República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-6366-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 26 de Agosto de 2020

Referencia: EX-2020-37831368-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-37831368-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FULVESTRANT SANDOZ / FULVESTRANT Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE / FULVESTRANT 250 mg; aprobada por Certificado Nº 58.724.

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 por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA´S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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 NOVARTIS ARGENTINA SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FULVESTRANT SANDOZ / FULVESTRANT Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE / FULVESTRANT 250 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-45739373-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-45739254-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.724, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

Expediente EX-2020-37831368-APN-DGA#ANMAT

DP

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.08.26 12:08:45 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 - GDE
Date: 2020.08.26 12:08:48 -03:00

NOVARTIS SANDOZ A Novartis Division

Fulvestrant Sandoz
Fulvestrant
250 mg
Solución inyectable

Industria austríaca Venta bajo receta

FÓRMULA
Cada 5 ml de solución contienen:
Fulvestrant ..... 250 mg
Excipientes: Etanol al 96% 500 mg; Alcohol bencílico 500 mg; Benzoato de bencilo 750 mg; Aceite de ricino c.s.p. 5 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antiestrogénico
Código ATC: L02BA03.

INDICACIONES
Fulvestrant está indicado:
- en monoterapia para el tratamiento de mujeres postmenopaúsicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor estrogénico positivo: – no tratadas previamente con terapia endocrina, o – cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos o bien cuya enfermedad ha progresado a un tratamiento antiestrogénico.
- en combinación con palbociclib para el tratamiento del 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 (ver Propiedades farmacodinámicas).

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

CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Grupo farmacoterapéutico: Terapia endócrina, antiestrógenos.

Propiedades farmacodinámicas
Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos
Fulvestrant es un antagonista competitivo del receptor estrogénico (RE) con una afinidad comparable a estradiol. Fulvestrant bloquea las acciones tróficas de los estrógenos sin actividad agonista parcial (de tipo estrógeno). El mecanismo de acción está asociado con la regulación a la baja de los niveles de la proteína del receptor de estrógeno. Los ensayos clínicos en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama primario han mostrado que fulvestrant regula significativamente a la baja 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 postmenopáusicas con tumores de mama, también se ha demostrado que, como tratamiento neoadyuvante, 500 mg de fulvestrant regulan a la baja el RE y el marcador de proliferación Ki67 en mayor grado que 250 mg de fulvestrant.

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.-

NOVARTIS SANDOZ A Novartis Division

Eficacia clínica y seguridad en el cáncer de mama avanzado

Se llevó a cabo un ensayo clínico fase III en 736 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que presentaban recurrencia de la enfermedad durante o después de terapia endócrina adyuvante, o progresión tras terapia endócrina 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 fulvestrant 500 mg (n=362) con fulvestrant 250 mg (n=374). La variable principal fue la supervivencia libre de progresión (PFS); las variables secundarias claves de eficacia incluyeron tasa de respuesta objetiva (ORR), tasa de beneficio clínico (CBR) y supervivencia global (OS). Los resultados de eficacia del estudio CONFIRM se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1 **Resumen de resultados de la variable principal de eficacia (PFS) y variables secundarias claves de eficacia en el estudio CONFIRM**

Variable	Tipo de cálculo; comparación de tratamiento	fulvestrant 500 mg (N=362)	fulvestrant 250 mg (N=374)	Comparación entre grupos (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				Hazard ratio	IC al 95%	Valor p
PFS	Mediana K-M en meses; hazard ratio					
Todos los 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 AI (n=313)[a]		5.4	4.1	0.85	0.67, 1.08	0.195
OS[b]	Mediana K-M en meses; hazard ratio					
Todos los 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 AI (n=313)[a]		24.1	20.8	0.86	0.67, 1.11	0.241[c]
Variable	Tipo de cálculo; comparación de tratamiento	fulvestrant 500 mg (N=362)	fulvestrant 250 mg (N=374)	Comparación entre grupos (fulvestrant 500 mg / fulvestrant 250 mg)		
				Diferencia absoluta en %	IC al 95%	
ORR[d]	% de pacientes con OR; diferencia absoluta en %					
Todos los pacientes		13.8	14.6	-0.8	-5.8, 6.3	
-Subgrupo AE (n=290)		18.1	19.1	-1.0	-8.2, 9.3	
-Subgrupo AI (n=205)[a]		7.3	8.3	-1.0	-5.5, 9.8	
CBR[e]	% de pacientes 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.-

	CB; diferencia absoluta en %			
Todos los 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 AI (n=313)[a]	36.2	32.3	3.9	-6.1, 15.2

a Fulvestrant 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 eran evaluables para respuesta al inicio (es decir, aquellas con enfermedad medible al inicio: 240 pacientes en el grupo de fulvestrant 500 mg y 261 pacientes en el grupo de fulvestrant 250 mg).
e Pacientes con una mejor respuesta objetiva de respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable ≥24 semanas.

PFS: Supervivencia libre de progresión; ORR: Tasa de respuesta objetiva; OR: Respuesta objetiva; CBR: Tasa de beneficio clínico; CB: Beneficio clínico; OS: Supervivencia 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, de doble simulación, multicéntrico, de fulvestrant 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 la supervivencia libre de progresión (PFS) 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.

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 fulvestrant 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 fulvestrant comparado con el brazo de anastrozol. Los resultados de eficacia del estudio FALCON se presentan en la Tabla 4 y en la Figura 1.

Tabla 4: Resumen de los resultados de la variable principal de eficacia (PFS) y variables claves secundarias de eficacia (Evaluación del investigador, Población con Intención de tratar) – Estudio FALCON

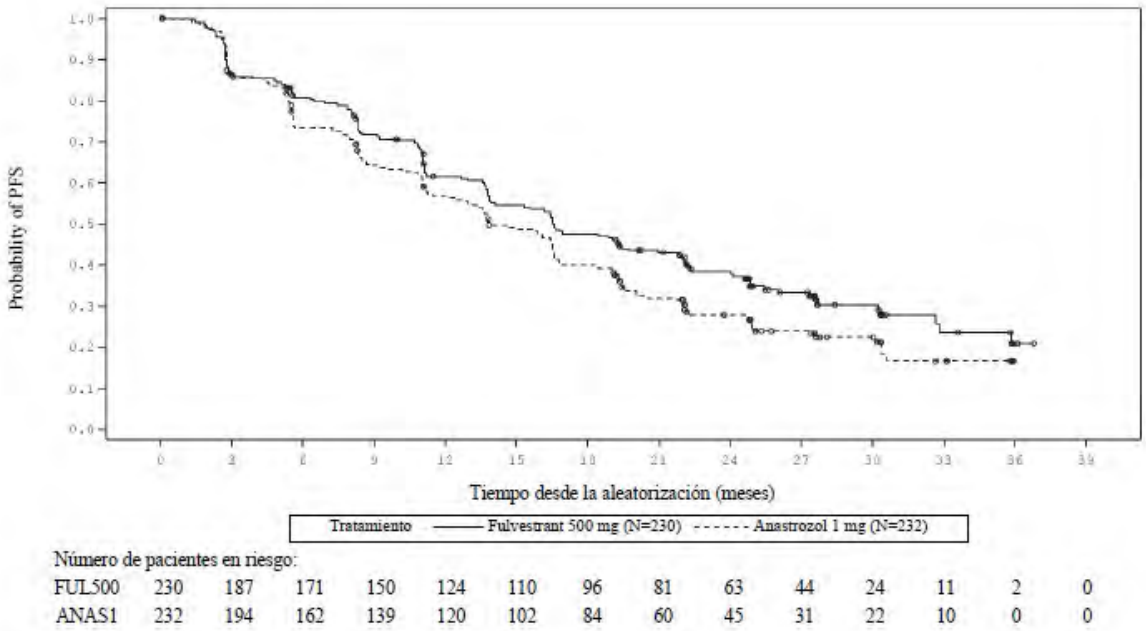
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

NOVARTIS SANDOZ A Novartis Division

	Fulvestrant 500 mg (N=230)	Anastrozol 1 mg (N=232)
Supervivencia Libre de Progresión		
Número de eventos PFS (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
Hazard Ratio PFS (95% IC) y valor-p	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
Mediana PFS [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

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



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 fulvestrant 250 mg frente a la administración diaria de 1 mg de anastrozol (inhibidor 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.-

aromatasa). Globalmente, fulvestrant a la dosis mensual de 250 mg fue al menos tan eficaz como anastrozol en términos de supervivencia libre de progresión, respuesta objetiva y tiempo hasta el fallecimiento. No se produjeron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de estas variables entre los dos grupos de tratamiento. La supervivencia libre de progresión fue la variable principal. El análisis combinado de ambos ensayos mostró que el 83% de las pacientes que recibieron fulvestrant progresó, en comparación con el 85% de las tratadas con anastrozol. El análisis combinado de ambos ensayos mostró una hazard ratio entre fulvestrant 250 mg y anastrozol para la supervivencia libre de progresión de 0,95 (IC al 95% 0,82 a 1,10). La tasa de respuesta objetiva para fulvestrant 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 fulvestrant y de 27,6 meses en las tratadas con anastrozol. La hazard ratio entre fulvestrant 250 mg y anastrozol para el tiempo hasta el fallecimiento fue de 1,01 (IC al 95% 0,86 a 1,19).

Terapia en combinación con palbociclib
Se realizó un estudio Fase 3, internacional, aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos, multicéntrico de fulvestrant 500 mg con palbociclib 125 mg frente a fulvestrant 500 mg con placebo, en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado HR positivo, HER2 negativo, no susceptible de resección o radioterapia con intención curativa o con cáncer de mama metastásico, independientemente de su estado menopáusico, cuya enfermedad había progresado después de la hormonoterapia previa en el contexto (neo) adyuvante o metastásico.

Un total de 521 mujeres pre, peri y postmenopáusicas, 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 aleatorizadas 2:1 al brazo de fulvestrant con palbociclib o al de fulvestrant con placebo y estratificadas según la sensibilidad documentada a la hormonoterapia previa, el estado menopáusico a la entrada del estudio (pre/perimenopáusica frente a postmenopáusicas) 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], linfangitis pulmonar y 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 el cruce entre los grupos de tratamiento.

Las pacientes estaban bien distribuidas entre el brazo de fulvestrant con palbociclib y el brazo de fulvestrant con placebo según las características demográficas y los factores pronósticos basales. La mediana de edad de las pacientes incluidas 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. Más 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.

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 variable principal del estudio fue la PFS evaluada por el investigador según RECIST 1.1. Los análisis de apoyo de la PFS 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 alcanzó su objetivo primario de prolongar la PFS evaluada por el investigador, en el análisis intermedio realizado en el 82% de los eventos de PFS planificados; los resultados cruzaron el límite de eficacia previamente especificado de Haybittle-Peto (α = 0,00135), lo que demuestra una prolongación estadísticamente significativa de la PFS y un efecto clínicamente significativo del tratamiento. En la tabla 5 se presenta una actualización con datos más maduros de eficacia.

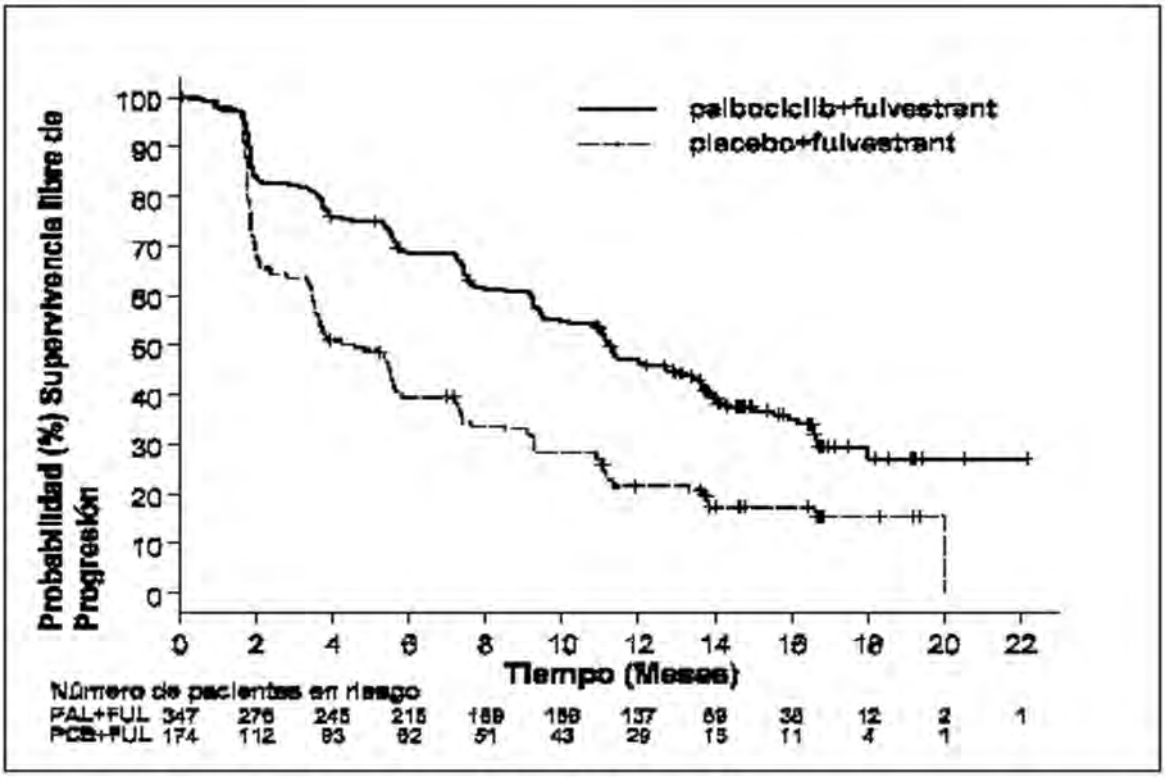
Tabla 5: Resultados de eficacia – Estudio PALOMA3 (Evaluación del investigador, población con intención de tratar)

	Análisis actualizado (Límite 23 Octubre 2015)	
	Fulvestrant con palbociclib (N=347)	**Fulvestrant con placebo (N=174)**
Supervivencia Libre de Progresión		
Mediana [meses (95% IC)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5,
Cociente de riesgo (95% IC) y valor-p	0,497 (0,398, 0,620), p<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

Figura 2. Curva Kaplan-Meier plot de supervivencia libre de progresión (evaluación del investigador, población con intención de tratar) – Estudio PALOMA3

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.-



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

Se observó una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en el brazo de fulvestrant 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 de 0,46 [95% IC: 0,28; 0,75]) y para mujeres postmenopáusicas (HR de 0,52 [95% IC: 0,40; 0,66]), y en las pacientes con enfermedad metastásica visceral (HR de 0,50 [95% IC: 0,38; 0,65]) y enfermedad metastásica no visceral (HR de 0,48 [95% IC: 0,33; 0,71]). También se observó un beneficio independientemente de las líneas de terapia previa en la enfermedad metastásica, tanto con 0 líneas (HR de 0,59 [95% IC: 0,37; 0,93]), como 1 (HR de 0,46 [95% IC: 0,32; 0,64]), 2 (HR de 0,48 [95% IC: 0,30; 0,76]) o ≥ 3 líneas (HR de 0,59 [95% IC: 0,28; 1,22]). En la tabla 6 se presentan medidas adicionales de eficacia (OR y TTR) evaluadas en subgrupos de pacientes con o sin enfermedad visceral.

Tabla 6: Resultados de eficacia en enfermedad visceral y no visceral para el estudio PALOMA3 (población con intención de tratar)

	Enfermedad visceral		**Enfermedad no visceral**	
	Fulvestrant con palbociclib (N=206)	**Fulvestrant con placebo (N=105)**	**Fulvestrant con palbociclib (N=141)**	**Fulvestrant con placebo (N=69)**
OR [% (95% IC)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
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)

* Resultados de respuesta basados en respuestas confirmadas y sin confirmar.
N= número de pacientes; IC =intervalo de confianza; OR= respuesta objetiva; TTR= tiempo hasta la primera respuesta tumoral

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.-

Los síntomas notificados por las pacientes fueron evaluados utilizando el cuestionario de calidad de vida (QLQ)-C30 de la Organización Europea 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 fulvestrant con palbociclib y de 166 pacientes en el brazo de fulvestrant con placebo completaron el cuestionario al inicio del estudio y al menos una visita posterior al inicio del estudio.

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 fulvestrant 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 fulvestrant 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).

Efectos sobre el endometrio después de la menopausia
Los datos preclínicos no sugieren un efecto estimulante de fulvestrant sobre el endometrio postmenopáusico (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Un estudio durante 2 semanas en voluntarias postmenopáusicas sanas tratadas con 20 µg de etinilestradiol al día mostró que el tratamiento previo con fulvestrant 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 fulvestrant 500 mg como con fulvestrant 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 los grupos de 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 fulvestrant 500 mg como con fulvestrant 250 mg no dio lugar a cambios clínicamente significativos en los marcadores séricos de recambio óseo.

<u>Población pediátrica</u>
Fulvestrant no está indicado para uso en niños.

Un estudio abierto en 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.

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.-

NOVARTIS SANDOZ A Novartis Division

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración de la inyección intramuscular de acción prolongada de fulvestrant, fulvestrant se absorbe lentamente, y las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) se alcanzan después de unos 5 días. La administración del régimen de fulvestrant 500 mg alcanza niveles de exposición en, o cerca del, estado estacionario durante el primer mes de tratamiento (media [CV]: AUC 475 [33,4%] ng.días/ml, Cmax 25,1 [35,3%] ng/ml, Cmin 16,3 [25,9%] ng/ml, respectivamente). En estado estacionario, las concentraciones plasmáticas de fulvestrant se mantienen en un intervalo relativamente estrecho, con una diferencia aproximadamente de hasta 3 veces entre las concentraciones máxima y mínima. Tras la administración intramuscular, la exposición es aproximadamente proporcional a la dosis en el intervalo posológico de 50 a 500 mg.

Distribución

Fulvestrant está sometido a una distribución rápida y extensa. El gran volumen de distribución aparente en estado estacionario (Vdss) de aproximadamente 3 a 5 l/kg indica que la distribución es en gran medida extravascular. Fulvestrant está altamente unido (99%) a 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 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 combinaciones de 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* indican que fulvestrant no inhibe las isoenzimas del CYP450.

Eliminación

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

<u>Poblaciones especiales</u>

En un análisis farmacocinético de población de los datos recabados en los estudios 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 insuficiencia de la función renal leve a moderada no influenció en la farmacocinética de fulvestrant de ninguna forma clínicamente importante.

Insuficiencia hepática

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 farmacocinética de fulvestrant se ha evaluado en un ensayo clínico a dosis única realizado en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (grado A y B de Child-Pugh). Se utilizó una dosis elevada en formulación inyectable por vía intramuscular de acción corta. En sujetos con insuficiencia hepática se produjo un incremento de hasta aproximadamente 2,5 veces en el AUC en comparación con los individuos sanos. En las pacientes en tratamiento con fulvestrant se espera que un aumento de esta magnitud en la exposición sea bien tolerado. No se han evaluado pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de Child-Pugh).

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 (Cmin,ss) y AUCss en el estado estacionario fue de 4,2 (0,9) ng/ml y 3680 (1020) 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 preclínicos sobre seguridad
La toxicidad aguda de fulvestrant es baja.

El medicamento de referencia y otras formulaciones de fulvestrant fueron bien toleradas en las especies animales empleadas en estudios de dosis múltiples. Las reacciones locales, incluyendo miositis y granulomas en el lugar de la inyección se atribuyeron al vehículo, pero la gravedad de la miositis en conejos aumentó con fulvestrant, en comparación con la solución salina de control. En estudios de toxicidad con dosis múltiples intramusculares de fulvestrant en ratas y perros, la actividad antiestrogénica de fulvestrant fue responsable de la mayoría de los efectos observados, en concreto, sobre el sistema reproductor 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 tras la administración oral e intravenosa se observaron efectos sobre el sistema cardiovascular (ligeras elevaciones del segmento S-T del ECG [oral] y parada sinusal en un perro [intravenosa]). Estos tuvieron lugar a niveles de exposición más elevados que en pacientes (Cmax >15 veces), y es probable que sean de importancia limitada para la seguridad a la dosis clínica en humanos.

Fulvestrant no mostró potencial genotóxico.

Fulvestrant mostró efectos sobre la reproducción y el desarrollo embrionario/fetal, consecuentes con su actividad antiestrogénica, a dosis similares a la dosis clínica. En ratas, se observó una reducción reversible de la fertilidad de las hembras y de la supervivencia embrionaria, distocia y una mayor incidencia de anomalías fetales, incluyendo flexión tarsal. Conejos tratados con fulvestrant fracasaron en mantener la gestación. Se apreciaron aumentos en el peso placentario y pérdida fetal tras la implantación. Existió una mayor incidencia de variaciones fetales en conejos (desplazamiento de la cintura pélvica hacia atrás y la vértebra presacra 27).

Un estudio de oncogenicidad a dos años en ratas (administración intramuscular de fulvestrant) reveló una mayor incidencia de tumores ováricos benignos de las células de la granulosa en ratas

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.-

hembra a la dosis alta de 10 mg/rata/15 días, así como una mayor incidencia de tumores testiculares de las células de Leydig en los machos. En un estudio de oncogenicidad a dos años en ratones (administración oral diaria) hubo 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 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 consecuente con las alteraciones de la retroalimentación endócrina 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 - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

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 después de la dosis inicial.

Si utiliza fulvestrant en combinación con palbociclib, por favor consulte el prospecto de palbociclib.

Antes de empezar el tratamiento con la combinación de fulvestrant y palbociclib, 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 la práctica clínica local.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

No se recomiendan ajustes de la dosis para las pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina ≥30 ml/min). No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), y, por lo tanto, se recomienda precaución en estas pacientes (ver Precauciones y advertencias).

Insuficiencia hepática:

No se recomienda realizar ajustes en la dosis de pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No obstante, Fulvestrant Sandoz debe utilizarse con precaución en estas pacientes ya que puede aumentar la exposición a fulvestrant. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Contraindicaciones, Precauciones y advertencias y Propiedades farmacocinéticas).

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Fulvestrant Sandoz en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles se incluyen en las secciones Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Fulvestrant Sandoz se debe administrar mediante dos inyecciones consecutivas intramusculares lentas de 5 ml (1-2 minutos/inyección), una en cada glúteo.

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.-

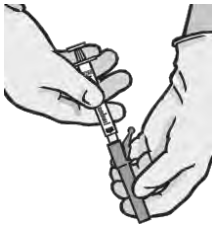
Se debe tener precaución si se inyecta Fulvestrant Sandoz en la zona dorsoglútea debido a la proximidad del nervio ciático.

Las jeringas se suministran con aguja de seguridad BD SafetyGlide® o Terumo SurGuard®.

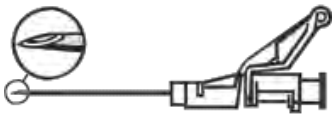
Instrucciones para la aguja de seguridad BD SafetyGlide®

Para cada una de las dos jeringas:

- Retire con cuidado la aguja y jeringa del embalaje.
- Retire la tapa protectora de la punta del cilindro de la jeringa.
- Remueva el embalaje externo de la aguja (BD SafetyGlide). Conecte la aguja de seguridad al Luer-lock.
- Gire para bloquear la aguja del conector Luer. Gire hasta que esté firmemente asentado.
- Tire del protector hacia fuera de la aguja para evitar dañar la punta de la aguja.



- Retire la funda de la aguja.
- Mientras sostiene la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba, presione suavemente el émbolo hasta que el medicamento llegue a la parte superior de la jeringa. No debería haber aire dentro del barril.
- Adminístrese por vía intramuscular lentamente (1-2 minutos / inyección) en la nalga. Para comodidad del usuario, la posición de biselado de la aguja está orientada al brazo de palanca.



- Después de la inyección, aplique inmediatamente una pasada con un solo dedo al brazo de palanca asistido por activación para activar el mecanismo de protección

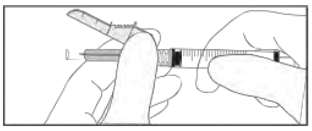
NOTA: Actívese lejos de sí mismo y de los demás. Escuche el clic y confirme visualmente que la punta de la aguja está completamente cubierta.

Instrucciones para la aguja de seguridad Terumo SurGuard®

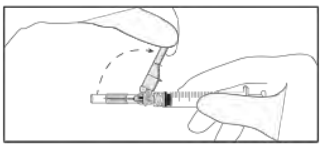
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Para cada una de las dos jeringas:

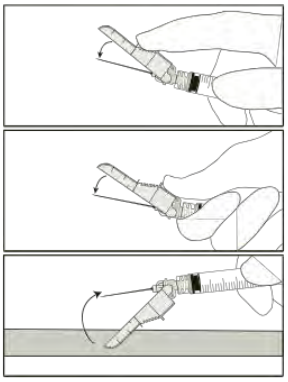
- Retire con cuidado la aguja y la jeringa del embalaje.
- Retire la tapa protectora de la punta del cilindro de la jeringa.
- Apriete la jeringa a la aguja usando una técnica aséptica. Sujete la base de la aguja, no la funda, y gire la jeringa en el sentido de las agujas del reloj.



- Aleje el protector de seguridad de la aguja y hacia el cilindro de la jeringa hasta el ángulo que se muestra. Luego quite la tapa de la aguja.



- Mientras sostiene la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba, presione suavemente el émbolo hasta que el medicamento llegue a la parte superior de la jeringa. No debería haber aire dentro del barril
- Adminístrese por vía intramuscular lentamente (1-2 minutos / inyección) en la nalga.
- Después de completar la inyección, retire la aguja de la piel y use una técnica de una sola mano para activar el mecanismo de seguridad utilizando cualquiera de los tres métodos:
  - Activación con el dedo
  - Activación con el pulgar
  - Activación con la superficie



La activación se verifica mediante un "clic" audible y / o táctil, y se puede confirmar visualmente. Si no está seguro de que la protección de seguridad esté completamente activada, repita este paso.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Embarazo y lactancia (ver precauciones y advertencias)

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.-

Insuficiencia hepática grave (ver precauciones y advertencias y propiedades farmacocinéticas)

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
Fulvestrant Sandoz se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Fulvestrant Sandoz se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min).

Dada la vía de administración intramuscular, Fulvestrant Sandoz se debe utilizar con precaución cuando se trate a pacientes con diátesis hemorrágica, trombocitopenia, o en tratamiento con anticoagulantes.

En mujeres con cáncer de mama avanzado se observan frecuentemente accidentes tromboembólicos, como se ha apreciado en los ensayos clínicos con fulvestrant (ver efectos adversos). Debe considerarse este hecho cuando se prescriba Fulvestrant Sandoz a pacientes en riesgo.

Con la inyección de fulvestrant 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 Fulvestrant Sandoz en el lugar de inyección en la zona dorsoglútea debido a la proximidad del nervio ciático (ver posología y efectos adversos)

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

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

Interferencia con ensayos de anticuerpos-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
Fulvestrant Sandoz 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).

Interacciones
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 que están recibiendo de forma concomitante fulvestrant e inhibidores o inductores del CYP3A4.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Mujeres en edad fértil
Las pacientes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Fulvestrant Sandoz y durante dos años después de la última dosis.

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.-

Embarazo
Fulvestrant Sandoz está contraindicado durante el embarazo (ver contraindicaciones). Fulvestrant ha mostrado que atraviesa la placenta tras dosis únicas intramusculares en ratas y conejos. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo una mayor incidencia de anomalías y muertes fetales (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Si se presenta un embarazo mientras se toma Fulvestrant Sandoz, la paciente debe ser informada de los posibles riesgos para el feto y del riesgo potencial de aborto espontáneo.

Lactancia
Durante el tratamiento con Fulvestrant Sandoz se debe interrumpir la lactancia. Fulvestrant se excreta en la leche de las ratas lactantes. No se conoce si fulvestrant se excreta en la leche humana. Teniendo en cuenta las potenciales reacciones adversas graves debidas a fulvestrant en lactantes, el uso durante la lactancia está contraindicado (ver contraindicaciones).

Fertilidad
No se han estudiado los efectos de Fulvestrant Sandoz sobre la fertilidad en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de Fulvestrant Sandoz sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, debido a que muy frecuentemente se ha comunicado astenia con Fulvestrant Sandoz, las pacientes que experimenten esta reacción adversa cuando conduzcan o utilicen maquinaria deberán proceder con precaución.

Información sobre los componentes de Fulvestrant Sandoz
Fulvestrant Sandoz contiene etanol 96% (alcohol)
Este medicamento contiene etanol (alcohol), es decir hasta 1000 mg por dosis, equivalente 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 período de lactancia, niños y grupos de alto riesgo como pacientes con enfermedad hepática, o epilepsia.

Fulvestrant Sandoz contiene alcohol bencílico
Este medicamento contiene alcohol bencílico. La cantidad de alcohol bencílico por dosis es 500 mg por 5 ml (100 mg por 1 ml), que puede causar reacciones anafilácticas.

REACCIONES ADVERSAS
Esta sección proporciona información basada en todas las reacciones adversas de los ensayos clínicos, estudios post-comercialización o notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia son reacciones en el lugar de la inyección, astenia, náuseas y elevación de enzimas hepáticos (ALT, AST, ALP).

En la tabla 1, las siguientes categorías de frecuencia para reacciones adversas al medicamento (RAMs) fueron calculadas en base al grupo de tratamiento con fulvestrant 500 mg en los análisis globales de seguridad de los estudios que comparaban fulvestrant 500 mg con fulvestrant 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 fulvestrant 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

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.-

NOVARTIS SANDOZ A Novartis Division

en la Tabla 1 se basaron en todos los acontecimientos adversos notificados, independientemente de la valoración del investigador en cuanto a causalidad.

La mediana de la duración del tratamiento con fulvestrant 500 mg en el conjunto de datos agrupados (incluyendo los estudios anteriormente mencionados, más FALCON) fue de 6,5 meses.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas en función de la frecuencia y la Clasificación por Órgano y Sistema (SOC). Los grupos de frecuencia están definidos de acuerdo a la siguiente clasificación: Muy frecuentes (≥1/10), Frecuentes (≥1/100 a <1/10), Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: 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]
	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	Elevación de enzimas hepáticos (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]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia, reacciones en el lugar de la inyección[b]
	Frecuentes	Ciática[e], neuropatía periférica[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 fulvestrant, debido a la enfermedad subyacente.

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.-

NOVARTIS SANDOZ A Novartis Division

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 estudios 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 estudios 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 incluidas 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 fulvestrant, 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 combinación con palbociclib se basa en los datos de 517 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HR positivo, HER2 negativo del estudio aleatorizado PALOMA3 (ver Propiedades farmacodinámicas). Las reacciones adversas, de cualquier grado, más frecuentes (≥ 20%) notificadas en pacientes que recibieron fulvestrant en combinación con palbociclib fueron neutropenia, leucopenia, infecciones, fatiga, náuseas, anemia, estomatitis, diarrea y trombocitopenia. Las reacciones adversas de Grado ≥ 3 más frecuentes (≥ 2%) fueron neutropenia, leucopenia, anemia, infecciones, AST elevada, trombocitopenia y fatiga.

La Tabla 2 presenta las reacciones adversas del PALOMA3.
La mediana de la duración de la exposición a fulvestrant fue de 11,2 meses en el brazo de fulvestrant + palbociclib y de 4,9 meses en el brazo de fulvestrant + placebo. La mediana de la duración de la exposición a palbociclib en el brazo de fulvestrant + palbociclib fue de 10,8 meses.

Tabla 2 Reacciones adversas basadas en el estudio PALOMA3 (N=517)

Sistema de Clasificación de Órganos Frecuencia Término preferente[a]	**Fulvestrant + Palbociclib (N=345)**		**Fulvestrant + placebo (N=172)**	
	Todos los grados n (%)	**Grado ≥3 n (%)**	**Todos los grados n (%)**	**Grado ≥3 n (%)**
Infecciones e infestaciones				
Muy frecuentes				
Infecciones[b]	163 (47,2)	11 (3,2)	54 (31,4)	5 (2,9)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
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.-

NOVARTIS SANDOZ A Novartis Division

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 (0,0)	0
Poco frecuentes				
Neutropenia febril	3 (0,9)	3 (0,9)	1 (0,6)	1 (0,6)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Muy frecuentes				
Disminución 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	23 (6,7)	0	3 (1,7)	0
Epistaxis				
Trastornos gastrointestinales				
Muy frecuentes				
Náuseas	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 del tejido subcutáneo				
Muy frecuentes				
Alopecia	62 (18,0)	0	11 (6,4)	0
Erupción[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 alteraciones 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 aminotransferasa; 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.

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.-

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, disminución del hematocrito.
f Trombocitopenia incluye los siguientes PTs: 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 orofaríngeo, Estomatitis.
h Erupción incluye los siguientes TPs: Erupción, Erupción maculo-papular, Erupción prurítica, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme, Erupción cutánea tóxica.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia

En los pacientes que recibieron fulvestrant en combinación con palbociclib en el estudio PALOMA3, se notificó neutropenia de cualquier grado en 287 pacientes (83,2%), siendo notificada neutropenia de 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 notificó neutropenia de cualquier grado en 7 (4,1%) pacientes, con neutropenia de Grado 3 notificada en 1 (0,6%) paciente. No hubo notificaciones de neutropenia de Grado 4 en el brazo de fulvestrant + placebo.

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Existen notificaciones de casos aislados de sobredosis con fulvestrant 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 directa o indirectamente con la actividad antiestrogénica (ver datos preclínicos sobre seguridad). En caso de sobredosis, se recomienda tratamiento sintomático de soporte.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Envases conteniendo dos jeringas precargadas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera, entre 2°C y 8°C. Conservar en su empaque original para protegerlo de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 58.724

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.-

NOVARTIS SANDOZ A Novartis Division

Elaborado en:
EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestrasse 11
Unterach, 4866, Austria

Importado por:
Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

Última revisión: junio 2020. CDS v04 04/2020. Aprobado por Disposición 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
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-45739373-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 17 de Julio de 2020

Referencia: EX-2020-37831368 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.17 09:45:31 -03:00

Soledad Uran
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.17 09:45:32 -03:00

NOVARTIS SANDOZ A Novartis Division

Fulvestrant Sandoz
Fulvestrant
250 mg

Solución inyectable

Industria austríaca Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, **consulte a su médico.**
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **informe a su médico.**
- Este medicamento se le ha recetado a usted y **no debe dárselo a otras personas**, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Fulvestrant Sandoz y para qué se utiliza
2. Antes de usar Fulvestrant Sandoz
3. Uso apropiado de Fulvestrant Sandoz
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Fulvestrant Sandoz
6. Información adicional

1. QUÉ ES FULVESTRANT SANDOZ Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Fulvestrant Sandoz 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.

Fulvestrant Sandoz 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 para tratar a mujeres con un tipo de cáncer de mama llamado cáncer de mama con receptor hormonal positivo, cáncer de mama con receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo, que está localmente avanzado o que se ha extendido a otras partes del cuerpo (metastásico). 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).

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

2. ANTES DE USAR FULVESTRANT SANDOZ

No use Fulvestrant Sandoz:
- si es alérgica a fulvestrant o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si está embarazada o en periodo de lactancia (ver sección “Embarazo, lactancia y fertilidad”)
- si tiene problemas hepáticos graves

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.-

NOVARTIS SANDOZ A Novartis Division

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico**,** farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Fulvestrant Sandoz 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 (ver sección "Fulvestrant Sandoz contiene etanol 96% (alcohol)").

Niños y adolescentes
Fulvestrant Sandoz NO está indicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Fulvestrant Sandoz y otros medicamentos
Informe a su médico, farmacéutico o enfermero 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, lactancia y fertilidad
NO debe utilizar Fulvestrant Sandoz si está usted embarazada. Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras esté en tratamiento con Fulvestrant Sandoz y durante dos años después de su última dosis.

NO debe dar el pecho mientras esté en tratamiento con Fulvestrant Sandoz.

Conducción y uso de máquinas
No se espera que Fulvestrant Sandoz afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, si se siente cansada después del tratamiento NO conduzca ni utilice máquinas.

Fulvestrant Sandoz contiene etanol 96% (alcohol), es decir, hasta 1000 mg por dosis, equivalente 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.

Fulvestrant Sandoz contiene 100 mg de alcohol bencílico por ml. No debe ser dado a bebés prematuros o neonatos. Puede causar reacciones tóxicas y alérgicas en infantes y niños de hasta 3 años.

3. USO APROPIADO DE FULVESTRANT SANDOZ
Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

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

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.-

Su médico o enfermero le administrará Fulvestrant Sandoz 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, farmacéutico o enfermero.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
Al igual que todos los medicamentos, Fulvestrant Sandoz 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 que pueden ser signos de reacciones anafilácticas
- tromboembolismo (aumento del riesgo de coágulos sanguíneos)*
- inflamación del hígado (hepatitis)
- fallo hepático.

Informe a su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos:
Muy frecuentes: pueden 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

Frecuentes: pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas
- dolor de cabeza
- vómitos, diarrea o pérdida del apetito*
- infecciones del tracto urinario
- 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)

Poco frecuentes: pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas
- flujo vaginal espeso, blanquecino y candidiasis (infección)

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.-

- hematoma y hemorragia en el lugar de la inyección
- aumento de gamma-GT, una enzima hepática que se identifica en un análisis de sangre
- entumecimiento, hormigueo y dolor
- inflamación del hígado (hepatitis)
- fallo hepático
- reacciones anafilácticas

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

5. CONSERVACIÓN DE FULVESTRANT SANDOZ
Conservar en heladera, entre 2°C y 8°C. Conservar en su empaque original para protegerlo de la humedad.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL
Fórmula
Cada 5 ml de solución contienen:
Fulvestrant ..... 250 mg
Excipientes: Etanol al 96% 500 mg; Alcohol bencílico 500 mg; Benzoato de bencilo 750 mg; Aceite de ricino c.s.p. 5 ml.

Presentaciones
Envases conteniendo dos jeringas precargadas.

"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****".*

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° 58.724

Elaborado en:
EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestrasse 11
Unterach, 4866, Austria

Importado por:
Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

Última revisión: junio 2020. CDS v04 04/2020. Aprobado por Disposición 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.-

NOVARTIS SANDOZ A Novartis Division

Información para el profesional de la salud

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

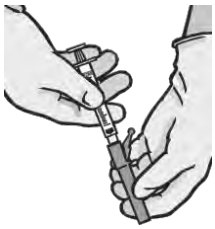
Se debe tener precaución si se inyecta Fulvestrant Sandoz en la zona dorsoglútea debido a la proximidad del nervio ciático.

Las jeringas se suministran con aguja de seguridad BD SafetyGlide® o Terumo SurGuard®.

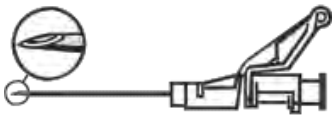
Instrucciones para la aguja de seguridad BD SafetyGlide®

Para cada una de las dos jeringas:

- Retire con cuidado la aguja y jeringa del embalaje.
- Retire la tapa protectora de la punta del cilindro de la jeringa.
- Remueva el embalaje externo de la aguja (BD SafetyGlide). Conecte la aguja de seguridad al Luer-lock.
- Gire para bloquear la aguja del conector Luer. Gire hasta que esté firmemente asentado.
- Tire del protector hacia fuera de la aguja para evitar dañar la punta de la aguja.



- Retire la funda de la aguja.
- Mientras sostiene la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba, presione suavemente el émbolo hasta que el medicamento llegue a la parte superior de la jeringa. No debería haber aire dentro del barril.
- Adminístrese por vía intramuscular lentamente (1-2 minutos / inyección) en la nalga. Para comodidad del usuario, la posición de biselado de la aguja está orientada al brazo de palanca.



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.-

NOVARTIS SANDOZ A Novartis Division

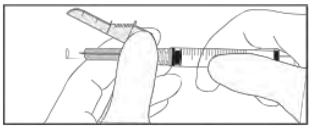
- Después de la inyección, aplique inmediatamente una pasada con un solo dedo al brazo de palanca asistido por activación para activar el mecanismo de protección

NOTA: Actívese lejos de sí mismo y de los demás. Escuche el clic y confirme visualmente que la punta de la aguja está completamente cubierta.

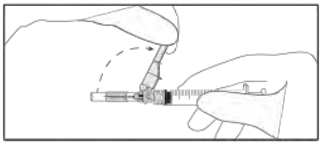
Instrucciones para la aguja de seguridad Terumo SurGuard®

Para cada una de las dos jeringas:

- Retire con cuidado la aguja y la jeringa del embalaje.
- Retire la tapa protectora de la punta del cilindro de la jeringa
- Apriete la jeringa a la aguja usando una técnica aséptica. Sujete la base de la aguja, no la funda, y gire la jeringa en el sentido de las agujas del reloj.



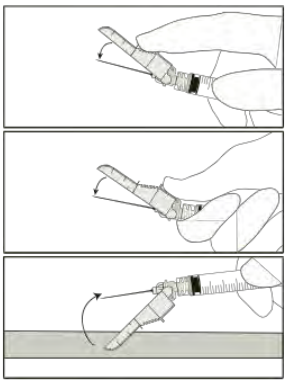
- Aleje el protector de seguridad de la aguja y hacia el cilindro de la jeringa hasta el ángulo que se muestra. Luego quite la tapa de la aguja.



- Mientras sostiene la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba, presione suavemente el émbolo hasta que el medicamento llegue a la parte superior de la jeringa. No debería haber aire dentro del barril.
- Adminístrese por vía intramuscular lentamente (1-2 minutos / inyección) en la nalga.
- Después de completar la inyección, retire la aguja de la piel y use una técnica de una sola mano para activar el mecanismo de seguridad utilizando cualquiera de los tres métodos:

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.-

- Activación con el dedo
- Activación con el pulgar
- Activación con la superficie



La activación se verifica mediante un "clic" audible y / o táctil, y se puede confirmar visualmente. Si no está seguro de que la protección de seguridad esté completamente activada, repita este paso.

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
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-45739254-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 17 de Julio de 2020

Referencia: EX-2020-37831368 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.17 09:45:11 -03:00

Soledad Uran
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.17 09:45:14 -03:00