República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-4900-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 8 de Julio de 2021

Referencia: EX-2020-34425281-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-34425281-APN-DGA#ANMAT 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FASLODEX / FULVESTRANT, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCION INYECTABLE / FULVESTRANT 250 mg / 5 ml; aprobada por Certificado Nº 50.438.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

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° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FASLODEX / FULVESTRANT, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCION

INYECTABLE / FULVESTRANT 250 mg / 5 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-51010464-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-51010358-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 50.438, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-34425281-APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.07.08 00:03:48 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.08 00:03:51 -03:00

AstraZeneca

PROYECTO DE PROSPECTO

(Prospecto para prescribir)

FASLODEX®
FULVESTRANT 250 mg / 5 ml
Solución Inyectable – Vía Intramuscular

Venta bajo receta archivada Industria Alemana

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

COMPOSICIÓN:
Cada jeringa prellenada contiene: Fulvestrant 250 mg. Excipientes: Etanol 96% (equivalente a 9,6% P/V de etanol); Alcohol bencílico; Benzoato de bencilo; Aceite de ricino.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Código ATC: L02BA03
Terapia endócrina, Antiestrogénico.

FASLODEX® (Fulvestrant) inyectable para administración intramuscular es un antagonista del receptor estrogénico que no tiene efectos agonistas conocidos.

INDICACIONES:
Monoterapia
FASLODEX® (Fulvestrant) está indicado:

- para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor de estrógeno positivo (HR), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:
  - no tratadas previamente con terapia endócrina, o
  - cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante antiestrogénico, o bien cuya enfermedad ha progresado a un tratamiento antiestrogénico

Terapia combinada
FASLODEX® (Fulvestrant) está indicado:

- en combinación con Palbociclib o Abemaciclib para el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico receptor hormonal (HR) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa.
- en combinación con Ribociclib para el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico receptor hormonal (HR) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, en mujeres posmenopáusicas como terapia endócrina inicial o después de la progresión de la enfermedad con terapia endócrina.

En mujeres pre o perimenopáusicas, el tratamiento en combinación con palbociclib debe ir asociado con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:
Propiedades farmacodinámicas:
Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos:

Página 107 de 146
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Fulvestrant es un antagonista competitivo del receptor estrogénico (RE) con una afinidad comparable al estradiol. Fulvestrant bloquea las acciones tróficas de los estrógenos sin actividad agonista parcial (de tipo estrógeno). El mecanismo de acción está asociado con regulación negativa (downregulation) de la proteína del RE. Los ensayos clínicos en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama primario han mostrado que fulvestrant regula negativamente de forma significativa a la proteína del RE en los tumores RE positivos, en comparación con placebo. Existió además un descenso significativo en la expresión del receptor de progesterona, consecuente con una falta de efectos estrogénicos agonistas intrínsecos. En mujeres posmenopáusicas con tumores de mama, también se ha demostrado que, como tratamiento neoadyuvante, 500 mg de fulvestrant regulan el receptor estrogénico y el marcador de proliferación Ki67 en mayor grado que 250 mg de este medicamento.

Eficacia clínica y seguridad en el cáncer de mama avanzado:

Monoterapia

Se llevó a cabo un ensayo clínico de fase III en 736 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que presentaban recurrencia de la enfermedad durante o después de la terapia endocrina adyuvante, o progresión tras la terapia endocrina para la enfermedad avanzada. El estudio incluyó 423 pacientes cuya enfermedad había recurrido o progresado durante la terapia con antiestrógeno (subgrupo AE) y 313 pacientes cuya enfermedad había recurrido o progresado durante la terapia con un inhibidor de la aromatasa (subgrupo IA). Este ensayo comparó la eficacia y seguridad de **FASLODEX®** 500 mg (n=362) con **FASLODEX®** 250 mg (n=374). La variable principal fue la sobrevida libre de progresión (SLP); las variables secundarias claves de eficacia incluyeron tasa de respuesta objetiva (ORR), tasa de beneficio clínico (CBR) y sobrevida global (OS). Los resultados de eficacia para el estudio CONFIRM se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1 Resumen de los resultados de la variable principal de eficacia (SLP) y variables secundarias claves de eficacia en el estudio CONFIRM.

Variable	Tipo de cálculo; comparación del tratamiento.	FASLODEX® 500 mg (N=362)	FASLODEX® 250 mg (N=374)	Comparación entre grupos (FASLODEX® 500 mg/ FASLODEX® 250 mg)		
				Relación de riesgo/ relación de probabilidades	IC al 95%	Valor de P
SLP	Mediana de K-M en meses; relación de riesgos					
Todas las pacientes		6,5	5,5	0,80	0,68, 0,94	0,006
-Subgrupo AE (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62 0,94	0,013
-Subgrupo IA (n=313)[a]		5,4	4,1	0,85	0,67 1,08	0,195
OS[b]	Mediana de K-M en meses relación de riesgos					
Todas las pacientes		26,4	22,3	0,81	0,69 0,96	0,016[c]
-Subgrupo AE (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63 0,99	0,038[c]
-Subgrupo IA (n=313)[a]		24,1	20,8	0,86	0,67 1,11	0,241[c]
Variable		**FASLODEX®**		**Comparación entre grupos**		

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	Tipo de cálculo; comparación del tratamiento.	500 mg (N=362)	FASLODEX® 250 mg (N=374)	(FASLODEX® 500 mg/ FASLODEX® 250 mg)	
				Diferencia absoluta en %	IC al 95%
ORR[d]	% de pacientes con OR; diferencia absoluta en %				
Todas las pacientes		13,8	14,6	-0,8	-5,8, 6,3
-Subgrupo AE (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2, 9,3
-Subgrupo IA (n=205)[a]		7,3	8,3	-1,0	-5,5, 9,8
CBR[e]	% de pacientes con CB; diferencia absoluta en %				
Todas las pacientes		45,6	39,6	6,0	-1,1, 13,3
-Subgrupo AE (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2, 16,6
-Subgrupo IA (n=313)[a]		36,2	32,3	3,9	-6,1, 15,2

[a] **FASLODEX®** está indicado en pacientes cuya enfermedad había recurrido o progresado durante una terapia antiestrogénica. Los resultados en el subgrupo IA no son concluyentes.
[b] Se presenta la OS para el análisis final de supervivencia con una madurez del 75%.
[c] Valor nominal de p sin realizar ajustes de multiplicidad entre el análisis inicial de supervivencia global con una madurez del 50% y el análisis de supervivencia actualizado con un 75% de madurez.
[d] La ORR se calculó en pacientes que fueron evaluables en su respuesta al inicio (es decir, aquellas con enfermedad medible al inicio; 240 pacientes en el grupo de **FASLODEX®** 500 mg y 261 pacientes en el grupo **FASLODEX®** 250 mg).
[e] Pacientes con una mejor respuesta objetiva de respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable ≥24 semanas.
SLP: Sobrevida libre de progresión; ORR: Tasa de Respuesta Objetiva; OR: Respuesta Objetiva; CBR: Tasa de Beneficio Clínico; CB: Beneficio Clínico, OS: Sobrevida Global; K-M: Kaplan-Meier; IC: Intervalo de Confianza; IA inhibidor de la aromatasa; AE: Antiestrógeno.

Se realizó un ensayo de Fase 3, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de **FASLODEX®** 500 mg comparado con anastrozol 1 mg en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con ER positivo y/o PgR positivo, que no habían sido tratadas previamente con hormonoterapia. Un total de 462 pacientes fueron aleatorizadas 1:1 secuencialmente para recibir fulvestrant 500 mg o anastrozol 1 mg.

La aleatorización fue estratificada por el tipo de enfermedad (localmente avanzada o metastásica), la quimioterapia previa para la enfermedad avanzada y la enfermedad medible.

La variable principal de eficacia del estudio fue supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador según RECIST 1.1 (Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos). Las variables clave secundarias de eficacia incluían supervivencia global (OS) y tasa de respuesta objetiva (ORR).
Las pacientes reclutadas en este estudio tenían una mediana de edad de 63 años (rango de 36-90). La mayoría de las pacientes (87,0%) tenían enfermedad metastásica al inicio del estudio. El cincuenta y cinco por ciento (55,0%) de las pacientes tenían metástasis visceral al inicio del estudio. Un total del 17,1% de las pacientes recibieron un régimen previo de quimioterapia para la enfermedad avanzada; el 84,2% de las pacientes tenían enfermedad medible.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

En la mayoría de los subgrupos predefinidos de pacientes se observaron resultados consistentes. Para el subgrupo de pacientes con enfermedad limitada a metástasis no visceral (n=208), el HR fue 0,592 (95% IC: 0,419 - 0,837) para el brazo de **FASLODEX®** comparado con el brazo de anastrozol. Para el subgrupo de pacientes con metástasis visceral (n=254), el HR fue 0,993 (95% IC: 0,740 - 1,331) para el brazo de **FASLODEX®** comparado con el brazo de anastrozol. Los resultados de eficacia del estudio FALCON se presentan en la Tabla 2 y en la Figura 1.

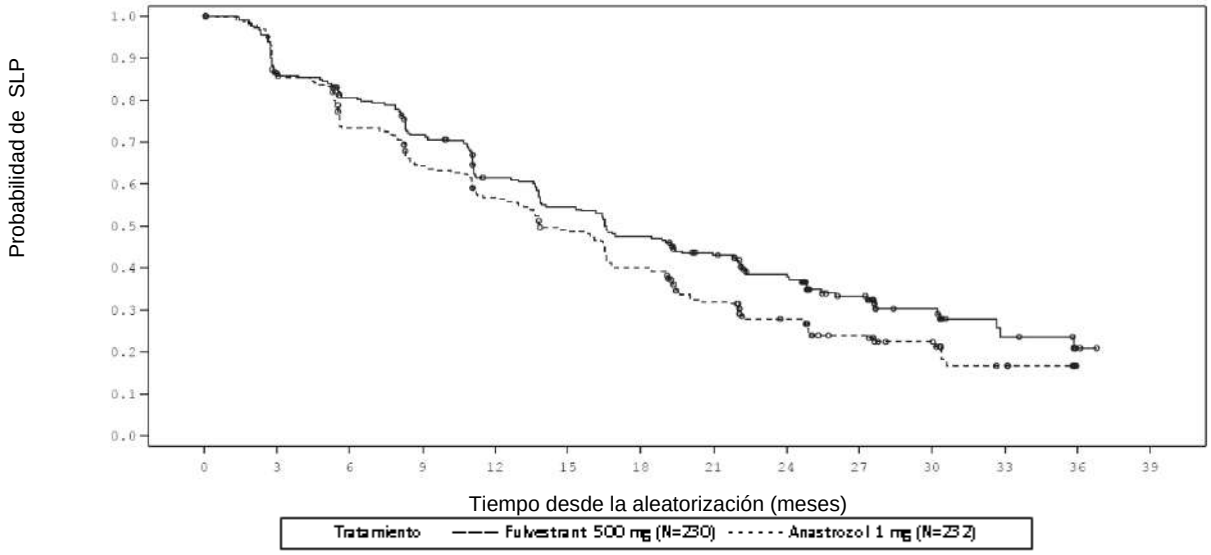
Tabla 2 Resumen de los resultados de la variable principal de eficacia (SLP) y variables claves secundarias de eficacia (Evaluación del investigador, Población con Intención de tratar) – Estudio FALCON

	Faslodex® 500 mg (N=230)	**Anastrozol 1 mg (N=232)**
Supervivencia Libre de Progresión		
Número de eventos SLP (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
Hazard Ratio (HR) SLP (95% IC) y valor-p	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
Mediana SLP [meses (95% IC)]	16,6 (13,8 - 21,0)	13,8 (12,0 - 16,6)
Número de acontecimientos de OS*	67 (29,1%)	75 (32,3%)
Hazard Ratio OS (95% IC) y valor-p	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1%)	88 (44,9%)
Odds Ratio ORR (95% IC) y valor-p	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
Mediana DoR (meses)	20,0	13,2
CBR	180 (78,3%)	172 (74,1%)
Odds Ratio CBR (95% IC) y valor-p	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

*(madurez del 31%) - análisis no final de OS
**para pacientes con enfermedad medible

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Figura 1 Curva Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión (Evaluación por el investigador, Población por Intención de Tratar) – Estudio FALCON



Número de pacientes en riesgo:

FUL500	230	187	171	150	124	110	96	81	63	44	24	11	2	0
ANAS1	232	194	162	139	120	102	84	60	45	31	22	10	0	0

Se completaron dos ensayos clínicos Fase III en un total de 851 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que presentaban recurrencia de la enfermedad durante o después de terapia endocrina adyuvante, o progresión tras terapia endocrina para la enfermedad avanzada. El 77% de la población bajo estudio presentaba cáncer de mama receptor estrogénico positivo. Estos ensayos compararon la seguridad y la eficacia de la administración mensual de **FASLODEX®** 250 mg frente a la administración diaria de 1 mg de anastrozol (un inhibidor de la aromatasa). Globalmente, **FASLODEX®** a la dosis mensual de 250 mg fue al menos tan eficaz como anastrozol en términos de sobrevida libre de progresión, respuesta objetiva y tiempo hasta el fallecimiento. No se produjeron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de estas variables entre los dos grupos de tratamiento. La sobrevida libre de progresión fue el parámetro de valoración principal. El análisis combinado de ambos ensayos mostró que el 83% de las pacientes que recibieron FASLODEX® progresó, en comparación con el 85% de las tratadas con anastrozol. Los análisis combinados de ambos ensayos mostraron que la relación de riesgo de **FASLODEX®** 250 mg con respecto al anastrozol para la sobrevida libre de progresión fue 0,95 (IC 95% 0,82 a 1,10). La tasa de respuesta objetiva para **FASLODEX®** 250 mg fue del 19,2% en comparación con el 16,5% para anastrozol. La mediana del tiempo hasta el fallecimiento fue de 27,4 meses en las pacientes tratadas con **FASLODEX®** 250 mg y de 27,6 meses en las tratadas con anastrozol. La relación de riesgo entre **FASLODEX®** 250 mg y anastrazol para el tiempo hasta el fallecimiento fue de 1,01 (IC del 95%:0,86 a 1,19).

Terapia en combinación con palbociclib

Se realizo un Ensayo Fase 3, internacional, aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos, multicéntrico de **FASLODEX®** 500 mg con palbociclib 125 mg frente a **FASLODEX®** 500 mg con placebo, en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado HR positivo, HER2 negativo, no susceptible de resección o radioterapia con

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

intención curativa o con cáncer de mama metastásico, independientemente de su estado menopaúsico, cuya enfermedad había progresado después de la hormonoterapia previa en el contexto (neo)adyuvante o metastásico.

Un total de 521 mujeres pre, peri y posmenopáusicas, cuya enfermedad había progresado durante o en los 12 meses siguientes a la finalización de la hormonoterapia adyuvante o en el mes siguiente a la hormonoterapia previa para la enfermedad avanzada , fueron aleatorizados 2:1 al brazo de **FASLODEX®** con palbociclib o al de **FASLODEX®** con placebo y estratificadas según la sensibilidad documentada a la hormonoterapia previa, el estado menopáusico a la entrada del estudio (pre/perimenopáusica frente a posmenopáusicas) y la presencia de metástasis viscerales. Las mujeres pre/perimenopáusicas recibieron el agonista de la LHRH goserelina. Las pacientes con afectación visceral avanzada/metastásica, sintomática, con riesgo de complicaciones potencialmente mortales a corto plazo (incluyendo pacientes con derrames masivos no controlados (pleural, pericárdico, peritoneal), linfagitis pulmonar u afectación hepática superior al 50%, no fueron aptos para el reclutamiento del estudio.

Las pacientes continuaron recibiendo el tratamiento asignado hasta la progresión objetiva de la enfermedad, el empeoramiento sintomático, la toxicidad inaceptable, la muerte o la revocación del consentimiento, lo que ocurriera primero. No se permitió cruce entre los grupos de tratamiento.

Las pacientes estaban bien distribuidas entre el brazo de **FASLODEX®** con palbociclib y el brazo de **FASLODEX®** con placebo según las características demográficas y los factores pronósticos basales. La mediana de edad las pacientes incluida en este estudio fue de 57 años (rango 29, 88). En cada brazo de tratamiento la mayoría de las pacientes eran de raza blanca, tenían sensibilidad documentada a la hormonoterapia previa y eran postmenopáusicas.
Aproximadamente el 20% de las pacientes eran pre/perimenopáusicas. Todas las pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo y la mayoría de las pacientes en cada brazo de tratamiento habían recibido un régimen de quimioterapia previo para su diagnóstico primario. Mas de la mitad (62%tuvieron una capacidad funcional ECOG de 0, el 60% tenía metástasis viscerales y el 60% habían recibido más de un régimen de hormonoterapia previo para su diagnóstico primario.

La variable principal del estudio fue la SLP evaluada por el investigador según RECIST 1.1. Los análisis de apoyo de la SLP se basaron en la Revisión Radiológica Central Independiente. Las variables secundarias incluían OR, CBR, OS, seguridad y tiempo hasta deterioro (TTD) en la variable de dolor.

El estudio alcanzo su objetivo primario de prolongar la SLP evaluada por el investigador, en el análisis intermedio realizado en el 82% de los eventos de SLP planificados; los resultados cruzaron el límite de eficacia previamente especificado de Haybittle-Peto (α= 0,00135), lo que muestra una prolongación estadísticamente significativa de la SLP y un efecto clínicamente significativo del tratamiento. En la tabla 3 se presenta una actualización con datos más maduros de eficacia.

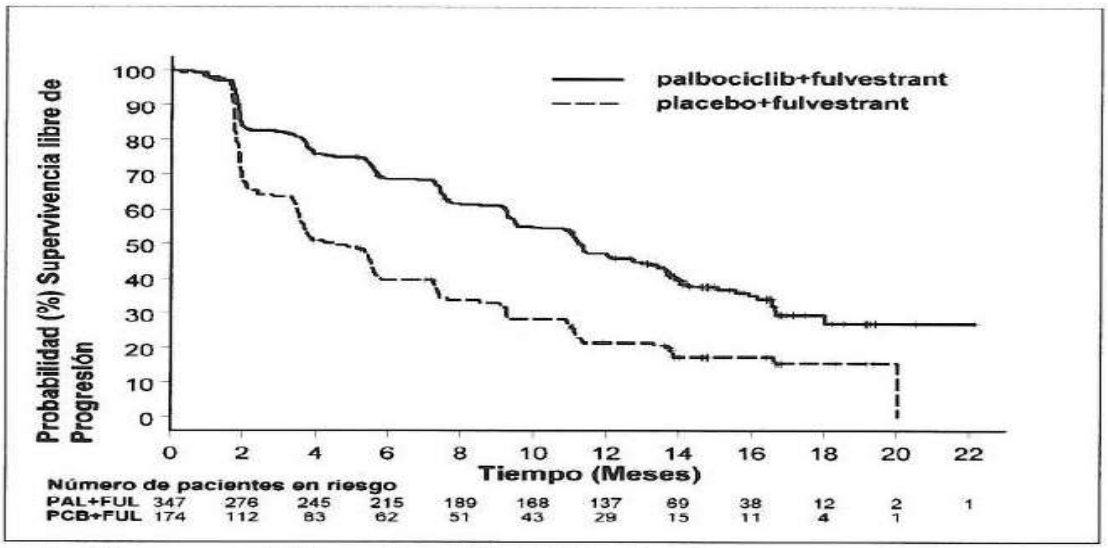
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 3 Resultados de eficacia- Estudio Paloma-3 (Evaluación del investigador, población con intención de tratar)

	Faslodex® con palbociclib (N=247)	**Faslodex® con placebo (N=147)**
Supervivencia Libre de Progresión		
Mediana (meses (95%IC)) (%)	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Cociente de riesgo (95% IC) y valor-p	0,497 (0,398, 0,620), <0,000001	
Variables secundarias*		
OR [% (95% IC)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (enfermedad medible) [% (95% IC)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
DOR (enfermedad medible) [meses (95% IC)]	9,2 (7,2, 10,4)	7,4 (3,9, NE)
CBR [% (95% IC)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)

*Criterios de valoración de respuesta basados en respuestas confirmadas y sin confirmar.
N=Número de pacientes; IC= intervalo de confianza; NE= no estimable; OR= Respuesta objetiva; CBR=Tasa de beneficio clínico; DOR= Duración de respuesta; SLP= Supervivencia libre de progresión.

Figura 2 Curva Kaplan-Meier plot de Supervivencia Libre de Progresión (Evaluación por el investigador, Población por Intención de Tratar) – Estudio PALOMA3



FUL=fulvestrant; PAL=palbociclib; PCB=placebo.

Se observo una disminución del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en brazo de **FASLODEX®** con palbociclib en todos los subgrupos de pacientes individuales definidos por los factores de estratificación y las características basales. Esto fue evidente para las mujeres pre/perimenopáusicas (HR 0,46 [95% IC, 0,28: 0,75]) y para mujeres posmenopáusicas (HR 0,52 [95% IC, 0,40: 0,66]), y en las pacientes con enfermedad metastásica visceral (HR 0,50 [95% IC, 0,38: 0,65]) y enfermedad metastásica no visceral (HR 0,48 [95% IC, 0,33: 0,71]). También se observó un beneficio independientemente de las líneas de terapia previa la enfermedad metastásica, tanto con 0 líneas (HR 0,59 [95% IC, 0,30: 0,76]), como 1 (HR 0,46 [95% IC, 0,32: 0,64]), 2 (HR 0,48 [95% IC, 0,30: 0,76]) o ≥ 3 líneas (HR 0,59 [95% IC, 0,28: 1,22]). En la tabla 3

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

se presentan medidas adicionales de eficacia (OR y TTR) evaluadas en subgrupos de pacientes con o sin enfermedad visceral.

Figura 3 Resultados de Eficacia en enfermedad visceral y no visceral para el estudio PALOMA-3 (Población con intención de tratar)

	Enfermedad visceral		**Enfermedad no visceral**	
	Faslodex con palbociclib N=206	Faslodex con placebo N=105	Faslodex con palbociclib N=141	Faslodex con placebo N=69
OR [% (IC95%)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25)
TTR*, Mediana [meses, (rango)]	3,8 (3,5, 16,7)	5,4 (3,5, 16,7)	3,7 (1,9, 13,7)	3,6 (3,4, 3, 7)

*Resultado de respuesta basado en respuestas confirmadas y sin confirmar.
N=Número de pacientes; IC= intervalo de confianza; OR= Respuesta objetiva; TTR= Tiempo hasta la primera respuesta tumoral.

Los síntomas notificados por las pacientes fueron evaluados utilizando el cuestionario de calidad de vida (QLQ)-C30 DE LA organización para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y su módulo de Cáncer de Mama (EORTC QLQ-BR23). Un total de 335 pacientes en el brazo de **FASLODEX®** con palbociclib y de 166 pacientes en el brazo **FASLODEX®** con placebo completaron el cuestionario al inicio del estudio y al menos una visita posterior al inicio.

El tiempo hasta deterioro se definió de antemano como el tiempo transcurrido entre el inicio del estudio y la primera aparición de ≥ 10 puntos de incremento en la puntuación de los síntomas de dolor respecto al valor basal. La adición de palbociclib a **FASLODEX®** dio lugar a una mejora de los síntomas al retrasar significativamente el tiempo hasta el deterioro de los síntomas de dolor en comparación con el tratamiento con **FASLODEX®** con placebo (mediana de 8,0 meses frente a 2,8 meses, HR de 0,64 [IC del 95%: 0.49; 0,85], p<0,001).

Terapia en combinación con abemaciclib
FASLODEX® 500 mg en combinación con abemaciclib 150 mg (MONARCH 2)
MONARCH 2 (NCT02107703) fue un estudio aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo para estudiar la combinación de abemaciclib 150mg + **FASLODEX®** 500 mg en mujeres con cáncer de mama metastásicos HR positivo, y HER2 negativo, , que hayan progresado después de una terapia endócrina y que no habían recibido quimioterapia para enfermedad avanzada. La asignación aleatoria se estratificó por sitio de enfermedad (visceral, hueso únicamente, u otro) y por sensibilidad a la terapia endócrina previa (resistencia primaria o secundaria). Un total de 669 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir abemaciclib o placebo por vía oral, dos veces al día, más 500 mg de **FASLODEX®** intramuscular los días 1 y 15 del ciclo 1 y posteriormente en el día 1 del ciclo 2 y posteriores (ciclos de 28 días). Las mujeres pre/perimenopáusicas incluidas en el estudio recibieron el agonista de la hormona liberadora de gonadotropina goserelina, durante al menos cuatro semanas antes y durante el transcurso del estudio MONARCH 2. Las pacientes permanecieron en tratamiento continuo hasta el desarrollo de enfermedad progresiva o toxicidad incontrolable.
La mediana de edad de las pacientes fue de 60 años (rango, 32-91 años), y 37% de las pacientes fueron mayores de 65 años. La mayoría eran caucásicas (56%), y el 99% de las pacientes tenían estado de desempeño de 0 o 1 según ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Veinte por ciento (20%) de las pacientes tenían enfermedad

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

metastásica de novo, 27% tenían enfermedad ósea únicamente, y 56% tenían enfermedad visceral. Veinticinco por ciento (25%) de las pacientes tenían resistencia primaria a la terapia endócrina. Diecisiete por ciento (17%) de las pacientes eran pre o peri-menopáusicas.
Los resultados sobre eficacia del estudio MONARCH 2 se resumen en la Tabla 4 y en la figura 4. La evaluación de la mediana de SLP en base a una revisión radiológica independiente y ciega, fue consistente con la evaluación del investigador. Se observaron resultados consistentes entre los subgrupos de estratificación de los pacientes por sitio de la enfermedad y resistencia a la terapia endócrina. Cuando se realizó el análisis de SLP, los datos de sobrevida global eran inmaduros (20% de las pacientes habían fallecido).

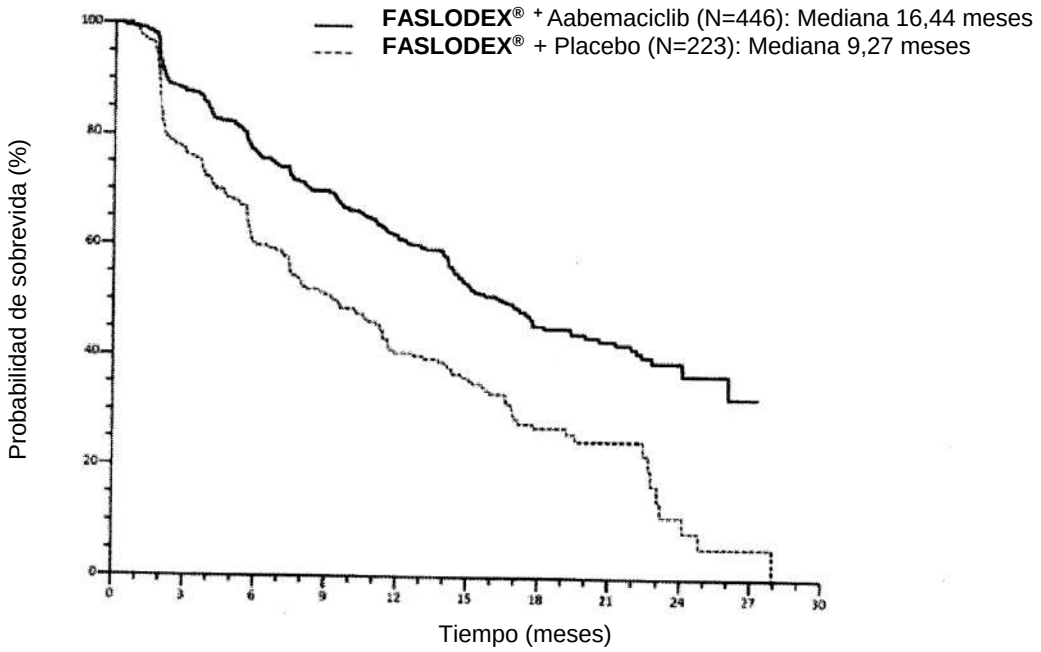
Tabla 4 Resultados de eficacia- Estudio MONARCH 2 (Evaluación del investigador, población con intención de tratar)

	Faslodex® con abemaciclib (N=446)	**Faslodex® con placebo (N=223)**
Número de pacientes con un evento (n,%)	222 (49,8)	157 (70,4%)
Mediana (meses (95% IC)) (%)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4: 12,7)
Proporción de riesgo (IC 95%)	0,553 (0,449 – 0,681)	
Variables secundarias*		
Valor p	P<0,0001	
Respuesta objetiva en pacientes con enfermedad medible	**N=318**	**N=164**
Tasa de respuesta objetiva[a] (n,%)	153 (48,1)	35 (21,3)
IC del 95%	42,6; 53,6	15,1 ; 27,6

IC: Intervalo de confianza
[a] Respuesta completa + respuesta parcial

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Figura 4 Curvas de Kaplan- Meier de Sobrevida Libre de Progresión: FASLODEX® Abemaciclib versus FASLODEX® Placebo **(MONARCH 2)**



Pacientes en riesgo:											
FASLODEX® más Abemaciclib	446	367	314	281	234	171	101	65	32	2	0
FASLODEX® más Placebo	223	165	123	103	80	61	32	13	4	1	0

<u>Mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HER2 negativo para terapia endócrina inicial o después de progresión de la enfermedad con terapia endócrina.</u>

FASLODEX® 500 mg en combinación con ribociclib 600 mg (MONALEESA 3)

MONALEESA 3 (NCT 02422615) fue un estudio aleatorizado doble ciego, controlado que evaluó el tratamiento con **FASLODEX®** + ribociclib versus **FASLODEX** + placebo para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado HR positivo, y HER2 negativo, que no habían recibido o habían recibido sólo una línea de terapia endócrina previa.
Un total de 726 pacientes fueron aleatorizados con una proporción 2:1 para recibir **FASLODEX®** + ribociclib 600 mg (N=484) o **FASLODEX®** + placebo (N=242), estratificado de acuerdo con la presencia de metástasis hepática y/o pulmonar y terapia endócrina previa. Fulvestrant 500 mg fue administrado por vía intramuscular los días 1, 15, 29 y luego 1 vez al mes con ribociclib 600 mg o placebo administrado por vía oral 1 vez al día durante 21 días consecutivos seguido de siete días de libres, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La principal medida de resultado de eficacia para el estudio fue la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (SLP) utilizando los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) v1.1
Los pacientes incluidos en este estudio tenían una mediana de edad de 63 años (rango, 31-69 años), el 47% de las pacientes fueron mayores de 65 años, incluido 14% de los pacientes de 75 años o más. La mayoría eran caucásicas (85%), asiáticos (9%) o negros (0,7%). Casi todas las pacientes (99,7%) tenían un estado de rendimiento de 0 o 1 según ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Pacientes de primera y

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

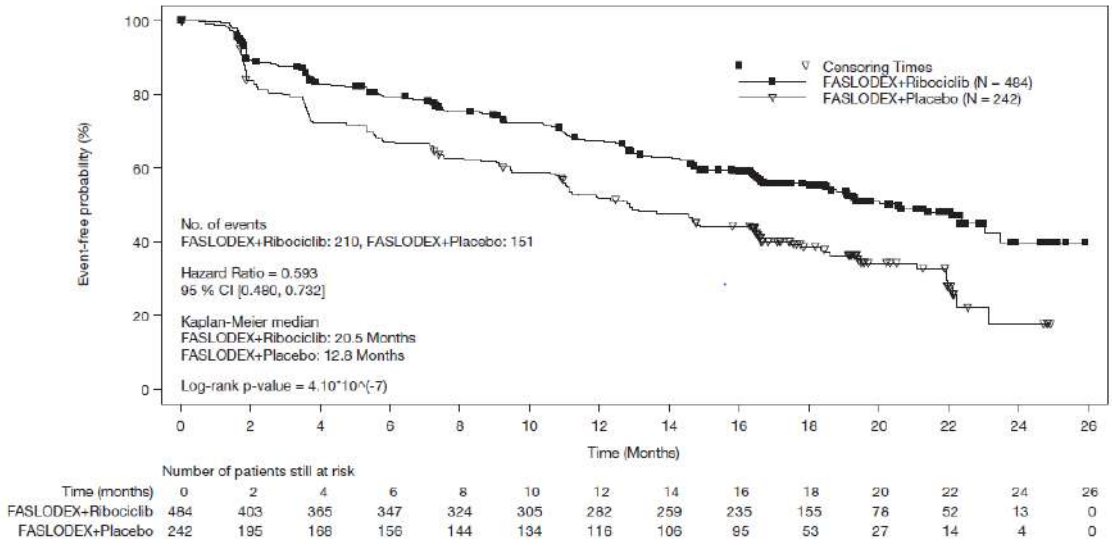
segunda línea se inscribieron en este estudio (de los cuales el 19% de los pacientes tenían enfermedad metastásica de novo). Cuarenta y tres por ciento (43%) de los pacientes habían recibido quimioterapia como tratamiento adyuvante frente al 13% como tratamiento neoadyuvante y el 59% había recibido terapia endocrina adyuvante frente al 1% como tratamiento neoadyuvante antes del ingreso al estudio. El veintiuno por ciento (21%) de los pacientes tenía enfermedad ósea únicamente y el 61% tenía enfermedad visceral. La demografía y las características basales de la enfermedad fueron equilibradas y comparables entre los brazos del estudio.
Los resultados de eficacia de MONALEESA-3 se resumen en la Tabla 5 y Figura 5. Se observaron resultados consistentes en los subgrupos de factores de estratificación del sitio de la enfermedad y el tratamiento endócrino previo para la enfermedad avanzada. Al momento del análisis de la SLP, el 17% de los pacientes habían fallecido y los datos de supervivencia global eran inmaduros.

Tabla 5 Resultados de eficacia- Estudio MONALEESA 3 (Evaluación del investigador, población con intención de tratar)

	Faslodex® con ribociclib (N=484)	**Faslodex® con placebo (N=242)**
Supervivencia Libre de Progresión	210 (43,4)	151 (62,4%)
Mediana (meses, 95% IC)	20,5 18,5; 23,5)	12,8 (10,9: 16,3)
Proporción de riesgo (CI 95%)	0,593 (0,480 – 0,732)	
Variables secundarias*		
Valor p[1]	P<0,0001	
Tasa de respuesta general[2]	**N=379**	**N=181**
Pacientes con enfermedad mesurable (CI 95%)	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)

[1]: El valor p se obtiene del rango logarítmico unilateral.
[2] Basado en respuestas confirmadas

Figura 5 Curvas de Kaplan- Meier de Sobrevida Libre de Progresión: FASLODEX® Ribociclib versus FASLODEX® Placebo **(MONALEESA 3)**



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Efecto sobre el endometrio después de la menopausia:
Los datos preclínicos no sugieren un efecto estimulante de fulvestrant sobre el endometrio postmenopáusico (ver *Datos de seguridad preclínica*). Un estudio de 2 semanas en voluntarias postmenopáusicas sanas tratadas con 20 microgramos diarios de etinilestradiol mostró que el tratamiento previo con **FASLODEX®** 250 mg tuvo por resultado una disminución significativa de la estimulación del endometrio postmenopáusico en comparación con el tratamiento previo con placebo, como se valoró mediante la determinación ecográfica del grosor del endometrio.

El tratamiento neoadyuvante de hasta 16 semanas en pacientes con cáncer de mama tratadas tanto con **FASLODEX®** 500 mg como con **FASLODEX®** 250 mg no dio lugar a cambios clínicamente significativos del grosor endometrial, indicando una ausencia de efecto agonista. No hay evidencia de efectos adversos endometriales en las pacientes estudiadas con cáncer de mama. No hay datos disponibles respecto a la morfología del endometrio.

En dos estudios a corto plazo (1 y 12 semanas) en pacientes premenopáusicas con enfermedad ginecológica benigna, no se observaron diferencias significativas en el grosor endometrial (determinado por ecografía) entre fulvestrant y placebo.

Efectos sobre el hueso:
No existen datos a largo plazo sobre el efecto de fulvestrant sobre el hueso. El tratamiento neoadyuvante de hasta 16 semanas en pacientes con cáncer de mama tratadas tanto con **FASLODEX®** 500 mg como con **FASLODEX®** 250 mg no dio lugar a cambios clínicamente significativos en los marcadores séricos de recambio óseo.

Población pediátrica:
FASLODEX® no está indicado para uso en niños. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con **FASLODEX®** en los diferentes grupos de la población pediátrica en cáncer de mama (ver *Posología y modo de administración* para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Un estudio abierto fase II investigó la seguridad, eficacia y farmacocinética de fulvestrant en 30 niñas de 1 a 8 años con Pubertad Precoz Progresiva asociada con Síndrome de McCune Albright (MAS). Las pacientes pediátricas recibieron una dosis intramuscular mensual de fulvestrant de 4 mg/kg. Este estudio de 12 meses investigó una serie de variables de MAS y mostró una reducción en la frecuencia de hemorragia vaginal y en la velocidad de avance de edad ósea. Las concentraciones mínimas de fulvestrant en el estado estacionario en niñas en este estudio fueron coherentes con las de los adultos (ver *Propiedades Farmacocinéticas*). No surgieron nuevas cuestiones de seguridad de este pequeño estudio, pero los datos a 5 años no están disponibles todavía.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción:
Después de la administración de la inyección intramuscular de acción prolongada de **FASLODEX®**, el fulvestrant se absorbe lentamente y se alcanzan concentraciones máximas en plasma (C_{max}) luego de alrededor de 5 días. La administración del régimen de **FASLODEX®** 500 mg logra niveles de exposición en, o cercanas al, estado estacionario durante el primer mes de tratamiento (media [CV]: AUC 475 [33,4%] ng. días/ml, C_{max} 25,1 [35,3%] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9%] ng/ml, respectivamente). En el estado estacionario, las concentraciones plasmáticas de fulvestrant se mantienen

dentro de un rango relativamente estrecho con una diferencia de hasta aproximadamente tres veces entre las concentraciones máximas y mínimas. Luego de la administración intramuscular, la exposición es aproximadamente proporcional a la dosis en el rango de dosis de 50 a 500 mg.

Distribución:
El fulvestrant está sometido a una distribución rápida y extensa. El gran volumen de distribución aparente en estado estacionario (Vd_{ss}) de aproximadamente 3 a 5 l/kg indica que la distribución es en gran medida extravascular. El fulvestrant está altamente unido (99%) a las proteínas plasmáticas. Las fracciones de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL) son los componentes de unión principales. No se han realizado estudios de interacción farmacológica sobre la unión competitiva a proteínas. No se ha determinado el papel de la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG).

Biotransformación:
El metabolismo de fulvestrant no se ha evaluado completamente, pero implica un número de posibles vías de biotransformación análogas a las de los esteroides endógenos. Los metabolitos identificados (incluye los metabolitos 17–cetona, sulfona, 3-sulfato, 3- y 17– glucurónido) son menos activos, o bien muestran una actividad similar a la de fulvestrant en modelos antiestrogénicos. Los estudios utilizando preparaciones hepáticas humanas y enzimas recombinantes humanas indican que CYP3A4 es la única isoenzima del P450 involucrada en la oxidación de fulvestrant; sin embargo, las vías que no son P450 parecen predominar in vivo. Los datos *in vitro* sugieren que Fulvestrant no inhibe las isoenzimas CYP450.

Eliminación:
El fulvestrant se elimina principalmente en forma metabolizada. La vía de excreción principal es la fecal, con menos del 1% excretado en la orina. El fulvestrant presenta una eliminación elevada, $11 \pm 1{,}7$ ml/min/kg, sugiriendo un cociente de extracción hepática elevado. La vida media ($t_{1/2}$) terminal después de la administración intramuscular es determinada por la velocidad de absorción y se ha estimado en 50 días.

Poblaciones especiales:
En un análisis farmacocinético de población de los datos recabados en los ensayos Fase III no se detectó ninguna diferencia en el perfil farmacocinético de fulvestrant por lo que se refiere a la edad (intervalo de 33 a 89 años), el peso (40 – 127 kg) o la raza.

Insuficiencia renal:
La alteración de la función renal leve a moderada no influenció en la farmacocinética de fulvestrant de ninguna forma clínicamente importante.

Insuficiencia hepática:
La farmacocinética de fulvestrant ha sido evaluada en un ensayo clínico de dosis única llevado a cabo en mujeres con insuficiencia hepática leve a moderada (grado A y B de Child-Pugh). Se utilizó una dosis elevada de una formulación para inyección intramuscular de acción corta. En estas mujeres con insuficiencia hepática se produjo un incremento de hasta aproximadamente 2,5 veces en el AUC comparado con sujetos sanos. En pacientes tratadas con **FASLODEX®**, se espera que un incremento de esta magnitud en la exposición sea bien tolerado. Los sujetos con insuficiencia hepática severa no fueron evaluados (grado C de Child-Pugh).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Población pediátrica:
La farmacocinética de fulvestrant se ha evaluado en un ensayo clínico llevado a cabo en 30 niñas con Pubertad Precoz Progresiva asociada con Síndrome de McCune Albright (ver *Propiedades farmacodinámicas*). Las pacientes pediátricas tenían de 1 a 8 años y recibieron una dosis intramuscular mensual de fulvestrant de 4 mg/kg. La media geométrica (desviación estándar) de la concentración mínima ($C_{min, ss}$) y AUC_{ss} en el estado estacionario fue 4,2 (0,9) ng/ml y 3.680 (1.020) ng*h/ml, respectivamente. Aunque los datos recogidos fueron limitados, las concentraciones mínimas de fulvestrant en el estado estacionario en niñas parecieron ser coherentes con las de los adultos.

Datos de seguridad preclínica:

La toxicidad aguda de fulvestrant es baja.

FASLODEX® y otras formulaciones de fulvestrant fueron bien toleradas en especies animales utilizadas en estudios de dosis múltiples. Las reacciones locales, incluyendo miositis y granulomas en el sitio de la inyección fueron atribuidas al vehículo, pero la severidad de la miositis en conejos se incrementó con fulvestrant, comparado con la solución salina de control. En estudios de toxicidad con dosis múltiples intramusculares de fulvestrant en ratas y perros, la actividad antiestrogénica de este fármaco fue responsable de la mayoría de los efectos observados, particularmente en el sistema reproductivo femenino, pero también en otros órganos sensibles a las hormonas en ambos sexos. Tras un tratamiento crónico (12 meses), en algunos perros se ha observado arteritis que afecta a diferentes tejidos.

En estudios en perros luego de la administración oral e intravenosa, se observaron efectos sobre el sistema cardiovascular (leves elevaciones del segmento S-T del ECG [oral] y paro sinusal en un perro [intravenoso]). Estos tuvieron lugar a niveles de exposición más altos que en pacientes (C_{max}> 15 veces), y es probable que sean de importancia limitada para la seguridad humana en la dosis clínica.

Fulvestrant no mostró potencial genotóxico.

Fulvestrant mostró efectos sobre la reproducción y el desarrollo embrionario/fetales consecuentes con su actividad antiestrogénica, a dosis similares a la dosis clínica. En ratas se observó una reducción reversible en la fertilidad de las hembras y la supervivencia embrionaria, distocia, y un incremento en la incidencia de las anomalías fetales, incluyendo flexión tarsal. Los conejos tratados con fulvestrant no pudieron mantener la gestación. Se observaron incrementos en el peso placentario y pérdida de fetal tras la implantación. Hubo un incremento en la incidencia de las variaciones fetales en conejos (desplazamiento hacia atrás de la cintura pélvica y de la vértebra pre-sacra 27).

Un estudio de oncogenicidad de 2 años en ratas (administración intramuscular de **FASLODEX®**) reveló un incremento en la incidencia de tumores benignos de células granulosas ováricas en ratas hembras en la dosis alta de 10 mg/rata/15 días y un incremento en la incidencia de los tumores en células de Leydig testiculares en machos. En un estudio de oncogenicidad a dos años en ratones (administración oral diaria) existió un aumento de la incidencia de tumores ováricos estromales de los cordones sexuales (tanto benignos como malignos) a dosis de 150 y 500 mg/kg/día. En el nivel de no efecto para estos hallazgos, los niveles de exposición sistémica (AUC) fueron, en ratas, aproximadamente 1,5 veces los niveles de exposición humana esperados en

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

hembras y 0,8 veces en machos, y en ratones, aproximadamente 0,8 veces los niveles de exposición humana esperados tanto en machos como en hembras. La inducción de tales tumores es consistente con las alteraciones en la retroalimentación endocrina relacionadas con la farmacología en niveles de gonadotropina causados por antiestrógenos en animales en ciclo estrogénico. Por lo tanto, no se considera que estos resultados sean relevantes para el uso de fulvestrant en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:
Monoterapia:
Mujeres adultas (incluyendo mujeres de edad avanzada):
La dosis recomendada es 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas luego de la dosis inicial.

Terapia combinada:
Si utiliza **FASLODEX®** en combinación con Palbociclib, por favor consulte la ficha técnica de palbociclib.
Cuando se utiliza **FASLODEX®** en combinación con palbociclib, abemaciclib o ribociclib, la dosis recomendada de **FASLODEX®** es de 500 mg como dos inyecciones de 250 mg (5 ml) (una en cada glúteo), los días 1, 15, 29 y luego 1 vez al mes (administrada por vía intramuscular en los glúteos, durante 1 a 2 minutos).

Cuando **FASLODEX®** se utiliza en combinación con abemaciclib, la dosis recomendada de abemaciclib es de 150 mg por vía oral dos veces al día. Abemaciclib puede tomarse con o sin alimentos. Consulte la información correspondiente a abemaciclib.

Cuando **FASLODEX®** se utiliza en combinación con ribociclib, la dosis recomendada de ribociclib es de 600 mg por vía oral, una vez al día durante 21 días consecutivos seguidos de 7 días sin medicamento, cumpliéndose un ciclo completo de 28 días. Ribociclib puede tomarse con o sin alimentos. Consulte la información correspondiente a ribociclib.

Antes de empezar el tratamiento con la combinación de **FASLODEX®** y palbociclib, abemaciclib o ribociclib y a lo largo de toda la duración del mismo, las mujeres pre o perimenopáusicas deben ser tratadas con agonistas de LHRH, de acuerdo a los estándares actuales de práctica clínica .

Poblaciones especiales:
Monoterapia:
Insuficiencia renal:
La dosis de 250 mg es recomendada para las pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (clearance de creatinina $\geq$ 30 ml/min), administrada por vía intramuscular en la zona glútea, durante 1 a 2 minutos, los días 1, 15, 29 y luego 1 vez al mes.
No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min), por lo que se recomienda precaución en estas pacientes (ver *Advertencias y precauciones*).
Insuficiencia hepática:
No se recomiendan ajustes de la dosis para las pacientes con Insuficiencia hepática de leve a moderada. No obstante, **FASLODEX®** debe utilizarse con precaución al tratar

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

estas pacientes ya que puede aumentar la exposición a fulvestrant. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática severa. (Ver *Contraindicaciones*, *Advertencias y precauciones* y *Propiedades farmacocinéticas*).

Población pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de **FASLODEX®** en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles se incluyen en Propiedades farmacológicas, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica

Terapia combinada:
Cuando se utiliza **FASLODEX®** en combinación con palbociclib, abemaciclib o ribociclib, consulte las instrucciones de modificación de dosis de monoterapia para **FASLODEX®**. Consulte la Información de prescripción completa de palbociclib, abemaciclib o ribociclib para conocer las pautas de modificación de dosis en caso de toxicidad, para usar con medicamentos concomitantes y otra información de seguridad relevante.

Forma de administración:
FASLODEX® se debe administrar mediante dos inyecciones consecutivas intramusculares lentas de 5 ml (1-2 minutos/inyección), una en cada glúteo (zona glútea).

Se debe tener precaución si se inyecta **FASLODEX®** en la zona dorsoglútea debido a la proximidad del nervio ciático.

Instrucciones para la administración:

Administrar la inyección de acuerdo con las directrices locales para la inyección intramuscular de grandes volúmenes.

NOTA: Debido a la proximidad del nervio ciático, se debe tener precaución si se inyecta **FASLODEX®** en la zona dorsoglútea (ver *Advertencias y precauciones*).

Advertencia: No esterilizar en autoclave la aguja con sistema de seguridad antes de su uso. Las manos deben permanecer detrás de la aguja durante su uso y su eliminación.

Para cada una de las dos jeringas:

- Retire el cuerpo de vidrio de la jeringa de la bandeja y compruebe que no esté dañado.
- Abra el envase exterior de la aguja con sistema de seguridad
- Antes de su administración, se deben inspeccionar visualmente las soluciones parenterales en cuanto al contenido en partículas y a la decoloración.
- Mantenga la jeringa en posición vertical sujetándola por la parte estriada (C). Con la otra mano, sujete el tapón (A) e inclínelo cuidadosamente hacia atrás y adelante hasta que se desprenda la tapa y se pueda sacar, no la gire (ver Figura 1).

Figura 1

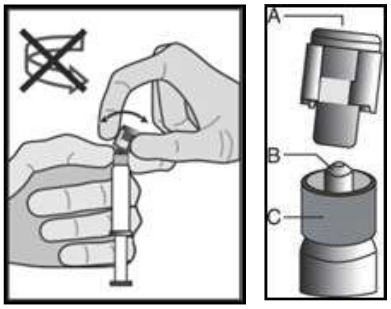
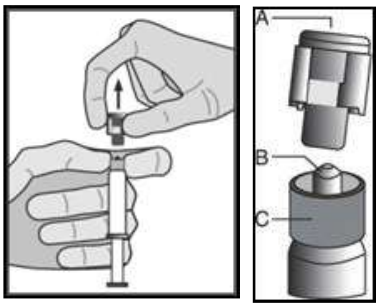


Figura 2

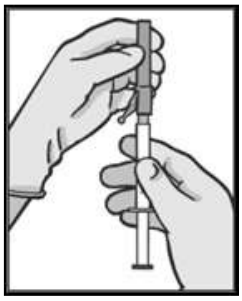
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Retire el tapón (A) tirando hacia arriba. Para mantener la esterilidad evite tocar la punta de la jeringa (B) (ver Figura 2).



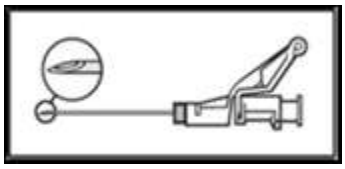
- Acople la aguja con sistema de seguridad al "Luer-Lok" y enrósquela hasta que se acople firmemente (ver Figura 3). Compruebe que la aguja está acoplada al conector Luer antes de dejar de mantenerlo en posición vertical.
- Tire del capuchón protector de la aguja en línea recta para no dañar el extremo de la misma.
- Lleve la jeringa cargada al punto de administración.
- Retire el capuchón protector de la aguja.
- Elimine el exceso de gas de la jeringa.

Figura 3



- Administre lentamente por vía intramuscular en el glúteo (zona glútea) (1-2 minutos/inyección). Para una mayor comodidad, la posición de la aguja con el bisel hacia arriba tiene la misma orientación que el brazo de la palanca levantado (ver Figura 4).

Figura 4



- Tras la inyección, dé inmediatamente un solo toque con el dedo en el brazo de la palanca para activar el mecanismo de protección (ver Figura 5).
  NOTA: Active alejado de su cuerpo y de los demás. Escuche el clic y confirme visualmente que la punta de la aguja está totalmente protegida.

Figura 5

Eliminación:
Las jeringas prellenadas son **sólo** para un único uso.
El producto sin utilizar y los materiales que hayan estado en contacto con el medicamento deben ser eliminados en cumplimiento con las regulaciones locales.

CONTRAINDICACIONES:
FASLODEX® está contraindicado en:
- Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes (ver Composición).
- El embarazo y la lactancia (ver *Embarazo y lactancia*)
- Insuficiencia hepática severa (ver *Advertencias y Propiedades farmacocinéticas*)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

FASLODEX® se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver *Posología y modo de administración*, *Contraindicaciones* y *Propiedades farmacocinéticas*).

FASLODEX® se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min).

Dada la vía de administración intramuscular, **FASLODEX®** se debe utilizar con precaución cuando se trate a pacientes con diátesis hemorrágica, trombocitopenia, o en tratamientos con anticoagulantes.

En mujeres con cáncer de mama avanzado se observan frecuentemente eventos tromboembólicos, como se ha demostrado en los ensayos clínicos con **FASLODEX®** (ver *Reacciones adversas*). Debe considerarse este hecho cuando se prescriba **FASLODEX®** a pacientes de riesgo.

Con la inyección de **FASLODEX®** se han comunicado acontecimientos relacionados con el lugar de la administración incluyendo ciática, neuralgia, dolor neuropático y neuropatía periférica. Se debe tener precaución al administrar **FASLODEX®** en el lugar de inyección en la zona dorsoglútea debido a la proximidad del nervio ciático (ver *Posología y modo de administración* y *Reacciones adversas*).

No existen datos a largo plazo del efecto de fulvestrant sobre el hueso. Debido al mecanismo de acción de este fármaco, existe un riesgo potencial de osteoporosis.

La eficacia y seguridad de **FASLODEX®** (tanto en monoterapia como en combinación con palbociclib) no ha sido estudiada en pacientes con una enfermedad visceral grave.

Si utiliza **FASLODEX®** en combinación con palbociclib por favor consulte la ficha técnica de palbociclib.

Toxicidad Embriofetal
Según los hallazgos en estudios en animales y su mecanismo de acción, **FASLODEX®** puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción en animales, la administración de fulvestrant a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis, dio como resultado una toxicidad embriofetal a dosis diarias significativamente menores que la dosis humana máxima recomendada. Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con **FASLODEX®** y durante un año después de la última dosis (ver Uso en poblaciones específicas y Farmacología clínica).

Interferencia con ensayos de anticuerpos anti - estradiol
Debido a la similitud estructural de fulvestrant y estradiol, fulvestrant puede interferir en los ensayos basados en anticuerpos anti-estradiol y puede obtenerse un resultado falsamente elevado de los niveles de estradiol.

Población pediátrica:
FASLODEX® no está recomendado para uso en niños y adolescentes puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de pacientes (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:
Un estudio clínico de interacción con midazolam (sustrato del CYP3A4) demostró que fulvestrant no inhibe el CYP3A4. Estudios clínicos de interacción con rifampicina (inductor del CYP3A4) y ketoconazol (inhibidor del CYP3A4) no han mostrado un cambio clínicamente importante en la eliminación de fulvestrant. Por consiguiente, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes a las que se les ha prescripto de forma concomitante fulvestrant e inhibidores o inductores del CYP3A4.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Mujeres en edad fértil:
Se debe indicar a las pacientes en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante dos años luego de la última dosis.
Se recomienda efectuar test de embarazo a mujeres con potencial reproductivo dentro de los 7 días previos al inicio del tratamiento con **FASLODEX®**

Embarazo:
FASLODEX® está contraindicado en el embarazo (ver *Contraindicaciones*). Fulvestrant ha mostrado que atraviesa la placenta tras dosis únicas intramusculares en ratas y conejos hembra. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo una mayor incidencia de anomalías y muertes fetales (ver Datos *de seguridad preclínica*). Si se presenta un embarazo mientras se aplica **FASLODEX®**, la paciente deberá ser informada de los posibles riesgos para el feto y del riesgo potencial de aborto espontáneo.

Lactancia:
Se debe discontinuar la lactancia durante el tratamiento con **FASLODEX®**. Fulvestrant se excreta en la leche de las ratas lactantes. Se desconoce si fulvestrant es excretado en la leche humana. Considerando las potenciales reacciones adversas serias debido al fulvestrant en bebés lactantes, el uso durante la lactancia está contraindicado (ver *Contraindicaciones*).

Fertilidad:
No se han estudiado los efectos de **FASLODEX®** sobre la fertilidad en humanos.
Según estudios en animales, **FASLODEX®** puede afectar la fertilidad en hembras y machos con potencial reproductivo. Los efectos de fulvestrant sobre la fertilidad fueron reversibles en ratas hembras.

Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de **FASLODEX®** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, debido a que muy frecuentemente se ha comunicado astenia durante el tratamiento con **FASLODEX®**, las pacientes que experimenten esta reacción adversa cuando conduzcan o utilicen maquinaria deberán proceder con precaución.

REACCIONES ADVERSAS:
Esta sección aporta información basada en todas las reacciones adversas de ensayos clínicos, estudios post-comercialización o reportes espontáneos. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia son reacciones en el sitio de inyección, astenia, náuseas e incremento de enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP).

Las siguientes reacciones adversas se analizan con más detalle en la sección "Advertencias y Precauciones"

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

• Riesgo de sangrado
• Aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática
• Reacción en el lugar de la inyección
• Toxicidad embriofetal

Las siguientes categorías de frecuencia para reacciones adversas del fármaco (RADs) fueron calculadas basándose en el grupo de tratamiento de **FASLODEX®,** 500 mg en análisis agrupados de seguridad de los estudios que comparaban **FASLODEX®** 500 mg con **FASLODEX®** 250 mg [CONFIRM (Estudio D6997C00002), FINDER 1 (Estudio D6997C00004), FINDER 2 (Estudio D6997C00006) y NEWEST (Estudio D6997C00003)] o del FALCON (Estudio D699BC00001) solo, que comparaba **FASLODEX®** 500 mg con anastrozol 1 mg. Cuando las frecuencias del análisis agrupado de seguridad y del FALCON difieren, se presenta la frecuencia más alta. Las frecuencias de la siguiente tabla se basaron en todos los acontecimientos adversos notificados, independientemente de la valoración del investigador en cuanto a causalidad.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican de acuerdo con la frecuencia y a la Clasificación por Órgano y Sistema (COS). Los grupos por frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100). Dentro de cada grupo de frecuencia, se reportan reacciones adversas en orden de seriedad decreciente.

Tabla 6 Reacciones Adversas al Medicamento.

Reacciones adversas por órgano y sistema, y frecuencia		
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Reducción del recuento de plaquetas[e]
Trastornos del sistema inmunológico	Muy Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad[e]
	Poco frecuentes	Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia[a]
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Sofocos[e]
	Frecuentes	Tromboembolismo venoso[a]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Frecuentes	Vómitos, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Enzimas hepáticos elevados (ALT, AST, ALP)[a]
	Frecuentes	Bilirrubina elevada[a]
	Poco frecuentes	Fallo hepático[c,f], hepatitis[f], gamma-GT elevada[f]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción[e]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor articular y musculoesquelético[d]
	Frecuentes	Dolor de espalda[a]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Hemorragia vaginal[e]
	Poco frecuentes	Moniliasis vaginal[f], leucorrea[f]

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia[a], reacciones en el lugar de la inyección[b]
	Frecuentes	Neuropatía periférica[e], ciática[e]
	Poco frecuentes	Hemorragia en el lugar de la inyección[f], hematoma en el lugar de la inyección[f], neuralgia[c,f]

[a] Incluye reacciones adversas al medicamento para las cuales no se puede evaluar la contribución exacta de **FASLODEX®**, debido a la enfermedad subyacente.

[b] El término 'reacciones en el lugar de la inyección' no incluye los términos hemorragia en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, ciática, neuralgia y neuropatía periférica.

[c] El acontecimiento no se observó en los ensayos clínicos principales (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). La frecuencia se ha calculado empleando el límite superior del intervalo de confianza al 95% para la estimación puntual. Esto se calcula como 3/560 (donde 560 es el número de pacientes en los ensayos clínicos principales), lo que se equipara a una categoría de frecuencia de "poco frecuente".

[d] Incluye: artralgia, y menos frecuentemente dolor musculoesquelético, mialgia y dolor en las extremidades.

[e] La categoría de frecuencias difiere entre el análisis de seguridad agrupado y el del FALCON.

[f] No se observó RAM en FALCON.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las descripciones incluídas a continuación están basadas en el análisis de seguridad de los datos de 228 pacientes que recibieron al menos una (1) dosis de fulvestrant y de 232 pacientes que recibieron al menos una (1) dosis de anastrozol, respectivamente, en el ensayo Fase 3 FALCON.

Dolor articular y musculoesquelético
En el estudio FALCON, el número de pacientes que comunicaron la reacción adversa de dolor articular y musculoesquelético fue 65 (31,2%) y 48 (24,1%) para los brazos de fulvestrant y anastrozol, respectivamente. De las 65 pacientes en el brazo de Faslodex, el 40% (26/65) de las pacientes comunicó dolor articular y musculoesquelético durante el primer mes de tratamiento, y el 66,2% (43/65) de las pacientes durante los primeros 3 meses de tratamiento. Ninguna paciente comunicó acontecimientos de Grado CTCAE ≥ 3 o que requirieran reducción de la dosis, interrupción de la dosis o suspensión del tratamiento debido a estas reacciones adversas.

Terapia combinada con palbociclib
El perfil de seguridad global de fulvestrant cuando se usa en combinacion con palbociclib se basa en los datos de 517 pacientes con cancer de mama localmente avanzado o metastásico HR positivo, HER2 negativo del estudio aleatorizado PALOMA 3 (ver Proopiedades farmacodinamicas). Las reacciones adversas mas frecuentas (≥ 20%) notificadas en pacientes que recibieron fulvestrant en combinacion con palbociclib fueron neutropenia, leucopenia, infecciones, fatiga, nauseas, anemias, estomatitis, diarrea y trombocitopenia. Las reacciones adversas de Grado ≥ 3 más frecuentes (≥ 2%) fueron neutropenia, leucopenia, anemia, infecciones, AST elevada, trombocitopenia y fatiga.

Tabla 7 Reacciones Adversas basadas en el estudio PALOMA3 (N=517)

Sistema de Clasificacion de Órganos Frecuencia Término preferido[a]	Faslodex + Palbociclib (N=345)		Faslodex + Placebo (N=172)	
	Todos los grados n (%)	Grado ≥3 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado ≥3 n (%)
Infecciones e infestaciones				
Muy frecuentes				

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Infecciones[b]	163 (47,2)	11 (3,2)	54 (31,4)	5 (2,9)
Trastornos de la sangre y Sistema Linfatico				
Muy frecuentes				
Neutropenia[c]	287 (83,2)	228 (66,1)	7 (4,1)	1 (0,6)
Leucopenia[d]	183 (53,0)	105 (30,4)	9 (5,2)	2 (1,2)
Anemia[e]	102 (29,6)	12 (3,5)	22 (12,8)	3 (1,7)
Trombocitopenia[f]	78 (22,6)	8 (2,3)	0	0
Poco frecuentes				
Neutropenia febril	3 (0,9)	3 (0,9)	1 (0,6)	1 (0,6)
Trastornos del metabolismo de la nutrición				
Muy frecuentes				
Disminucion del apetito	55 (15,9)	3 (0,9)	14 (8,1)	1 (0,6)
Trastornos del Sistema Nervioso				
Frecuentes				
Disgeusia	23 (6,7)	0	5 (2,9)	0
Trastornos oculares				
Frecuentes				
Lagrimeo aumentado	22 (6,4)	0	2 (1,2)	0
Visión borrosa	20 (5,8)	0	3 (1,7)	0
Sequedad ocular	13 (3,8)	0	3 (1,7)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Frecuentes				
Epistaxis	23 (6,7)	0	3 (1,7)	0
Trastornos gastrointestinales				
Muy frecuentes				
Nauseas	117 (33,9)	0	48 (27,9)	1 (0,6)
Estomatitis[g]	97 (28,1)	2 (0,6)	22 (12,8)	0
Diarrea	81 (23,5)	0	33 (19,2)	2 (1,2)
Vómitos	65 (18,8)	2 (0,6)	26 (15,1)	1 (0,6)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Muy frecuentes				
Alopecia	62 (18)	0	11 (6,4)	0
Erupacion[h]	58 (16,8)	2 (0,6)	11 (6,4)	0
Frecuentes				
Sequedad de la piel	21 (6,1)	0	2 (1,2)	0
Trastornos generales y aletraciones en el lugar de administración				
Muy frecuentes				
Cansancio	142 (41,2)	8 (2,3)	50 (29,1)	2 (1,2)
Pirexia	44 (12,8)	1 (0,3)	9 (5,2)	0
Frecuentes				
Astenia	26 (7,5)	0	9 (5,2)	1 (0,6)
Exploraciones complementarias				
Frecuentes				
AST incrementada	26 (7,5)	10 (2,9)	9 (5,2)	3 (1,7)
ALT incrementada	20 (5,8)	6 (1,7)	6 (3,5)	0

ALT= Alanina aminotransferasas; AST= aspartato aminotransferasa; N/n= número de pacientes

[a] Los Términos Preferidos (TPs) se enumeran de acuerdo con MedDRA 17.1

[b] Infecciones incluye todos los TPs que forman parte de las infecciones e infestaciones del Sistema de Clasificación de Órganos

[c] Neutropenia incluye los siguientes TPs: Neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos

[d] Leucopenia incluye los siguientes TPs: Leucopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos

[e] Anemia incluye los siguientes TPs: Anemia, disminución de la hemoglobina

[f] Trombocitopenia incluye los siguientes TPs: Trombocitopenia, disminución del recuento de plaquetas.

[g] Estomatitis incluye los siguientes TPs: Estomatitis aftosa. Queilitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración bucal, Inflamación de la mucosa, Dolor oral, Malestar orofaríngeo, Dolor orofaringeo, Estomatitis.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

[h] Erupción incluye los siguientes TPs: Erupción, Erupción maculo-papular, Erupción prurítica, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme Erupción cutánea toxica.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia

En los pacientes que recibieron fulvestrant en combinacion con palbociclib en el estudio PALOMA3, se notifico neutropenia de cualquier grado en 287 pacientes (83,2%), siendo notificada neutropenia Grado 3 en 191 (55,4%) pacientes y neutropenia de Grado 4 en 37 (10,7%) pacientes. En el brazo fulvestrant + placebo (n=172), se notifico neutropenia de cualquier grado en 7 (4,1%) pacientes, con neutropenia de Grado 3 notificada en 1 (0,6%) pciente. No hubo notificaciones de neutropenia de Grado 4 en el brazo de fulvestrant + placebo .

En los pacientes que recibieron fulvestrant en combinacion con palbociclib, la mediana del tiempo hasta el primer episodiode neutropenia de cualquier grado fue de 15 dias (rango 13-317) y la mediana de la duracion de la neutropenia de Grado ≥ 3 fue de 7 dias. Se ha notificado neutropenia febril en el 0,9% de los pacientes que recibieron fulvestrant en combinacion con palbociclib.

Terapia combinada con abemaciclib (MONARCH 2)

La seguridad de **FASLODEX®** 500 mg + abemaciclib (150 mg dos veces al día) versus **FASLODEX®** + placebo fue evaluado en el estudio MONARCH 2.

Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a **FASLODEX®** en 664 mujeres con cáncer de mama metastásicos HR positivo, y HER2 negativo, las cuales recibieron al menos una toma de **FASLODEX®** + Abemaciclib o placebo en MONARCH 2.

La mediana de duración del tratamiento fue de 12 meses en las pacientes que recibieron **FASLODEX®** + abemaciclib y de 8 meses en las pacientes que recibieron **FASLODEX®** + placebo.

Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de las pacientes que recibieron **FASLODEX®** + abemaciclib. Las reacciones adversas que dieron lugar a las reducciones de las dosis en ≥5% de las pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de abemaciclib debido a diarrea de cualquier grado en el 19% de las pacientes que recibieron **FASLODEX®** + abemaciclib en comparación con el 0,4% de las pacientes que recibieron **FASLODEX®** + placebo. Ocurrieron reducciones de la dosis de abemaciclib a causa de neutropenia de cualquier grado en el 10% de las pacientes que recibieron **FASLODEX®** + abemaciclib en comparación con ningún paciente con **FASLODEX®** + placebo.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 9% de las pacientes que recibieron **FASLODEX®** + abemaciclib y en el 3% de las pacientes que recibieron **FASLODEX®** + placebo. Las reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación permanente en las pacientes que recibieron **FASLODEX®** + abemaciclib fueron infección 2%, diarrea 1%, hepatotoxicidad 1%, fatiga 0,7%, nausea 0,2%, dolor abdominal 0,2%, falla renal aguda 0,2% e infarto cerebral 0,2%, en comparación con el 0,4% de las pacientes que recibieron **FASLODEX®** + placebo. Ocurrieron reducciones de la dosis de abemaciclib a causa de neutropenia de cualquier grado en el 10% de las pacientes que recibieron **FASLODEX®** + abemaciclib en comparación con ningún paciente con **FASLODEX®** + placebo.

Se reportaron casos de muerte durante el tratamiento o durante el seguimiento a 30 días, independientemente de la causalidad: 18 casos (4%) de pacientes tratados con **FASLODEX®** + abemaciclib versus 10 casos (5%) de los pacientes tratados con **FASLODEX®** + placebo. Las causas de muerte en las pacientes que recibieron **FASLODEX®** + abemaciclib incluyeron: 7 (2%) muertes de las pacientes a causa de la

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

enfermedad subyacente, 4 (0,9%) debido a sepsis, 2 (0.5%) por neumonitis, 2 (0,5%) a causa de hepatotoxicidad y 1 (0,2%) por infarto cerebral.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (≥20%) en el brazo abemaciclib fueron, diarrea, fatiga, neutropenia, náuseas, infecciones, dolor abdominal, anemia, leucopenia, pérdida del apetito, vómito y cefalea (Tabla 8). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas más frecuentemente (≥5) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

Tabla 8 Reacciones Adversas ≥10% basadas en los pacientes que recibieron FASLODEX® + abemaciclib y ≥2% más altos que con FASLODEX® + placebo (MONARCH 2)

Sistema de Clasificacion de Órganos Frecuencia Término preferido[a]	Faslodex® + Abemaciclib (N=441)			Faslodex® + Placebo (N=223)		
	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
	Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	86	13	0	25	<1	0
Nausea	45	3	0	23	1	0
Dolor abdominal [a]	35	2	0	26	1	0
Vómito	26	<1	0	10	2	0
Estomatitis	15	<1	0	10	9	0
	Infecciones e Infestaciones					
Infecciones [b]	43	5	<1	25	3	<1
	Trastornos de la sangre y el sistema Linfático					
Neutropenia [c]	46	24	3	4	1	<1
Anemia [d]	29	7	<1	4	1	0
Leucpenia [e]	28	9	<1	2	0	0
Trombocitopenia [f]	16	2	1	3	0	<1
	Trastornos generales y condiciones en el lugar de dministración					
Fatiga [g]	46	3	0	32	<1	0
Edema periferico	12	0	0	7	0	0
Pirexia	11	<1	<1	6	<1	0
	Trastornos del metabolismo y la nutrición					
Pérdida del apetito	27	1	0	12	<1	0
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos	13	0	0	11	0	0
	Trastornos de la piel y tejido subcutáneo					
Alopecia	16	0	0	2	0	0
Prurito	22 (6,4)	0		2 (1,2)	0	
Exantema	20 (5,8)	0		3 (1,7)	0	
	13 (3,8)	0		3 (1,7)	0	
	Trastornos del Sistema Nervioso					
Cefalea	20	1	0	15	<1	0
Disgeusia	18	0	0	3	0	0
Mareo	12	1	0	6	0	0

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Análisis						
ALT incrementada	13	4	<1	5	2	0
AST incrementada	12	2	0	7	3	0
Incremento de creatinina	12	<1	0	<1	0	0
Pérdida de peso	10	<1	0	2	<1	0

ALT= Alanina aminotransferasas; AST= aspartato aminotransferasa; N/n= número de pacientes

[a] Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal.

[b] Incluye infección de vías respiratorias altas, infección de vías urinarias, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, infección vaginal, sepsis.

[c] incluye neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos

[d] Incluye anemia, descenso de hematocrito, disminución de la hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

[e] Incluye leucopenia, disminución del recuento de leucocitos.

[f] Incluye disminución del recuento de plaquetas. Trombocitopenia

[g] Incluye astenia y fatiga.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 2 incluyeron eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia, trombosis de la vena axilar y TVP de la vena cava inferior), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con **FASLODEX®** + abemaciclib en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con **FASLODEX®** + placebo.

Tabla 9 Alteración de laboratorio ≥10% en las pacientes que recibieron FASLODEX® + abemaciclib y ≥2% más altos que con FASLODEX® + placebo (MONARCH 2)

Sistema de Clasificacion de Órganos Frecuencia Término preferido[a]	Faslodex® + Abemaciclib (N=441)			Faslodex® + Placebo (N=223)		
	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Incremento de creatinina	98	1	0	74	0	0
Descenso en leucocitos	90	23	<1	33	<1	0
Descenso en el recuento de neutrofilos	87	29	4	30	4	<1
Anemia	84	3	0	33	<1	0
Descenso en el recuento de linfocitos	63	12	<1	32	2	0
Descenso en el recuento de plaquetas	53	<1	11	15	0	0
Descenso ALT	41	4	<1	32	1	0
Incremento AST	37	4	0	25	4	<1

Terapia combinada con ribociclib (MONALEESA 3)

En MONALEESA 3, se evaluó la seguridad de **FASLODEX®** 500 mg + ribociclib 600 mg versus **FASLODEX®** + placebo.

Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a **FASLODEX®** + ribociclib en 483 de 724 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásicos HR positivo, y HER2 negativo, que no habían recibido o habían recibido solo una línea de terapia endocrina. Quienes habían recibido previamente una línea de terapia endócrina la recibieron antes de iniciar el tratamiento con **FASLODEX®** + ribociclib o placebo en MONALEESA 3.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La mediana de duración del tratamiento fue de 15,8 meses para **FASLODEX®** + ribociclib y de 12 meses para **FASLODEX®** + placebo.
Se produjeron reducciones de dosis debido a reacciones adversas en el 32% de los pacientes que recibieron **FASLODEX®** + ribociclib y en el 3% de los pacientes que recibieron **FASLODEX®** + placebo. Entre los pacientes que recibieron **FASLODEX®** + ribociclib, se informó que el 8% había interrumpido permanentemente tanto **FASLODEX®** como ribociclib, y el 9% había interrumpido solo ribociclib debido a efectos adversos. Entre los pacientes que recibieron **FASLODEX®** + placebo, se informó que el 4% interrumpió permanentemente tanto **FASLODEX®** como el placebo y el 2% informó que interrumpió solo el placebo debido a los efectos adversos.
Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción del tratamiento de **FASLODEX®**+ ribociclib (en comparación con **FASLODEX®** + placebo) aumentaron ALT (5% frente a 0%), AST aumentó (3% frente a 0,6%) y vómitos (1% frente a 0%)
Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (≥20%) en el brazo **FASLODEX®** + ribociclib y ≥2% más que **FASLODEX®** + placebo fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, tos, nauseas, diarrea, vómitos, constipación, prurito y rash. Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas más frecuentemente (≥5) en pacientes que recibieron **FASLODEX®** + ribociclib en descenso de frecuencia fueron neutropenia, leucopenia, infecciones y análisis de laboratorio de función hepática anormales.
Las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio que ocurren en pacientes en MONALEESA-3 se enumeran en la Tabla 10 y la Tabla 11, respectivamente.

Tabla 10 Reacciones Adversas ≥10% y ≥2% más altos que con FASLODEX® placebo MONALEESA 3

Sistema de Clasificacion de Órganos Frecuencia Término preferido[a]	Faslodex® + ribociclib (N=483)			Faslodex® + Placebo (N=241)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
	Infecciones e Infestaciones					
Infecciones[1]	42	5	0	30	2	0
	Trastornos de la sangre y el sistema Linfático					
Neutropenia	69	46	7	2	0	0
Leucpenia [e]	27	12	<1	<1	0	0
Anemia	1	3	0	5	2	0
	Trastornos del metabolismo y la nutrición					
Pérdida del apetito	16	<1	0	13	0	0
	Trastornos del Sistema Nervioso					
Mareo	13	<1	0	8	0	0
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos	22	0	0	15	0	0
Disnea	15	1	<1	12	2	0
	Trastornos gastrointestinales					
Nausea	45	3	0	23	1	0
Diarrea	29	<1	0	20	<1	0
Vómito	27	1	0	13	0	0
Constipación	25	<1	0	12	0	0
Dolor abdominal	17	1	0	13	<1	0
	Trastornos de la piel y tejido subcutáneo					
Alopecia	19	0	0	5	0	0
Prurito	20	<1	0	7	0	0
Rash	23	<1	0	7	0	0

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	Trastornos generales y condiciones en el lugar de dministración					
Edema periferico	15	0	0	7	0	0
Pirexia	11	<1	0	7	0	0
	Análisis					
ALT incrementada	15	7	2	5	<1	0
AST incrementada	13	5	1	5	<1	0

[1] infecciones; infecciones del tracto urinario; infecciones del tracto respiratorio; gripe estomacal; sepsis (<1%).

Las reacciones adversas adicionales en MONALEESA 3 para pacientes que recibieron **FASLODEX®** + ribociclib incluyeron astenia (14%), dispepsia (10%), trombocitopenia (9%), piel seca (8%), disgeusia (7%), QT prolongado en el electrocardiograma (6) %), boca seca (5%), vértigo (5%), ojo seco (5%), aumento de lagrimeo (4%), eritema (4%), hipocalcemia (4%), aumento de bilirrubina en sangre (1%), y síncope (1%).

Tabla 11 Alteración de laboratorio ≥10% en las pacientes en MONALEESA 3

Sistema de Clasificacion de Órganos Frecuencia Término preferido[a]	Faslodex + Ribociclib (N=483)			Faslodex + Placebo (N=241)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
	Hematologia					
Descenso en el recuento de leucocitos	95	25	<1	26	<1	0
Descenso en el recuento de neutrofilos	92	46	7	21	<1	0
Hemoglobina disminuida	60	4	0	35	4	<1
Descenso en el recuento de linfocitos	69	14	1	11	0	0
	Química					
Aumento de creatinina	65	<1	<1	33	<1	0
Aumento de la gamma-glutamil transferasa	52	6	1	49	8	2
Descenso ALT	49	5	2	43	3	0
Incremento AST	44	8	3	37	2	0
Disminución de la glucosa en suero	23	0	0	18	0	0
Disminución del fosforo	18	5	0	8	<1	0
Disminución de albúmina	12	0	0	8	0	0

SOBREDOSIS:

La experiencia de sobredosis en humanos con **FASLODEX®** es limitada. Existen notificaciones de casos aislados de sobredosis con **FASLODEX®** en humanos. Los estudios en animales sugieren que no se pusieron de manifiesto, con las dosis más altas de fulvestrant, efectos distintos de los relacionados directos o indirectamente con la actividad antiestrogénica. (ver *Datos de seguridad preclínica*). En caso de sobredosis, se recomienda tratamiento sintomático de soporte.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 u otros Centros de Intoxicaciones.
En Uruguay: Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse de inmediato con el CIAT. Hospital de Clínicas - Av. Italia s/n Tel: 1722.

INCOMPATIBILIDADES:
En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

PRESENTACIÓNES:
Dos jeringas prellenadas de 5 ml (conteniendo cada una 250 mg de fulvestrant). Se proporciona además una aguja con sistema de seguridad para su conexión al cuerpo de la jeringa.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:
Conservar entre 2°C – 8°C, en su envase original. Proteger de la luz.

Las desviaciones de temperatura fuera del rango de entre 2ºC y 8ºC deben ser controladas. Esto incluye evitar la conservación a temperaturas superiores a 30ºC, y que no exceda un periodo de 28 días, durante el cual la temperatura media de conservación del medicamento sea inferior a 25ºC (pero por encima de entre 2ºC y 8ºC). Tras las desviaciones de temperatura, el medicamento debe ser retornado de forma inmediata a las condiciones de conservación recomendadas (conservar y transportar en nevera entre 2ºC y 8ºC). Las desviaciones de temperatura tienen un efecto acumulativo en la calidad del medicamento, no debiéndose superar el periodo de 28 días por encima de la duración de la caducidad de 4 años. La exposición a temperaturas inferiores a 2ºC no dañará el medicamento, siempre y cuando éste no se conserve por debajo de los -20ºC.

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

Elaboración y acondicionamiento primario en: Vetter Pharma-Fertigung GMBH & Co. KG, Scützenstrasse 87, Ravensburg, Alemania.
Acondicionamiento secundario en: AstraZeneca UK LTD, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA, Reino Unido.

Importado, representado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.** – Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel. 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.438, Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.
Importado, representado y distribuido en Uruguay por: **AstraZeneca S.A.** - Yaguaron 1407 Of. 1205, Montevideo. Tel: +598 2 901 8900 Fax: +598 2 902 3689: N° Registro:731001. Venta bajo receta profesional. Director Técnico: QF. Adriana Cuñetti.

Faslodex® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-51010464-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 7 de Junio de 2021

Referencia: EX-2020-34425281 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.07 22:06:52 -03:00

Rosa Gilda Amarilla
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.07 22:06:54 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

(INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE)

Faslodex®
Fulvestrant 250 mg/5 ml
Solución Inyectable
Vía Intramuscular

Venta bajo receta archivada — Industria Alemana

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **Faslodex®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar **Faslodex®**
3. Cómo usar **Faslodex®**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **Faslodex®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Faslodex® y para qué se utiliza

Faslodex® contiene el principio activo fulvestrant, que pertenece al grupo de bloqueantes de estrógeno. Los estrógenos, un tipo de hormonas sexuales femeninas, pueden estar en algunos casos implicados en el desarrollo del cáncer de mama.

Faslodex® se utiliza:

- Solo, para tratar mujeres posmenopáusicas con un tipo de cáncer de mama llamado cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo, que es localmente avanzado o que se ha extendido a otras partes del cuerpo (metastásico) o,
- en combinación con palbociclib o abemaciclib para tratar a mujeres con un tipo de cáncer de mama llamado cáncer de mama con receptor hormonal positivo, con receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo, que esta localmente avanzado o que se ha extendido a otras partes del cuerpo (metastásico).
- en combinación con ribociclib, si usted ha pasado por la menopausia, y su cáncer de mama es localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo, y no ha sido tratado previamente con terapia endócrina o ha progresado después de la terapia endócrina.

Las mujeres que no hayan llegado a la menopausia también serán tratadas con un medicamento llamado agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)

Faslodex® puede ser administrado en combinación con palbociclib, abemaciclib, ribociclib. Es importante que usted lea también el prospecto de palbociclib, abemaciclib, ribociclib. Si tiene alguna pregunta sobre palbociclib, abemaciclib, ribociclib consulte a su médico.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Faslodex®

No use Faslodex®:

- si es alérgica a fulvestrant o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver *Información adicional - Composición de* **Faslodex®**). Los síntomas de una reacción alérgica a **Faslodex®** pueden incluir: picazón o urticaria, hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta y/o dificultad para respirar
- si está embarazada o en periodo de lactancia
- si presenta problemas hepáticos graves

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar **Faslodex®** si algo de esto le aplica:

- problemas de riñón o hígado
- recuento bajo de plaquetas (que ayudan a la coagulación de la sangre) o alteraciones hemorrágicas
- problemas previos de coágulos sanguíneos
- osteoporosis (pérdida de densidad ósea)
- alcoholismo

Niños y adolescentes

Faslodex® no está indicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Faslodex® con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, debe decir a su médico si está utilizando anticoagulantes (medicamentos para prevenir los coágulos sanguíneos).

Embarazo y lactancia

No debe utilizar **Faslodex®** si está embarazada. Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras esté en tratamiento con **Faslodex®** y durante dos años después de la última dosis de **Faslodex®**

En caso de mujeres que puedan quedar embarazadas, su médico podría realizar una prueba de embarazo dentro de los 7 días antes de comenzar **Faslodex®**. Informe a su médico de inmediato si queda embarazada o cree que está embarazada durante el tratamiento con **Faslodex®**

No debe amamantar mientras esté en tratamiento con **Faslodex®**.

No se sabe si **Faslodex®** pasa a la leche materna. No amamante durante su tratamiento con **Faslodex®** ni durante un año después de la última dosis de **Faslodex®** . Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante este tiempo.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que **Faslodex®** afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, si se siente cansada después del tratamiento no conduzca ni utilice máquinas.

Faslodex® contiene 10% p/v de etanol (alcohol), es decir, hasta 1000 mg por dosis, lo que equivale a 20 ml de cerveza u 8 ml de vino por dosis.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades del hígado, o epilepsia.

Página 142 de 146
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

3. Cómo usar Faslodex®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Su médico le indicará qué dosis utilizar. La dosis general recomendada es 500 mg de fulvestrant (dos inyecciones de 250 mg/5 ml) administrada una vez al mes con una dosis adicional de 500 mg administrada 2 semanas después de la dosis inicial.

Su médico o enfermero le administrará **Faslodex®** mediante una inyección intramuscular lenta en cada uno de sus glúteos.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

***En Argentina*: *Ante la eventualidad de una sobredosificación* concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:**
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 u otros Centros de Intoxicaciones.

En Uruguay: Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse de inmediato con el CIAT. Hospital de Clínicas - Av. Italia s/n Tel: 1722.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, **Faslodex®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Puede necesitar tratamiento médico urgente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad), incluyendo hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta
- Tromboembolismo (aumento del riesgo de coágulos sanguíneos) *
- Inflamación del hígado (hepatitis)
- Fallo hepático
- Entumecimiento, hormigueo y/o debilidad en sus piernas luego de la inyección de **Faslodex®**

Informe inmediatamente a su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos:
Efectos adversos muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Reacciones en el lugar de la inyección, como dolor y/o inflamación
- Niveles anormales de enzimas hepáticas (en análisis de sangre) *
- Náuseas (sensación de malestar)
- Debilidad, cansancio*
- Dolor articular y musculoesquelético
- Sofocos
- Erupción cutánea
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad), incluyendo hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta

Todos los efectos adversos restantes:
Efectos adversos frecuentes (puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas)
- Dolor de cabeza
- Vómitos, diarrea o pérdida del apetito*
- Infecciones del tracto urinario

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Dolor de espalda*
- Aumento de bilirrubina (un pigmento de la bilis producido por el hígado)
- Tromboembolismo (aumento del riesgo de coágulos sanguíneos)*
- Niveles disminuidos de plaquetas (trombocitopenia)
- Hemorragia vaginal
- Dolor lumbar que se refleja en un lado de la pierna (ciática)
- Debilidad repentina, entumecimiento, hormigueo o pérdida de movimiento en su pierna, especialmente en un solo lado del cuerpo, problemas repentinos para caminar o de equilibrio (neuropatía periférica)

Efectos adversos poco frecuentes (puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas)
- Flujo vaginal espeso, blanquecino y candidiasis (infección)
- Hematoma y hemorragia en el lugar de la inyección
- Aumento de gamma-GT, una enzima hepática que se identifica en un análisis de sangre
- Inflamación del hígado (hepatitis)
- Fallo hepático
- Entumecimiento, hormigueo y dolor
- Reacciones anafilácticas

* Incluye efectos adversos para los cuales no se puede evaluar el papel exacto de **Faslodex®** debido a la enfermedad subyacente.

Faslodex® puede causar problemas de fertilidad en hombres y mujeres. Hable con su médico si planea quedar embarazada.
Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de Faslodex®

Conservar entre 2°C – 8°C, en su envase original. Proteger de la luz. Las desviaciones de temperatura fuera del rango 2ºC - 8ºC deben ser controladas. Esto implica evitar la conservación a temperaturas superiores a 30ºC, y no exceder un periodo de 28 días, durante el cual la temperatura media de conservación del medicamento sea inferior a 25ºC, pero por encima de 2ºC - 8ºC. Tras las desviaciones de temperatura, el medicamento debe ser retornado de forma inmediata a las condiciones de conservación recomendadas (conservar y transportar refrigerado entre 2ºC y 8ºC). Las desviaciones de temperatura tienen un efecto acumulativo en la calidad del medicamento, no debiéndose superar el periodo de 28 días a lo largo de la vida útil de **Faslodex®** (4 años). La exposición a temperaturas inferiores a 2ºC no dañará el medicamento, siempre y cuando éste no se conserve por debajo de los -20ºC.
Conservar la jeringa prellenada en el envase original para protegerla de la luz.
Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase o en las etiquetas de las jeringas. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
Su profesional sanitario será el responsable de la conservación, uso y eliminación correctos de **Faslodex®**.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Faslodex®: El principio activo es fulvestrant. Cada jeringa prellenada (5 ml) contiene 250 mg de fulvestrant.
Los demás componentes (excipientes) son etanol 96 % (equivalente a 9,6% P/V de etanol); alcohol bencílico; benzoato de bencilo y aceite de ricino.

Aspecto del producto: Faslodex® es una solución viscosa, transparente, de incolora a amarilla en una jeringa prellenada equipada con un cierre

IF-2020-35047338-APN-DERNPM#ANMAT

Página 144 de 146

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

contiene 5 ml de solución inyectable. Deben administrarse dos jeringas para recibir la dosis mensual recomendada de 500 mg.

Contenido del envase: Dos jeringas prellenadas de 5 ml (conteniendo cada una 250 mg de fulvestrant). Se proporciona además dos agujas con sistema de seguridad para su conexión al cuerpo de la jeringa.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

ESTA INFORMACIÓN ESTÁ DESTINADA ÚNICAMENTE A PROFESIONALES:

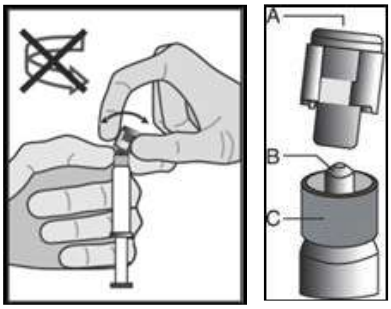
Faslodex® (2 x 250 mg/5 ml solución inyectable) debe administrarse empleando dos jeringas precargadas, ver *Cómo usar **Faslodex**®.*

Instrucciones para la administración:
Advertencia: No esterilizar en autoclave la aguja con sistema de seguridad antes de su uso. Las manos deben permanecer detrás de la aguja durante su uso y su eliminación.

Para cada una de las dos jeringas:

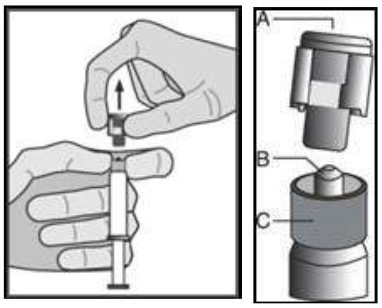
- Retire el cuerpo de vidrio de la jeringa de la bandeja y compruebe que no esté dañado.
- Abra el envase exterior de la aguja con sistema de seguridad
- Antes de su administración, se deben inspeccionar visualmente las soluciones parenterales en cuanto al contenido en partículas y a la decoloración.
- Mantenga la jeringa en posición vertical sujetándola por la parte estriada (C). Con la otra mano, sujete el tapón (A) e inclínelo cuidadosamente hacia atrás y adelante hasta que se desprenda la tapa y se pueda sacar, no la gire (ver Figura 1).

Figura 1



- Retire el tapón (A) tirando hacia arriba. Para mantener la esterilidad evite tocar la punta de la jeringa (B) (ver Figura 2).

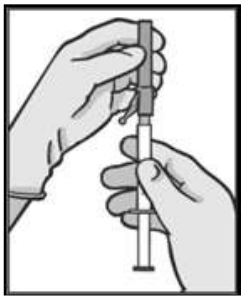
Figura 2



- Acople la aguja con sistema de seguridad al "Luer-Lok" y enrósquela hasta que se acople firmemente (ver Figura 3).
- Compruebe que la aguja está acoplada al conector "Luer-Lok" sin dejar de mantenerlo en posición vertical.
- Tire del capuchón protector de la aguja en línea recta para no dañar el extremo de la misma.

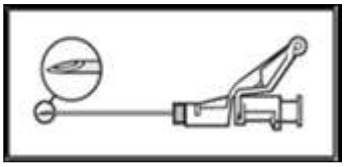
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Figura 3



- Lleve la jeringa cargada al punto de administración.
- Retire el capuchón protector de la aguja.
- Elimine el exceso de gas de la jeringa.

Figura 4



- Administre lentamente por vía intramuscular en el
- glúteo (zona glútea) (1-2 minutos/inyección). Para una mayor comodidad, la posición de la aguja con el bisel hacia arriba tiene la misma orientación que el brazo de la palanca levantado (ver Figura 4).

Figura 5

- Tras la inyección, dé inmediatamente un solo toque con el dedo en el brazo de la palanca para activar el mecanismo de protección (ver Figura 5).
  NOTA: Active alejado de su cuerpo y de los demás. Escuche el click y confirme visualmente que la punta de la aguja está totalmente protegida.

Eliminación:
Las jeringas prellenadas son **sólo** para un único uso.
El producto sin utilizar y los materiales que hayan estado en contacto con el medicamento deben ser eliminados en cumplimiento con las regulaciones locales.

Elaboración y acondicionamiento primario en: Vetter Pharma-Fertigung GMBH & Co. KG, Scützenstrasse 87, Ravensburg, Alemania.
Acondicionamiento secundario en: AstraZeneca UK LTD, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA, Reino Unido.
Importado, representado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.** – Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel. 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.438, Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.
Importado, representado y distribuido en Uruguay por: **AstraZeneca S.A.** - Yaguaron 1407 Of. 1205, Montevideo. Tel: +598 2 901 8900 Fax: +598 2 902 3689: N° Registro:731001. Venta bajo receta profesional. Director Técnico: QF. Adriana Cuñetti.

Faslodex® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Disposición ANMAT N°

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-51010358-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 7 de Junio de 2021

Referencia: EX-2020-34425281 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.07 22:05:55 -03:00

Rosa Gilda Amarilla
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.07 22:05:55 -03:00