

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zoladex 3,6 mg implante en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada implante en jeringa precargada contiene 3,6 mg de goserelina (como acetato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Implante en jeringa precargada.

Implante estéril, color crema, de aproximadamente 1 cm de longitud y 1,2 mm de diámetro, en una jeringa precargada, lista para administrar.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Carcinoma de próstata avanzado, cuando el tratamiento hormonal está indicado.
- Cáncer de mama en pacientes pre- y peri-menopáusicas, en las que el tratamiento hormonal es apropiado.
- Endometriosis.
- Fibromas uterinos.
- Disminución del grosor del endometrio antes de la ablación del mismo. Para esta indicación, se deberán administrar dos depots de Zoladex 3,6 mg, con un intervalo de cuatro semanas, estando planificada la intervención quirúrgica entre la semana cero y la segunda después del último implante inyectado.
- Reproducción asistida: Supresión del control hipofisario en la preparación para la superovulación.

4.2 Posología y forma de administración

Adultos: Un implante de Zoladex 3,6 mg inyectado por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen, cada 28 días (4 semanas).

Reproducción asistida: Una vez que se ha alcanzado la supresión del control hipofisario con Zoladex 3,6 mg, se realizará la superovulación y recuperación del oocito de acuerdo a la práctica habitual.

Adultos con insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis.

Adultos con insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis.

Geriatría: No es necesario ajustar la dosis.

Pediatría: Zoladex 3,6 mg no está indicado para uso en niños.

Forma de administración: Para una administración correcta seguir las instrucciones incluidas en la etiqueta del envase, que corresponden a las detalladas al final de esta Ficha Técnica.

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Ver “Embarazo y lactancia”, en la sección 4.6.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Zoladex 3,6 mg no está indicado en el tratamiento de niños, ya que no se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de pacientes.

Varones:

Debe ser considerada cuidadosamente la administración de Zoladex 3,6 mg en pacientes con riesgo de desarrollar obstrucción ureteral o compresión medular, estos pacientes serán debidamente observados durante el primer mes de tratamiento. Se debe considerar el uso inicial de un anti-andrógeno (por ejemplo, 300 mg diarios de acetato de ciproterona durante tres días antes y tres semanas después de comenzar el tratamiento con goserelina) al inicio de la terapia con el análogo de la LH-RH, ya que se ha notificado que esto previene la posible secuela del aumento inicial de testosterona plasmática. Si se presenta o desarrolla compresión medular o insuficiencia renal, debido a obstrucción ureteral, se debe establecer el tratamiento específicamente estandarizado para estas alteraciones.

La utilización de agonistas de la LH-RH puede causar reducción en la densidad mineral ósea. Datos preliminares sugieren que el empleo de un bis-fosfonato en combinación con un agonista de la LH-RH puede reducir la pérdida mineral ósea.

Se requiere precaución especial en pacientes con factores de riesgo adicionales para la osteoporosis (por ejemplo abuso crónico de alcohol, ser fumador, tratamiento a largo plazo con anticonvulsivos o corticoides, historial familiar de osteoporosis).

Se han notificado cambios de humor, incluyendo depresión. Los pacientes con depresión conocida y los pacientes con hipertensión deben ser monitorizados adecuadamente.

En pacientes varones en tratamiento con agonistas de la LH-RH se ha observado una disminución de la tolerancia a la glucosa, lo que puede manifestarse como diabetes o como pérdida del control glucémico en pacientes con diabetes mellitus preexistente, por lo que deberá considerarse monitorizar la glucosa en sangre.

Mujeres:

Cáncer de mama

Densidad mineral ósea reducida:

La utilización de agonistas de la LH-RH puede causar reducción en la densidad mineral ósea. Tras dos años de tratamiento para cáncer de mama en estadios iniciales, la pérdida promedio de densidad mineral ósea fue 6,2% y 11,5% en cuello femoral y columna lumbar respectivamente. Se ha demostrado que esta pérdida es parcialmente reversible en el seguimiento al año de interrumpir el tratamiento, con una recuperación del 3,4% al 6,4% respecto al valor inicial en cuello femoral y columna lumbar respectivamente, aunque esta recuperación se basa en datos muy limitados. Los datos actualmente disponibles indican que, en la mayoría de las mujeres, dicha pérdida ósea se recupera al interrumpir la terapia.

Datos preliminares sugieren que el uso de goserelina en combinación con tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales, puede reducir la pérdida mineral ósea.

Enfermedades ginecológicas benignas

Pérdida de densidad mineral ósea:

Es probable que el empleo de agonistas de la LH-RH cause una reducción en la densidad mineral ósea media del 1% al mes, durante un periodo de tratamiento de seis meses. Cada reducción del 10% de la densidad mineral ósea está ligada a un aumento del riesgo de fractura de aproximadamente dos o tres veces. Los datos actualmente disponibles indican que, en la mayoría de las mujeres, dicha pérdida ósea se recupera al interrumpir la terapia.

En las pacientes que reciben goserelina para el tratamiento de endometriosis, se ha demostrado que la incorporación de tratamiento hormonal sustitutivo reduce la pérdida de densidad mineral ósea y los síntomas vasomotores.

No se dispone de datos específicos sobre pacientes con osteoporosis establecida o con factores de riesgo para osteoporosis (por ejemplo abuso crónico de alcohol, ser fumadora, tratamiento a largo plazo con fármacos que reducen la densidad mineral ósea, como anticonvulsivos o corticoides, historial familiar de osteoporosis y malnutrición, como anorexia nerviosa). Debido a que es probable que la reducción de la densidad mineral ósea sea más perjudicial en estas pacientes, se debe considerar el tratamiento con goserelina individualmente, y sólo se debe iniciar si, tras un estudio muy cuidadoso, los beneficios del tratamiento sobrepasan los riesgos. Se deben considerar medidas adicionales con el fin de contrarrestar la pérdida de densidad mineral ósea.

Sangrado por retirada

Durante el tratamiento inicial con goserelina, algunas mujeres pueden presentar hemorragia vaginal de duración e intensidad variables. Si este sangrado vaginal tiene lugar, suele ser en el primer mes tras empezar el tratamiento. Dicho sangrado probablemente se debe a la retirada de estrógenos y se espera que remita espontáneamente. Si el sangrado continúa se debe investigar la causa.

No hay datos clínicos sobre los efectos de Zoladex 3,6 mg en el tratamiento de enfermedades ginecológicas benignas durante períodos superiores a 6 meses.

El empleo de goserelina puede causar un aumento en la resistencia del cuello del útero y se debe prestar especial atención cuando se esté realizando la dilatación del mismo.

Solamente se administrará Zoladex 3,6 mg como parte de un régimen de reproducción asistida bajo la supervisión de un especialista con experiencia en este área.

Como con otros agonistas de la LH-RH, se han comunicado casos de síndrome de hiper-estimulación ovárica (OHSS) asociado al empleo de Zoladex 3,6 mg en combinación con gonadotrofina. El ciclo de estimulación se debe monitorizar cuidadosamente para identificar las pacientes con riesgo de desarrollar tal OHSS. Si este riesgo está presente, se debe mantener la gonadotrofina coriónica humana (hCG), si es posible.

Se recomienda que Zoladex 3,6 mg se emplee con precaución en regímenes de reproducción asistida realizados a pacientes con síndrome de ovario poliquístico, pues el reclutamiento folicular puede estar aumentado.

Las mujeres en edad fértil deben emplear métodos anticonceptivos no hormonales durante el tratamiento con goserelina y hasta que la menstruación se restablezca tras la interrupción del tratamiento con goserelina.

Las pacientes con depresión conocida y pacientes con hipertensión deben ser monitorizadas adecuadamente.

El tratamiento con goserelina puede llevar a reacciones positivas en las pruebas de antidopaje.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No conocidas.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Goserelina no debe administrarse durante el embarazo, ya que el uso concomitante de agonistas de la LH-RH está asociado a un riesgo teórico de aborto o anomalía fetal. Las pacientes premenopáusicas deben ser examinadas cuidadosamente antes de comenzar el tratamiento, para excluir la posibilidad de embarazo. Se deben emplear métodos anticonceptivos no hormonales, durante la terapia con Zoladex 3,6 mg hasta la recuperación de los ciclos menstruales (ver también información respecto al restablecimiento de la menstruación en la sección 4.4).

Se debe excluir el embarazo antes de emplear Zoladex 3,6 mg en la reproducción asistida; no obstante, cuando se administra dicho fármaco para este propósito, no existe evidencia clínica que sugiera una asociación causal entre éste y cualquier anomalía posterior del desarrollo del oocito, o del embarazo u otro resultado.

Lactancia

No se recomienda la administración de Zoladex 3,6 mg durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existe evidencia de que Zoladex 3,6 mg altere la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las siguientes categorías de frecuencia se basaron en todas las reacciones adversas de ensayos clínicos, estudios post-comercialización y notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas más frecuentemente observadas incluyen sofocos, sudoración y reacciones en el lugar de inyección.

Para la clasificación de la frecuencia se ha utilizado el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla: Reacciones adversas a Zoladex 3,6 mg por Clasificación de Órgano y Sistema (COS) MedDRA

COS	Frecuencia	Varones	Mujeres
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Muy raras	Tumor hipofisario	Tumor hipofisario
	No conocida	N/A	Degeneración de fibromas uterinos en mujeres con dichos fibromas
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad	Reacciones de hipersensibilidad
	Raras	Anafilaxis	Anafilaxis
Trastornos endocrinos	Muy raras	Apoplejía hipofisaria	Apoplejía hipofisaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Reducción de la tolerancia a la glucosa ^a	N/A
	Poco frecuentes	N/A	Hipercalcemia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Cambios en la libido ^b	Cambios en la libido ^b

COS	Frecuencia	Varones	Mujeres
	Frecuentes	(ver frecuencia no conocida)	Cambios de humor, incluyendo depresión
	Muy raros	Trastornos psicóticos	Trastornos psicóticos
	No conocida	Cambios de humor, incluyendo depresión	(ver frecuentes)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Parestesia	Parestesia
		Compresión medular	N/A
		N/A	Cefalea
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Sofocos ^b	Sofocos ^b
	Frecuentes	Fluctuaciones en la presión arterial ^c	Fluctuaciones en la presión arterial ^c
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Hiperhidrosis ^b	Hiperhidrosis ^b
	Frecuentes	Rash ^d	Rash ^d
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor óseo ^e	N/A
		(ver poco frecuentes)	Artralgia
	Poco frecuentes	Artralgia	(ver frecuentes)
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Obstrucción ureteral	N/A
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy frecuentes	Disminución de la potencia sexual	N/A
		N/A	Sequedad vaginal
		N/A	Cambio en el tamaño de la mama
	Frecuentes	Tensión mamaria	N/A
	Poco frecuentes	Sensibilidad mamaria	N/A
	Raras	N/A	Quiste ovárico
	No conocida	N/A	Sangrado por retirada (ver sección 4.4)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	(ver frecuentes)	Reacciones en el lugar de la inyección (por ej. enrojecimiento, dolor, hinchazón, hemorragia)
	Frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección (por ej. enrojecimiento, dolor, hinchazón, hemorragia)	(ver muy frecuentes)

COS	Frecuencia	Varones	Mujeres
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Pérdida de densidad mineral ósea (ver sección 4.4)	Pérdida de densidad mineral ósea (ver sección 4.4)

- En pacientes varones en tratamiento con agonistas de la LH-RH se ha observado una disminución de la tolerancia a la glucosa. Esto puede manifestarse como diabetes o como pérdida del control glucémico en pacientes con diabetes mellitus preexistente.
- Estos son efectos farmacológicos que rara vez requieren la interrupción del tratamiento. Hiperhidrosis y sofocos pueden continuar después de suspender el tratamiento.
- Estos pueden manifestarse como hipotensión o hipertensión, y se han observado ocasionalmente en pacientes en tratamiento con Zoladex. Estos cambios son generalmente transitorios y desaparecen bien durante el tratamiento continuado o tras la interrupción del mismo. Dichos cambios, raramente han sido suficientes como para requerir intervención médica, incluyendo la retirada del tratamiento con Zoladex.
- Son generalmente leves, y a menudo remiten sin interrumpir el tratamiento.
- Inicialmente los pacientes con cáncer de próstata pueden experimentar un aumento temporal del dolor óseo, que puede ser tratado sintomáticamente.

Experiencia post-comercialización

Se ha comunicado un pequeño número de casos de cambios en el recuento sanguíneo, disfunción hepática, embolia pulmonar y neumonía intersticial, relacionados con goserelina.

Además, se han comunicado las siguientes reacciones adversas al medicamento en mujeres tratadas para indicaciones ginecológicas benignas: acné, cambios en el vello corporal, sequedad cutánea, aumento de peso, aumento de la colesterolina sérica, síndrome de hiperestimulación ovárica (si se usa concomitantemente con gonadotrofinas), vaginitis, flujo vaginal, nerviosismo, alteraciones del sueño, cansancio, edema periférico, mialgias, calambres en las pantorrillas, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolencias abdominales, alteraciones de la voz.

Inicialmente, las pacientes con cáncer de mama pueden experimentar un aumento transitorio de los signos y síntomas, los cuales pueden ser tratados sintomáticamente.

Raramente, pacientes con cáncer de mama y metástasis han desarrollado hipercalcemia al inicio de la terapia. En presencia de síntomas indicativos de hipercalcemia (por ej. sed), ésta debe ser descartada.

Raramente, algunas mujeres pueden entrar en la menopausia durante el tratamiento con análogos de la LH-RH y al interrumpir la terapia la menstruación no se restablece. Se desconoce si esto es un efecto del tratamiento con goserelina o un reflejo de su condición ginecológica.

4.9 Sobredosis

No hay mucha experiencia acerca de la sobredosis en humanos. No se han observado reacciones adversas clínicamente significativas en los casos en los que Zoladex 3,6 mg se ha administrado antes de lo planeado o a dosis mayores de lo establecido inicialmente. La experimentación animal sugiere que no se evidenciarán otros efectos que los efectos terapéuticos sobre las concentraciones de hormonas sexuales y tracto reproductivo con dosis superiores de Zoladex 3,6 mg. Si se produjese sobredosificación, ésta deberá ser tratada sintomáticamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: análogos hormona liberadora de gonadotrofinas, código ATC: L02AE03

Zoladex 3,6 mg (D-Ser (But)⁶ Azgli¹⁰ LH-RH) es un análogo sintético de la hormona liberadora de la hormona luteinizante de origen natural (LH-RH). Durante la administración crónica de Zoladex 3,6 mg se produce una inhibición de la secreción de la hormona luteinizante hipofisaria originando una

reducción de las concentraciones de testosterona sérica en varones y de las de estradiol sérico en mujeres.

Inicialmente, al igual que otros agonistas de la LH-RH, Zoladex 3,6 mg puede aumentar transitoriamente las concentraciones de testosterona sérica y de estradiol sérico en varones y mujeres, respectivamente. Durante el tratamiento precoz con Zoladex 3,6 mg algunas mujeres pueden experimentar hemorragia vaginal de intensidad y duración variable; no obstante tal hemorragia representa, probablemente, retirada estrogénica, siendo de esperar su desaparición de forma espontánea.

En varones, 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 tratamiento continuo cada 28 días. Esta inhibición da lugar a la regresión del tumor prostático y a una mejoría sintomática en la mayoría de los pacientes.

En mujeres, las concentraciones de estradiol sérico se suprimen aproximadamente a los 21 días después de la inyección del primer implante, permaneciendo suprimidas a niveles comparables a los observados en mujeres post-menopáusicas, tras un tratamiento continuo cada 28 días. Dicha supresión se asocia a la disminución del grosor del endometrio, a la supresión del desarrollo folicular en el ovario y a una respuesta en el cáncer de mama hormono-dependiente (tumores RE-positivos y/o RPg-positivos), endometriosis y fibromas uterinos, que originará amenorrea en la mayoría de las pacientes.

Las pacientes pueden comenzar la menopausia natural durante el tratamiento con análogos de la LH-RH. Raramente, algunas mujeres no recuperan los ciclos menstruales al interrumpir la terapia.

En estadios avanzados de carcinoma de próstata el tratamiento más habitual en pacientes sintomáticos es la manipulación hormonal, pudiendo realizarse por orquidectomía (método clásico) o por la utilización de análogos de la LH-RH, consiguiéndose con ambos tratamientos niveles hormonales similares. No se ha demostrado que el tratamiento con análogos de la LH-RH, así como la orquidectomía, produzcan una prolongación de la supervivencia, aunque sí está demostrado que mejoran la calidad de vida del paciente.

En el tratamiento de endometriosis, goserelina mejora los síntomas incluyendo el dolor y reduce el tamaño y número de lesiones endometriales.

En el tratamiento de fibromas, goserelina disminuye las lesiones, mejora la situación hematológica de la paciente y reduce los síntomas incluyendo el dolor. Se utiliza como terapia adjunta a cirugía, facilitando ésta y disminuyendo la pérdida de sangre.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Zoladex 3,6 mg dispone de una biodisponibilidad prácticamente completa. La administración de un implante cada 4 semanas garantiza el mantenimiento de concentraciones efectivas, sin acumulación tisular. Zoladex 3,6 mg presenta una escasa unión a proteínas y una vida media de eliminación sérica de 2 a 4 horas en sujetos con función renal normal, incrementándose dicha vida media en pacientes con insuficiencia renal. Para el compuesto administrado mensualmente en una formulación implante, este cambio tendrá un efecto mínimo, por consiguiente, no se necesita ajustar la dosis en estos pacientes.

No existe cambio significativo en la farmacocinética de pacientes con insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Con la administración crónica de Zoladex 3,6 mg se ha observado un aumento en la incidencia de tumores hipofisarios benignos en ratas macho. Aunque este hallazgo es similar al previamente detectado en esta especie, tras la castración quirúrgica, no se ha establecido su relevancia en humanos.

En ratones, la administración repetida a largo plazo con múltiplos de la dosis administrada en humanos originó cambios histológicos en algunas zonas del sistema digestivo, puestos de manifiesto por hiperplasia de las células de los islotes pancreáticos y una proliferación benigna en la región pilórica del estómago, también comunicados como una lesión espontánea en esta especie. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Copolímero láctido-glicólico.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Período de validez

Tres años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase conteniendo en un sobre sellado el implante (3,6 mg de principio activo) en una jeringa precargada de dosis única con un sistema de protección de la aguja.

El sobre contiene en su interior además un desecante.

La jeringa precargada dispone de un dispositivo de seguridad (clip-rojo)

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Utilizar sólo si el sobre no presenta alteración. Usar inmediatamente después de abrir dicho sobre.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
C/ Serrano Galvache, 56
Edificio Roble
28033 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

58.603

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10 Mayo 1990 / Mayo 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2014

INSTRUCCIONES PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

NUEVO SISTEMA DE SEGURIDAD.

Lea atentamente las instrucciones.

1. Tumbar al paciente con la parte superior del cuerpo ligeramente elevada.
Limpiar la zona abdominal de la inyección con un algodón impregnado en un agente desinfectante (alcohol, etc...).

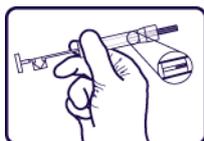


Figura 1

2. Manteniendo la jeringa inclinada hacia la luz, comprobar que se observa al menos parte del implante de Zoladex 3,6 mg (**Figura 1**).

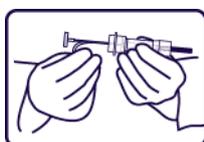


Figura 2

3. Retirar suavemente la pestaña de seguridad de color rojo de la jeringa y desecharla (**Figura 2**). Retirar el capuchón que protege la aguja.
Al no ser un inyectable líquido, **NO SE DEBE PURGAR**.



Figura 3

4. Sujetar la jeringa alrededor del sistema de protección y situar el orificio/bisel de la aguja hacia arriba.

Coger un pliegue de la piel del paciente en el tejido subcutáneo de la pared abdominal anterior, e introducir la aguja con un ángulo de inclinación poco pronunciado (**30 a 45 grados**), **HASTA QUE EL SISTEMA DE PROTECCION TOQUE LA PIEL DEL PACIENTE (Figura 3)**.

5. **RETIRAR LOS DEDOS DEL SISTEMA DE PROTECCION HASTA SUJETAR LA JERINGA POR LA PARTE POSTERIOR.** Presionar el émbolo **COMPLETAMENTE** y a fondo hasta oír un "**CLICK**", con el fin de depositar el implante de Zoladex 3,6 mg. Notará cómo se activa el sistema de protección, deslizándose automáticamente para recubrir la aguja.



Figura 4

6. Continuar sujetando la jeringa como se muestra en la **Figura 4**, retirar la aguja permitiendo que el sistema de protección continúe deslizándose y cubriendo la aguja.

Desechar la jeringa y cubrir el lugar de la inyección con un apósito estéril.

16.Jul.2014 (PRAC)/HAs (May.2014)