

## RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

|                                              |                                                                                           |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nombre del producto:</b>                  | ZOLADEX® 3,6 mg<br>(Goserelina)                                                           |
| <b>Forma farmacéutica:</b>                   | Implante SC                                                                               |
| <b>Fortaleza:</b>                            | 3,6 mg                                                                                    |
| <b>Presentación:</b>                         | Estuche por una jeringa precargada de PS/PEAD con implante estéril de 3,6 mg.             |
| <b>Titular del Registro Sanitario, país:</b> | ASTRAZENECA UK LIMITED, Luton,<br>Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte.        |
| <b>Fabricante, país:</b>                     | ASTRAZENECA UK LIMITED, Macclesfield,<br>Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte. |
| <b>Número de Registro Sanitario:</b>         | 1038                                                                                      |
| <b>Fecha de Inscripción:</b>                 | 15 de abril de 1998                                                                       |
| <b>Composición:</b>                          |                                                                                           |
| Cada implante contiene:                      |                                                                                           |
| Goserelina<br>(en forma de acetato)          | 3,6 mg                                                                                    |
| Copolímero de lactato / glicolato 50 /50     |                                                                                           |
| <b>Plazo de validez:</b>                     | 36 meses                                                                                  |
| <b>Condiciones de almacenamiento:</b>        | Almacenar por debajo de 25 °C.                                                            |

### Indicaciones terapéuticas:

Zoladex está indicado:

Para el tratamiento del cáncer de próstata en las siguientes situaciones

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

Cáncer de mama avanzado en mujeres pre y perimenopáusicas, para quienes el tratamiento de manipulación hormonal sea apropiado.

Zoladex 3,6 mg está indicado como una alternativa a la quimioterapia en el estándar de atención para las mujeres pre y perimenopáusicas con cáncer de mama temprano positivo por receptores de estrógeno (RE).

Endometriosis: En el manejo de la endometriosis, Zoladex alivia los síntomas, incluido el dolor, y reduce el tamaño y la cantidad de las lesiones endometriales.

Adelgazamiento del endometrio: Zoladex está indicado para disminuir el grosor del endometrio uterino antes de la ablación o resección endometrial.

Fibromas uterinos: Junto con una terapia con hierro para el mejoramiento hematológico de las pacientes anémicas con fibromas, antes de la cirugía.

Reproducción asistida: Regulación en disminución de la hipófisis como preparación para la superovulación.

#### **Contraindicaciones:**

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

Embarazo y lactancia.

#### **Precauciones:**

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

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.

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.

Se ha reportado lesión en el sitio de inyección con Zoladex, incluidos eventos de dolor, hematoma, hemorragia y lesión vascular. Se debe monitorear a los pacientes afectados por signos o síntomas de hemorragia abdominal. En casos muy infrecuentes, el error en la administración ha resultado en lesión vascular y choque hemorrágico que requirió transfusiones sanguíneas y la intervención quirúrgica. Se debe tomar cuidado especial cuando se administra Zoladex a pacientes con un IMC bajo y/o que reciben medicaciones de anticoagulación completa.

#### **Hombres**

Deberá 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.

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.

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.

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.

#### Mujeres

Indicación en el cáncer de mama

Disminución de la densidad mineral ósea:

La utilización de agonistas de la LHRH puede causar una disminución de la densidad mineral ósea. Después de dos años de tratamiento para el cáncer de mama temprano, la pérdida promedio de densidad mineral ósea fue 6,2% y 11,5% en el cuello femoral y la espina lumbar, respectivamente. Se demostró que esta pérdida fue parcialmente reversible en el seguimiento al año de haber suspendido el tratamiento, con una recuperación de 3,4% y 6,4% respecto a los valores en la línea de base en el cuello femoral y la espina lumbar, respectivamente, aunque esta recuperación se basó en datos muy limitados. En la mayoría de las mujeres, los datos disponibles actualmente sugieren que hay recuperación de la pérdida ósea al suspender el tratamiento.

Los datos preliminares sugieren que el uso de Zoladex en combinación con el tamoxifeno en las pacientes con cáncer de mama puede reducir la pérdida de la densidad mineral ósea.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso.**

Indicaciones benignas

Pérdida de la densidad mineral ósea:

El uso de agonistas de la LHRH puede causar una reducción de la densidad mineral ósea, con un promedio de 1% por mes durante un período de tratamiento de seis meses. Cada reducción del 10% de la densidad mineral ósea se asocia a un riesgo de fractura dos a tres veces mayor. En la mayoría de las mujeres, los datos disponibles actualmente sugieren que la pérdida ósea se recupera después de suspender el tratamiento.

En las pacientes tratadas con Zoladex para la endometriosis, se ha demostrado que al agregar una terapia hormonal de reemplazo se reduce la pérdida de la densidad mineral ósea y los síntomas vasomotores.

No hay datos específicos para los pacientes con una osteoporosis establecida o con factores de riesgo para la osteoporosis (ej. abusadores crónicos de bebidas alcohólicas, fumadores, terapia a largo plazo con agentes que reducen la densidad mineral ósea, como los anticonvulsivos o corticosteroides, antecedentes familiares de osteoporosis, desnutrición, ej. anorexia nerviosa). Debido a que la disminución de la densidad mineral ósea probablemente será más nociva en estos pacientes, debe considerarse el tratamiento con Zoladex en forma individual para cada paciente y debe iniciarse solo si los beneficios del tratamiento superan los riesgos, tras una evaluación muy cuidadosa. Deben considerarse medidas adicionales para contrarrestar la pérdida de la densidad mineral ósea.

Sangrado por abstinencia

Al inicio del tratamiento con Zoladex, algunas mujeres presentan sangrado vaginal, de duración e intensidad variables. Si hubiera sangrado vaginal, generalmente se presenta en el primer mes después de iniciar el tratamiento. Tal sangrado probablemente representa un sangrado por abstinencia de estrógeno y se espera que ceda espontáneamente. Si el sangrado continúa, debe investigarse la causa.

No hay datos clínicos sobre los efectos en el tratamiento de las condiciones ginecológicas benignas con Zoladex por períodos mayores de seis meses.

El uso de Zoladex puede causar un aumento de la resistencia del cuello uterino y se debe tener cuidado al dilatar el cérvix.

En la reproducción asistida, Zoladex debe administrarse solamente como parte de un esquema de reproducción asistida bajo la supervisión de un especialista con experiencia en esta área.

Al igual que con otros agonistas de la LHRH, hay reportes de casos del síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS, por sus siglas en inglés) asociado al uso de Zoladex 3,6 mg en combinación con gonadotropina. El ciclo de estimulación debe monitorearse cuidadosamente para identificar a las pacientes con riesgo de desarrollar un OHSS. Siempre que sea posible, no debe usarse la gonadotrofina coriónica humana (hCG) si existe un riesgo de OHSS.

Se recomienda usar Zoladex con cuidado en el tratamiento de fertilización en las pacientes con un síndrome de ovario poliquístico, ya que puede aumentar el reclutamiento folicular.

Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos no hormonales durante el tratamiento con Zoladex y hasta que se reinicie la menstruación después de suspender el tratamiento con Zoladex.

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

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).

**Cuadro: Reacciones medicamentosas adversas con Zoladex 3,6 mg, presentadas según la clase de sistemas y órganos de MedDRA**

| CLASE DE SISTEMAS Y ÓRGANOS                                                  | FRECUENCIA       | HOMBRES                                       | MUJERES                          |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------|
| Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluye quistes y pólipos) | Muy infrecuentes | Tumor pituitario                              | Tumor pituitario                 |
|                                                                              | Se desconoce     | N/A                                           | Degeneración de fibroma uterino  |
| Trastornos del sistema inmune                                                | Poco comunes     | Hipersensibilidad a medicamentos              | Hipersensibilidad a medicamentos |
|                                                                              | Infrecuentes     | Reacción anafiláctica                         | Reacción anafiláctica            |
| Trastornos endocrinos                                                        | Muy infrecuentes | Hemorragia pituitaria                         | Hemorragia pituitaria            |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición                                    | Comunes          | Tolerancia a la glucosa alterada <sup>a</sup> | N/A                              |
|                                                                              | Poco comunes     | N/A                                           | Hipercalcemia                    |
| Trastornos psiquiátricos                                                     | Muy comunes      | Libido disminuida <sup>b</sup>                | Libido disminuida <sup>b</sup>   |
|                                                                              | Comunes          | Cambios en el ánimo, depresión                | Cambios en el ánimo, depresión   |
|                                                                              | Muy infrecuentes | Trastorno psicótico                           | Trastorno psicótico              |
| Trastornos del sistema nervioso                                              | Comunes          | Parestesias                                   | Parestesias                      |
|                                                                              |                  | Compresión de la médula espinal               | N/A                              |
|                                                                              |                  | N/A                                           | Cefalea                          |
| Trastornos cardíacos                                                         | Comunes          | Insuficiencia cardíaca, <sup>f</sup>          | N/A                              |

| CLASE DE SISTEMAS Y ÓRGANOS                                  | FRECUENCIA   | HOMBRES                                                               | MUJERES                                                                           |
|--------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                              | Desconocido  | infarto del miocardio <sup>f</sup><br>Prolongación QT                 | Prolongación QT                                                                   |
| Trastornos vasculares                                        | Muy comunes  | Rubor <sup>b</sup>                                                    | Rubor <sup>b</sup>                                                                |
|                                                              | Comunes      | Presión arterial anormal <sup>c</sup>                                 | Presión arterial anormal <sup>c</sup>                                             |
| Trastornos cutáneos y de tejidos subcutáneos                 | Muy comunes  | Hiperhidrosis <sup>b</sup>                                            | Hiperhidrosis, <sup>b</sup> acné <sup>i</sup>                                     |
|                                                              | Comunes      | Sarpullido <sup>d</sup>                                               | Sarpullido, <sup>d</sup> alopecia <sup>g</sup>                                    |
|                                                              | Se desconoce | Alopecia <sup>h</sup>                                                 | Ver “comunes”                                                                     |
| Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos | Comunes      | Dolor óseo <sup>e</sup><br>Ver “poco comunes”                         | N/A<br>Artralgia                                                                  |
|                                                              | Poco comunes | Artralgia                                                             | Ver “comunes”                                                                     |
| Trastornos renales y urinarios                               | Poco comunes | Obstrucción ureteral                                                  | N/A                                                                               |
| Trastornos del sistema reproductor y las mamas               | Muy comunes  | Disfunción eréctil                                                    | N/A                                                                               |
|                                                              |              | N/A                                                                   | Sequedad vulvovaginal                                                             |
|                                                              |              | N/A                                                                   | Agrandamiento de mamas                                                            |
|                                                              | Comunes      | Ginecomastia                                                          | N/A                                                                               |
|                                                              | Poco comunes | Sensibilidad en las mamas                                             | N/A                                                                               |
|                                                              | Infrecuentes | N/A                                                                   | Quiste ovárico                                                                    |
|                                                              |              | N/A                                                                   | Síndrome de hiperestimulación ovárica (con el uso concomitante de gonadotropinas) |
|                                                              | Se desconoce | N/A                                                                   | Sangrado por abstinencia                                                          |
| Trastornos generales y en el sitio de la administración      | Muy comunes  | Ver “comunes”                                                         | Reacción en el sitio de la inyección                                              |
|                                                              | Comunes      | Reacción en el sitio de la inyección                                  | Ver “muy comunes”                                                                 |
|                                                              |              | N/A                                                                   | Recrudescimiento del tumor, dolor tumoral (al iniciar el tratamiento)             |
| Investigaciones                                              | Comunes      | Disminución de la densidad ósea (ver la sección 4.4), aumento de peso | 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. Se ha reportado la pérdida del cabello en las mujeres, incluidas las pacientes más jóvenes bajo tratamiento para condiciones benignas. Este efecto generalmente es leve, pero ocasionalmente puede ser severo.
- h. En particular, la pérdida del vello corporal, un efecto esperado del nivel de andrógenos disminuido.
- i. En la mayoría de los casos, se reportó el acné en el primer mes después de iniciar Zoladex.

#### 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.

Además, se han reportado las siguientes reacciones medicamentosas adversas en mujeres que reciben el tratamiento para indicaciones ginecológicas benignas: acné, cambios en los vellos corporales, piel seca, aumento de peso, aumento del colesterol sérico, síndrome de hiperestimulación ovárica (si se usa en forma concomitante con gonadotropinas), vaginitis, secreción vaginal, nerviosismo, trastorno del sueño, cansancio, edema periférico, mialgias, contracciones en las pantorrillas, náuseas, vómito, diarrea, estreñimiento, quejas abdominales, alteraciones de la voz.

Inicialmente, las pacientes con cáncer de mama pueden presentar un aumento temporal de los signos y síntomas, lo que puede manejarse sintomáticamente.

Rara vez, las pacientes con cáncer de mama con metástasis han desarrollado hipercalcemia al iniciar la terapia. En presencia de síntomas indicativos de hipercalcemia (ej. sed), debe excluirse la hipercalcemia.

Rara vez, algunas mujeres pueden iniciar la menopausia durante el tratamiento con los análogos de la LHRH y la menstruación podría no reanudarse tras la suspensión del tratamiento. No se sabe si este es un efecto del tratamiento con Zoladex o un reflejo de su condición ginecológica.

#### **Posología y modo 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). No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática ni en los adultos mayores.

La endometriosis debe tratarse solo por un período de seis meses, ya que a la fecha no hay información clínica para períodos de tratamiento más prolongados. No deben darse cursos repetidos, debido a la posibilidad de pérdida de la densidad del mineral óseo. En las pacientes que reciben Zoladex para el tratamiento de la endometriosis, se ha demostrado que la pérdida de densidad del mineral óseo y los síntomas vasomotores se reducen con una terapia de reemplazo hormonal (un agente estrogénico y un agente progestágeno diariamente).

Para la adelgazamiento del endometrio: usar un tratamiento de cuatro a ocho semanas. Podría ser necesario un segundo implante en las pacientes con un útero grande o para mayor flexibilidad en la fecha de la cirugía.

Para las mujeres que están anémicas como resultado de los fibromas uterinos: Puede administrarse un implante de Zoladex 3,6 mg con suplementos de hierro por hasta tres meses antes de la cirugía.

Reproducción asistida: Zoladex 3,6 mg se administra para regular en disminución la glándula pituitaria, lo que se define con la disminución de los niveles de estradiol en el suero similares a los observados en la fase folicular temprana (aproximadamente 150 pmol/l). Esto generalmente requerirá entre 7 y 21 días.

Una vez que se ha alcanzado la regulación en disminución de la pituitaria, se inicia la superovulación (estimulación controlada de los ovarios) con gonadotropina. La disminución de la actividad pituitaria que se logra con un agonista de depósito es más consistente, lo que sugiere que en algunos casos podría existir una mayor necesidad de gonadotropina. En la etapa apropiada del desarrollo folicular, se suspende la gonadotropina y se administra gonadotropina coriónica humana (hCG) para inducir la ovulación. Las técnicas para el monitoreo del tratamiento, la obtención de los oocitos y la fertilización se realizan según la práctica habitual de cada clínica.

Niños

Zoladex no está indicado para los niños.

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 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:**

Embarazo: Zoladex no debe usarse durante el embarazo, ya que el uso concurrente de agonistas de la LHRH se asocia a un riesgo teórico de aborto o anomalía fetal. Es necesario examinar cuidadosamente a las mujeres potencialmente fértiles para excluir el embarazo antes de comenzar el tratamiento. Se deben emplear métodos anticonceptivos no hormonales durante la terapia hasta el reinicio de los ciclos menstruales (ver también la advertencia sobre el tiempo hasta el reinicio de los ciclos menstruales, en la sección 4.4).

Se deberá excluir el embarazo antes de emplear Zoladex en la reproducción asistida. Cuando cuando se administra Zoladex para este propósito, no existe evidencia clínica que sugiera una asociación causal entre Zoladex y alguna anomalía posterior en el desarrollo del oocito, el embarazo o su resultado.

Lactancia: No se recomienda la administración de Zoladex durante la lactancia.

#### **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 habrán 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)<sup>t</sup><sup>6</sup> Azgli<sup>10</sup> LHRH) es un análogo sintético de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) de origen natural. Durante la administración crónica de Zoladex, 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 y de las concentraciones del estradiol sérico en las mujeres. Este efecto es reversible al suspender la terapia. Inicialmente, al igual que otros agonistas de la LHRH, Zoladex puede aumentar transitoriamente las concentraciones de la testosterona sérica en los hombres y del estradiol sérico en las mujeres.

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 28 días. Esta inhibición causa la regresión del tumor prostático y una mejoría sintomática en la mayoría de los pacientes.

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 (T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub> y antígeno prostático de al menos 10 ng/ml o una puntuación Gleason de al menos 7) o localmente avanzado (T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub>). 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.

En las mujeres, las concentraciones del estradiol sérico se suprimen alrededor de los 21 días después de la inyección del primer implante y se mantienen suprimidas a niveles comparables a los observados en mujeres postmenopáusicas con un tratamiento continuo cada 28 días. Dicha supresión se asocia a una respuesta del cáncer de mama avanzado hormono dependiente, la endometriosis, los fibromas uterinos y la supresión del desarrollo folicular dentro del ovario. En la mayoría de las pacientes, causará el adelgazamiento del endometrio y amenorrea.

Las pacientes pueden iniciar la menopausia durante el tratamiento con análogos de la LHRH. Raramente, algunas mujeres no recuperan los ciclos menstruales al suspender la terapia.

Se ha demostrado que Zoladex, en combinación con hierro, induce amenorrea y mejora las concentraciones de la hemoglobina y los parámetros hematológicos asociados en las mujeres anémicas con fibromas. La combinación produjo una concentración media de la hemoglobina de 1 g/dl por encima de lo obtenido con solo la terapia con hierro.



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

La biodisponibilidad de Zoladex es prácticamente completa. La administración de un implante cada cuatro semanas garantiza el mantenimiento de concentraciones eficaces, sin acumulación tisular. 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 mensualmente bajo una formulación de implante, este cambio tendrá un efecto mínimo. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes. No hay ningún cambio farmacocinético significativo en los pacientes con insuficiencia hepática.

**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:** 31 de marzo de 2019.