

ZOLADEX® 諾雷德持續性 注射劑

Goserelin Depot Injection

3.6 mg, 10.8mg/ syringe

專業人員版 | 方麗華藥師撰

常見適應症

(藥物於 1989 年 FDA 允許上市)

- 減輕或緩解停經前和近停經期女性 HR+ 晚期乳腺癌的症狀。
- 與 flutamide 聯合用於治療局部局限的 T2b-T4 期 (B2-C 期) 前列腺癌；
Zoladex 和 flutamide 治療應在放射治療前 8 週開始，並在放射治療期間繼續治療。
- 晚期前列腺癌的緩和治療

適應症	試驗結果	用法 劑量
Goserelin vs surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: Ref : JCO 1998 Mar;16(3):994-9.	RTC : Metastatic breast cancer (without hormone or chemotherapy) goserelin (3.6 mg SC q 4 wks; (n = 69) vs surgical ovariectomy (n = 67). FFS and OS were similar for goserelin and ovariectomy. ADR: Hot flashes (75% v 46%) and tumor flare (16% v 3%)	3.6 mg SC q 4 wks

* mPFS: median progression free survival; ORR: Objective response rate; DOR: duration of response, CR :complete response, MDR : The median duration of response, DC : Disease control OS :overall survival, mOS : median Survival RCT :Randomized controlled trial , ADR : adverse drug reaction

作用機轉

Goserelin (一種促性腺激素釋放激素 [GnRH] 類似物) 會導致黃體生成素 (LH) 和促卵泡激素 (FSH) 的初始增加，長期注射 Goserelin 會導致腦下垂體促性腺激素的持續抑制；血清睪固酮(testerone)下降到與手術閹割達到相同的去勢水平。這種效應的確切機制尚不清楚，但可能與 LH 控制的變化或 LH 受體的下調有關。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：輕致吐風險 (低於 10%的病人會發生嘔吐)
- 抑制血球生長程度：貧血 (11%)

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管方面副作用：血管擴張 (女性57%)、末梢水腫 (女性21%)、水腫 (女性 5%；男性 7%)、高血壓 (6%)、心臟衰竭 (男性 5%)、心律不整 (男性 <5%)、腦血管意外事件 (男性1%-5%)、末梢血管疾病 (男性 <5%)、靜脈曲張 (男性1% -5%)、胸痛 (<5%)、心肌梗塞 (男性 <5%)、心悸、心律過速 (女性)。
2. 皮膚方面副作用：盜汗 (女性 16% ~ 45%；男性 6%)、痤瘡 (女性 42%；通常在開始治療後 1 個月內)、皮脂漏 (女性 26%) 皮疹 (男性 6%-8%)、頭髮疾病 (女性 4%)、瘙癢 (女性 2%)、脫髮、皮膚變色、乾皮病、蕁麻疹(罕見)。
3. 代謝及內分泌方面副作用：潮熱紅 (女性 57%~ 96%；男性 64%)、性慾降低 (女性 48% ~ 61%)、性慾增加 (女性 12%)、男性女乳症 (男性 8%)、多毛症 (7%)、痛風 (男性 <5%)、高血糖 (男性<5%)、體重增加 (<5%)
4. 胃腸方面副作用：腹痛 (女性7%~11%)、噁心 (5%~11%)、厭食 (1%~5%)、胃潰瘍 (男性>1%~<5%)、便秘 (<5%)、腹瀉 (<5%)、嘔吐 (<5%)、食慾增加 (女性 2%)、消化不良、腸胃氣脹、口乾。
5. 免疫系統副作用：感染 (女性 13%；男性：無報告)、免疫過敏反應 (>1%)。

6. 腫瘤方面副作用：暫時性腫瘤加劇（女性 23%；男性：無報告）。
7. 肌肉骨骼方面副作用：骨礦物質密度降低（女性 23%；6 個月內比基礎值降低約 4%；男性：無報告）、肌痛（女性 3%，男性無報告）、腿抽筋（女性 2%，男性無報告）、肌張力亢進（女性 1%；男性無報告）、關節痛
8. 神經系統副作用：頭痛（女性 32% - 75%；男性 1%- 5%）、疼痛（8% - 17%）、性交困難（女性 14%）、失眠（5%- 11%）、嗜睡（女性≤8%）、偏頭痛（女性 1%- 7%）、頭暈（女性 6%；男性 5%）、不適（女性≤5%）、寒顫（男性 <5%）、聲音障礙（女性 3%）、思維異常、嗜睡、感覺異常
9. 眼睛方面副作用：弱視(>1%)、眼睛乾澀 (>1%)。
10. 精神方面副作用：情緒不穩定（女性 60%）、憂鬱（女性 54%；男性 1% - 5%）、神經質(5%)、緊張（女性 3% - 5%）。
11. 腎臟方面副作用：腎功能指數升高(<5%)、泌尿道阻塞(<5%)、泌尿道感染(<10%)。
12. 生殖系統副作用：陰道炎（75%）、乳房萎縮（女性 33%）、性功能障礙（男性 21%）、乳房肥大（女性 18%）、勃起頻率降低（18%）、骨盆腔症狀（女性 18%）、泌尿生殖系統症狀（男性 13%）骨盆疼痛（女性 9%；男性 6%）、乳腺痛（>1% 至 7%）、子宮出血（6%）、外陰部陰道炎（5%）、乳房腫脹（男性 <5%）、尿路阻塞（男性：<5%）、尿路感染（<5%）、尿頻、陰道出血。
13. 呼吸系統副作用：上呼吸道感染（男性 7%）、慢性阻塞性肺病（男性 5%）、流感樣症狀（女性 5%，男性無報告）、咽炎（女性 5%）、鼻竇炎（女性 ≥1%）；男性無報告）、支氣管炎、咳嗽、流鼻血、鼻炎
14. 其它方面副作用：發燒、全身無力(5%)、疲倦(5%)

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微(1 級)、中級(2 級)、嚴重(3 級)、致命(4 級)或死亡(5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 腎功能調整: 無
- 肝功能不全: 無

警告/注意事項與不良反應有關的處理

副作用	處理
子宮頸阻力增加： ■ 可能會增加子宮頸阻力；擴張子宮頸進行子宮內膜切除時要小心。	
治療期間陰道出血，或突然性出血可能發生： ■ 正常的月經週期分為卵泡期，增殖期和黃體期 (或後排卵期)。當雌激素升高時，卵泡會成熟且子宮內膜增生。進入黃體期後，雌激素減少，導致子宮內膜 (經血) 剝落。在治療初期，藥物治療始於黃體期時，就會發生月經來潮。最初的Goserelin會誘導雌激素分泌增加，而誘發卵泡期，當雌激素下降，就進入黃體期。因此可以預期，病人會有一個或兩次的月經。這期間還是有懷孕的可能，要避孕。	
骨密度： ■ 可能導致減少骨礦物質密度 (BMD)，並可能增加骨折的風險。 ■ 骨折可能發生在脊椎和髖關節。	■ 應監測骨密度，與補充鈣片和維生素D。 ■ 改變生活方式，包括：規律的運動，特別負重運動 (例如步行)，應予以鼓勵。

高鈣血症： ■ 有骨轉移的前列腺癌、和乳腺癌患者報告中，都出現了高鈣血症。	■ 如果發生高鈣血症，請開始適當處理。
高血糖症： ■ 有男性出現高血糖症，可能會發展為糖尿病、或致使原有糖尿病惡化（血糖控制惡化）報告。	■ 監測血糖和 HbA1c 並適當處理糖尿病。
注射部位： ■ 據報導，goserelin 會引起注射部位和血管損傷，包括疼痛、血腫、出血和失血性休克（需要輸血或手術干預）。 ■ 對於低 BMI 病人和/或接受全劑量抗凝治療的病人，給藥時要格外小心。 ■ 將 goserelin 注射到前腹壁時要小心（由於靠近下腹壁動脈及其分支）。 ■ 頭暈、低血壓和/或意識改變。	■ 監測腹部出血的症狀。並且告知病人，若出現腹痛、腹脹、呼吸困難，請立刻聯絡醫師。
腦下垂體中風： ■ 已觀察到罕見的腦下垂體中風病例（通常繼發於腦下垂體腺瘤病人）；在使用促性腺素釋放素(GnRH) 發病時間從 1 小時到通常 <2 週）。	■ 可能出現突然的頭痛、嘔吐、視覺或精神狀態改變，以及罕見的心血管衰竭。需要立即就醫。
藥物引起疾病惡化： ■ Goserelin 在前列腺癌或乳腺癌治療的最初幾週，可能會有新的症狀或疾病惡化的跡象出現。 ■ 在治療的最初幾週，Goserelin 會誘導雄激素（男性）和雌二醇（女性）濃度增加。	■ 在男性，症狀可能包括：急性骨頭疼痛，脊髓壓迫、尿滯留、淋巴水腫，輸尿管阻塞。可併用抗雄激素（<u>flutamide</u>, <u>bicalutamide</u>, <u>nilutamide</u>, <u>cypoterone</u>）。可大大減少 goserelin 在初期治療前列腺癌引起疾病惡化。

	■ 女性治療乳癌，症狀可能包括：骨頭疼痛，皮膚紅斑，增加皮膚轉移範圍和淋巴數目轉移。可使用止痛藥治療疼痛。
與疾病相關的問題： ■ 心血管疾病： ■ 雄激素去勢療法可能會增加心血管疾病的風險。 ■ 已觀察到心肌梗塞、心因性猝死和中風的風險增加。	■ 請監測心血管疾病的症狀；並根據目前的臨床準則進行處理。 ■ 雄激素去勢治療可能導致 QT/QTc 間期延長； ■ 需評估 QT 間距延長症候群、心臟衰竭、經常性電解質異常病人和正在服用延長 QT 間距藥物的病人，他們使用藥物後的風險與獲益。 ■ 在開始之前修正電解質並考慮定期監測電解質和 ECG。

藥物交互作用

- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

- 監控醫囑遵從性。
- 監測血糖和 HbA1c (定期)、骨密度、血清鈣、膽固醇/脂質；監測注射後腹部出血的症狀。
- 子宮內膜異位症、子宮內膜變薄：使用前評估妊娠狀態。
- 前列腺癌：考慮定期進行心電圖和電解質監測。在治療的前幾週監測是否虛弱、感覺異常、腫瘤發作、尿路阻塞和脊髓壓迫。
- 跨性別激素治療：第一年每 3 個月檢測一次血清睪酮濃度(testosterone) (目

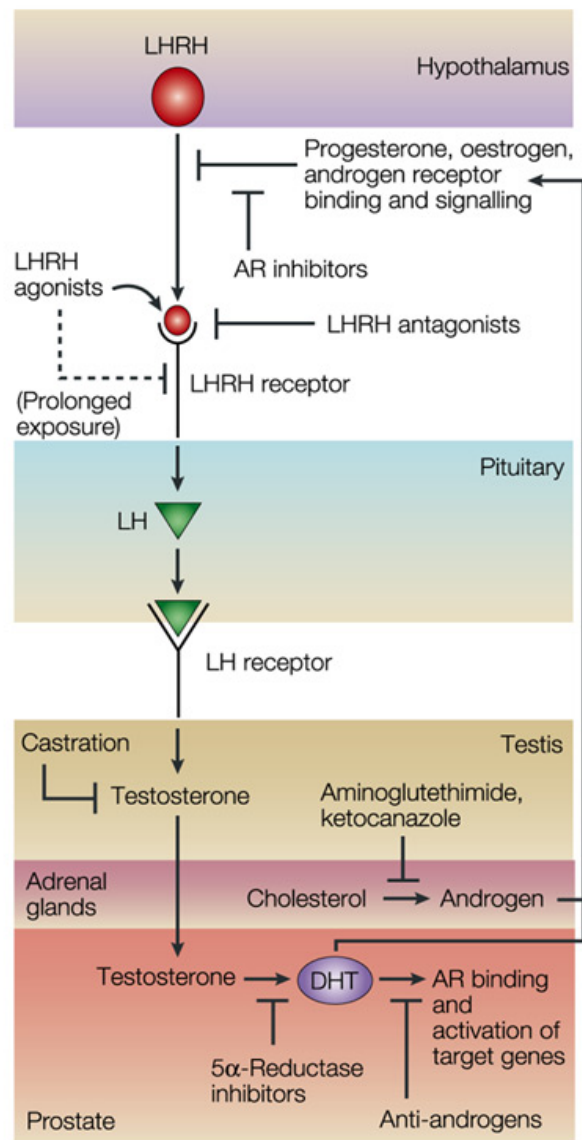
標 $<50 \text{ ng/dL}$)，然後每年或每兩年檢測一次；基礎值和每年的血清黃體生成素 (LH)、促卵泡激素 (FSH) 和催乳素 (prolactin) 濃度。

- 對於非跨性別病人進行癌症追蹤。

機轉

Goserelin (a gonadotropin-releasing hormone [GnRH] analog) causes an initial increase in luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH), chronic administration of goserelin results in a sustained suppression of pituitary

gonadotropins. Serum testosterone falls to levels comparable to surgical castration. The exact mechanism of this effect is unknown, but may be related to changes in the control of LH or down-regulation of LH receptors.



Nature Reviews | Cancer

藥師小叮嚀

1. 皮下注射每月3.6 mg, 每三個月10.8mg/ syringe。打針時，注意是否有頭暈、低血壓和/或意識改變。
2. 本藥使用時，都會伴隨其他抗雄性激素聯合使用。可大大減少goserelin在初期治療前列腺癌引起短暫疾病惡化。
3. 痤瘡型皮疹的副作用請參照癌症用藥自我照護《痤瘡型皮疹》。
4. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥2周後才可進行哺乳。
5. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於服藥期間至停藥後（男性4個月；女性6周）應採有效避孕措施並避免哺乳。
6. 副作用等級3/4級即表示該副作用需要入院接受治療。
7. 臨床監測項目: 骨礦物質密度、血糖、定期監測心電圖和電解質。
8. 皮下注射：將針以斜30 到 45 度角插入肚臍線下方的前腹壁來植入。將 goserelin注射到前腹壁時要小心（由於靠近腹壁下動脈及其分支）。Goserelin是一種植入物；因此，不要試圖在注射前消除氣泡（可能會排出植入內容物）。注射前不要嘗試抽吸。如果穿透了大血管，注射器腔中會看到血液（如果穿過血管，拔出針頭，並用新注射器注射到其他部位）。不要打入肌肉或腹膜。如果需要移除針頭，可以通過超音波檢測植入物。監測腹部出血的症狀。對低BMI病人者和/或接受全劑量抗凝治療的病人施打goserelin時要格外小心。