



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N° 5076

BUENOS AIRES, 27 AGO 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011145-12-6 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 el producto ZOLADEX LA / GOSERELIN, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE DEPOT 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 a fojas 101 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

U

4/7



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5076

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 33 a 50, desglosando de fojas 33 a 38, para la Especialidad Medicinal denominada ZOLADEX LA / GOSERELIN, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE DEPOT 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 acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-011145-12-6

DISPOSICIÓN N° 5076

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

MSA
4

PROYECTO DE PROSPECTO**ZOLADEX® LA
GOSERELIN**
Inyectable depot

Industria Inglesa

Venta bajo receta

COMPOSICION

Cada jeringa prellenada contiene:

Goserelin (como acetato) 10,8 mg. Excipiente: Copolímero láctico / glicólico c.s.p. 36 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: L02A E03.

Análogo de la hormona liberadora de gonadotrofinas.

DESCRIPCION

ZOLADEX® LA se presenta en un depot cilíndrico estéril, cuyo color puede variar de blanco a blanco - amarillento, en el cual se concentra acetato de goserelin (equivalente a 10,8 mg de goserelin) en una matriz biodegradable de copolímero láctico/ glicólico. Se suministra en una sola dosis con una jeringa prellenada.

INDICACIONES

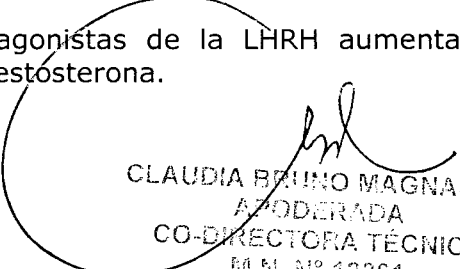
- 1) Tratamiento de cáncer de próstata metastásico donde **ZOLADEX® LA** demostró beneficios de sobrevida comparable a las castraciones quirúrgicas.
- 2) Tratamiento de cáncer de próstata localmente avanzado, como una alternativa a la castración quirúrgica donde **ZOLADEX® LA** demostró beneficios de sobrevida comparables a un anti-andrógeno.
- 3) Como tratamiento adyuvante a la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo o localmente avanzado donde **ZOLADEX® LA** demostró mejoría de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.
- 4) Como tratamiento neo-adyuvante previo a radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo o localmente avanzado donde **ZOLADEX® LA** demostró una mejoría de la sobrevida libre de enfermedad.
- 5) 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 una mejoría de la sobrevida libre de enfermedad.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades Farmacodinámicas**

Acetato de goserelín (D-Ser(But)⁶Azgly¹⁰LHRH) es un decapeptido sintético análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante LHRH. (u hormona liberadora de gonadotrofinas)

La administración crónica de **ZOLADEX® LA** causa la inhibición de la secreción pituitaria de hormona leuteinizante, lo cual provoca una caída de las concentraciones de testosterona sérica en varones.

Inicialmente, **ZOLADEX® LA** al igual que otros agonistas de la LHRH aumenta transitoriamente las concentraciones séricas de la testosterona.



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 12261
AstraZeneca S.A.

MCA



En varones, aproximadamente 21 días después de la primera inyección del depot, 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 producir resultados similares de sobrevida en ensayos clínicos comparativos respecto de 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®**), no se han producido diferencias significativas 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 equivalente 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 utiliza como tratamiento adyuvante a radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo (T₁ T₂ y PSA de por lo menos 10 ng/ml o puntuación de Gleason de por lo menos 7), o cáncer de próstata localmente avanzado (T₃-T₄). No se determinó la duración óptima del tratamiento adyuvante; un ensayo comparativo demostró que 3 años de **ZOLADEX® LA** adyuvante ofrece una mejoría significativa en la sobrevida comparado con la radioterapia sola. **ZOLADEX® LA** neo-adyuvante previo a 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 distribución tumoral extra-prostática, **ZOLADEX® LA** adyuvante puede mejorar los períodos de sobrevida libre de enfermedad, pero no existe una mejora significativa de sobrevida salvo que los pacientes hayan evidenciado un compromiso nodular al momento de la cirugía. Los pacientes con enfermedad clasificada desde el punto de vista patológico en estadio localmente avanzado deberían tener factores adicionales de riesgo tales como PSA de hasta 10 ng/ml o una puntuación de Gleason de por lo menos 7 antes que deba 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 importante. **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 depot de 10,8 mg, este cambio no produce acumulación. Por lo tanto, no se requiere cambio en la dosis en estos pacientes. No se presenta 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 si es importante para el ser humano.

En ratones, la administración repetida a largo plazo de múltiplos de la dosis para el ser humano produjo cambios histológicos en algunas regiones del aparato digestivo.


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
F. PULPERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 12201
AstraZeneca S.A.

MVA

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 USO

Adultos varones (incluyendo ancianos): un depot de **ZOLADEX® LA** inyectado por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen cada 12 semanas.

Niños: **ZOLADEX® LA** no está indicado para uso en niños.

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.

Para una correcta administración de **ZOLADEX® LA**, véase Modo de uso.

Modo de Uso

Guía para la administración de **ZOLADEX® LA / Safe System**

1- Colocar el paciente en una posición cómoda, con la parte superior del cuerpo ligeramente elevada. Preparar el sitio de inyección conforme a la política y al procedimiento local vigente.

2- Abrir la bolsa de aluminio, sacar la jeringa y examinarla contra la luz inclinándola ligeramente. Verificar que el depot **ZOLADEX® LA** esté visible, por lo menos parcialmente (Figura 1).

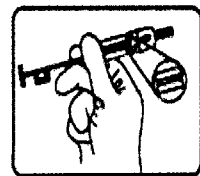


Figura 1

3- Desprender de la jeringa la pestaña de seguridad de plástico y desecharla (Figura 2). Retirar la cubierta protectora de la aguja. Al contrario de lo que sucede con las preparaciones inyectables líquidas, no es necesario eliminar las burbujas de aire ya que esta operación podría desplazar al depot.

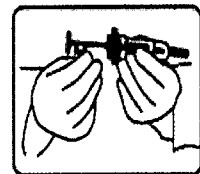


Figura 2

4- Sosteniendo la jeringa por su funda protectora, pellizcar la piel del paciente e introducir la aguja en la piel con un ligero ángulo (de 30 a 45 grados).

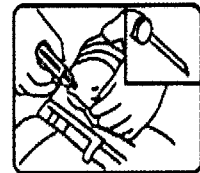


Figura 3

Orientando la aguja con la abertura hacia arriba, introducirla en el tejido subcutáneo de la pared abdominal anterior, debajo del nivel del ombligo, hasta que la funda protectora toque la piel del paciente (Figura 3).

5- La aguja no debe penetrar en el músculo ni en el peritoneo. La Figura 4 muestra una forma de sostener la aguja y un ángulo de presentación incorrectos.



Figura 4

6- Presionar el émbolo hasta el tope para descargar el depot **ZOLADEX® LA** y activar la funda protectora. Escuchará un "click" y sentirá que la funda protectora empieza a deslizarse automáticamente para recubrir la aguja. Si no presiona el émbolo hasta el tope, NO se activará la funda protectora.

7- Sosteniendo la jeringa como muestra la Figura 5, retirar la aguja y dejar que la funda protectora siga deslizándose hasta recubrirla completamente.

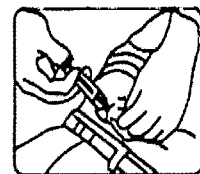


Figura 5

Desechar la aguja en un recipiente aprobado para instrumentos cortantes.

MJA


 JUANITA BRUNO MAGNASSO
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 R.M.N. N° 12261
 AstraZeneca S.A.

CONTRAINDICACIONES

No debe aplicarse **ZOLADEX® LA** en pacientes con una hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO

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® 3,6 mg**.

ZOLADEX® LA no está indicado para uso en niños, ya que no se ha determinado la seguridad y eficacia en este grupo de pacientes.

No se dispone de datos sobre la extracción o disolución del implante.

Debe considerarse cuidadosamente el uso de **ZOLADEX® LA** en pacientes con riesgo de desarrollar obstrucción uretral o compresión de la médula espinal y los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante el primer mes del tratamiento. Si se presenta o desarrolla compresión medular o insuficiencia renal debido a la obstrucción uretral, se debe establecer el tratamiento específico estándar para estas complicaciones.

Se debe tener consideración en cuanto al uso inicial de un anti-andrógeno (ej. acetato de ciproterona 300 mg una vez al día durante tres días antes, y tres semanas después de comenzar con **ZOLADEX® LA**) al inicio del tratamiento con el análogo de la LHRH ya que se ha reportado que esto evita las posibles secuelas de la elevación inicial en la testosterona sérica.

El uso de agonistas de la LHRH puede causar una reducción en la densidad mineral ósea. En hombres, los datos preliminares sugieren que el uso de un bifosfonato en combinación con un agonista de LHRH puede reducir la pérdida mineral ósea. Se debe tener especial precaución en pacientes con factores de riesgo adicionales de 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.

Se observó una reducción en la tolerancia a la glucosa en varones 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 glucosa en sangre.

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

INTERACCION CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Se desconoce.

Embarazo y lactancia

ZOLADEX® LA no está indicado para el uso en mujeres.


Incidencia al conducir vehículos y manejar maquinarias

No existe evidencia que **ZOLADEX® LA** tenga incidencia sobre la capacidad de conducir vehículos y manejar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes categorías de frecuencia para reacciones adversas al fármaco (ADR – por sus siglas en inglés) fueron calculadas en base a reportes de ensayos clínicos con **ZOLADEX® LA** y fuentes de post-comercialización. Las reacciones adversas más

MGA



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODEADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
I.M.N. Nº 12251
AstraZeneca S.A.



comúnmente observadas incluyen sofocación, sudoración y reacciones en sitio de inyección.

Se utilizó el siguiente convenio para la clasificación de frecuencia: Muy común ($\geq 1/10$), Común ($\geq 1/100$ 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 se Desconoce (no puede estimarse de los datos disponibles).

Zoladex LA reacciones adversas al fármaco presentadas por la Clase de Sistema de Órganos según MedDRA

SOC	Frecuencia	Reacción adversa
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Muy raro	Tumor pituitario
Trastornos del sistema inmune	Poco frecuente	Hipersensibilidad al fármaco
	Raro	Reacción anafiláctica
Trastornos endócrinos	Muy raro	Hemorragia pituitaria
Trastornos del metabolismo y nutrición	Común	Alteración de la tolerancia a la glucosa ^a
Trastornos psiquiátricos	Muy común	Disminución de la libido ^b
	Muy raro	Trastorno psicótico
	Se desconoce	Alteración del ánimo, depresión
Trastornos del sistema nervioso	Común	Parestesia
		Compresión de la médula espinal
Trastornos cardíacos	Común	Insuficiencia cardíaca, ^f infarto del miocardio ^f
Trastornos vasculares	Muy común	Sofocación ^b
	Común	Presión arterial anormal ^c
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Muy común	Hiperhidrosis ^b
	Común	Erupción ^d
	Se desconoce	Alopecia ^g
Trastornos músculo-esqueléticos, del tejido conectivo y óseos	Común	Dolor óseo ^e
	Poco frecuente	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Obstrucción uretral
Trastornos del sistema reproductor y de mama	Muy común	Disfunción eréctil
	Común	Ginecomastia
	Poco frecuente	Sensibilidad en las mamas
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	Reacción en el sitio de inyección
Investigaciones	Común	Disminución de la densidad ósea (ver Adv. y Prec.), aumento de peso

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


b Son efectos farmacológicos que ocasionalmente requieren la suspensión del tratamiento.

c Se han observado ocasionalmente cambios en la presión arterial, manifestados como hipotensión o hipertensión en pacientes tratados con **Zoladex**. Los cambios son generalmente transitorios y se resuelven ya sea durante tratamiento continuado o después de la suspensión del tratamiento con **Zoladex**. En raras ocasiones, dichos cambios han sido suficientes como para requerir intervención médica incluyendo el retiro del tratamiento con **Zoladex**.

d Son generalmente leves, a menudo reapareciendo sin discontinuar el tratamiento.

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

MSA


 CLAUDIA BRUINO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. Nº 17261
 AstraZeneca S.A.



f Observadas en un estudio fármaco-epidemiológico de agonistas de la LHRH utilizadas en el tratamiento del cáncer de próstata. El riesgo parece incrementarse cuando se lo utiliza en combinación con anti-andrógenos.

g Particularmente pérdida de vello corporal, un efecto esperado de niveles de andrógeno reducidos.

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**.

SOBREDOSIS

Existe poca experiencia en sobredosis en humanos. No se observaron efectos adversos clínicamente relevantes en los casos en que **ZOLADEX® LA** se administró antes del tiempo planificado o fue administrado a dosis mayores a las planificadas previamente.

Pruebas llevadas a cabo en animales sugieren que no aparecerán otros efectos diferentes de los efectos terapéuticos buscados en las concentraciones de hormonas sexuales y en el aparato reproductivo con dosis mayores de **ZOLADEX® LA**. Si hubiera sobredosis, deberá ser tratada sintomáticamente.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

MODO DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25°C, en su envase original. No congelar.

PRESENTACIÓN

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

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 45.197

Elaborado en **AstraZeneca UK Ltd.**, Reino Unido

AstraZeneca S.A.

Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires.

Tel.: 0800-333-1247

Directora Técnica: Nélide De Benedetti – Farmacéutica.

ZOLADEX® es marca registrada del grupo de compañías de **AstraZeneca**

Fecha de última revisión: Mayo 2012 (UK CCP 10114581)

Disposición ANMAT Nro.

MGA

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.