

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ZOLADEX® LA 10,8 mg (Goserelina)
Forma farmacéutica:	Implante SC
Fortaleza:	10,8 mg/implante
Presentación:	Estuche por una jeringuilla prellenada con un implante estéril.
Titular del Registro Sanitario, país:	ASTRAZENECA UK LIMITED, Luton, Reino Unido.
Fabricante, país:	ASTRAZENECA U.K. LIMITED, Macclesfield Cheshire, Reino Unido.
Número de Registro Sanitario:	1606
Fecha de Inscripción:	12 de septiembre de 2000
Composición:	
Cada implante contiene:	
Goserelina (en forma de acetato)	10,80 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Zoladex está indicado:

Para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico, donde Zoladex ha demostrado beneficios de supervivencia comparables a las castraciones quirúrgicas.

Para el tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado, como una alternativa a la castración quirúrgica, donde Zoladex ha demostrado beneficios de supervivencia comparables a un agente antiandrogénico.

Como terapia adyuvante a la radioterapia en los pacientes con un cáncer de próstata localmente avanzado o localizado de alto riesgo, donde Zoladex ha demostrado una mejor supervivencia sin enfermedad y supervivencia global.

Como terapia neoadyuvante antes de la radioterapia en los pacientes con un cáncer de próstata localmente avanzado o localizado de alto riesgo, donde Zoladex ha demostrado una mejor supervivencia sin enfermedad.

Como terapia adyuvante a la prostatectomía radical en los pacientes con un cáncer de próstata localmente avanzado con alto riesgo de progresión de la enfermedad, donde Zoladex ha demostrado una mejor supervivencia sin enfermedad.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad severa conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes de este producto.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Zoladex LA no está indicado para el tratamiento de las mujeres, ya que no hay suficiente evidencia de una supresión confiable del estradiol sérico. En las pacientes femeninas que requieran el tratamiento con goserelina, referirse a la información de prescripción para Zoladex 3,6 mg.

Zoladex LA no está indicado para el tratamiento de los niños, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de pacientes.

No hay información sobre la remoción o disolución del implante.

Existe un mayor riesgo de depresión incidente (que puede ser severa) en los pacientes sometidos a un tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés), como la goserelina. Se debe informar a los pacientes lo correspondiente y, si aparecen los síntomas, se debe administrar el tratamiento según sea apropiado.

Debe considerarse cuidadosamente el uso de Zoladex en los hombres con un riesgo particular de desarrollar obstrucción ureteral o compresión de la médula espinal y estos pacientes deben observarse cuidadosamente durante el primer mes de tratamiento. Si se presenta o desarrolla la compresión medular o alteración de la función renal debido a obstrucción ureteral, se deberá establecer el tratamiento específico estandarizado para el tratamiento de estas complicaciones.

La terapia de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT.

En aquellos pacientes con una historia de prolongación del QT o con factores de riesgo para tal prolongación y en los pacientes que reciben productos medicinales concomitantes que podrían prolongar el intervalo QT, los médicos deben valorar la razón beneficio riesgo, incluido el potencial de Torsades de pointes antes de iniciar Zoladex LA.

Debe considerarse el uso inicial de un agente antiandrogénico (ej. acetato de ciproterona 300 mg al día por tres días antes y tres semanas después de iniciar Zoladex) al inicio de la terapia con análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), ya que se ha reportado que previene las posibles secuelas del aumento inicial del nivel de la testosterona sérica.

El uso de los agonistas de la LHRH puede reducir la densidad mineral ósea. En los hombres, los datos preliminares sugieren que el uso de un bisfosfonato en combinación con un agonista de la LHRH puede reducir la pérdida del mineral óseo. Es necesario tener un cuidado especial en los pacientes con factores de riesgo adicionales para la osteoporosis (ej. abusadores crónicos de bebidas alcohólicas, fumadores, terapia a largo plazo con agentes anticonvulsivos o corticosteroides, antecedentes familiares de osteoporosis).

Es necesario monitorear cuidadosamente a los pacientes con depresión conocida y a los pacientes con hipertensión.

En un estudio farmacoepidemiológico de agonistas de la LHRH usados para el tratamiento del cáncer de próstata, se observó la presencia de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca. El riesgo pareciera aumentar cuando se usan en combinación con agentes antiandrogénicos.

Se ha visto una disminución de la tolerancia a la glucosa en los hombres que reciben agonistas de la LHRH. Esto puede manifestarse como diabetes o pérdida del control glicémico en los pacientes con una diabetes mellitus preexistente. Por lo tanto, debe considerarse el monitoreo de los niveles de la glucosa sanguínea.

El tratamiento con Zoladex puede causar reacciones positivas en las pruebas antidopaje.

Efectos indeseables:

Se calcularon las siguientes categorías de frecuencia para las reacciones medicamentosas adversas (ADR, por sus siglas en inglés), con base en los reportes de los ensayos clínicos con Zoladex y las fuentes postcomercialización. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron rubor, sudoración y reacciones en el sitio de la inyección.

Se usó la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), infrecuentes ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1,000$), muy infrecuentes ($< 1/10\,000$) y desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

CLASE DE SISTEMAS Y ÓRGANOS

FRECUENCIA

REACCIÓN ADVERSA

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluye quistes y pólipos)

Muy infrecuentes Tumor pituitario

Trastornos del sistema inmune

Poco comunes Hipersensibilidad a medicamentos

Infrecuentes Reacción anafiláctica

Trastornos endocrinos

Muy infrecuentes Hemorragia pituitaria

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Comunes Tolerancia a la glucosa alterada ^a

Trastornos psiquiátricos

Muy comunes Libido disminuida ^b

Comunes Cambios en el ánimo, depresión

Muy infrecuentes Trastorno psicótico

Trastornos del sistema nervioso

Comunes Parestesias

Compresión de la médula espinal

Trastornos cardiacos

Comunes

Desconocido Insuficiencia cardiaca, ^f infarto del miocardio

Prolongación QT

Trastornos vasculares

Muy comunes Rubor ^b

Comunes Presión arterial anormal ^c

Trastornos cutáneos y de tejidos subcutáneos

Muy comunes Hiperhidrosis ^b

Comunes Sarpullido ^d

Se desconoce Alopecia⁹

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos

Comunes Dolor óseo^e

Poco comunes Artralgia

Trastornos renales y urinarios

Poco comunes Obstrucción ureteral

Trastornos del sistema reproductor y las mamas

Muy comunes Disfunción eréctil

Comunes Ginecomastia

Poco comunes Sensibilidad en las mamas

Trastornos generales y en el sitio de la administración

Comunes Reacción en el sitio de la inyección

Investigaciones

Comunes Disminución de la densidad ósea, aumento de peso

a. Se ha observado una disminución de la tolerancia a la glucosa en los hombres que reciben agonistas de la LHRH. Esto podría manifestarse como diabetes o pérdida del control glicémico en personas con diabetes mellitus preexistente.

b. Estos son efectos farmacológicos que rara vez requieren retirar el tratamiento.

c. Estos efectos pueden manifestarse como hipotensión o hipertensión; se han visto ocasionalmente en pacientes que reciben Zoladex. Los cambios generalmente son transitorios y se resuelven conforme continúa el tratamiento o al suspender la terapia con Zoladex. Rara vez estos cambios han sido suficientes para requerir una intervención médica, lo que incluye retirar el tratamiento con Zoladex.

d. Por lo general, estos efectos son leves y con frecuencia ceden sin discontinuar la terapia.

e. Inicialmente, los pacientes con cáncer de próstata pueden presentar un aumento temporal del dolor óseo, lo que puede manejarse sintomáticamente.

f. Se observó en un estudio farmacoepidemiológico de agonistas de la LHRH usados para el tratamiento del cáncer de próstata. El riesgo parece aumentar cuando se usan en combinación con agentes antiandrogénicos.

g. En particular, la pérdida del vello corporal, un efecto esperado del nivel de andrógenos disminuido.

Experiencia postcomercialización

Se ha reportado una cantidad pequeña de casos de cambios en el recuento sanguíneo, disfunción hepática, embolia pulmonar y neumonía intersticial asociados a Zoladex.

Posología y método de administración:

Varones adultos (incluyendo personas de edad avanzada)

Hombres adultos (incluidos los adultos mayores): un implante de Zoladex LA inyectado por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen cada 12 semanas.

Niños: Zoladex LA no está indicado para los niños.

Insuficiencia renal: No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

Para una administración correcta de Zoladex, seguir las indicaciones en la tarjeta de instrucciones.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Ya que el tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, el uso concomitante de Zoladex LA con los productos medicinales que se saben prolongan el intervalo QT o productos medicinales capaces de inducir Torsades de pointes, tales como los productos medicinales antiarrítmicos de la clase IA (por ejemplo, quinidina, disopiramida) o la clase III (por ejemplo, amiodarone, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc. debe evaluarse cuidadosamente.

Uso en Embarazo y lactancia:

Zoladex LA no está indicado para las mujeres.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No hay evidencias de que Zoladex afecte la capacidad para conducir vehículos u operar maquinaria.

Sobredosis:

No hay mucha experiencia de sobredosis en los seres humanos. Cuando Zoladex se ha administrado antes de tiempo o cuando se ha administrado una dosis mayor a la planeada originalmente, no se han observado efectos adversos clínicamente significativos. Los ensayos en animales sugieren que con las dosis más altas de Zoladex no habrá más reacciones fuera de los efectos terapéuticos deseados con respecto a las concentraciones de las hormonas sexuales y sobre el tracto reproductor. En caso de sobredosis, la condición debe manejarse en forma sintomática.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas, Código ATC: L02AE03

Zoladex (D-Ser (Bu)^t⁶ AzgIi¹⁰ LHRH) es un análogo sintético de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) de origen natural. Durante la administración crónica de Zoladex LA, se produce una inhibición de la secreción de la hormona luteinizante de la glándula pituitaria, lo que causa la disminución de las concentraciones de testosterona sérica en los hombres. Inicialmente, al igual que otros agonistas de la LHRH, Zoladex puede aumentar transitoriamente las concentraciones de la testosterona sérica.

En los hombres, aproximadamente a los 21 días después de la inyección del primer implante, las concentraciones de testosterona disminuyen hasta el rango de castración y permanecen suprimidas con el tratamiento continuo cada 12 semanas.

En los ensayos clínicos comparativos, se ha demostrado que Zoladex produce resultados de supervivencia similares a los obtenidos con castraciones quirúrgicas en los pacientes con cáncer de próstata metastásico.

En un análisis combinado de dos ensayos aleatorios controlados que compararon la monoterapia con bicalutamida 150 mg versus la castración (predominantemente en forma de Zoladex), no hubo ninguna diferencia significativa en la supervivencia global entre los pacientes con un cáncer de próstata localmente avanzado tratados con bicalutamida y los tratados con castración (razón de riesgo = 1,05 [intervalo de confianza: 0,81 a 1,36]). Sin embargo, no se pudo concluir estadísticamente la equivalencia de los dos tratamientos.

En los ensayos comparativos, se ha demostrado que Zoladex mejora la supervivencia sin enfermedad y la supervivencia global cuando se usa como terapia adyuvante a la

radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo (T₁-T₂ y antígeno prostático de al menos 10 ng/ml o una puntuación Gleason de al menos 7) o localmente avanzado (T₃-T₄). No se ha establecido la duración óptima de la terapia adyuvante; un ensayo comparativo demostró que 3 años de Zoladex adyuvante proporciona una mejoría de supervivencia significativa en comparación con solo la radioterapia. Se ha demostrado que la administración de Zoladex neoadyuvante antes de la radioterapia mejora la supervivencia sin enfermedad en los pacientes con un cáncer de próstata localmente avanzado o localizado de alto riesgo.

Después de la prostatectomía, la administración de Zoladex adyuvante en los pacientes que se encuentra tienen una diseminación extraprostática del tumor puede mejorar los períodos de supervivencia sin enfermedad, pero no hay una mejoría significativa en la supervivencia salvo que los pacientes tengan evidencias de compromiso ganglionar al momento de la cirugía. Los pacientes con una enfermedad localmente avanzada cuya clasificación se haya establecido patológicamente deben tener factores de riesgo adicionales, tales como un antígeno prostático de al menos 10 ng/L o una puntuación Gleason de al menos 7, antes de considerar la administración de Zoladex adyuvante. No hay evidencias de mejores resultados clínicos con el uso de Zoladex neoadyuvante antes de la prostatectomía radical.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La administración de Zoladex LA cada 12 semanas garantiza el mantenimiento de la exposición a la goserelina sin una acumulación clínicamente significativa. Zoladex se une poco a las proteínas y tiene una vida media de eliminación sérica de dos a cuatro horas en los sujetos con una función renal normal. La vida media aumenta en los pacientes con una función renal alterada. Para el compuesto administrado bajo una formulación de implante de 10,8 mg cada 12 semanas, este cambio no causará ninguna acumulación. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes. No hay ningún cambio farmacocinético significativo en los pacientes con insuficiencia hepática.

Información preclínica sobre la seguridad

Después de la administración repetida y a largo plazo de Zoladex, se ha observado un aumento en la incidencia de tumores pituitarios benignos en ratas machos. Aunque este hallazgo es similar al observado anteriormente en esta especie tras la castración quirúrgica, no se ha establecido su relevancia en los seres humanos.

En los ratones, la administración repetida y a largo plazo con múltiplos de la dosis para los seres humanos produjo cambios histológicos en algunas regiones del sistema digestivo, que se manifestaron con hiperplasia de las células de los islotes pancreáticos y una proliferación benigna en la región pilórica del estómago, lo que también se ha reportado como una lesión espontánea en esta especie. Se desconoce cuál es la relevancia clínica de estos hallazgos.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Usar en la forma indicada por el médico. Utilizar sólo si el sobre está intacto. Usar inmediatamente después de abrir el sobre. Eliminar la jeringa en un dispositivo recolector aprobado para objetos punzantes.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 28 de febrero de 2018.