



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-86170236-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-86170236-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRIMICRO / FULVESTRANT, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE / FULVESTRANT 250 mg / 5 ml; aprobada por Certificado N° 57.818.

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 N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRIMICRO / FULVESTRANT, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE / FULVESTRANT 250mg / 5 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-02116049-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-02116117-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.818, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2022-86170236-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.01.30 17:45:24 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.30 17:45:29 -03:00



Proyecto de Prospecto Interno
Industria Argentina

TRIMICRO
FULVESTRANT 250 mg/5 ml
Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: Inyectable intramuscular IM

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Fulvestrant 250 mg

Excipientes: Etanol 96° 500 mg, Alcohol bencílico 500 mg, Benzoato de bencilo 750 mg, Aceite de ricino c.s.p. 5 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Terapia endocrina, Antiestrógenos,

Código ATC: L02BA03

INDICACIONES

Trimicro está indicado:

- en monoterapia para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas 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.

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).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Luego de la administración de la inyección intramuscular de liberación prolongada, fulvestrant es lentamente absorbido y se alcanzan concentraciones en plasma máximas (C_{max}) luego de alrededor de 5 días.

La administración del régimen de fulvestrant 500 mg logra niveles de exposición a, o cercanas al estado de equilibrio durante el primer mes de dosificación (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

Fulvestrant está sometido a una distribución rápida y extensa. El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio 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.

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 de 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

Fulvestrant se elimina principalmente por metabolismo. La vía de excreción principal es la fecal, con menos del 1% excretado en la orina. Fulvestrant presenta una eliminación elevada, $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, sugiriendo un cociente de extracción hepática elevado. La vida media terminal ($t_{1/2}$) luego de la administración intramuscular es determinada por la tasa 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 (Child Pugh clase A y B). Se utilizó una alta dosis 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 tratados con fulvestrant, se espera que un incremento en la exposición de esta magnitud sea bien tolerado. Los sujetos con insuficiencia hepática severa no fueron evaluados (Child-Pugh clase C).

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. 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 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 de seguridad pre-clínica

La toxicidad aguda de fulvestrant es baja.

Varias formulaciones de fulvestrant fueron bien toleradas en especies animales utilizadas en estudios de dosis múltiples. Las reacciones locales, incluyendo

miositis y granulomatoma 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 anti-estrogénica de fulvestrant fue responsable por la mayoría de los efectos observados, particularmente en el sistema reproductivo femenino, pero también en otros órganos sensibles a las hormonas en ambos sexos.

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 ($C_{max} > 40$ veces) y es probable que sean de significado limitado para la seguridad humana en la dosis clínica.

Fulvestrant no mostró potencial genotóxico.

Fulvestrant no 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 femenina 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 (desplazo trasero de la faja pélvica y de la vértebra 27 pre-sacra).

Un estudio de oncogenicidad de 2 años en ratas (administración intramuscular de fulvestrant) 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. La inducción de tales tumores es consistente con las alteraciones en la retroalimentación endocrina relacionada con fármacos. Estos descubrimientos no son de relevancia clínica para el uso de fulvestrant en mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama avanzado.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Mujeres adultas (incluyendo mujeres de edad avanzada)

La dosis recomendada es 500 mg de **TRIMICRO** administrada una vez por mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada 2 semanas después de la dosis inicial.

Si utiliza fulvestrant en combinación con palbociclib, se debe consultar 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

Pacientes con alteración de la función renal

No se recomiendan ajustes de la dosis para las pacientes con insuficiencia renal leve y 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 estos pacientes.

Pacientes con Insuficiencia hepática

Utilizar **TRIMICRO** con precaución al tratar pacientes con alteración de la función hepática leve y moderada. No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Niñas y adolescentes

TRIMICRO no está recomendado para uso en niñas ni adolescentes, dado que no se ha establecido la seguridad ni la eficacia para este grupo de edad.

Forma de Administración

TRIMICRO se debe administrar mediante dos inyecciones consecutivas intramusculares lentas de 250 mg/5 ml (1-2 minutos/inyección), una en cada glúteo. Se debe tener precaución si se inyecta Fulvestrant en la zona dorsoglútea debido a la proximidad del nervio ciático.

Instrucciones de Administración

Las manos deben permanecer por detrás de la aguja en todo momento durante su uso y eliminación.

Para cada uno de los viales:

Retire el precinto y compruebe que no está dañado.

Utilice una jeringa con su respectiva aguja para retirar el contenido de un vial.

Remueva la aguja que fue utilizada y coloque una nueva.

Antes de su administración, se deben inspeccionar visualmente las soluciones parenterales en cuanto al contenido en partículas y a la decoloración.

Lleve la jeringa cargada al punto de administración.

Retire el capuchón de la aguja.

Retire el exceso de aire de la jeringa.

Inserte la aguja intramuscular en la zona del glúteo adecuada.

Administre lentamente por esta vía (1-2 minutos/inyección). Para una mayor comodidad, la posición de la aguja con el bisel hacia arriba.

Eliminación

El frasco ampolla, las agujas y las jeringas son sólo para un único uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

CONTRAINDICACIONES

TRIMICRO 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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Fulvestrant se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Fulvestrant 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 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 estudios clínicos con fulvestrant. Se debe considerar este hecho cuando se prescriba fulvestrant 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 en el lugar de inyección en la zona dorsoglútea debido a la proximidad del nervio ciático.

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.

No se ha estudiado la eficacia y seguridad de fulvestrant (tanto en monoterapia como en combinación con palbociclib) en pacientes con enfermedad visceral grave.

Cuando Fulvestrant se utiliza en combinación con palbociclib, debe consultarse la ficha técnica de palbociclib.

Interferencia con ensayos de anticuerpos anti-estradiol

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

La importancia de esta advertencia son las implicaciones del cambio de terapéutica que pueda darse al encontrar incremento de estradiol, pues podría interpretarse como ineffectividad terapéutica. Además, podría suscitarse el caso de que se haga una intervención innecesaria como tratamiento quirúrgico o terapia de modificación hormonal cuando en realidad los niveles de estradiol no han tenido el incremento suficiente.

Población pediátrica

Fulvestrant no está recomendado para uso en niños y adolescentes puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de pacientes.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene de etanol (alcohol).

Perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

Se debe tener en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o renales, o epilepsia.

Este medicamento contiene alcohol bencílico que puede provocar reacciones alérgicas.

El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves que incluyen problemas respiratorios ("síndrome de jadeo") en niños.

Consulte a su médico si tiene enfermedades de hígado o riñón. Esto es debido a que se pueden acumular en el organismo grandes cantidades de alcohol bencílico y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Un estudio clínico de interacción con midazolam demostró que fulvestrant no inhibe el CYP 3A4.

Estudios clínicos de interacción con rifampicina (inductor del CYP 3A4) y ketoconazol (inhibidor del CYP 3A4) 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 CYP 3A4).

Fertilidad, Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe indicar a las pacientes en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Trimicro y durante 2 años después de la última dosis.

Embarazo

TRIMICRO 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, incluyen además mayor incidencia de anomalías y muertes fetales. Se les debe aconsejar a las pacientes con potencial de embarazo que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. Si se presenta un embarazo mientras se utiliza TRIMICRO 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 TRIMICRO. 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.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de fulvestrant sobre la fertilidad en humanos.

Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Monoterapia

Esta sección proporciona información basada en todas las reacciones adversas de los ensayos clínicos, estudios post-comercialización o notificaciones espontáneas. En el conjunto de datos agrupados de fulvestrant en monoterapia, las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron 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 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.

Lista tabulada de reacciones adversas

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 ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ 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 notificadas en pacientes tratados con fulvestrant en monoterapia

Reacciones adversas por órgano y sistema, y frecuencia		
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Reducción del recuento de plaquetas ^e
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad ^e
	Poco frecuentes	Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia ^a
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Sofocos ^e
	Frecuentes	Tromboembolismo venoso ^a
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Frecuentes	Vómitos, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Enzimas hepáticas elevados (ALT, AST, ALP) ^a
	Frecuentes	Bilirrubina elevada ^a
	Poco frecuentes	Fallo hepático ^{c, f} , hepatitis ^f , gamma-GT elevada ^f
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción ^e
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor articular y musculoesquelético ^d
	Frecuentes	Dolor de espalda ^a
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Hemorragia vaginal ^e
	Poco frecuentes	Moniliasis vaginal ^f , leucorrea ^f
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia ^a , reacciones en el lugar de la inyección ^b
	Frecuentes	Neuropatía periférica ^e , ciática ^e
	Poco frecuentes	Hemorragia en el lugar de la inyección ^f , hematoma en el lugar de la inyección ^f , neuralgia ^{c, f}

^a Incluye reacciones adversas al medicamento para las cuales no se puede evaluar la contribución exacta de fulvestrant, debido a la enfermedad subyacente.

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

^c El acontecimiento no se observó en los 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 \geq 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 sección 5.1). Las reacciones adversas, de cualquier grado, más frecuentes (\geq 20%) notificadas en pacientes que recibieron fulvestrant en combinación con palbociclib fueron neutropenia, leucopenia, infecciones, fatiga, náuseas, anemia, estomatitis, diarrea, trombocitopenia y vómitos. Las reacciones adversas de Grado \geq 3 más frecuentes (\geq 2%) fueron neutropenia, leucopenia, infecciones, anemia, 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 4,8 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	Fulvestrant + palbociclib (N=345)		Fulvestrant + placebo (N=172)	
	Todos los grados n (%)	Grados ≥3 n (%)	Todos los grados n (%)	Grados ≥3 n (%)
Frecuencia				
Término preferido^a				
Infecciones e infestaciones				
<i>Muy frecuentes</i>				
Infecciones ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
<i>Muy frecuentes</i>				
Neutropenia ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leucopenia ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anemia ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombocitopenia ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Poco frecuentes</i>				
Neutropenia febril	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
<i>Muy frecuentes</i>				
Disminución del apetito	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Trastornos del sistema nervioso				
<i>Frecuentes</i>				
Disgeusia	27 (7,8)	0	6(3,5)	0
Trastornos oculares				
<i>Frecuentes</i>				
Lagrimeo aumentado	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Visión borrosa	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Sequedad ocular	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
<i>Frecuentes</i>				
Epistaxis	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Trastornos gastrointestinales				
<i>Muy frecuentes</i>				
Náuseas	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Estomatitis ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Diarrea	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Vómitos	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
<i>Muy frecuentes</i>				
Alopecia	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
Erupción ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Frecuentes</i>				
Sequedad de la piel	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
<i>Muy frecuentes</i>				
Cansancio	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Pirexia	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Frecuentes</i>				
Astenia	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Exploraciones complementarias				
<i>Muy Frecuentes</i>				

AST incrementada	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Frecuentes</i>				
ALT incrementada	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; N/n = número de pacientes; NA = No aplica

^a Los Términos Preferidos (TPs) se enumeran de acuerdo con MedDRA 17.1.

^b Infecciones incluye todos los TPs que forman parte de las Infecciones e infestaciones del Sistema de Clasificación de Órganos.

^c Neutropenia incluye los siguientes TPs: Neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos.

^d Leucopenia incluye los siguientes TPs: Leucopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos.

^e Anemia incluye los siguientes TPs: Anemia, disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito.

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

^g Estomatitis incluye los siguientes TPs: Estomatitis aftosa, Queilitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración bucal, Inflamación de la mucosa, Dolor oral, Malestar orofaríngeo, Dolor 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 290 pacientes (84,1%), siendo notificada neutropenia de Grado 3 en 200 (58,0%) pacientes y neutropenia de Grado 4 en 40 (11,6%) pacientes. En el brazo fulvestrant + placebo (n= 172), se notificó neutropenia de cualquier grado en 6 (3,5%) pacientes. No hubo notificaciones de neutropenia de Grado 3 y 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: 13-512) y la mediana de la duración de la neutropenia de Grado \geq 3 fue de 16 días. Se ha notificado neutropenia febril en 3 (0,9%)

pacientes que recibieron fulvestrant en combinación con palbociclib.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de TRIMICRO a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA, TE 03327 452629-Internos 104-109.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. 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 al 0800-333-1234.

SOBREDOSIS

No existe experiencia de sobredosis en humanos. Los estudios en animales sugieren que no se pusieron de manifiesto, con la dosis más altas de fulvestrant, efectos distintos de los relacionados directa o indirectamente con la actividad antiestrogénica.

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

Optativamente otros centros toxicológicos”

INCOMPATIBILIDADES

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

PRESENTACIÓN

TRIMICRO 250 mg/5 ml. Solución Inyectable IM:

Envase con 2 frascos ampollas de vidrio de 5 ml cada uno acompañado de Kit de administración: 2 jeringas y 4 agujas.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar entre 2°C - 8°C y en el envase original para preservarlo de la luz.

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.818

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5

B1619IEA – Garín (Pdo. de Escobar) Pcia. de Buenos Aires

TE (+54) 03327 452629

www.microsules.com.ar

Fecha de última revisión:



"Este Medicamento es Libre de Gluten"



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-86170236 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.05 18:57:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.05 18:57:49 -03:00



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TRIMICRO

FULVESTRANT 250 mg/5 ml

Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Vía de administración: Inyectable intramuscular IM

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
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- 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.

Contenido del prospecto:

1. Qué es TRIMICRO y para qué se utiliza
2. Antes de usar TRIMICRO
3. Cómo usar TRIMICRO
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TRIMICRO
6. Información adicional

1. QUÉ ES TRIMICRO Y PARA QUÉ SE UTILIZA

TRIMICRO 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.

Trimicro se utiliza:

- solo para tratar el cáncer de mama avanzado o metastático en mujeres postmenopáusicas 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 (metastático). 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).

2. ANTES DE USAR TRIMICRO

No use TRIMICRO

- si es alérgica (hipersensible) a fulvestrant o a cualquiera de los componentes de TRIMICRO (enumerados en el punto 6. INFORMACION ADICIONAL)
- si está embarazada o en periodo de lactancia
- si presenta problemas hepáticos graves

Advertencias y precauciones

Informe a su médico si algo de esto le aplica:

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

No se ha estudiado la eficacia y seguridad de fulvestrant (como monoterapia o en combinación con palbociclib) en pacientes con enfermedad visceral crítica.

Niños y adolescentes

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

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

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

Embarazo y lactancia

No debe utilizar TRIMICRO si está usted embarazada. Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras esté en tratamiento con TRIMICRO y durante 2 años después de su última dosis.

No debe dar el pecho mientras esté en tratamiento con TRIMICRO.

Conducción y uso de máquinas

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

Información importante sobre algunos componentes de TRIMICRO

Este medicamento contiene 10% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de hasta 500 mg por dosis, lo que equivale a 10 ml de cerveza o 4 ml de vino.

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, niñas si bien está contraindicado el uso y en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades del hígado, o epilepsia.

Este medicamento contiene alcohol bencílico

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

Consulte a su médico si tiene enfermedades de hígado o riñón. Esto es debido a que se pueden acumular en el organismo grandes cantidades de alcohol bencílico y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).

3. CÓMO USAR TRIMICRO

La dosis usual es 500 mg de fulvestrant (dos inyecciones de 5 ml cada una) administrada una vez al mes.

Su médico o enfermera le administrará TRIMICRO mediante una inyección lenta en el glúteo.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Fulvestrant 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:
Efectos adversos notificados en pacientes tratados con fulvestrant en monoterapia:

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

Todos los efectos adversos restantes:

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

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

Efectos adversos notificados en pacientes tratados con fulvestrant en combinación con palbociclib:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- disminución del recuento de neutrófilos (neutropenia)
- disminución del recuento de glóbulos blancos (leucopenia)
- infecciones
- cansancio
- náuseas

- reducción de glóbulos rojos (anemia)
- inflamación o ulceración de la boca
- diarrea
- disminución de los niveles de plaquetas (trombocitopenia)
- vómitos
- pérdida de pelo
- erupción
- pérdida de apetito
- fiebre

Frecuentes: pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas

- sensación de debilidad
- aumento de los niveles de enzimas hepáticas
- pérdida de gusto
- hemorragia nasal
- ojo excesivamente húmedo
- piel seca
- visión borrosa
- ojo seco

Poco frecuentes: pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas

- fiebre con otros signos de infección (neutropenia febril).

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de TRIMICRO a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA, TE 03327 452629-Intenos: 104 - 109

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. 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 al 0800-333-1234.

5. CONSERVACIÓN DE TRIMICRO

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C).

Conservar los frascos ampolla en el embalaje original, para protegerlo de la luz.

No utilice TRIMICRO después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la etiqueta del frasco ampolla. La fecha de vencimiento es el último día del mes del año que se indica.

Su profesional sanitario será el responsable de la conservación, uso y eliminación correctos de TRIMICRO.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Fulvestrant

- El principio activo es fulvestrant. Cada frasco ampolla (5 ml) contiene 250 mg de fulvestrant.

- Los demás componentes son: etanol (96 por ciento) 500 mg, alcohol bencílico 500 mg, benzoato de bencilo 750 mg y aceite de ricino c.s.p. 5 ml.

Aspecto del producto

TRIMICRO es una solución viscosa, transparente, de incolora a amarilla en un frasco ampolla, que contiene 5 ml de solución inyectable.

Presentación

TRIMICRO 250 mg/5 ml. Solución Inyectable IM:

Envase con 2 frascos ampollas de vidrio de 5 ml cada uno acompañado de Kit de administración: 2 jeringas y 4 agujas.

Sobredosificación:

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

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros centros de toxicología"

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños
"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA"

"Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Microsules Argentina TE: (03327) 452629 Int. 104- 109 o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.818

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5 B1619IEA – Garín (Pdo. de Escobar) Pcia. de Buenos Aires, República Argentina

TE (+54) 03327 452629- Internos 104-109

www.microsules.com.ar

Fecha de última revisión:



Este medicamento es libre de gluten.



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-86170236 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.05 18:58:09 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.05 18:58:10 -03:00