



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

DISPOSICIÓN N° **7274**

BUENOS AIRES, **12 DIC 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018622-12-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FASLODEX / FULVESTRANT, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 250 mg/5ml, aprobada por Certificado N° 50.438.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

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.

(Handwritten mark)
MCA



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

DISPOSICIÓN N°

7274

Que a fojas 104 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada FASLODEX / FULVESTRANT, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 250 mg/5ml, aprobada por Certificado N° 50.438 y Disposición N° 4031/02, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 23 a 52.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4031/02 los prospectos autorizados por las fojas 23 a 32, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



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

DISPOSICIÓN Nº **7274**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.438 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 prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-018622-12-8

DISPOSICIÓN Nº

7274

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

HSA



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**7274**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.438 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: FASLODEX / FULVESTRANT, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 250 mg/5ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4031/02.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004968-02-4.-

5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5134/10.-	Prospectos de fs. 23 a 52, corresponde desglosar de fs. 23 a 32.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°

MAA



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

12 DIC 2012

50.438 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes
de.....

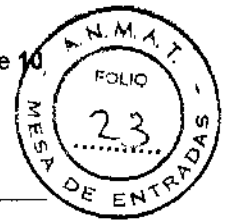
Expediente N° 1-0047-0000-018622-12-8

DISPOSICIÓN N°

7274

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE PROSPECTO****7274****FASLODEX®**
FULVESTRANT 250 mg / 5 ml
Solución Inyectable IM

Industria Alemana

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Cada jeringa prellenada contiene: Fulvestrant 250 mg. Excipientes: Etanol 96%; Alcohol bencílico; Benzoato de bencilo; Aceite de ricino.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: L02BA03 - Antiestrogénico

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

INDICACIONES


FASLODEX® (Fulvestrant) está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor estrogénico positivo, cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos o bien cuya enfermedad ha progresado a un tratamiento antiestrogénico.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades farmacodinámicas**

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

Efectos sobre el cáncer de mama avanzado

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


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APÓDERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

MSA

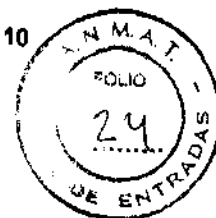


Tabla 1 Resumen de los resultados de la variable principal de eficacia (PFS) y variables secundarias claves de eficacia en el estudio CONFIRM.

Variable	Tipo de estimativo; comparación del tratamiento.	FASLODEX® 500 mg (N=362)	FASLODEX® 250 mg (N=374)	Comparación entre grupos (FASLODEX® 500 mg/ FASLODEX® 250 mg)		
				Relación de riesgo/ relación de probabilidades	IC al 95%	Valor de P
PFS	Mediana de K-M en meses; relación de riesgos					
Todas las pacientes		6,5	5,5	0,80	0,68, 0,94	0,006
-Subgrupo AE (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62 0,94	0,013
-Subgrupo IA (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67 1,08	0,195
OS	Mediana de K-M en meses relación de riesgos					
Todas las pacientes		25,1	22,8	0,84	0,69, 1,03	0,091
-Subgrupo AE (n=423)		27,9	25,9	0,85	0,65 1,13	0,264
-Subgrupo IA (n=313) ^a		24,1	20,8	0,83	0,62 1,12	0,216
Variable	Tipo de cálculo ; comparación del tratamiento.	FASLODEX® 500 mg (N=362)	FASLODEX® 250 mg (N=374)	Comparación entre grupos (FASLODEX® 500 mg/ FASLODEX® 250 mg)		
				Diferencia absoluta en %	IC al 95%	
ORR ^b	% de pacientes con OR; diferencia absoluta en %					
Todas las pacientes		13,8	14,6	-0,8	-5,8, 6,3	
-Subgrupo AE (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2, 9,3	
-Subgrupo IA (n=205) ^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5, 9,8	
CB ^c	% de pacientes con CB; diferencia absoluta en %					
Todas las pacientes		45,6	39,6	6,0	-1,1, 13,3	
-Subgrupo AE (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2, 16,6	
-Subgrupo IA (n=313) ^a		36,2	32,3	3,9	-6,1, 15,2	

^a Faslodex está indicado en pacientes cuya enfermedad había recurrido o progresado durante una terapia antiestrogénica. Los resultados en el subgrupo IA no son concluyentes.

^b La ORR se calculó en pacientes que fueron evaluables en su respuesta al inicio (o sea, aquellos con enfermedad mensurable en la evaluación basal: 240 pacientes en el grupo de FASLODEX® 500 mg y 261 pacientes en el grupo FASLODEX® 250 mg.)

^c Pacientes con una mejor respuesta objetiva de respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable ≥ 24 semanas.

PFS: Sobrevida libre de progresión; ORR: Tasa de Respuesta Objetiva; OR: Respuesta Objetiva; CBR: Tasa de Beneficio Clínico; CB: Beneficio Clínico, OS: Sobrevida Global ; K-M: Kaplan- Meier; IC: Intervalo de Confianza; IA inhibidor de la aromatasa; AE: Antiestrogénico

MOA


 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.

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

Efecto sobre el endometrio después de la menopausia

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

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

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

Efectos sobre el hueso

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

Población pediátrica

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

Un estudio abierto fase II investigó la seguridad, eficacia y farmacocinética de Fulvestrant en 30 niñas de 1 a 8 años con Pubertad Precoz Progresiva asociada con

7272

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Luego de la administración de la inyección intramuscular de liberación prolongada de **FASLODEX**[®], el Fulvestrant es lentamente absorbido y se alcanzan concentraciones máximas en plasma (C_{max}) luego de alrededor de 5 días. La administración del régimen de **FASLODEX**[®] 500 mg logra niveles de exposición en, o cercanas al, estado de equilibrio durante el primer mes de tratamiento (media [CV]: AUC 475 [33,4%] ng. días/ml, C_{max} 25,1 [35,1%] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9%] ng/ml, respectivamente). En el estado de equilibrio, las concentraciones plasmáticas de Fulvestrant se mantienen dentro de un rango relativamente estrecho con una diferencia de hasta aproximadamente tres veces entre las concentraciones máximas y mínimas. Luego de la administración intramuscular, la exposición es aproximadamente proporcional a la dosis en el rango de dosis de 50 a 500 mg.

Distribución

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

Metabolismo

El metabolismo de Fulvestrant no se ha evaluado completamente, pero implica un número de combinaciones de posibles vías de biotransformación análogas a las de los esteroides endógenos (incluye los metabolitos 17-cetona, sulfona, 3-sulfato y 17-glucurónido). Los metabolitos identificados 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 CYP 3A4 es la única isoenzima del P450 involucrada en la oxidación de Fulvestrant; sin embargo, las vías que no son P450 parecen predominar in vivo. Los datos in vitro sugieren que Fulvestrant no inhibe las isoenzimas CYP450.

Eliminación

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

Poblaciones especiales

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 alteración de la función renal leve a moderada no influyó en la farmacocinética de Fulvestrant de ninguna forma clínicamente importante.



Insuficiencia hepática

La farmacocinética de Fulvestrant ha sido evaluada en un ensayo clínico de dosis única llevado a cabo en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada (grado A y B de Child Pugh). Se utilizó una dosis elevada de una formulación para inyección intramuscular de más corta duración. Hubo un incremento de hasta 2,5 veces en el AUC en sujetos con daño hepático comparado con sujetos sanos. En pacientes tratadas con FASLODEX[®], se espera que un incremento en la exposición de esta magnitud sea bien tolerado. Los sujetos con insuficiencia hepática severa no fueron evaluados (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 ($C_{min,ss}$) y AUC_{ss} en el estado estacionario fue 4,2 (0,9) ng/ml y 3.680 (1.020) ng*h/ml, respectivamente. Aunque los datos recogidos fueron limitados, las concentraciones mínimas de Fulvestrant en el estado estacionario en niñas parecieron ser coherentes con las de los adultos.

Datos de seguridad pre-clínica

La toxicidad aguda de Fulvestrant es baja.

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

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

Fulvestrant no mostró potencial genotóxico.

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

Un estudio de oncogenicidad de 2 años en ratas (administración intramuscular de FASLODEX[®]) demostró un incremento en la incidencia de tumores benignos de células granulosas ováricas en ratas hembras en la dosis alta, 10 mg/rata/15 días y un incremento en la incidencia de los tumores en células de Leydig testiculares en machos. En un estudio de oncogenicidad a dos años en ratones (administración oral diaria) existió un aumento de la incidencia de tumores ováricos-estromales de los cordones sexuales (tanto benignos como malignos) a dosis de 150 y 500 mg/kg/día.



En el nivel de no efecto para estos hallazgos, los niveles de exposición sistémica (AUC) fueron, en ratas, aproximadamente 1,5 veces los niveles de exposición humana esperados en hembras y 0,8 veces en machos, y en ratones, aproximadamente 0,8 veces los niveles de exposición humana esperados tanto en machos como en hembras. La inducción de tales tumores es consistente con las alteraciones en la retroalimentación endocrina relacionadas con la farmacología en niveles de gonadotropina causados por antiestrógenos en animales en ciclo estrogénico. Por lo tanto, no se considera que estos resultados sean relevantes para el uso de Fulvestrant en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Población especial

Insuficiencia renal: no se recomiendan ajustes de la dosis para las pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (clearance de creatinina \geq 30 ml/min). No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina $<$ 30 ml/min), por lo que se recomienda precaución en estas pacientes (ver Advertencias).

Insuficiencia hepática: no se recomiendan ajustes de la dosis para las pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. **FASLODEX[®]** debe utilizarse con precaución al tratar estas pacientes ya que puede aumentar la exposición a fulvestrant. No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática severa. (ver Contraindicaciones, Advertencias y Propiedades farmacocinéticas)

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles se incluyen en Propiedades Farmacológicas, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Instrucciones para la administración.

Advertencia: No esterilizar en autoclave la aguja de seguridad (Aguja Hipodérmica de Seguridad BD SafetyGlide) antes de su uso. Las manos deben permanecer detrás de la aguja durante el uso y el descarte.

Para cada una de las dos jeringas:

- Extraer el cilindro de vidrio de la jeringa de la bandeja y verificar que no esté roto.
- Romper el sello de la cubierta de plástico blanco del conector Luer ("Luer-Lok") de la jeringa para remover la cubierta con la tapa de punta de goma adjunta (Ver Figura 1).

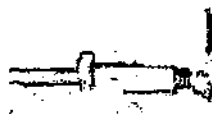


Figura 1

- Abrir el envase exterior de la aguja de seguridad (BD SafetyGlider). Ajustar la aguja de seguridad al Luer-Lok (ver Figura 2).

MOA

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.



Figura 2

- Girar hasta que este firmemente colocada.
- Girar para ajustar la aguja al conector Luer.
- Remover el capuchón protector de la aguja en línea recta evitando dañar la punta de la misma.
- Transportar la jeringa llena al punto de administración.
- Remover el capuchón de la aguja.
- Las soluciones parenterales deben ser inspeccionadas visualmente para verificar la existencia de material particulado y decoloración antes de la administración.
- Retirar el exceso de gas de la jeringa.
- Administrar por vía intramuscular lentamente (1-2 minutos/inyección) en el glúteo. Para conveniencia del usuario, la posición del bisel de la aguja se encuentra orientada hacia el brazo de palanca (ver Figura 3).



- Luego de la inyección, inmediatamente aplique un golpe con un solo dedo al brazo de palanca asistido para la activación para activar el mecanismo de seguridad (ver Figura 4).

NOTA: Activar lejos de uno mismo y de otras personas. Espere hasta escuchar un click y visualmente confirme que la punta de la aguja esté completamente cubierta. (ver Figura 4).



Eliminación

Las jeringas pre-llenadas son solamente para un único uso.

El producto sin utilizar o el material de desecho debe ser descartado en cumplimiento con las regulaciones locales.

CONTRAINDICACIONES

FASLODEX® está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.
- El embarazo y la lactancia (ver Embarazo y lactancia)
- Insuficiencia hepática severa (ver Advertencias y Propiedades Farmacocinéticas)

ADVERTENCIAS

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

1027

Usar **FASLODEX**[®] con precaución en pacientes con Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver Propiedades farmacocinéticas). Dada la vía de administración intramuscular, utilizar **FASLODEX**[®] con precaución cuando se trate a pacientes con diátesis hemorrágica, trombocitopenia, o en tratamientos con anticoagulantes.

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

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

Población pediátrica

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Un estudio clínico de interacción con midazolam (sustrato de CYP3A4) demostró que Fulvestrant no inhibe el CYP 3A4. Estudios clínicos de interacción con rifampicina (inductor del CYP3A4) y ketoconazol (inhibidor del CYP3A4) no han mostrado un cambio clínicamente importante en la eliminación de Fulvestrant. Por consiguiente, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes a las que se les ha prescrito de forma concomitante Fulvestrant e inhibidores o inductores del CYP3A4).

Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe indicar a las pacientes en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de **FASLODEX**[®] sobre la fertilidad en humanos.

Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de **FASLODEX**[®] sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, se ha comunicado astenia durante el tratamiento con **FASLODEX**[®], por consiguiente, las pacientes que experimenten este síntoma cuando conduzcan o utilicen maquinaria deberán proceder con precaución.

M.92

REACCIONES ADVERSAS

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

Las siguientes categorías de frecuencia para reacciones adversas del fármaco (RADs) fueron calculadas basándose en el grupo de tratamiento de **FASLODEX®** 500 mg en análisis de seguridad conjuntos de los estudios CONFIRM (Estudio D6997C00002), FINDER 1 (Estudio D6997C00004), FINDER 2 (Estudio D6997C00006), y NEWEST (Estudio D6997C00003) que comparan **FASLODEX®** 500 mg con **FASLODEX®** 250 mg. Las frecuencias en la siguiente tabla se basan en todas las reacciones adversas a los fármacos, cualquiera sea la evaluación de causalidad por parte del investigador.

Las reacciones adversas que figuran a continuación se clasifican de acuerdo a la frecuencia y a la Clase de Sistema Orgánico (COS). Los agrupamientos por frecuencia se definen de acuerdo a la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencia, se reportan reacciones adversas en orden de seriedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones Adversas a Fármacos.

Reacciones adversas por órgano y sistema, y frecuencia		
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones del tracto urinario
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia ^a
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Tromboembolismo venoso ^a , sofocos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Frecuentes	Vómitos, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Elevación de enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP) ^a
	Frecuentes	Bilirrubina elevada ^a
	Poco frecuentes	Fallo hepático ^c , hepatitis ^c , gamma-GT elevada
Trastornos de la piel y de tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor de espalda ^a
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Moniliasis vaginal, leucorrea, hemorragia vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia ^a , reacciones en el lugar de la inyección ^b
	Poco frecuentes	Hemorragia en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección

^a Incluye reacciones adversas a los fármacos para las cuales la contribución exacta de **FASLODEX®** no puede ser evaluada, debido a enfermedad subyacente.

MGA



^b El término "reacciones en el lugar de inyección" no incluye los términos "hemorragia en el lugar de la inyección" y "hematoma en el lugar de la inyección".

^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 3/563 (donde 563 es el número de pacientes en los estudios clínicos principales), lo que se equipara a una categoría de frecuencia de "poco frecuente".

SOBREDOSIS

No existe experiencia de sobredosis en humanos. Los estudios en animales sugieren que no se pusieron de manifiesto, con las dosis más altas de Fulvestrant, efectos distintos de los relacionados directos o indirectamente con la actividad antiestrogénica. (ver Datos de seguridad preclínica). En caso de sobredosis, tratar sintomáticamente.

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

En Uruguay: Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse de inmediato con el CIAT.

Hospital de Clínicas - Av. Italia s/n Tel: 4874000. Emergencia: 1722

INCOMPATIBILIDADES

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

PRESENTACIÓN

Dos jeringas prellenadas de vidrio neutro transparente (Tipo 1) de 5 ml con émbolo de poliestireno que contienen 250 mg de Fulvestrant para inyección intramuscular. La jeringa está equipada con un cierre a prueba de manipulación. Se proporciona además una aguja con sistema de seguridad (SafetyGlide) para su conexión al cuerpo de la jeringa.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

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

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 50.438

Elaborado en Vetter Pharma-Fertigung GMBH & Co. KG, Ravensburg, Alemania.

AstraZeneca S.A.

Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires.

Tel.: 0800-333-1247

Directora Técnica: Nélide De Benedetti – Farmacéutica.

Importado y distribuido en Uruguay por AstraZeneca S.A., Yaguarón 1407, Of. 1205, Montevideo, Uruguay.

Tel.: +598 2 901 8900. Fax: +598 2 902 3689


N° de Registro: 40.741

Dirección Técnica: Q.F. Diana Tugentman

B.R.P.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT Nro.


CLAUDIA BRUNO MARINASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.