.6mg針筒不可用於吸引術。
如果皮下注射針穿刺較大之血管，血液會立即出現於針筒腔室內。如果發現血管被穿刺，請移除針具並立即控制出血狀況，並且監控病人腹部出血的現象及症狀。在確認病人血流狀態穩定後，即可於其他地方施打另一劑新的Zoladex 3.6mg。針對具有低BMI或是接受抗凝藥物治療的病人應以Zoladex 3.6mg時應格外小心。

5. 請勿將針頭穿刺進入肌肉或是腹腔，請參照下面不正確的擺法及角度(圖4)



圖4

6. 請徹底的壓下活塞，直到活塞不再移動，以使Zoladex 3.6mg內容物注入並啟動安全護套。您可以聽到「嗶」一聲並且發現安全護套自動地滑動且包住針具。如果活塞沒有按壓完全，安全護套將不會被啟動。
注意：針不會縮回。

7. 如圖5所示擺正針筒，將針筒抽出使安全護套能滑動並包住針具。
將針筒棄置於合格之銳器收集盒。

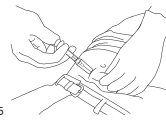


圖5

注意：萬一需要手術移除Zoladex 3.6mg植入物，其可以被超音波定位。

修改日期

2015年10月

製造廠：AstraZeneca UK Limited

製造廠址：Silk Road Business Park,

Macclesfield, Cheshire SK10 2NA

藥商：臺灣阿斯特捷利康股份有限公司

地址：台北市敦化南路二段207號21樓

電話：(02)23782390

Zoladex及SafeSystem為阿斯特捷利康公司集團所

有之商標