



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

### **Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-0047-0000-010831-16-6

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010831-16-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

#### **CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada: ZOLADEX LA / GOSERELINA ACETATO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE DEPOT, GOSERELINA ACETATO 10,8 mg, autorizado por el Certificado N° 45.197.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

#### **DISPONE:**

**ARTICULO 1°.- Autorízanse los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2018-07574843-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: ZOLADEX LA / GOSERELINA ACETATO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE DEPOT, GOSERELINA ACETATO 10,8 mg, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., anulando**

los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.197, cuando el mismo se presente de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-010831-16-6

## PROYECTO DE PROSPECTO

**Zoladex® LA**  
**GOSERELINA**  
Inyectable depot

Venta bajo receta

Industria Inglesa



### COMPOSICIÓN:

Cada jeringa prellenada contiene: Goserelin (como acetato) 10,8 mg. Excipiente: Copolímero láctico / glicólico.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Código ATC: L02A E03.

Análogo de la hormona liberadora de gonadotrofinas.

### INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

**Zoladex® LA** está indicado para (ver *Propiedades farmacodinámicas*):

- Tratamiento de cáncer de próstata metastásico donde **Zoladex® LA** demostró beneficios de sobrevida comparables a las castraciones quirúrgicas (ver *Propiedades farmacodinámicas*).
- Tratamiento de cáncer de próstata localmente avanzado, como una alternativa a la castración quirúrgica donde **Zoladex® LA** demostró beneficios de sobrevida comparables a un anti-andrógeno (ver *Propiedades farmacodinámicas*).
- Como tratamiento adyuvante a la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo o localmente avanzado donde **Zoladex® LA** demostró beneficio en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global (ver *Propiedades farmacodinámicas*).
- Como tratamiento neo-adyuvante previo a radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo o localmente avanzado donde **Zoladex® LA** demostró beneficio en sobrevida libre de enfermedad (ver *Propiedades farmacodinámicas*).
- Como tratamiento adyuvante a prostatectomía radical en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado en alto riesgo de progresión de la enfermedad donde **Zoladex® LA** demostró beneficio en sobrevida libre de enfermedad (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

**Propiedades farmacodinámicas:** **Zoladex® LA** (D-Ser(Bu)<sup>6</sup> Azgly<sup>10</sup> LHRH) es un análogo sintético de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) natural. La administración crónica de **Zoladex® LA** causa la inhibición de la secreción pituitaria de hormona luteinizante que da lugar a una disminución de las concentraciones séricas de testosterona en hombres. Inicialmente, **Zoladex® LA**, al igual que otros agonistas de la LHRH, aumenta transitoriamente las concentraciones séricas de la testosterona.

En hombres, aproximadamente 21 días después de la primera inyección de depósito, las concentraciones de testosterona se redujeron dentro del rango de castración y permanecen suprimidas con el tratamiento cada 12 semanas.

En el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico, **Zoladex® LA** demostró dar resultados similares de supervivencia en ensayos clínicos comparados con aquellos obtenidos con castraciones quirúrgicas.

En un análisis combinado de dos ensayos controlados, randomizados comparando bicalutamida 150 mg en monoterapia versus castración (predominantemente en la forma de



**Zoladex® LA**), no se observó diferencia significativa alguna en la sobrevida global entre los pacientes tratados con bicalutamida y los pacientes tratados por castración (relación de riesgo = 1,05 [IC 0,81 a 1,36] con cáncer de próstata localmente avanzado. Sin embargo, la equivalencia de los dos tratamientos no pudo concluirse estadísticamente.

En ensayos comparativos, **Zoladex® LA** demostró mejorar la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global cuando se usa como tratamiento adyuvante a la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo ( $T_1$   $T_2$  y PSA >10 ng/ml o puntuación de Gleason de por lo menos 7), o cáncer de próstata localmente avanzado ( $T_3$ - $T_4$ ). No se determinó la duración óptima del tratamiento adyuvante; un ensayo comparativo demostró que 3 años de **Zoladex® LA** adyuvante ofrece una mejoría importante en cuanto a la sobrevida comparado con la radioterapia sola. **Zoladex® LA** neo-adyuvante antes de la radioterapia demostró mejorar la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo o localmente avanzado.

Tras la prostatectomía, en pacientes con compromiso tumoral extra-prostática, **Zoladex® LA** adyuvante puede mejorar los períodos de sobrevida libre de enfermedad, pero no existe una mejoría significativa de sobrevida salvo que los pacientes hayan evidenciado compromiso ganglionar al momento de la cirugía. Los pacientes con enfermedad clasificada desde el punto de vista patológico en estadio localmente avanzado deben tener factores adicionales de riesgo tales como PSA >10 ng/ml o una puntuación de Gleason de por lo menos 7 antes de considerarse el tratamiento adyuvante con **Zoladex® LA**. No hay evidencia alguna sobre resultados clínicos mejorados con el uso de **Zoladex® LA** neo-adyuvante antes de la prostatectomía radical.

#### Propiedades farmacocinéticas:

La administración de **Zoladex® LA** cada 12 semanas asegura que se mantenga una exposición a la goserelina sin una acumulación clínicamente significativa. **Zoladex® LA** se une poco a las proteínas y tiene una vida media de eliminación del suero de dos a cuatro horas en sujetos con función renal normal. La vida media aumenta en pacientes con insuficiencia renal. Cuando el compuesto se administra cada 12 semanas en una formulación de depósito de 10,8 mg, este cambio no produce acumulación. Por lo tanto, no se requiere cambio en la dosis en estos pacientes. No se presentan cambios importantes en la farmacocinética de los pacientes con insuficiencia hepática.

#### Datos preclínicos de seguridad:

Después de la administración repetida a largo plazo de **Zoladex® LA**, se ha observado un aumento de la incidencia de tumores pituitarios benignos en ratas machos. Aunque este hallazgo es similar al observado previamente en esta especie después de la castración quirúrgica, no se ha determinado la relevancia para el ser humano.

En ratones, la administración repetida a largo plazo de múltiplos de la dosis humana produjo cambios histológicos en algunas regiones del aparato digestivo. Esto se manifiesta en hiperplasia de los islotes pancreáticos y una enfermedad proliferativa benigna en la región pilórica del estómago, también reportada como una lesión espontánea en esta especie. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

#### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

##### Posología:

Adultos varones (incluyendo personas de edad avanzada): un depósito de **Zoladex® LA** inyectado por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen cada 12 semanas.

Insuficiencia renal: no se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: no se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica: **Zoladex® LA** no está indicado para uso en niños.

##### Método de administración



Para una correcta administración de **Zoladex® LA**, véase instrucciones en la tarjeta de instrucciones.

**Se debe leer la tarjeta de instrucciones antes de la administración.**

Se debe tener precaución cuando se administra **Zoladex® LA** en la pared anterior abdominal debido a la proximidad de la arteria epigástrica inferior subyacente y sus ramas.

Se debe tener especial precaución con los pacientes con un bajo IMC o que está siendo tratados con medicación anticoagulante (ver *Advertencias y precauciones*).

Se debe tener precaución en cuanto a asegurarse que la inyección es administrada por vía subcutánea, utilizando la técnica descrita en la tarjeta de instrucciones. No insertar en un vaso sanguíneo, músculo o peritoneo.

En caso de necesidad de remover un implante **Zoladex® LA** quirúrgicamente, el mismo debe ser localizado por ultrasonido.



**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier excipiente.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

**Zoladex® LA** no está indicado para uso en mujeres, debido a que no hay suficientes datos confiables de supresión de estradiol sérico. Para pacientes mujeres que requieren tratamiento con goserelina, referirse a la información de prescripción de **Zoladex® LA** 3,6 mg.

No hay datos disponibles sobre la extracción o disolución del implante.

Existe un mayor riesgo de depresión (que puede ser grave) en pacientes sometidos a tratamiento con agonistas GnRH, como goserelina. Los pacientes deben ser informados y recibir tratamiento si se presentan los síntomas.

Se debe considerar cuidadosamente el uso de **Zoladex® LA** en pacientes con un mayor riesgo de desarrollar obstrucción ureteral o compresión de la médula espinal y se debe observar cuidadosamente a estos pacientes 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.

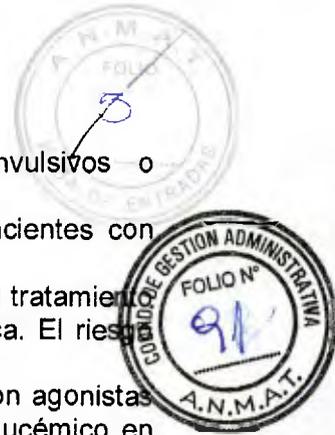
El tratamiento de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT.

En pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían prolongar el intervalo QT (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*), los médicos deben evaluar el relación beneficio/riesgo incluyendo el riesgo potencial de Torsade des pointes antes de iniciar el tratamiento con **Zoladex® LA**.

Se reportaron lesiones en el sitio de inyección con **Zoladex® LA**, incluyendo eventos de dolor, hematoma, hemorragia y daño vascular. Se debe controlar a los pacientes afectados para detectar signos o síntomas de hemorragia abdominal. En muy raros casos, un error en la administración puede resultar en un daño vascular y shock hemorrágico requiriendo transfusiones de sangre e intervención quirúrgica. Se debe tener especial precaución al administrar **Zoladex® LA** a pacientes con un bajo IMC y/o que reciben medicamentos anticoagulantes (ver *Posología y modo de administración*).

Se debe considerar el uso inicial de un anti-andrógeno (ej, 300 mg diarios de acetato de ciproterona durante tres días antes y tres semanas después de comenzar el tratamiento con **Zoladex® LA**) al inicio de la terapia con el análogo de la LHRH, ya que se reportó que esto previene la posible secuela del aumento inicial de testosterona sérica.

El uso de agonistas de la LHRH puede causar una reducción en la densidad mineral ósea. Datos preliminares sugieren que el uso de un bisfosfonato en combinación con un agonista de la LHRH puede reducir la pérdida mineral ósea en hombres. Se debe tener especial precaución en pacientes con factores de riesgo adicionales para la osteoporosis (ej.,



alcohólicos crónicos, fumadores, tratamiento a largo plazo con anticonvulsivos o corticoesteroides, antecedentes familiares de osteoporosis).

Se reportaron cambios en el ánimo. Pacientes con depresión conocida y pacientes con hipertensión deben ser controlados cuidadosamente.

En un estudio fármaco-epidemiológico de agonistas de la LHRH usados para el tratamiento del cáncer de próstata, se observó infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca. El riesgo parece aumentar cuando se usan en combinación con agentes antiandrógenos.

Se observó una reducción en la tolerancia a la glucosa en hombres tratados con agonistas de la LHRH. Esto puede manifestarse como diabetes o pérdida del control glucémico en aquellos pacientes con diabetes mellitus pre-existente. Por lo tanto, se debe considerar el monitoreo de los niveles de glucosa en sangre.

El tratamiento con **Zoladex® LA** puede llevar a reacciones positivas en pruebas de anti-doping.

#### **Población pediátrica**

No está indicado el uso de **Zoladex® LA** en niños, ya que no estableció la seguridad y eficacia en este grupo etario.

#### **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:**

Debido a que el tratamiento de deprivación androgénica también puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar cuidadosamente el uso concomitante de **Zoladex® LA** con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade des pointes, tales como productos medicinales antiarrítmicos clase IA (ej. quinidina, disopiramida) o clase III (ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc. (ver *Advertencias y precauciones*).

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia:**

No está indicado el uso de **Zoladex® LA** en mujeres.

#### **Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas:**

**Zoladex® LA** no presenta efecto o apenas insignificante sobre la capacidad de conducir o usar máquinas.

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

Las siguientes categorías de frecuencia para reacciones adversas al fármaco (ADR) fueron calculadas en base a reportes de ensayos clínicos con **Zoladex® LA** y fuentes de post-comercialización. Las reacciones adversas más comúnmente observadas incluyen sofocación, sudoración y reacciones en el sitio de inyección.

Se utilizó el siguiente convenio para la clasificación de frecuencia: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), Frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ), Muy raro ( $< 1/10,000$ ) y No conocido (no puede estimarse de los datos disponibles).

Tabla: **Zoladex® LA** reacciones adversas al fármaco presentadas por la Clase de Sistema de Órganos según MedDRA

CSO	Frecuencia	Reacción adversa
Neoplasias benignas y malignas y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)	Muy raro	Tumor pituitario
Trastornos del sistema	Poco frecuente	Hipersensibilidad al fármaco



CSO	Frecuencia	Reacción adversa
inmunológico	Raro	Reacción anafiláctica
Trastornos endócrinos	Muy raro	Hemorragia pituitaria
Trastornos del metabolismo y nutrición	Frecuente	Alteración de la tolerancia a la glucosa <sup>a</sup>
	Poco frecuente	N/A
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Disminución de la libido <sup>b</sup>
	Frecuente	Cambios en el estado de ánimo, depresión
	Muy raro	Trastorno psicótico
	No conocido	Alteración del ánimo, depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Parestesia
		Compresión de la médula espinal
Trastornos cardiacos	Frecuente	Insuficiencia cardiaca, <sup>†</sup> infarto del miocardio <sup>†</sup>
	No conocido	Prolongación del QT (ver secciones <i>Advertencias y precauciones</i> y <i>Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción</i> )
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Sofocación <sup>b</sup>
	Frecuente	Presión arterial anormal <sup>c</sup>
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Muy frecuente	Hiperhidrosis <sup>b</sup>
	Frecuente	Erupción <sup>d</sup>
	No conocido	Alopecia <sup>g</sup>
Trastornos músculo-esqueléticos, del tejido conectivo y óseos	Frecuente	Dolor óseo <sup>e</sup>
	Poco frecuente	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Obstrucción ureteral
Trastornos del sistema	Muy frecuente	Disfunción eréctil



CSO	Frecuencia	Reacción adversa
reproductor y de mama	Frecuente	Ginecomastia
	Poco frecuente	Sensibilidad en las mamas
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Reacción en el sitio de inyección
Investigaciones	Frecuente	Disminución de la densidad ósea (ver <i>Advertencias y precauciones</i> ), aumento de peso

<sup>a</sup> Se observó una reducción en la tolerancia a la glucosa en hombres tratados con agonistas de la LHRH. Esto puede manifestarse como diabetes o pérdida del control glucémico en aquellos pacientes con diabetes mellitus pre-existente.

<sup>b</sup> Son efectos farmacológicos que ocasionalmente requieren la suspensión del tratamiento. La hiperhidrosis y la sofocación pueden continuar después de interrumpir el tratamiento con **Zoladex® LA**.

<sup>c</sup> Se ha observado ocasionalmente hipotensión o hipertensión en pacientes administrados con **Zoladex® LA**. Los cambios son generalmente transitorios y se resuelven ya sea durante tratamiento continuado o después de la suspensión del tratamiento con **Zoladex® LA**. En raras ocasiones, dichos cambios han sido suficientes como para requerir intervención médica incluyendo el retiro del tratamiento con **Zoladex® LA**.

<sup>d</sup> Son generalmente leves, a menudo reapareciendo sin discontinuar el tratamiento.

<sup>e</sup> Inicialmente, los pacientes con cáncer de próstata pueden experimentar un aumento temporario de dolor óseo, que puede ser tratado sintomáticamente.

<sup>f</sup> Observadas en un estudio fármaco-epidemiológico de agonistas de la LHRH utilizadas en el tratamiento del cáncer de próstata. El riesgo aparece aumentado cuando se lo utiliza en combinación con anti-andrógenos.

<sup>g</sup> Particularmente pérdida del vello corporal, un efecto esperado por la disminución de los niveles de andrógenos.

#### Experiencia post-comercialización

Se ha reportado un pequeño número de casos de cambios en el hemograma, disfunción hepática, embolia pulmonar y neumonía intersticial en relación con **Zoladex® LA**.

#### Reporte de reacciones adversas sospechadas

Es importante reportar reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite continuar controlando la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los médicos reportar toda reacción adversa sospechada.

#### SOBREDOSIS:

No hay experiencia suficiente sobre sobredosis en seres humanos. No se han observado reacciones adversas clínicamente significativas en los casos en los **Zoladex® LA** se ha administrado antes de lo planeado o a dosis mayores de los establecido inicialmente. Pruebas en animales sugieren que ningún efecto, además de los terapéuticos, sobre las concentraciones de hormonas sexuales y tracto reproductivo será evidente con dosis altas de **Zoladex® LA**. En caso de sobredosis, la condición deberá ser tratada sintomáticamente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247



Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

**PRESENTACIONES:** Envase conteniendo 1 depot de 10,8 mg en una jeringa prellenada para inyección subcutánea

**PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:** Conservar por debajo de 25°C, en su envase original. No congelar.



**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

País de procedencia: Reino Unido

Elaborado y acondicionamiento primario en: AstraZeneca Ltd., Silk Road Business Park, Macclesfield, Chesire, SK10 2NA, Reino Unido.

Acondicionamiento secundario en: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.

Importado y distribuido por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 45.197. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

**Zoladex® LA** es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:  
Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** 10831-16-6 PROSPECTO ZOLADES LA

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.