



"2015 – Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° **9616**

BUENOS AIRES, **12 NOV 2015**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008419-15-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VANTAS / ACETATO DE HISTRELINA Forma farmacéutica y concentración: IMPLANTE, ACETATO DE HISTRELINA 50 mg; aprobada por Certificado N° 53.497.

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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Rp.
Maa



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

DISPOSICIÓN Nº **9 6 1 6**

Que a fojas 342 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada VANTAS / ACETATO DE HISTRELINA Forma farmacéutica y concentración: IMPLANTE, ACETATO DE HISTRELINA 50 mg; aprobada por Certificado Nº 53.497 y Disposición Nº 0216/07 propiedad de la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., cuyos textos constan de fojas 258 a 259, 286 a 287 y 314 a 315, para los rótulos y de fojas 260 a 285, 288 a 313 y 316 a 341, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0216/07 los prospectos autorizados por las fojas 260 a 285 y los rótulos autorizados por las fojas 258 a 259, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

Rp.
7.
Mora



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº **9 6 1 6**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 53.497 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-008419-15-1

DISPOSICIÓN Nº **9 6 1 6**

Jfs


Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Ro
t.
ma



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **9 6 1 6** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.497 y de acuerdo a lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VANTAS / ACETATO DE HISTRELINA
Forma farmacéutica y concentración: IMPLANTE, ACETATO DE HISTRELINA 50 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0216/07.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-017549-06-5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, rótulos.	Anexo de Disposición N° 0216/07.	Prospectos de fs. 260 a 285, 288 a 313 y 316 a 341, corresponde desglosar de fs. 260 a 285. Rótulos de fs. 258 a 259, 286 a 287 y 314 a 315, corresponde desglosar de fs. 258 a 259.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Handwritten signature and initials (R.F., M.A.)



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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Titular del Certificado de Autorización N° 53.497 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....**12 NOV 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-008419-15-1

DISPOSICIÓN N° **9 6 1 6**

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Rp
7.
Mora



9616



VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante

Nº 2 NOV 2015

Proyecto de Rótulo

VANTAS®
ACETATO DE HISTRELINA 50 mg
Implante

Venta bajo receta archivada
Industria de Estados Unidos

COMPOSICIÓN

Cada implante contiene 50 mg de acetato de Histrelina para administrar 41 mg de Histrelina. El implante estéril **VANTAS®** está formado por un núcleo medicamentoso de acetato de Histrelina de 50 mg dentro de un reservorio de hidrogel cilíndrico de 3,5 cm por 3 mm, no biodegradable. El núcleo medicamentoso contiene, además, ácido esteárico NF como componente inactivo. El reservorio de hidrogel es un cartucho compuesto por metacrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de 2-hidroxipropilo, trimetacrilato de trimetilolpropano, metil éter de benzoína, Perkadox-16 y Triton X-100. Cada implante está envasado en un frasco ampolla de vidrio que contiene 2,0 ml de Cloruro de sodio estéril al 1,8%. Cada frasco ampolla se acondiciona en una bolsa plástica opaca. No usar si el precinto del frasco ampolla de vidrio se encuentra roto. Lea el prospecto para obtener información completa para su prescripción. Almacenar el implante **VANTAS®** en heladera a 2-8°C, en el frasco ampolla de vidrio sin abrir con la solución de Cloruro de sodio estéril al 1,8%, acondicionado en la bolsa de plástico color ámbar y en su caja. Proteger de la luz. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 53.497

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

ELABORADO POR: Endo Pharmaceuticals Solutions Inc., 8 Clarke Drive Cranbury, NJ 08512, Estados Unidos.

COMERCIALIZADO POR: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Farm. Jorgelina Ferrini
Cof. Alejandra Vardaro
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

MOA

9 6 1 0



TUTEUR

VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante

Proyecto de Rótulo del Dispositivo de Inserción

**DISPOSITIVO DE INSERCIÓN DEL IMPLANTE VANTAS®
PARA USAR CON VANTAS®**

Estéril, sólo para uso individual. Descartable. No volver a esterilizar. No usar si el envoltorio está roto.

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

ELABORADO POR: Endo Pharmaceuticals Solutions Inc., 8 Clarke Drive Cranbury, NJ 08512, Estados Unidos.

COMERCIALIZADO POR: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Farm. Josefina Ferrini
Coordinadora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APROBADO

1/02

9616



VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante

Proyecto de Prospecto

VANTAS®
ACETATO DE HISTRELINA 50 mg
 Implante

Venta bajo receta archivada
 Industria de Estados Unidos

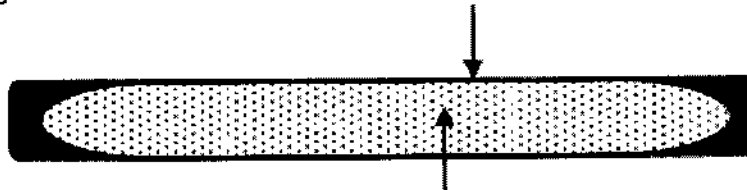
DESCRIPCIÓN

El implante **VANTAS®** (acetato de Histrelina) es un reservorio de polímero hidrogel de difusión controlada, estéril, no biodegradable, que contiene acetato de Histrelina, un análogo sintético nonapéptico de la Hormona Liberadora de Gonadotropina natural (GnRH). **VANTAS®** está diseñado para liberar aproximadamente 50 mcg de acetato de Histrelina por día (equivalentes a aproximadamente 41 mcg de Histrelina por día) durante 12 meses luego de la implantación subcutánea.

El implante estéril **VANTAS®** se ve como un tubo flexible fino y consiste en un núcleo medicamentoso de acetato de Histrelina de 50 mg dentro de un reservorio cilíndrico de polímero hidrogel de 3,5 cm por 3 mm (Figura 1). El implante puede parecer parcial o completamente lleno con una variación de color blanco opaco a marrón claro. El color puede ser irregular en el núcleo.

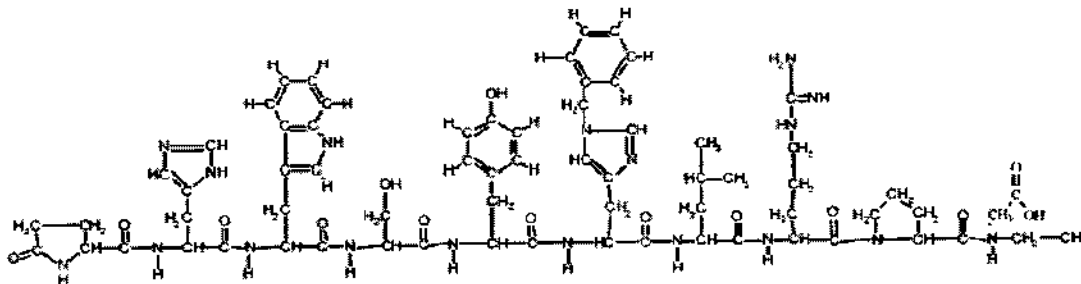
Figura 1: Diagrama del implante **VANTAS®** (no en escala)

Reservorio de Hidrogel



Núcleo medicamentoso

El acetato de Histrelina se describe desde el punto de vista químico como acetato de 5-oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-Nt-bencil-D-histidil-L-leucil-L-arginil-N-etil-L-prolinamida (sal) [C₆₆H₈₆N₁₈O₁₂ (1,7-2,8 moles)CH₃COOH, (0,6-7,0 moles) H₂O], con Peso Molecular de 1443,70 (o 1323,50 como Histrelina base). El acetato de Histrelina tiene la siguiente fórmula estructural.



El núcleo medicamentoso contiene, además, ácido esteárico NF como componente inactivo. El reservorio de hidrogel es un cartucho compuesto por metacrilato de 2-hidroxiethyl, metacrilato de 2-hidroxipropilo, trimetacrilato de trimetilolpropano, metil éter de benzoína, Perkadox-16 y Triton X-100.

Farm. J. J. Ferrini

Farm. J. J. Ferrini
 C.U. J. J. Ferrini
 T.C. S. J. C. I. F. I. A.

MOA

9616



VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante

El implante se envasa hidratado en un frasco ampolla de vidrio que contiene 2,0 ml de solución de CINA estéril al 1,8%. El implante está diseñado para liberar el fármaco inmediatamente luego de su inserción. Se incluye un Dispositivo de Inserción estéril de uso único junto con el implante, que puede ser utilizado para insertar el implante en el tejido subcutáneo en el lado interno del brazo. El Dispositivo de Inserción se entrega en una bolsa estéril y separado del implante en el Kit de Implantación (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

COMPOSICIÓN

Cada implante contiene 50 mg de acetato de Histrelina para administrar 41 mg de Histrelina.

El implante estéril **VANTAS®** está formado por un núcleo medicamentoso de 50 mg de acetato de Histrelina dentro de un reservorio de hidrogel cilíndrico de 3,5 cm por 3 mm, no biodegradable. El núcleo medicamentoso contiene, además, ácido esteárico NF como componente inactivo. El reservorio de hidrogel es un cartucho compuesto por metacrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de 2-hidroxipropilo, trimetacrilato de trimetilolpropano, metil éter de benzoína, Perkadox-16 y Triton X-100.

Cada implante está envasado en un frasco ampolla de vidrio que contiene 2,0 ml de Cloruro de sodio estéril al 1,8%. Cada frasco ampolla se acondiciona en una bolsa plástica opaca.

No usar si el precinto del frasco ampolla de vidrio se encuentra roto.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Análogo de la hormona liberadora de gonadotropina.

Código ATC: L02AE05

INDICACIONES

VANTAS® está indicado para el tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

El acetato de Histrelina, un agonista de la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH), actúa como un potente inhibidor de la secreción de gonadotropina cuando se lo administra en forma continua en dosis terapéuticas. Estudios realizados tanto en animales como en humanos indican que luego de una fase de estimulación inicial, la administración crónica subcutánea de acetato de Histrelina desensibiliza la respuesta a la gonadotropina hipofisaria que, por su parte, produce una reducción en la esteroideogénesis testicular.

En los humanos, la administración de acetato de Histrelina produce un aumento inicial de los niveles de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH) circulantes, conduciendo a un aumento transitorio en la concentración de esteroides gonadales (testosterona y dihidrotestosterona en los hombres). Sin embargo, la administración continua de acetato de Histrelina reduce los niveles de LH y FSH debido a su regulación hacia abajo reversible de los receptores de GnRH en la glándula hipofisaria y la desensibilización de los gonadotropos hipofisarios. En los hombres, la testosterona se reduce hasta niveles de castración. Estas reducciones ocurren dentro de las 2 a 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento.

El acetato de Histrelina no es activo cuando se administra por vía oral.

Estudios Clínicos

En un estudio abierto, multicéntrico, Fase 3 (Estudio 1), 138 pacientes con cáncer de próstata recibieron tratamiento con un único implante **VANTAS®** y fueron evaluados durante por al menos 60 semanas. De estos pacientes, 37 tenían enfermedad en estadio C de Jewett, 29 en estadio D, y los 72 pacientes

TUTEUR S.A.S. S.R.L.

ALBERTO M. SARROS
AUTORIZADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Laboradora Líquida
TUTEUR S.A.S. S.R.L.

2

1004

9 5 7 6

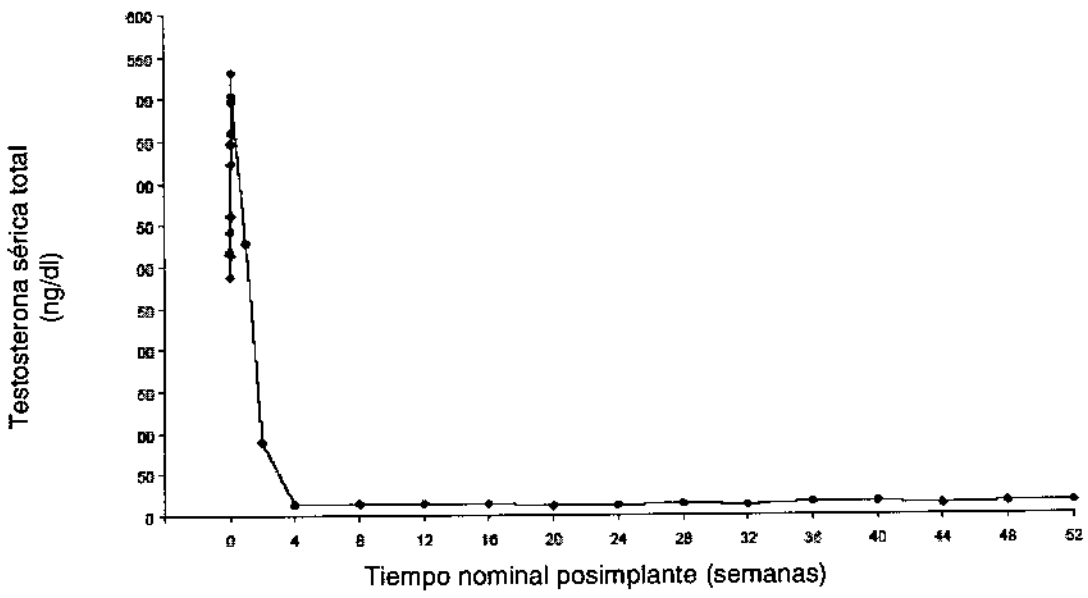


VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante

restantes tenían un PSA sérico elevado o en aumento luego de la terapia definitiva de la enfermedad localizada. Se midieron los niveles de testosterona sérica como parámetro primario de eficacia para evaluar tanto el logro como el mantenimiento de la supresión de testosterona conducente a la castración, definiéndose como el éxito del tratamiento niveles de testosterona sérica ≤ 50 ng/dl. En la semana 52, el estudio incluyó la opción de retirar e insertar un nuevo implante, con evaluación durante un adicional de 52 semanas (la "fase de extensión"). Un total de 120 pacientes completaron el período de tratamiento inicial de 52 semanas. Las razones que llevaron a la discontinuación fueron: fallecimiento (n=6), progresión de la enfermedad (n=5), expulsión del implante (n=3), internación en centro de cuidados paliativos (n=2) y solicitud del paciente/ninguna razón específica dada (n=2). De los 120 pacientes que completaron con éxito las 52 semanas de tratamiento, 111 fueron evaluables para eficacia. Un total de 113 pacientes se sometió al retiro del primer implante y la inserción de un segundo implante para otro año de tratamiento.

En un subgrupo de 17 pacientes, se midieron las concentraciones de testosterona sérica dentro de la primera semana posterior a la implantación inicial. En estos 17 pacientes, las concentraciones de testosterona sérica promedio aumentaron de 376,4 ng/dl, como nivel basal, hasta 530,5 ng/dl el día 2, luego se redujeron por debajo del nivel basal en la semana 2, y hasta debajo del umbral de castración de 50 ng/dl en la semana 4 (ver Figura 2). Las concentraciones de testosterona sérica permanecieron por debajo del nivel de castración en este subgrupo durante todo el periodo de tratamiento.

Figura 2: Concentraciones séricas promedio de testosterona para todos los pacientes de Farmacocinética, n=17. (Debe observarse que en este grupo, la obtención de las muestras comenzó minutos después de la inserción de VANTAS®).



En el grupo de tratamiento general (n=138), la testosterona sérica promedio fue de 388,3 ng/dl al inicio. Al momento de realizar la primera evaluación de testosterona (al final de la semana 1), la concentración sérica promedio de testosterona fue de 382,8 ng/dl. En la semana 2, la testosterona sérica promedio fue de 92,2 ng/dl. En la semana 4 fue de 15 ng/dl. En la semana 52, la concentración de testosterona sérica promedio final fue de 14,3 ng/dl (ver Figura 3).

Mon

FARMACIA SANCARSA
CALLE 100 N.º 10000

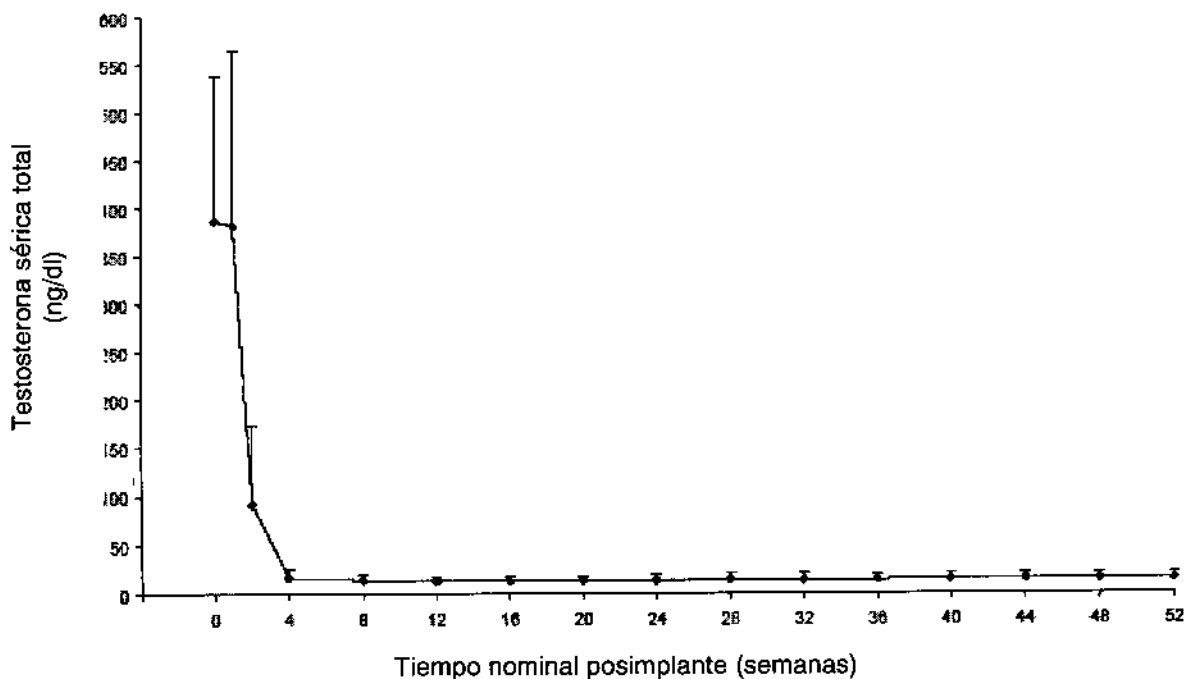
Farm. Jorgelina Ferrigni

9616



VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante

Figura 3: Concentraciones séricas totales promedio de testosterona (+SD) para todos los pacientes (n=138) que recibieron un implante VANTAS®. (Debe observarse que en este grupo, la obtención de las muestras comenzó al finalizar la semana 1).



De los 138 pacientes que recibieron un implante, uno discontinuó antes del día 28 cuando se expulsó el implante en el día 15. Otros tres no tuvieron una medición de eficacia para la visita del día 28. De otro modo, la testosterona sérica se suprimió hasta debajo del nivel de castración (≤ 50 ng/dl) en la totalidad de los 134 pacientes evaluables (100%) en el día 28. La totalidad de tres pacientes con valores faltantes el día 28, estaban castrados al momento de su siguiente visita (día 56).

Una vez logradas las concentraciones séricas de testosterona en o por debajo del nivel de castración (≤ 50 ng/dl), un total de 4 pacientes (3%) demostraron un avance durante el estudio. En un paciente, se informó un nivel de testosterona sérica de 63 ng/dl a la semana 44. En otro paciente, se informó un nivel de testosterona sérica de 3340 ng/dl a la semana 40. Este valor aberrante se relacionó posiblemente con un error de laboratorio. En dos pacientes, la testosterona sérica se elevó hasta por encima del nivel de castración y el implante no pudo palparse ni visualizarse por ecografía. En el primer paciente, la testosterona sérica fue de 669 ng/dl a la semana 8 y 311 ng/dl a la semana 12. Este paciente informó haber realizado ejercicios extremos luego de la inserción del implante y la formación de una gran costra en el sitio de la inserción. El implante puede haberse expulsado sin que el paciente pudiera apreciar el evento. El otro paciente desarrolló eritema en el sitio de inserción a la semana 22 y recibió tratamiento con antibióticos orales. A la semana 26, el implante no pudo palparse y no se visualizó por ecografía. A la Semana 34, la testosterona sérica se elevó hasta 135 ng/dl. El implante puede haberse expulsado sin que el paciente apreciara el evento. Se insertó un nuevo implante.

De 120 pacientes que completaron las 52 semanas de tratamiento, un total de 115 pacientes fueron sometidos a una medición de testosterona sérica en la semana 52. De estos, todos tuvieron un nivel de testosterona sérica ≤ 50 ng/dl. En pacientes sin un valor de la semana 52, se alcanzaron los niveles de

TUTEUR S.A.S.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-f. S.A.C.I.F.I.A.
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

9616



VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante

castración en el día 28, se mantuvieron hasta la semana 52, y permanecieron por debajo del umbral de castración luego de la semana 52.

En la totalidad de los 18 pacientes que discontinuaron prematuramente antes de la semana 52 -excepto uno (expulsión del implante el día 15)- los niveles de castración de testosterona sérica se lograron en el día 28 y se mantuvieron hasta el momento del retiro, inclusive.

A un total de 113 pacientes se les insertó un nuevo implante para un segundo año de tratamiento luego del retiro del primer implante. De este grupo, 68 pacientes tuvieron mediciones de testosterona sérica el día 2 o el día 3 y el día 7 luego de la inserción del segundo implante para determinar el fenómeno de "agudo sobre crónico". No se observó un aumento agudo de testosterona sérica en ningún paciente de este grupo luego de la inserción del nuevo implante.

Se monitoreó el Antígeno Prostático Específico (PSA) como parámetro secundario. El PSA sérico se redujo desde el nivel basal en todos los pacientes luego de que comenzaron el tratamiento con VANTAS®. El PSA sérico se redujo hasta dentro de los límites normales para la semana 24 en 103 de los 111 pacientes evaluables (93%).

Antes de conducir el estudio pivotal, se realizó un estudio de determinación del rango de dosificación, de Fase 2, en 42 pacientes con cáncer de próstata en estado avanzado. Se evaluó la eficacia según los niveles de testosterona sérica como parámetro primario de eficacia. Los pacientes recibieron 1, 2 o 4 implantes. El uso de 2 o 4 implantes no confirió ningún beneficio adicional en la supresión de la testosterona más allá de la producida por un único implante.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Luego de la inserción subcutánea de un implante VANTAS® en pacientes con cáncer de próstata en estado avanzado (n=17), las concentraciones séricas máximas de $1,10 \pm 0,375$ ng/ml (media \pm SD) ocurrieron a una mediana de 12 horas. La liberación subcutánea continua fue evidente, ya que los niveles séricos se mantuvieron durante las 52 semanas del período de dosificación (ver Figura 4). La concentración sérica promedio de Histrelina al final de la duración del tratamiento de 52 semanas fue de $0,13 \pm 0,065$ ng/ml. Las concentraciones séricas de Histrelina se midieron luego de un segundo implante insertado luego de 52 semanas, y las concentraciones séricas observadas durante 8 semanas posteriores al segundo implante fueron comparables con el mismo período posterior al primer implante. La tasa promedio de liberación subcutánea del fármaco de 41 implantes evaluados para el contenido de fármaco residual fue de $56,7 \pm 7,71$ mcg/día durante el período de dosificación de 52 semanas. La biodisponibilidad relativa para el implante VANTAS® en pacientes con cáncer de próstata con función renal y hepática normal, comparado con la dosis en bolo subcutáneo en voluntarios sanos del sexo masculino, fue del 92%. Las concentraciones séricas de Histrelina fueron proporcionales a la dosis luego de uno, dos o cuatro implantes VANTAS® de 50 mg (50, 100 o 200 mg como acetato de Histrelina) en 42 pacientes con cáncer de próstata.

TUTEUR S.A.C.I.F.A.

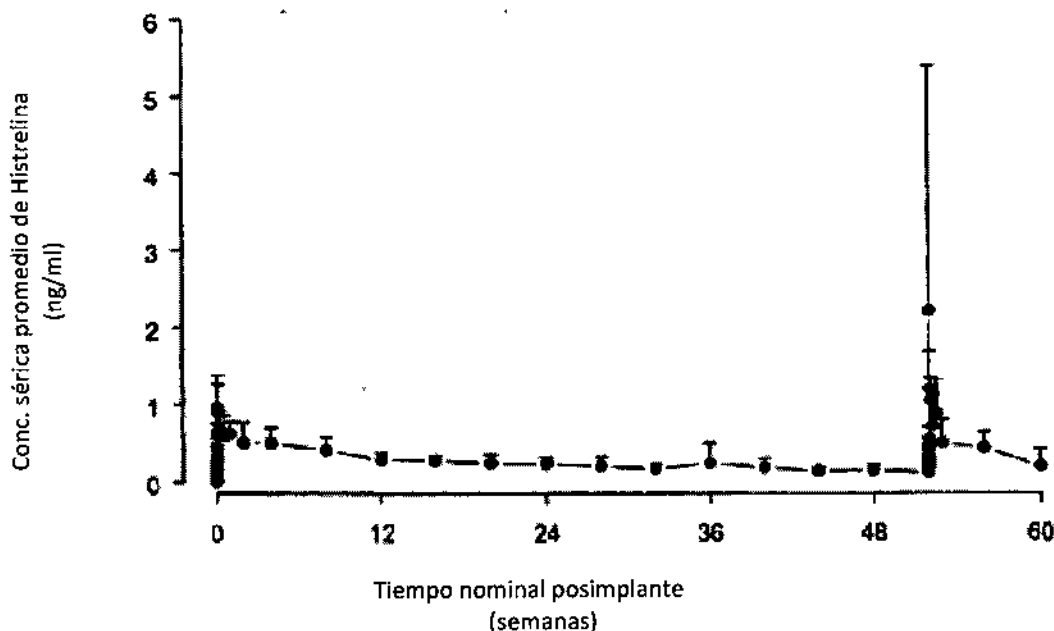
ALFONSO S. SANCHEZ
1997

Farm. Argentina Export
Co. S.A. S.A. S.A.
TUTEUR S.A.C.I.F.A.

Mesa


VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante

Figura 4: Perfil de Concentración promedio de Histrelina sérica versus Tiempo para 17 pacientes luego de la inserción del primer y segundo implante de VANTAS®. (Debe observarse que solo cuatro pacientes se sometieron a un muestreo farmacocinético intensivo durante las primeras 96 horas posteriores al segundo implante).


Distribución

El volumen de distribución aparente de Histrelina luego de una dosis en bolo subcutánea (500 mcg) en voluntarios sanos fue de $58,4 \pm 7,86$ L. La fracción del fármaco no unido en plasma, medida *in vitro* fue de $29,5 \pm 8,9\%$ (media \pm SD).

Metabolismo

Un estudio de metabolismo farmacológico *in vitro* que utilizó hepatocitos humanos identificó un único metabolito de Histrelina que es el resultado de la desalquilación C-terminal. Los fragmentos de péptidos que resultan de la hidrólisis también son, probablemente, metabolitos. Luego de una dosis en bolo subcutánea en voluntarios sanos el clearance aparente de Histrelina fue de $179 \pm 37,8$ ml/min (media \pm SD) y la vida media terminal fue de $3,92 \pm 1,01$ h (media \pm SD). El clearance aparente luego de un implante VANTAS® de 50 mg (como acetato de Histrelina) en 17 pacientes con cáncer de próstata fue de $174 \pm 56,5$ ml/min (media \pm SD).

Excreción

No se condujeron estudios de excreción con los implantes VANTAS®.

Poblaciones especiales
Pacientes geriátricos

La mayoría (89,9%) de los 138 pacientes estudiados en el ensayo clínico pivotal fueron de 65 años en adelante.

Pacientes pediátricos

VANTAS® está contraindicado para el uso en pacientes pediátricos (ver PRECAUCIONES).

LABORATORIO S.A.C.I.F.I.A.

ALEJANDRO CARLOS
RODRIGUEZ

Farm. Janelina
Calle 100 No. 100
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



9816



VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante

Raza

Cuando se compararon las concentraciones séricas de Histrelina para 7 pacientes hispánicos, 30 negros y 77 caucásicos, las concentraciones séricas promedio de Histrelina fueron similares.

Insuficiencia renal

Cuando se compararon las concentraciones séricas promedio de Histrelina entre 42 pacientes con cáncer de próstata con insuficiencia renal leve a severa (CL_{cr} : 15-60 ml/min) y 92 pacientes sin insuficiencia renal o hepática, los niveles fueron aproximadamente 50% más altos en los pacientes con insuficiencia renal (0,392 ng/ml versus 0,264 ng/ml). Estos cambios en la exposición como resultado de la insuficiencia renal no se consideran clínicamente relevantes. Por lo tanto, no se justifican cambios en la dosis del fármaco para estas subpoblaciones de pacientes.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado en forma adecuada la influencia de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de Histrelina.

Interacciones medicamentosas

No se realizaron estudios de interacciones medicamentosas basados en la farmacocinética con **VANTAS®**.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de **VANTAS®** es un implante durante 12 meses. Cada implante contiene 50 mg de acetato de Histrelina para liberar 41 mg de Histrelina. El implante se inserta por vía subcutánea en la parte interna superior del brazo y brinda liberación continua de Histrelina (50 mcg de acetato de Histrelina por día) para 12 meses de terapia hormonal. **VANTAS®** debe retirarse luego de los 12 meses de tratamiento (el implante fue diseñado para permitir una duración adicional de algunas semanas de liberación de Histrelina con el fin de brindar flexibilidad para establecer las visitas médicas). En el momento de retirar un implante, puede insertarse uno nuevo para continuar el tratamiento.

Procedimiento recomendado para la inserción y el retiro del implante

Esta sección está destinada a brindar una guía para la inserción y el retiro de **VANTAS®**.

La inserción de un nuevo implante puede realizarse siguiendo el **Procedimiento de Inserción**. En caso de tener que retirar otro implante **VANTAS®** previamente, ver las instrucciones para el **Procedimiento de Retiro** a continuación.

Procedimiento de inserción

El implante de **VANTAS®** se suministra en un frasco ampolla estéril dentro de una bolsa de plástico opaca, que a su vez se encuentra en un estuche. El implante, en su vial sellado, bolsa y estuche debe almacenarse en heladera (2°- 8°C) hasta el día del procedimiento. Una vez retirado de la refrigeración, el vial que contiene el implante (aún en su bolsa y estuche cerrados) puede permanecer a temperatura ambiente hasta 7 días, si es necesario, antes de su uso. En caso de no utilizarlo en ese momento, el implante deberá ser refrigerado dentro de su estuche una vez más hasta cumplirse la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

Muchos de los suministros necesarios para insertar el implante, incluyendo el Dispositivo de Inserción y la anestesia local, son incluidos en el Kit de Implantación provisto con el implante.

NOTA: el Kit de Implantación debe almacenarse únicamente entre 20° y 25°C.

La inserción del implante **VANTAS®** es un procedimiento quirúrgico. Es importante usar técnicas asépticas para minimizar cualquier posibilidad de infección. Se requiere el uso de guantes estériles para el procedimiento de inserción y el posterior retiro del implante.

[Handwritten signature]
FARM. JORGOLINA
CALLE 100 N. # 100
TUTEUR S.A.C.M.E.L.A.

Farm. Jorgolina
CALLE 100 N. # 100
TUTEUR S.A.C.M.E.L.A.

[Handwritten mark]

9616



VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante

El implante se inserta practicando el procedimiento definido a continuación:

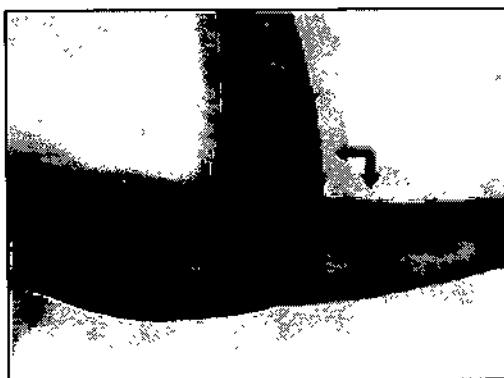
1. Preparación del Campo Estéril

Utilizando la técnica aséptica adecuada, los componentes esterilizados del Kit de Implantación requeridos para el procedimiento de inserción, incluyendo el Dispositivo de Inserción, deben ser cuidadosamente dispensados de su estuche en los paños (no fenestrados) del Campo Estéril. LA CAJA DEL KIT Y TODO EL ESTUCHE, INCLUYENDO LA SUPERFICIE DE LOS VIALES, NO SON ESTÉRILES y deben mantenerse alejados del Campo Estéril.

El vial de implante no debe abrirse hasta justo antes del momento de inserción. Abrir el vial retirando la banda metálica y verter cuidadosamente sobre los paños del Campo Estéril los contenidos (implante y solución salina). El implante puede entonces manipularse con los guantes estériles o con la pinza mosquito estéril provista. **EVITE doblar o pinchar el implante.**

2. Preparación del paciente y del sitio de inserción

El paciente debe recostarse de espaldas, con el brazo que menos usa (por ejemplo, el brazo izquierdo para una persona diestra) flexionado o extendido de modo que el médico tenga libre acceso a la parte interna del brazo. Apoyar el brazo sobre almohadones de modo que el paciente pueda mantener fácilmente esa posición. El sitio óptimo para la inserción subcutánea es aproximadamente en la mitad entre el hombro y el codo, en línea con el pliegue entre el bíceps y el tríceps.



Antisepsia

Limpiar el área de inserción con un antiséptico tópico y luego superponer el paño fenestrado para Campo Estéril provisto, para que la apertura sea sobre el sitio de inserción (para mayor claridad de las imágenes, las siguientes no muestran el paño fenestrado).



Farm. Argentina Ferrini
C. de la Industria
TUNER S.A.C.I.B.A.

FARMACIA ARGENTINA
S.A.C.I.B.A.
C. de la Industria
TUNER S.A.C.I.B.A.

1009

9616



VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante

Anestesia

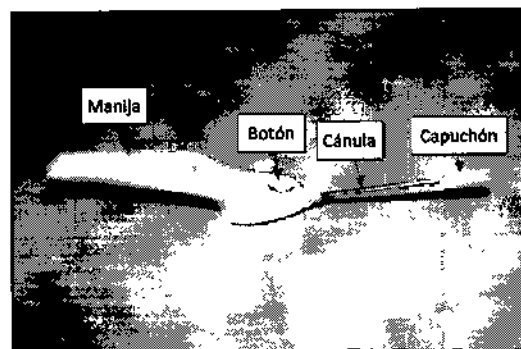
El método utilizado para anestesiarse (por ejemplo, anestesia local, sedación consciente o general) está sujeto a la discreción del médico.



Si se opta por anestesia local: se provee un vial estéril de lidocaína HCl 1% con epinefrina (nótese que el exterior del vial no es estéril) junto con una aguja hipodérmica estéril para la inyección. Luego de determinar que el paciente no tiene alergia a la anestesia, inyectarla en el tejido subcutáneo, comenzando por el sitio de incisión planeado, infiltrando por la vía de inserción subcutánea, hasta cubrir la longitud del implante (un poco más de 25 mm).

3. Carga del Dispositivo de Inserción

El Dispositivo de Inserción estéril está compuesto de una manija fija unido a una cánula retractable, biselada, dentro de la cámara donde se ubica el implante para su inserción subcutánea. Dentro de la cánula completamente extendida, por sobre el nivel de la marca negra inscripta, se encuentra un pistón fijo donde se sitúa el implante. Durante el paso final del procedimiento de inserción, la cánula se retractará dentro de la manija por un mecanismo de deslizamiento (botón verde), exponiendo y dejando el implante dentro del tejido subcutáneo.



Cargue el Dispositivo de Inserción antes de preparar el campo de inserción y la inserción. Retire el Dispositivo de inserción de su bolsa estéril. El Dispositivo se envía con la cánula totalmente extendida. Verifique este hecho inspeccionando la posición del botón de retracción verde. El botón debe estar totalmente hacia delante, hacia la cánula, lejos de la manija.

TUTEUR S.A.C.I.E.L.A.

ALFONSO P. BARRIOS

Farm. Parolina Ferrini
Co-Dirección Técnica
TUTEUR S.A.C.I.E.L.A.

MGA

9616

FOLIO 769
MESA DE ENTRADAS



VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante



Retire el precinto de metal del frasco ampolla. Quite la tapa de goma y use la pinza mosquito estéril provista para sostener cada punta del implante. EVITE TOMAR O ASIR LA PARTE MEDIA DEL IMPLANTE PARA EVITAR LA DISTORSIÓN DEL MISMO. Evite doblar o pinchar el implante. El implante puede salir del vial apenas curvo y/o parcialmente aplastado después del almacenamiento refrigerado.

Para ayudar a que el implante sea más simétrico antes de cargarlo en el Dispositivo, puede enrollar el implante algunas veces (utilizando el guante estéril) entre los dedos y el pulgar.

Insertar el implante en la cánula del Dispositivo de Inserción manualmente o utilizando la pinza mosquito. Una vez insertado el implante en la cánula, NO FUERCE el implante. Si siente resistencia, el implante debe ser retirado y manipulado manualmente o enrollado si es necesario, y reinsertado en la cánula.



6



TUTEUR S.A.C.I.F.A.

ALBERTO P. BARRIOS
APODERADO

Farm. Jordani
Co. Distribuidora
TUTEUR S.A.C.I.F.A. 10

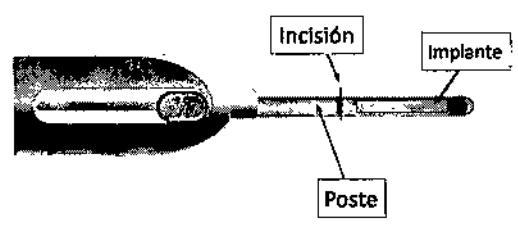
MOA

9816



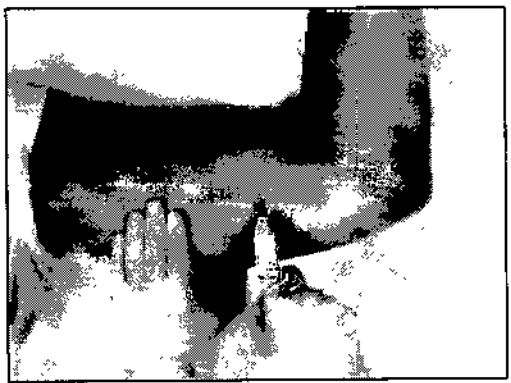
VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante

Una vez insertado en su totalidad, el implante permanecerá dentro de la cánula y sólo la punta del implante será visible en el borde biselado de la cánula.



4. Incisión

Utilizando el bisturí estéril provisto, realizar una incisión transversal en el eje largo del brazo, de un tamaño adecuado para permitir que la punta de la cánula se inserte en el tejido subcutáneo.



5. Inserción del implante

La inserción puede ser más simple si primero se realiza un "bolsillo" para el implante con una disección roma a través de la incisión, por vía subcutánea, en la zona previamente anestesiada, utilizando la cánula del Dispositivo de Inserción cargada, o utilizando una pinza hemostática estéril o una herramienta quirúrgica similar.

Asegúrese de **LEVANTAR LA PIEL NOTABLEMENTE** (conocido como *tenting*) en todo momento durante la creación del bolsillo y el procedimiento de inserción para asegurar una ubicación subcutánea correcta ("justo debajo de la piel") del implante. La cánula del Dispositivo de Inserción o cualquier herramienta utilizada para crear el bolsillo, **NO DEBEN INGRESAR AL TEJIDO MUSCULAR**. La inserción profunda del implante no afectará el desempeño de **VANTAS®**, pero puede generar dificultad al retirar el implante.

En caso de utilizar la cánula del Dispositivo de Inserción cargado para crear el bolsillo, insertar cuidadosamente la punta de la cánula en la incisión y avanzar por el tejido subcutáneo, levantando la piel notablemente hasta la altura, pero no sobre la línea negra inscripta en la cánula. **NO SUELTE EL BOTÓN DE RETRACCIÓN VERDE DEL DISPOSITIVO MIENTRAS INSERTA EL IMPLANTE O EL DISPOSITIVO DENTRO DE LA INCISIÓN.**

Retracte el Dispositivo, casi hasta la punta biselada de la cánula, y muévelo hacia delante una vez más para que la cánula esté completamente dentro del bolsillo, pero no sobre la línea negra inscripta. Asegúrese de que el camino de inserción sea subcutáneo.

En caso de utilizar otra herramienta para crear el bolsillo, insertar la cánula cargada del Dispositivo de Inserción que contiene el implante a través de la incisión, hasta la línea negra inscripta.

FARM. J. FERRI S.A.
ALICANTE, ESPAÑA

Farm. J. Ferrini Ferrini 11
Calle 8 de Julio
TUTEUR S.A. C.I.B.A.

7/09



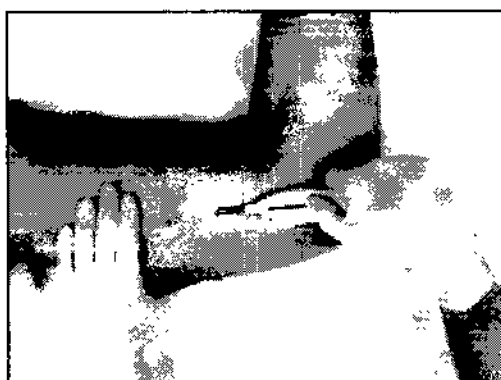
9610



VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante



Mantenga el Dispositivo de Inserción con la base sobre el brazo del paciente mientras mueve cuidadosamente su pulgar hacia el botón verde de retracción. Suelte el botón para liberar el mecanismo de seguridad y luego deslícelo hacia atrás en dirección a la empuñadura del dispositivo hasta el tope, manteniendo a la vez el Dispositivo de Inserción en el lugar.



Al retraer el botón hace que la cánula se libere de la incisión, quedando el implante dentro del tejido subcutáneo. **NO CONTINÚE INSERTANDO LA CÁNULA UNA VEZ QUE HAYA INICIADO EL PROCESO DE RETRACCIÓN.**

De la misma forma, no retire el Dispositivo de Inserción hasta que el botón se haya retraído en su totalidad o el implante pueda ser parcialmente retirado de la incisión. Una vez que la retracción se haya completado, el Dispositivo puede ser retirado completamente.

NOTA: Durante los procesos de retracción y extracción de la cánula, ayudará aplicar presión sobre el implante, para asegurarse que éste permanece dentro del bolsillo subcutáneo.

En caso de haber necesidad de repetir el proceso en cualquier momento durante la inserción, retirar el Dispositivo de Inserción, extraer cuidadosamente el implante de la cánula y regresar el botón de retracción del Dispositivo lo más adelante posible. Examinar el implante antes de volver a insertarlo en el Dispositivo de Inserción, y comenzar de nuevo.

La verificación de la ubicación correcta del implante debe realizarse palpando la zona. En caso de estar correctamente colocado, no debe poder visualizarse la punta del implante a través de la incisión.

Luego de la implantación, cubrir el sitio con una gasa estéril y aplicar presión para asegurar la hemostasia.

[Handwritten signature]

~~Firma: [Handwritten signature]~~
COORDINADOR GENERAL
TUTORIA S.A.C.I.A.T.

1000

9616



TUTEUR

VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante

6. Cierre de la Incisión

Para cerrar la incisión, puede utilizar suturas absorbibles y/o las tiras adhesivas de cinta quirúrgica provistas. Para mejorar la adhesión de las tiras, aplicar antiséptico con tintura benzoína (provista) en la piel, y dejarlo secar, antes de aplicar las tiras adhesivas.



Una vez cerrada, cubrir el área de incisión con gasa estéril y asegurarla con las vendas provistas.

Instrucciones para el paciente - Cuidado posterior

Instruya al paciente que evite mojar el brazo con el implante durante 24 horas. El vendaje que realiza presión puede retirarse en ese momento. El paciente no debe retirar las telas adhesivas quirúrgicas; en su lugar, las telas adhesivas deben caerse solas luego de varios días. Los pacientes deben evitar levantar peso y realizar actividad física con el brazo que lleva el implante durante 7 días para permitir que la incisión cierre completamente.

Procedimiento de retiro

El implante **VANTAS®** debe retirarse luego de 12 meses de tratamiento. La mayoría de los suministros necesarios para retirar el implante, incluyendo la anestesia local y la pinza mosquito estéril, están provistos en el Kit de Implantación junto con el nuevo implante **VANTAS®**. El Kit de Implantación debe almacenarse entre 20° y 25°C. Ver el **Procedimiento de Inserción** para obtener más información.

El retiro del implante **VANTAS®** es un procedimiento quirúrgico. Utilizar guantes estériles y técnicas asépticas para minimizar las posibilidades de infección.

1. Preparación del Campo Estéril

Utilizando la técnica aséptica adecuada, los componentes esterilizados del Kit de Implantación necesarios para el procedimiento de retiro deben ser cuidadosamente retirados del estuche y colocados sobre los paños para el Campo Estéril (*no fenestrados*) provistos. LA CAJA DEL KIT Y TODO EL ENVASE, INCLUYENDO LA SUPERFICIE DE LOS VIALES, NO SON ESTÉRILES y deben mantenerse alejados de los paños del Campo Estéril.

2. Preparación del paciente y del sitio

El paciente debe estar recostado cabeza arriba, con el brazo que contiene el implante doblado o extendido para que el médico pueda tener un acceso más directo a la parte interna del brazo. Sostener el brazo con almohadas puede ayudar a que el paciente se mantenga en esa posición.

El implante a retirar debe ser localizado en primera instancia, palpando la parte interna del brazo, cerca de la incisión realizada el año anterior.

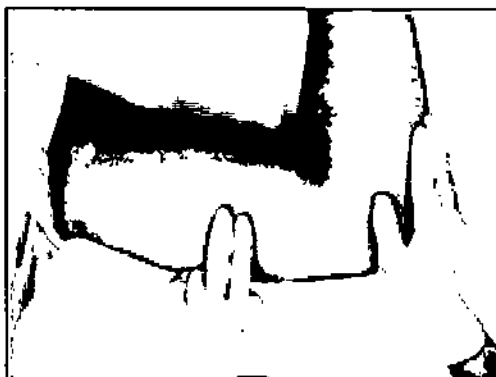
[Handwritten signature]

Farm. *[Signature]* Ferrini
C.A. Ferrini
TUTEUR S.A. C.R.I.A.

[Handwritten mark]



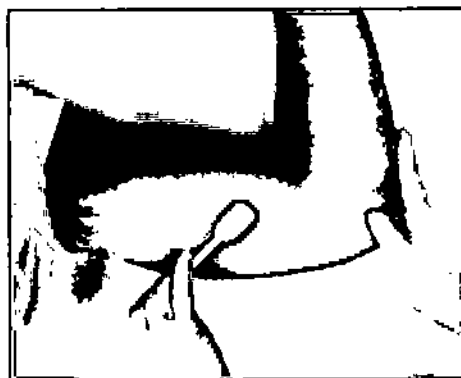
VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante



Generalmente, el implante anterior es fácilmente palpable. En el caso de que el implante sea difícil de localizar, realizar una ecografía. En caso de que el implante no sea localizado con la ecografía, utilizar otras técnicas de imagen como TC o RNM para localizarlo (no se recomienda el uso de placas planas debido a que el implante no es radiopaco).

Antisepsia

Limpiar la zona por arriba y alrededor de donde se encuentra el implante anterior con un antiséptico tópico. Superponer el paño *fenestrado* para el Campo Estéril provisto, para que la apertura se pueda realizar por sobre el sitio de inserción anterior (para aclarar la ilustración, las siguientes imágenes no muestran el paño).



Anestesia

El método utilizado para anestésicar (por ejemplo, anestesia local, sedación consciente o general) está sujeto a criterio médico.



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

AL DOCTOR CARRO
DEL C.A.D.O

Farm. Jorge Luis Ferrini
Córdoba, Argentina
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

non



9616

VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante

Si se opta por anestesia local: se provee un vial con lidocaína HCl 1% con epinefrina (debe observarse que el exterior del vial no es estéril) junto con una aguja hipodérmica estéril para la inyección. Luego de determinar que el paciente no es alérgico a la anestesia, inyectarla en el tejido subcutáneo y alrededor del lugar planeado para la incisión (el sitio donde se encuentra el implante anterior).

3. Incisión y Retiro del Implante

Utilizando el bisturí estéril provisto, realizar una incisión del tamaño adecuado para permitir que el implante sea retirado fácilmente y en caso de insertar un nuevo implante, lo suficientemente grande como para ingresar la punta de la cánula del Dispositivo de Inserción provisto.



Generalmente, la punta del implante será visible a través de la incisión, posiblemente cubierto con una pseudocápsula de tejido. Para poder facilitar la extracción del implante, puede ser necesario palpar la cabeza del implante a través de la incisión utilizando su dedo más pequeño, especialmente si la cabeza de implante no se puede detectar fácilmente con la vista. Incluso, puede llegar a necesitar empujar la punta distal del implante y "masajearlo hacia delante" en dirección a la incisión.

Cuidadosamente, corte la pseudocápsula para revelar la punta de polímero del implante. Puede ser beneficioso insertar la pinza mosquito estéril provista dentro del orificio creado en la pseudocápsula y expandirlo abriendo la pinza. Expandir la apertura de la pseudocápsula puede facilitar el retiro del implante.

Asir el implante con cuidado pero firmemente con la pinza mosquito estéril y retirarlo.



Descartar el implante de modo apropiado, tratándolo como cualquier otro desecho biológico. Cubrir el sitio con una gasa estéril y aplicar presión para asegurar la hemostasia.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
CALLE 10 N° 1000
SAN JOSÉ, C.R.

Farm. José María Ferrini
CALLE 10 N° 1000
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

1000

9616



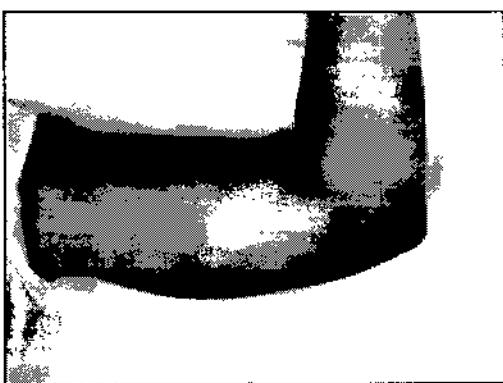
VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante

En caso de insertar un nuevo implante, ver los *Procedimientos de Inserción* presentados anteriormente. Puede insertar el nuevo implante en el mismo "bolsillo" que el del implante anterior o realizar una nueva incisión en un sitio distinto en el mismo brazo o en el brazo contralateral.

En caso de no insertar un nuevo implante, cerrar la incisión.

4. Cierre de la Incisión

Para cerrar la incisión, puede utilizar suturas absorbibles y/o las tiras adhesivas de cinta quirúrgica provistas. Para mejorar la adhesión de las tiras, puede aplicar antiséptico con tintura benzoína (provista) en la piel y dejarlo secar antes de aplicar las tiras adhesivas.



Una vez cerrada, cubrir el sitio de incisión con gasa estéril y asegurarla con las vendas provistas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad

VANTAS® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a GnRH, a análogos agonistas de GnRH o a cualquiera de los componentes de **VANTAS®**. Se han informado en la literatura reacciones anafilácticas a análogos agonistas de GnRH sintéticos.

Embarazo

VANTAS® puede causar daño fetal si es administrado a una mujer embarazada. **VANTAS®** está contraindicado en mujeres embarazadas o que podrían estarlo. Se esperan efectos de mortalidad fetal debido a las alteraciones en los niveles hormonales causados por este fármaco. Existe la posibilidad de abortos espontáneos. No existen estudios controlados ni adecuados en mujeres embarazadas. En los estudios preclínicos, Histrelina fue teratogénica y fetotóxica. En caso de utilizar este fármaco durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, deberá ser advertida sobre los posibles daños fetales (ver **PRECAUCIONES**).

ADVERTENCIAS

Aumento transitorio de testosterona sérica

VANTAS® produce un aumento transitorio en las concentraciones séricas de testosterona durante la primera semana de tratamiento. Los pacientes pueden experimentar un empeoramiento de los síntomas o la aparición de nuevos síntomas, incluyendo dolor óseo, neuropatía, hematuria u obstrucción de la salida uretral o vesical.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Mesa de Entradas

Farm. Hospitalaria Ferrini
Co-S. de la Clínica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

1609



9610



VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante

Compresión de la médula espinal y obstrucción uretral

Se han informado casos de compresión de la médula espinal, que pueden resultar en parálisis, y casos de obstrucción uretral, que pueden derivar en insuficiencia renal, por el uso de agonistas de GnRH. Si se desarrolla compresión de la médula espinal o insuficiencia renal, debe instituirse tratamiento estándar de estas complicaciones.

PRECAUCIONES

Compresión de la médula espinal y obstrucción uretral

Los pacientes con lesiones vertebrales con metástasis y/o con obstrucción del tracto urinario deben observarse extensivamente durante las primeras semanas de tratamiento (ver **ADVERTENCIAS**).

Dificultad para localizar o retirar el implante

En todos los ensayos clínicos combinados no se pudo recuperar los implantes de 8 pacientes. En dos de ellos (ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**), la testosterona sérica aumentó por encima del nivel de castración y el implante no pudo palparse ni visualizarse por ecografía. Se cree que estos dos implantes se expulsaron sin que los pacientes pudieran apreciar el evento. En los otros seis, la testosterona sérica se mantuvo por debajo del nivel de castración, pero el implante no pudo palparse. No se realizaron pruebas de diagnóstico adicionales. Uno de estos pacientes fue sometido a una exploración quirúrgica dentro de la clínica donde no fue posible localizar el implante. En base a estos hallazgos, es importante saber que **VANTAS®** no es radiopaco y por lo tanto no será visible a través de radiografía. Sin embargo, en el caso que sea difícil ubicar el implante por palpación, puede usarse ecografía y tomografía computada.

La inserción del implante es un procedimiento quirúrgico. Se aconseja adherencia cuidadosa a los Procedimientos de Inserción y Retiro recomendados (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**) para minimizar posibles complicaciones y expulsión del implante. Además, los pacientes deben recibir instrucciones de no mojar el brazo durante 24 horas y no levantar peso o realizar ejercicios extremos en el brazo en que realizó la inserción durante 7 días luego de la inserción del implante.

Hiper glucemia y diabetes

Se han informado casos de hiper glucemia y un aumento en el riesgo de desarrollar diabetes en hombres tratados con agonistas de GnRH. La hiper glucemia puede representar desarrollo de diabetes mellitus o empeoramiento del control glucémico en pacientes con diabetes. Controlar periódicamente la glucosa en sangre y/o la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes en tratamiento con agonistas de GnRH y tratarlos según las prácticas actuales para el tratamiento de hiper glucemia o diabetes.

Enfermedad cardiovascular

Se ha informado un aumento en el riesgo de desarrollo de infarto de miocardio, muerte súbita y accidente cerebrovascular en relación al uso de agonistas de GnRH en hombres. El riesgo parece ser bajo según los índices de probabilidad informados y debe ser controlado detenidamente junto con los factores de riesgo cardiovasculares en el momento de determinar el tratamiento en pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes que reciben tratamiento con agonistas de GnRH deben ser controlados por síntomas o signos sugestivos de desarrollo de enfermedad cardiovascular y deben ser tratados según la práctica clínica actual.

Análisis de laboratorio

La respuesta a los implantes **VANTAS®** debe monitorearse midiendo las concentraciones séricas de testosterona y antígeno específico de próstata en forma periódica, especialmente si la respuesta clínica o bioquímica esperada con tratamiento no ha sido alcanzada aún.

[Handwritten signature]

FARMACIA TUTEUR S.A. C.R. S.A.

Mom



9616



VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante

Los resultados de las determinaciones de testosterona dependen de la metodología de ensayo. Se aconseja tener conocimiento del tipo y la precisión de la metodología de ensayo para tomar las decisiones clínicas y terapéuticas apropiadas.

Efecto sobre el Intervalo QT/QTc

La terapia de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT/QTc. Los médicos deberán considerar si los beneficios de la terapia de privación de andrógenos superan los riesgos potenciales en los pacientes con síndrome del QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, anomalías electrolíticas y en pacientes en tratamiento con fármacos que prolongan el intervalo QT.

Las anomalías electrolíticas deberán ser corregidas. Se debe considerar controlar periódicamente con electrocardiogramas y electrolitos.

Interacciones Medicamentosas

No se realizaron estudios de interacciones medicamentosas de tipo farmacocinético con **VANTAS®** (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Interacciones fármaco - análisis de laboratorio

El tratamiento con Histrelina produce la supresión del eje hipofisario-gonadal. Los resultados de las pruebas de diagnóstico de las funciones gonadotrópicas y gonadales hipofisarias, conducidas durante y después de la terapia con Histrelina, pueden verse afectados.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Embarazo Categoría X (ver **CONTRAINDICACIONES**).

VANTAS® está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas. **VANTAS®** puede causar daño fetal si es administrado a una mujer embarazada. Existe la posibilidad de abortos espontáneos. Se observaron anomalías fetales importantes en conejos pero no en ratas luego de la administración de acetato de Histrelina durante toda la gestación. Los efectos sobre la mortalidad fetal son consecuencias esperadas de las alteraciones en los niveles hormonales acarreadas por este fármaco. En caso de utilizar este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, la paciente deberá ser informada de los posibles daños fetales.

Lactancia

VANTAS® no está indicado para el uso en mujeres. No se conoce si el fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en leche humana y debido a las posibles reacciones adversas graves en niños lactantes por el uso de **VANTAS®**, se deberá determinar si continuar o no con el fármaco, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre.

Carcinogénesis, mutagénesis y problemas de fertilidad

Se condujeron estudios de carcinogenicidad en ratas durante 2 años en dosis de 5, 25 o 150 mcg/kg/día (hasta 22 veces la exposición humana utilizando comparaciones de área de superficie corporal, basado en una dosis de 65 mcg/día en adultos) y en ratones durante 18 meses a dosis de 20, 200 o 2000 mcg/kg/día (hasta 150 veces la exposición humana utilizando comparaciones de área de superficie corporal, basado en una dosis de 65 mcg/día en adultos). Como se observó con otros agonistas de GnRH, la administración por inyección de acetato de Histrelina se asoció con un aumento en los tumores de tejidos que responden hormonalmente. Se observó un aumento significativo en los adenomas pituitarios en ratas. Se observó un aumento en los adenomas de células de islotes pancreáticos en ratas hembras tratadas y un aumento no relacionado con la dosis en tumores de células de Leydig testiculares (la más alta incidencia en el grupo de dosis baja). En ratones, se observó un aumento significativo en los adenocarcinomas de glándulas mamarias en todas las hembras tratadas. Además, se observaron

Mesa



9616

VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante

aumentos en papilomas de estómago en ratas machos que recibieron altas dosis, y un aumento de sarcomas histiocíticos en ratones hembras con la dosis más alta.

No se han realizado estudios de mutagenicidad con acetato de Histrelina. Los extractos salinos de implantes con y sin Histrelina fueron negativos en un grupo de estudios de genotoxicidad. Se han conducido estudios de fertilidad posteriores al retiro del acetato de Histrelina en ratas y monos que recibieron dosis diarias de acetato de Histrelina por vía subcutánea de hasta 180 mcg/kg/día durante 6 meses (hasta 27 veces [ratas] y 54 veces [monos] de exposición clínica adulta comparando áreas de superficie corporal, basado en una dosis de 65 mcg/día en humanos). Se demostró una supresión de la fertilidad totalmente reversible. No se ha investigado el desarrollo y el desempeño reproductivo de crías de padres tratados con acetato de Histrelina.

Empleo en pediatría

VANTAS® no está indicado para el uso en pacientes pediátricos.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones variadas, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos del fármaco no pueden ser comparados directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Se evaluó la seguridad de **VANTAS®** en 171 pacientes con cáncer de próstata tratados durante hasta 36 meses en dos ensayos clínicos. El estudio pivotal (Estudio 1) incluyó 138 pacientes, mientras que un estudio separado de soporte (Estudio 2) incluyó 33 pacientes.

VANTAS®, al igual que otros análogos de GnRH, produjo un aumento transitorio en las concentraciones de testosterona sérica durante la primera semana de tratamiento. Por consiguiente, las potenciales exacerbaciones de los signos y síntomas de la enfermedad durante las primeras semanas de tratamiento son de importancia en pacientes con metástasis vertebrales y/u obstrucción urinaria o hematuria. Si estas afecciones se agravan, esto puede conducir a problemas neurológicos tales como debilidad y/o parestesia de los miembros inferiores o empeoramiento de los síntomas urinarios (ver **ADVERTENCIAS**).

En los primeros 12 meses luego de la inserción inicial del(los) implante(s), se expulsaron los implantes de 8 de los 171 pacientes en los ensayos clínicos (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, Procedimiento recomendado para la inserción** correcta del implante).

En el estudio pivotal (Estudio 1) se condujo una evaluación detallada de las reacciones en el sitio de implantación. De los 138 pacientes en el estudio, 19 pacientes (13,8%) experimentaron reacciones locales o en el sitio de inserción. Todas estas reacciones locales en el sitio se informaron como leves en cuanto a su gravedad. La mayoría se asociaron con la inserción inicial, o el retiro e inserción de un nuevo implante, y comenzaron y se resolvieron dentro de las primeras dos semanas posteriores a la inserción del implante. Las reacciones persistieron en 4 (2,8%) de los pacientes. Un adicional de 4 (2,8%) pacientes desarrollaron reacciones en el sitio de inserción luego de las dos primeras semanas posteriores a la inserción.

Las reacciones locales luego de la inserción del implante incluyeron hematomas (7,2% de los pacientes) y dolor/ampollas/sensibilidad (3,6% de los pacientes). Otras reacciones, informadas con menor frecuencia, incluyeron eritema (2,8% de los pacientes) y tumefacción (0,7% de los pacientes). En este estudio, dos pacientes presentaron casos de infecciones/inflamaciones locales, de los cuales uno se resolvió luego del tratamiento con antibióticos orales y el otro sin necesidad de tratamiento.

Las reacciones locales luego de la inserción de un nuevo implante fueron comparables con aquellas observadas luego de la inserción inicial.

Handwritten mark

Handwritten signature and text

Handwritten signature and text



9616



VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante

Los siguientes eventos adversos sistémicos posiblemente o probablemente relacionados ocurrieron durante los ensayos clínicos de hasta 24 meses de tratamiento con **VANTAS®**, y se informaron en $\geq 2\%$ de los pacientes (Tabla 1).

Tabla 1: Incidencia (%) de eventos adversos sistémicos posiblemente o probablemente relacionados informados por $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con **VANTAS® durante hasta 24 meses.**

Sistema	Efecto Adverso	Número	(%)
Trastornos vasculares	Sofocos*	112	(65,5)
Trastornos generales	Fatiga	17	(9,9)
	Aumento de Peso	4	(2,3)
Trastornos de la piel y apéndices	Reacción en el sitio del implante	10	(5,8)
Trastornos mamarios y del aparato reproductor	Disfunción eréctil*	6	(3,5)
	Ginecomastia*	7	(4,1)
	Atrofia testicular*	9	(5,3)
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	5	(2,9)
	Reducción de la libido*	4	(2,3)
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal**	8	(4,7)
Trastornos gastrointestinales	Constipación	6	(3,5)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	5	(2,9)

*Consecuencias farmacológicas esperadas de la supresión de testosterona.

**5 de 8 pacientes presentaron una única ocurrencia de insuficiencia renal leve (definida como clearance de creatinina $\geq 30 < 60$ ml/min), que volvió al rango normal en la siguiente visita.

Los sofocos fueron el evento adverso más común reportado (65,5% de los pacientes). En cuanto a la severidad, el 2,3% de los pacientes informaron sofocos severos, el 25,4% de los pacientes informaron sofocos moderados y el 37,7% de los pacientes informaron sofocos leves. Además, $< 2\%$ de los pacientes que usaron **VANTAS®** en estudios clínicos informaron los siguientes eventos adversos sistémicos.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Anemia.

Trastornos cardíacos: Palpitaciones, extrasístoles ventriculares.

Trastornos gastrointestinales: Malestar abdominal, náuseas.

Trastornos generales: Sensación de frío, letargo, malestar, edema periférico, dolor, dolor exacerbado, debilidad, pérdida de peso.

Trastornos hepatobiliares: Trastornos hepáticos.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Oclusión de stent.

Investigaciones de laboratorio: Aumento de aspartatoaminotransferasa, aumento de glucemia, aumento de lactato deshidrogenasa sanguínea, aumento de testosterona en sangre, reducción del clearance de creatinina, aumento de fosfatasa ácida prostática.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Aumento del apetito, retención de líquidos, deseo incontrolado de comer, hipercalcemia, hipercolesterolemia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia, dolor de espalda, dolor de espalda agravado, dolor de huesos, hormigueo muscular, mialgia, dolor de cuello, dolor de piernas.

Trastornos del sistema nervioso: Mareos, temblores.

Firma: Ferrini
TUTOR S.A. C.I.B.A.

1004

9616



VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante

Trastornos psiquiátricos: Depresión, irritabilidad.

Trastornos renales y urinarios: Cálculos renales, disuria, hematuria agravada, falla renal agravada, polaquiuria, polaquiuria agravada, retención urinaria.

Trastornos mamarios y del aparato reproductor: Mastalgia, mastodinia, prurito genital masculino, ginecomastia agravada, disfunción sexual.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea por ejercicio.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos: Contusión, hipotricosis, sudoración nocturna, prurito, aumento de la sudoración.

Trastornos vasculares: Rubefacción, hematoma.

Cambios en la densidad ósea: Se ha informado reducción de la densidad ósea en la literatura médica en hombres que han tenido una orquiectomía o que han recibido tratamiento con un análogo agonista de GnRH. Puede anticiparse que largos períodos de castración médica en hombres tendrán efectos sobre la densidad ósea.

Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de VANTAS®. Debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Apoplejía hipofisaria: Se informaron casos de apoplejía hipofisaria (un síndrome clínico secundario al infarto de glándula hipofisaria) luego de la administración de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina. En la mayoría de estos casos, se diagnosticó adenoma hipofisario con una mayoría de casos de apoplejía hipofisaria a las 2 semanas luego de la última dosis, y algunos dentro de la primera hora. En estos casos, la apoplejía hipofisaria se presentó en forma de cefalea, vómitos, cambios en la vista, oftalmoplejía, estado mental alterado e incluso colapso cardiovascular. Fue requerida atención médica inmediata.

Lesión hepática inducida por el fármaco: Se han informado casos de lesiones hepáticas severas vinculadas al uso de VANTAS®. La toxicidad pudo revertirse con la extracción del implante VANTAS®.

Trastornos del sistema nervioso: Convulsiones.

SOBREDOSIFICACION

La inyección de acetato de Histrelina de hasta 200 mcg/kg (ratas, conejos) o 2000 mcg/kg (ratones) no produjo toxicidad sistémica. Esto representa 20 a 200 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mcg/kg/día. Los perfiles de eventos adversos fueron similares en pacientes que recibieron uno, dos o cuatro implantes VANTAS®.

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

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

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

Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar el implante en heladera 2-8°C, en el frasco ampolla de vidrio cerrado con la solución de Cloruro de sodio estéril al 1,8%, envuelto en la bolsa de plástico color ámbar y en su caja, hasta la fecha de vencimiento establecida. Proteger de la luz. No congelar.

MCA

[Handwritten signature]

Farm. *[Handwritten signature]*
 C.A. *[Handwritten signature]*
 TUTEUR S.A. C.U.B.A.

9616



VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante

Almacenar el Kit de Implantación **VANTAS®** a temperatura ambiente.

PRESENTACION

VANTAS® se presenta en un estuche con 2 estuches internos, uno para el implante **VANTAS®** y uno para el Kit de Implantación de **VANTAS®**:

- El implante **VANTAS®** contiene 50 mg de acetato de Histrelina. La caja para el implante de **VANTAS®** contiene un paquete frío para transporte refrigerado y una pequeña caja con una bolsa de plástico color ámbar. Dentro de la bolsa se encuentra un frasco ampolla de vidrio con un tapón recubierto de teflón y un precinto de aluminio, que contiene el implante sumergido en 2 ml de Cloruro de sodio estéril al 1,8%. (Nota: El vial de 3,5 ml no está completamente lleno de solución salina).

Luego de recibido, almacenar en heladera 2-8°C, sólo la pequeña caja que contiene la bolsa de plástico de color ámbar y el frasco ampolla de vidrio (con el implante dentro) hasta el día de la inserción. El frasco del implante no debe abrirse hasta el momento de la inserción.

- El Kit de Implantación **VANTAS®** contiene uno de los siguientes elementos (almacenado individualmente en estuches estériles): dispositivo de inserción del implante, bisturí descartable #15, jeringa con una aguja calibre 18, una aguja calibre 25 de 1,5", pinza mosquito SS, antiséptico de tintura benzoina; hisopos con alcohol (2 paquetes), paño fenestrado, paño no fenestrado, hisopos antisépticos para la piel, esponjas de gasa, tiras de cinta quirúrgica, sutura absorbible recubierta, bandas adhesivas y clorhidrato de lidocaína 1% con epinefrina.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 53.497

Elaborado por: Endo Pharmaceuticals Solutions Inc., 8 Clarke Drive Cranbury, NJ 08512, Estados Unidos.

Comercializado por: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Farm. ~~Alejandra~~ Solina Ferrini
Coordinadora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALEJANDRO M. SAPROS
COORDINADOR

MOA

9616



VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**VANTAS®
ACETATO DE HISTRELINA 50 mg
Implante**

Venta bajo receta archivada
Industria de Estados Unidos

Lea esta guía de VANTAS® detenidamente antes de que le coloquen el implante VANTAS® y cada vez que le coloquen un implante VANTAS® nuevo, porque contiene información importante para usted. Puede haber nueva información. Esta guía no reemplaza el hablar con su médico por su condición médica o tratamiento.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es VANTAS® y para qué se utiliza?

VANTAS® es un sistema de administración de fármacos que contiene el medicamento Histrelina y se coloca debajo de la piel. Se asemeja a un tubo pequeño, fino y flexible. Luego de ser colocado debajo de la piel, VANTAS® libera Histrelina en su cuerpo forma continua durante 12 meses. VANTAS® puede ayudar a mejorar los síntomas del cáncer de próstata. VANTAS® no es una cura para el cáncer de próstata.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar VANTAS®?

No utilice VANTAS® si:

- Es alérgico al medicamento Histrelina u a otros medicamentos llamados agonistas de GnRH.
- Es mujer. VANTAS® no ha sido estudiado en mujeres y no debe utilizarse en mujeres. VANTAS® puede causar daño fetal en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas. El uso de VANTAS® durante el embarazo puede causar abortos.
- Es menor de 18 años. VANTAS® no ha sido estudiado en niños y no debería ser usado en niños.

Uso de VANTAS® con otros medicamentos

Antes de utilizar VANTAS®, infórmele a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando, incluyendo los medicamentos con y sin receta, suplementos de vitaminas y de hierbas.

No se conoce si VANTAS® y otros medicamentos pueden afectarse mutuamente provocando serios efectos colaterales.

TOTEDA S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO S. BARROS
APROBADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co. D. S. Técnica
TOTEDA S.A.C.I.F.I.A.

107A



9616



VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante

Advertencias y precauciones

VANTAS® puede ser expulsado de su cuerpo a través del sitio de incisión original. Esto no es frecuente. Es posible que usted note que el sistema esté siendo expulsado, o raramente, el sistema puede ser expulsado sin que usted lo note. Si usted cree que **VANTAS®** ha sido expulsado de su cuerpo, llame a su médico. También, recuerde ver a su médico para realizar los controles de rutina de su enfermedad asegurándose que **VANTAS®** esté presente y funcionando.

VANTAS® puede ser difícil de sentir debajo de su piel. Si no siente el implante **VANTAS®** debajo de la piel al momento de ser retirado, su médico puede solicitar estudios especiales como ecografía o tomografía computada, para poder localizarlo para su extracción.

3. ¿Cómo utilizar VANTAS®?

- **VANTAS®** se coloca debajo de la piel en la parte interna del brazo. Su médico debe anestesiarle el brazo, realizar un pequeño corte (incisión) y luego colocar el implante **VANTAS®** debajo de la piel. El corte será cerrado con puntos quirúrgicos y cinta adhesiva quirúrgica, y cubierto con una venda. Mantenga su brazo limpio y seco por 24 horas. No se bañe ni nade por 24 horas. Mantenga el vendaje en su lugar por algunos días hasta que el corte cicatrice. Evite levantar cosas pesadas y hacer ejercicios por 7 días. Evite golpear la zona por algunos días. Su médico le dará las instrucciones completas.

- Luego de colocarlo bajo la piel, **VANTAS®** le proporcionará Histrelina durante 12 meses. Después de los 12 meses, **VANTAS®** debe ser retirado. Su médico puede colocar un nuevo implante **VANTAS®** a fin de continuar con el tratamiento.

- Su médico le pedirá análisis de sangre para controlar su respuesta al tratamiento con **VANTAS®**. Por ejemplo, su médico puede evaluar el Antígeno Prostático Específico (PSA) o los niveles de testosterona.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de VANTAS®?

VANTAS® puede causar un aumento de testosterona durante la primera semana luego de ser colocado. Sus síntomas pueden empeorar durante las primeras semanas del tratamiento. Puede ser que surjan nuevos síntomas. Llame enseguida a su médico si tiene:

- Nuevo dolor en los huesos o se agrava el existente
- Debilidad o pérdida de sensibilidad en sus piernas
- Sangre en la orina
- Dificultad para orinar o no puede orinar

VANTAS® puede causar pérdida de la densidad mineral ósea. La baja densidad mineral ósea puede llevar a un debilitamiento de los huesos (osteoporosis).

Los efectos secundarios más comunes de **VANTAS®** son:

- Sofocos
- Cansancio
- Reacciones cutáneas en el sitio de inserción del implante
- Disminución del tamaño de los testículos
- Problemas al orinar
- Agrandamiento de las mamas
- Disfunción eréctil (impotencia)

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO C. BARROS
APODERADO

Farma. Josefina Ferrini
Co-Dirección Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

7407

9616



VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante



- Constipación

Puede sentir algo de dolor en el lugar de inserción durante y después que **VANTAS®** es colocado o retirado. Puede tener moretones y enrojecimiento en este sitio. Usualmente estos síntomas desaparecen sin tratamiento dentro de las 2 semanas. Si tiene un sangrado anormal, enrojecimiento o dolor en el sitio de inserción llame a su médico.

Éstos no son todos los efectos secundarios que puede producir **VANTAS®**. Para más información, consulte con su médico.

5. Sobredosificación con **VANTAS®**

La inyección en animales de dosis de 20 a 200 veces de la dosis máxima recomendada en humanos no produjo toxicidad general. Los eventos adversos fueron similares en pacientes que recibieron uno, dos o cuatro implantes de **VANTAS®**.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

6. Conservación de **VANTAS®**

VANTAS® se suministra en una caja que contiene el Dispositivo de Inserción en una bolsa estéril, para insertar y/o retirar el implante y una caja para el implante **VANTAS®**.

La caja para el implante **VANTAS®** contiene un envase frío para transporte refrigerado y una pequeña caja que contiene una bolsa de plástico color ámbar. Dentro de la bolsa se encuentra un frasco ampolla de vidrio, que contiene el implante sumergido en 2 ml de Cloruro de sodio estéril al 1,8%. **Luego de recibido, almacenar en heladera 2-8°C, sólo la pequeña caja que contiene la bolsa de plástico ámbar y el frasco ampolla de vidrio (con el implante adentro) hasta el día de la inserción. Proteger de la luz. No congelar.**

El Dispositivo de Inserción en una bolsa estéril, se almacena a temperatura ambiente.

7. Información general sobre **VANTAS®**

Esta guía resume la información más importante sobre **VANTAS®**. Si usted desea más información hable con su médico. Usted puede preguntarle a su médico acerca de la información sobre **VANTAS®** escrita en el prospecto médico.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvq@tuteur.com.ar o 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 DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Farm. José María García
Co. de Farm. de la
TUBSA S.A.C.I.F.I.A.

100

9616



VANTAS® / ACETATO DE HISTRELINA 50 mg – Implante

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 53.497**

Elaborado por: Endo Pharmaceuticals Solutions Inc., 8 Clarke Drive Cranbury, NJ 08512, Estados Unidos.

Comercializado por: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

~~Par. *Alejandra Ferrini*
Co-Constructora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.~~

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. B. APHOE
/ ADMINISTRADOR

MCA