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

DISPOSICIÓN Nº 4479

BUENOS AIRES, 31 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004855-12-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS FERRING S.A., solicita la aprobación de nueva presentación de venta, nuevo envase primario y nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FIRMAGON 80 mg – 120 mg / DEGARELIX, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, DEGARELIX 80 mg – 120 mg, aprobada por Certificado Nº 55.664.

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 lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposiciones Nros.: 853/89 y 855/89, de la Ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática para el nuevo envase primario y la nueva presentación de venta.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 359, 360, 361 y 363 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 rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada FIRMAGON 80 mg – 120 mg / DEGARELIX, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, DEGARELIX 80 mg – 120 mg, aprobada por Certificado Nº 55.664 y Disposición Nº 3469/10, propiedad de la firma LABORATORIOS FERRING S.A., cuyos textos constan de fojas 266 a 284, 286 a 304 y 306 a

324, para los prospectos y de fojas 327 a 328, 330 a 331, 333 a 334, 337, 339, 341, 344 a 345, 347 a 348, 350 a 351, 354, 356, 358, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3469/10 los rótulos autorizados por las fojas 327 a 328, 337, 344 a 345 y 354 y los prospectos autorizados por las fojas 266 a 284, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS FERRING S.A., propietaria de la especialidad medicinal denominada FIRMAGON 80 mg – 120 mg / DEGARELIX, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, DEGARELIX 80 mg – 120 mg, la nueva presentación de venta y el nuevo envase primario según consta en el Anexo de Autorización de Modificaciones.

ARTICULO 4º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.664 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 5º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al Interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento

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

DISPOSICIÓN Nº 4479

de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-004855-12-6

DISPOSICION Nº

js 4479

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

"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 Nº...4..4..7...9.. a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.664 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS FERRING S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: FIRMAGON 80 mg – 120 mg / DEGARELIX,

Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, DEGARELIX 80 mg – 120 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3469/10.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-016928-09-3.-

"DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y Prospectos.-	Anexo de Disposición Nº 3469/10.-	Rótulos de fs. 327 a 328, 330 a 331, 333 a 334, 337, 339, 341, 344 a 345, 347 a 348, 350 a 351, 354, 356, 358, corresponde desglosar de fs. 327 a 328, 337, 344 a 345 y 354.- Prospectos de fs. 266 a 284, 286 a 304 y 306 a 324, corresponde desglosar de fs. 266 a 284.-
Envase Primario.-	Frasco ampolla de	Frasco ampolla de polvo

	polvo liofilizado + Ampolla Disolvente.----------	liofilizado + Frasco ampolla Disolvente (vidrio tipo 1 con tapón de Bromobutilo siliconado).----------
Nueva presentación.-	80 mg de DEGARELIX (COMO ACETATO): Envases conteniendo: 1 frasco ampolla de Degarelix (como acetato) 80 mg, polvo liofilizado para solución inyectable + 1 ampolla de disolvente conteniendo 6 ml + 1 jeringa de 5 ml + 1 aguja para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 1 aguja para inyección (27 G 0,4 x 25 mm).--- 2 frascos ampolla de Degarelix (como acetato) 80 mg, polvo liofilizado para solución inyectable + 2 ampollas de disolvente conteniendo 6 ml + 2 jeringas de 5 ml + 2 agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 2 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm).--- 3 frascos ampolla de Degarelix (como acetato) 80 mg, polvo liofilizado para solución inyectable + 3	80 mg de DEGARELIX (COMO ACETATO): Envases conteniendo: 1 frasco ampolla de Degarelix (como acetato) 80 mg, polvo liofilizado para solución inyectable + 1 frasco ampolla de disolvente conteniendo 6 ml + 1 jeringa de 5 ml + 1 aguja para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 1 aguja para inyección (27 G 0,4 x 25 mm).---------- 2 frascos ampolla de Degarelix (como acetato) 80 mg, polvo liofilizado para solución inyectable + 2 frascos ampolla de disolvente conteniendo 6 ml + 2 jeringas de 5 ml + 2 agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 2 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm).---------- 3 frascos ampolla de Degarelix (como acetato) 80 mg, polvo liofilizado para solución inyectable + 3 frascos ampolla de

	ampollas de disolvente conteniendo 6 ml + 3 jeringas de 5 ml + *3* agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 3 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm).--- 4 frascos ampolla de Degarelix (como acetato) 80 mg, polvo liofilizado para solución inyectable + 4 ampollas de disolvente conteniendo 6 ml + 4 jeringas de 5 ml + *4* agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 4 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm).--- 10 frascos ampolla de Degarelix (como acetato) 80 mg, polvo liofilizado para solución inyectable + 10 ampollas de disolvente conteniendo 6 ml + 10 jeringas de 5 ml + 10 agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 10 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm).--- 50 frascos ampolla de Degarelix (como acetato) 80 mg, polvo liofilizado para solución inyectable + 50	disolvente conteniendo 6 ml + 3 jeringas de 5 ml + *3* agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 3 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm).---------- 4 frascos ampolla de Degarelix (como acetato) 80 mg, polvo liofilizado para solución inyectable + 4 frascos ampolla de disolvente conteniendo 6 ml + 4 jeringas de 5 ml + *4* agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 4 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm).---------- 10 frascos ampolla de Degarelix (como acetato) 80 mg, polvo liofilizado para solución inyectable + 10 frascos ampolla de disolvente conteniendo 6 ml + 10 jeringas de 5 ml + *10* agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 10 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm). mm).---------- Presentación reconstitución Kit: 1 frasco ampolla de Degarelix (como acetato) 80 mg, polvo liofilizado

	ampollas de disolvente conteniendo 6 ml + 50 jeringas de 5 ml + 50 agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 50 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm).--- 120 mg de DEGARELIX (COMO ACETATO): Envases conteniendo: 2 frascos ampolla de Degarelix (como acetato) 120 mg, polvo liofilizado para solución inyectable + 2 ampollas de disolvente conteniendo 6 ml + 2 jeringas de 5 ml + 2 agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 2 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm).--- 10 frascos ampolla de Degarelix (como acetato) 120 mg, polvo liofilizado para solución inyectable + 10 ampollas de disolvente conteniendo 6 ml + 10 jeringas de 5 ml + 10 agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 10 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm).--- 20 frascos ampolla de Degarelix (como	para solución inyectable + 1 frasco ampolla de disolvente conteniendo 6 ml + 1 jeringa + 2 adaptadores para frasco ampolla + 1 aguja para inyección (25 G 0,5 x 25 mm) .---------- 120 mg de DEGARELIX (COMO ACETATO): Envases conteniendo: 2 frascos ampolla de Degarelix (como acetato) 120 mg, polvo liofilizado para solución inyectable + 2 frascos ampolla de disolvente conteniendo 6 ml + 2 jeringas de 5 ml + 2 agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 2 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm).---------- 10 frascos ampolla de Degarelix (como acetato) 120 mg, polvo liofilizado para solución inyectable + 10 frascos ampolla de disolvente conteniendo 6 ml + 10 jeringas de 5 ml + *10* agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 10 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm).---------- 20 frascos ampolla de Degarelix (como acetato)

	acetato) 120 mg, polvo liofilizado para solución inyectable + 20 ampollas de disolvente conteniendo 6 ml + 20 jeringas de 5 ml + 20 agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 20 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm).--- 50 frascos ampolla de Degarelix (como acetato) 120 mg, polvo liofilizado para solución inyectable + 50 ampollas de disolvente conteniendo 6 ml + 50 jeringas de 5 ml + 50 agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 50 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm).--- ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ----------	120 mg, polvo liofilizado para solución inyectable + 20 frascos ampolla de disolvente conteniendo 6 ml + 20 jeringas de 5 ml + *20* agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 20 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm).---------- ---------- 50 frascos ampolla de Degarelix (como acetato) 120 mg, polvo liofilizado para solución inyectable + 50 frascos ampolla de disolvente conteniendo 6 ml + 50 jeringas de 5 ml + *50* agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 50 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm).---------- ---------- Presentación reconstitución Kit: 2 frascos ampolla de Degarelix (como acetato) 120 mg, polvo liofilizado para solución inyectable + 2 frascos ampolla de disolvente conteniendo 6 ml + 2 jeringas + 4 adaptadores para frasco ampolla + 2 agujas para inyección (25 G 0,5 x 25 mm).----------

MGA

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS FERRING S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.664 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 31 JUL 2012,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-004855-12-6

DISPOSICIÓN Nº 4479

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

js

ANMAT FOLIO 266

FERRING
PHARMACEUTICALS

PROYECTO DE PROSPECTO

FIRMAGON® 120 mg FIRMAGON® 80 mg
DEGARELIX 120 mg DEGARELIX 80 mg

Inyectable subcutáneo

Polvo liofilizado y solvente para solución inyectable

Fabricado en Alemania
VENTA BAJO RECETA

Fórmula
Cada frasco ampolla de polvo liofilizado de FIRMAGON®120 mg contiene:
Degarelix acetato 128,0 mg (equivalente a 120 mg de Degarelix)
Excipientes: Manitol 160,0 mg
Cada frasco ampolla de solvente contiene: agua para inyectables 6 ml

Cada frasco ampolla de polvo liofilizado de FIRMAGON® 80 mg contiene:
Degarelix acetato 88,2 mg (equivalente a 80 mg de Degarelix)
Excipientes: Manitol 220,5 mg
Cada frasco ampolla de solvente contiene: agua para inyectables 6 ml

Acción terapéutica
Código ATC: L02BX02. Grupo farmacoterapéutico: otros antagonistas hormonales y agentes relacionados.
Degarelix es un antagonista selectivo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que se une de modo competitivo y reversible a los receptores pituitarios de GnRH produciendo una rápida disminución de la liberación de gonadotropinas, de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículo estimulante (FSH) y, con ello, la reducción de la secreción de la testosterona (T) por los testículos.

Indicaciones
FIRMAGON® es un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) indicado para el tratamiento de pacientes masculinos adultos con cáncer de próstata hormono-dependiente avanzado.

Acción farmacológica
Degarelix es un antagonista selectivo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que se une de modo competitivo y reversible a los receptores pituitarios de GnRH produciendo una rápida disminución de la liberación de gonadotropinas, de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona

DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MERGHINI
M.N. 12450

GISELLE U. PISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

MGA

folículo estimulante (FSH) y, con ello, la reducción de la secreción de la testosterona (T) por los testículos. El carcinoma prostático andrógeno-dependiente responde al tratamiento con deprivación androgénica.
A diferencia de los agonistas de GnRH, los antagonistas GnRH no inducen la aparición de picos de LH que son responsables de la aparición de picos de testosterona que estimulan el crecimiento tumoral y potencian síntomas de inflamación sintomática al inicio del tratamiento.
Una dosis única de 240 mg de degarelix, seguida por una dosis de mantenimiento mensual de 80 mg, produce una rápida disminución en las concentraciones de LH, FSH y, consecuentemente, de la testosterona. La concentración plasmática de dihidrotestosterona (DHT) disminuye de un modo similar a la de la testosterona.
Degarelix produce una supresión contínua de testosterona, claramente por debajo del nivel de castración médica de 0,5 ng/ml. La dosis mensual de mantenimiento de 80 mg provocó en el 97% de los pacientes una supresión contínua de testosterona por el lapso de un año como mínimo. El nivel medio de testosterona al cabo de un año de tratamiento ascendió a 0,087 ng/ml (rango intercuartílico 0,06-0,15) N=167.
Resultados del ensayo confirmatorio de Fase III
Se evaluó la eficacia y la seguridad de degarelix en un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos y controlado con un comparador activo. En este estudio se investigó en pacientes con cáncer de próstata, que requerían deprivación androgénica, la efectividad y seguridad de dos regímenes de tratamiento con diferente dosis mensual de degarelix comparado con la administración intramuscular mensual de 7,5 mg de leuprorelina. La dosis inicial ascendió a 240 mg (40 mg/ml) seguida por una administración subcutánea mensual de 160 mg (40 mg/ml) o bien 80 mg (20 mg/ml). En total fueron aleatorizados 620 pacientes a uno de los tres grupos de tratamiento, 504 pacientes (81%) finalizaron el estudio. En el grupo tratado con 240/80 mg de degarelix, 41 pacientes (20%) se retiraron del estudio, comparado con los 32 pacientes (16%) del grupo de leuprorelina.
De los 610 pacientes tratados:
- El 31% presentaba cáncer de próstata localizado
- Un 29% tenía cáncer de próstata localmente avanzado
- El 20% con cáncer de próstata metastásico
- En un 7% se desconocía el estado de metástasis del cáncer
- El 13% tenía cirugía previa o terapia con rayos con objetivos curativos y presentaban aumento de PSA.

Las características demográficas de inicio fueron similares en ambos grupos. La media de edad fue de 74 años (dentro de un rango de 47 a 98 años). El objetivo principal fue demostrar que degarelix es eficaz en la inducción y el mantenimiento de la supresión de testosterona a valores inferiores a 0,5 ng/ml, durante 12 meses de tratamiento.
La dosis de mantenimiento eficaz más baja elegida fue de 80 mg de degarelix.
Supresión del nivel de la testosterona sérica (T) a ≤ 0,5 ng/ml
FIRMAGON® produce rápidamente una supresión de testosterona, ver cuadro 2.

Cuadro 2: Porcentaje de pacientes con supresión inducida T ≤ 0,5 ng/ml tras el inicio del tratamiento

FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10350

GABRIELA U. NIGETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

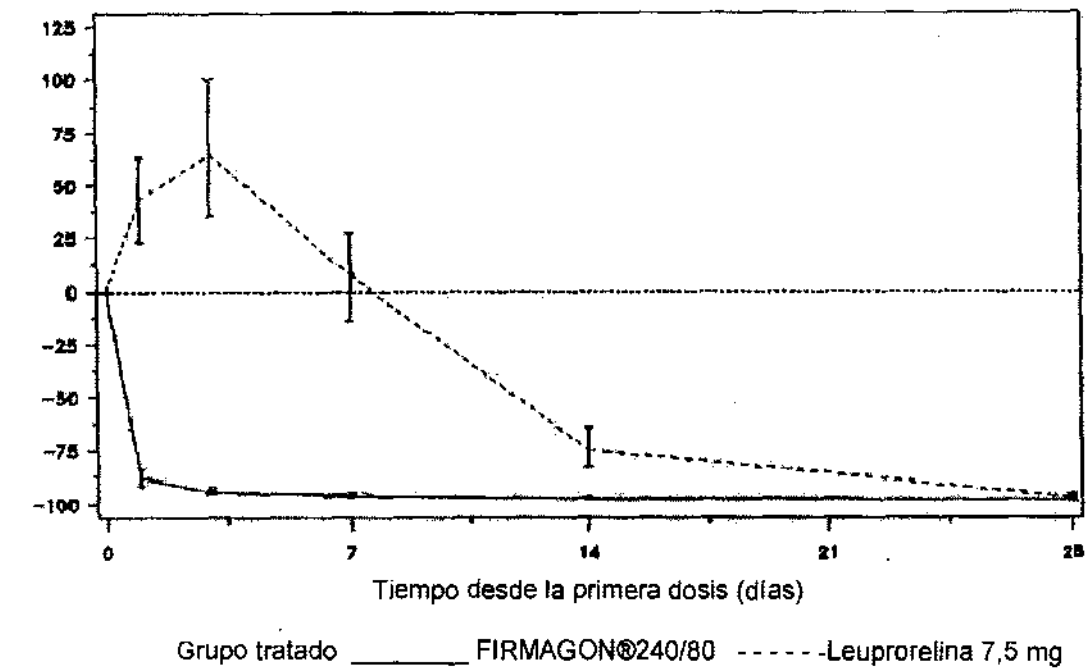
ANMAT 2010 268

Tiempo	FIRMAGON® 240/80 mg	Leuprorelina 7,5 mg
Día 1	52%	0%
Día 3	96%	0%
Día 7	99%	1%
Día 14	100%	18%
Día 28	100%	100%

Prevención en la aparición de picos de testosterona

Se considera que hay un pico de testosterona cuando se observa un aumento ≥15% en su valor con respecto al nivel basal dentro de las dos primeras semanas. Ninguno de los pacientes tratados con degarelix experimentó un pico en el nivel de testosterona; existió una disminución promedio del nivel de testosterona del 94% en el día 3. La mayor parte de los pacientes tratados con leuprorelina tuvieron un pico de testosterona; el día 3 el incremento promedio de testosterona era del 65%. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p<0,001$)

Gráfico 1: Modificación porcentual del nivel de testosterona para ambos grupos desde el nivel basal hasta el día 28 (medias expresadas con los rangos intercuartílicos)



La variable principal de eficacia del ensayo fue la tasa de supresión de testosterona tras un año de tratamiento con degarelix o leuprorelina. No se ha mostrado el beneficio clínico de administrar degarelix en comparación con la administración de leuprorelina asociada con un antiandrógeno al comienzo del tratamiento.

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MERLGHINI
M.N. 10850

ANSELMO PISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

Efectos a largo plazo

En el ensayo se definió la respuesta satisfactoria como la inducción de la castración médica obtenida al día 28 y mantenida hasta el día 364 sin que la concentración de testosterona superara los 0,5 ng/ml.

Cuadro 3: Probabilidad acumulada de valores de testosterona ≤0,5 ng/ml entre el día 28 y el 364

	FIRMAGON® 240/80 mg N=207	Leuprorelina 7,5 mg N=201
Nº de pacientes con respuesta	202	194
Tasa de respuesta (intervalos de confianza)*	97,2% (93,5; 98,8%)	96,4% (92,5; 98,2%)

* Estimaciones de Kaplan-Meier en cada grupo

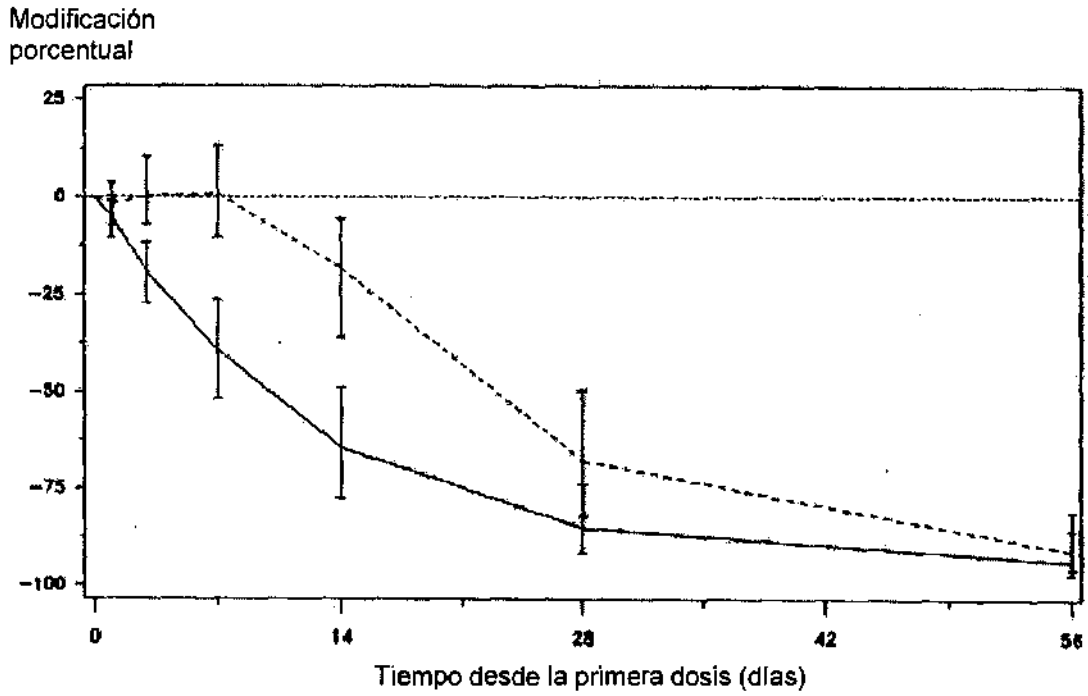
Inducción de la supresión del antígeno prostático específico (PSA)

Durante la realización del ensayo clínico, no se midió directamente la dimensión del tumor. Sin embargo indirectamente se demostró una respuesta favorable al tumor por una reducción del 95% en la media de los valores de PSA tras 12 meses de tratamiento con degarelix.

La media de los valores de PSA en el estudio previo al comienzo del tratamiento fue de:

- En el grupo tratado con 240/80 mg de degarelix: 19,8 ng/ml (rango intercuartílico: P25 9,4 ng/ml, P75 46,4 ng/ml)
- En el grupo tratado con 7,5 mg de leuprorelina: 17,4 ng/ml (rango intercuartílico: P25 8,4 ng/ml, P75 56,5 ng/ml)

Gráfico 2: Modificación porcentual del nivel de PSA para ambos grupos desde el nivel basal hasta el día 56 (medias expresadas con los rangos intercuartílicos)



GISELLE U. PISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MERLEGHINI
M.N. 10050

ANMAT FOLIO 270

Esta diferencia fue estadísticamente significativa (p<0,001) para los análisis programados en los días 14 y 28.
Los niveles de antígeno prostático específico (PSA) disminuyeron en un 64% dos semanas después de la administración de degarelix, en un 85% transcurrido un mes, en un 95% a los tres meses, y se mantuvieron en niveles de supresión (aproximadamente un 97%) a lo largo del año que duró el tratamiento.
Desde el día 56 al 364 no hubo diferencias significativas entre degarelix y la sustancia comparada en el porcentaje de cambio con respecto al nivel basal.
En el ensayo confirmatorio que comparó FIRMAGON® con leuprorelina, se realizaron electrocardiogramas periódicos. Ambas terapias mostraron que los intervalos QT/QTc excedían de 450 mseg en aproximadamente el 20% de los pacientes. La modificación media del nivel basal hasta el fin del estudio fue de 12,0 mseg para FIRMAGON® y 16,7 mseg para leuprorelina.
Se ha observado la formación de anticuerpos anti-degarelix en el 10% de los pacientes tratados durante un año con FIRMAGON®. No hay indicios de que la formación de anticuerpos comprometa la eficacia o la seguridad del tratamiento con FIRMAGON® tras un año de tratamiento. No se dispone de datos para una duración de tratamiento mayor que un año.

Farmacocinética

Absorción

Tras la administración subcutánea de 240 mg de degarelix a una concentración de 40 mg/ml en pacientes con cáncer de próstata reclutados para el ensayo pivotal CS21, el $AUC_{0\text{-}28días}$ fue de 635 (602-668) ng/ml/día, la C_{max} fue de 66,0 (61,0-71,0) ng/ml y ocurrió para un T_{max} de 40 (37-42) horas. La media de estos valores fue de aproximadamente 11-12 ng/ml tras la administración de la dosis inicial y de 11-16 ng/ml tras la administración de la dosis de mantenimiento de 80 mg a una concentración de 20 mg/ml. Degarelix se elimina siguiendo un modelo bicompartimental, con una vida media ($T_{½}$) de aproximadamente 43 días en el caso de la dosis de inicio ó 28 días para la dosis de mantenimiento según estimaciones basadas en un modelo farmacocinético poblacional. La vida media prolongada que se observa tras la administración subcutánea es consecuencia de la liberación muy lenta de degarelix desde el reservorio que se forma en el/los lugar/es de inyección. El comportamiento farmacocinético del medicamento se ve influenciado por la concentración en la solución inyectable. Por ello, la C_{max} y la biodisponibilidad tienden a disminuir al aumentar la concentración de la dosis, a la vez que la vida media se incrementa. Consecuentemente no se deben utilizar otras concentraciones de dosis que las expresamente recomendadas.

Distribución

El volumen de distribución en hombres adultos sanos es de aproximadamente 1 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas se estima en alrededor del 90%.

Metabolismo

Degarelix sufre una degradación por el sistema hepatobiliar que es común a los péptidos, siendo principalmente eliminado en las heces en forma de fragmentos peptídicos. Tras la administración subcutánea no se detectaron metabolitos relevantes en muestras obtenidas de plasma. Estudios in vitro han demostrado que degarelix no es un sustrato del sistema CYP450 humano.

Eliminación

DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 17.950

JOSUÉ U. PISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferrosa S.A.

ANMAT FOLIO 271

En varones sanos, aproximadamente el 20-30% de una dosis única administrada por vía intravenosa se elimina por la orina, lo que sugiere que un 70-80% se elimina por vía hepatobiliar. El clearance de degarelix tras la administración de dosis únicas intravenosas (0,864-49,4 µg/kg) en hombres sanos de edad avanzada, fue de 35-50 ml/h/kg.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal. Únicamente cerca de un 20-30% de la dosis administrada de degarelix se excreta inalterada por vía renal. Un análisis farmacocinético poblacional de los datos procedente del ensayo confirmatorio de Fase III mostró que el clearance de degarelix en aquellos pacientes que presentan insuficiencia renal leve o moderada disminuye en aproximadamente un 23%; por este motivo no se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda tomar precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, dado que para este grupo de pacientes sólo hay pocos datos.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se ha realizado un estudio farmacocinético con degarelix en pacientes que presentaban insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con función hepática restringida no se detectaron signos de aumento de la exposición comparado con individuos sanos. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Se recomienda tomar precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave, dado que no se realizaron estudios para este grupo de pacientes.

Posología – Modo de administración

Dosis inicial	Dosis de mantenimiento – administración mensual
240 mg administrados en dos inyecciones subcutáneas de 120 mg cada una.	80 mg administrados en una inyección subcutánea

La primera dosis de mantenimiento se administrará un mes después de la dosis inicial. El efecto terapéutico de degarelix deberá ser monitoreado mediante parámetros clínicos y los niveles plasmáticos de antígeno prostático específico (PSA). Los ensayos clínicos han demostrado que la supresión de testosterona (T) se produce inmediatamente después de la administración de la dosis inicial; el 96% de los pacientes presentaban después de tres días un nivel plasmático de testosterona (T≤0,5 ng/ml) similares a los obtenidos mediante castración médica y el 100% de los pacientes al cabo de un mes. El tratamiento a largo plazo con la dosis de mantenimiento de hasta un año mostró en el 97% de los pacientes niveles de testosterona suprimidos en forma constante (T≤0,5ng/ml). Si el paciente tuviera una respuesta clínicamente subóptima, deberá analizarse si el nivel plasmático de testosterona fue suprimido en forma suficiente.
Dado que degarelix no induce picos de testosterona, no será necesaria la administración adicional de un antiandrógeno al comienzo del tratamiento.

DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850

GISELLE U. PISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

Modo de administración

Únicamente para uso subcutáneo, no deberá ser administrado por vía endovenosa. No se recomienda la administración por vía intramuscular, dado que no existen datos referentes a esta forma de administración

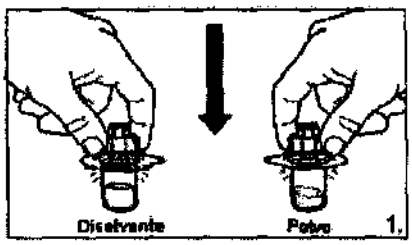
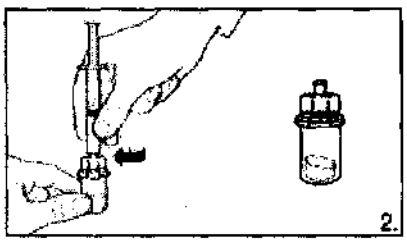
FIRMAGON® se administra por inyección subcutánea en la región abdominal. Al igual que con otros medicamentos que se utilizan por vía de administración subcutánea, el lugar de la inyección deberá ser cambiado regularmente. Las inyecciones deberán realizarse en zonas que no estén sometidas a presión localizada, por ejemplo ni muy cerca de la cintura o área de uso del cinturón, ni muy cerca del área costal.

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia hepática o renal:
No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada o en aquellos pacientes que presenten un cuadro de insuficiencia hepática o renal de leve a moderada (ver "Farmacocinética"). En pacientes con insuficiencia hepática o renal grave deberá tenerse precaución, ya que no existen datos referentes a este grupo de pacientes (ver "Advertencias y precauciones").
No hay indicación relevante para la aplicación de FIRMAGON® en mujeres, niños y adolescentes.

FIRMAGON® deberá ser disuelto antes de la administración.

No se recomienda la administración de distintas concentraciones debido a que la formación del gel depot se ve influenciada por la concentración. La solución reconstituida deberá ser un líquido claro, libre de partículas no disueltas.

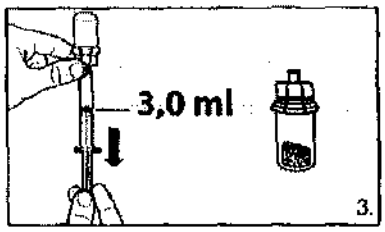
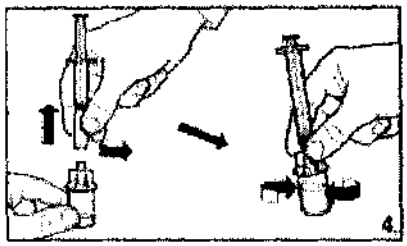
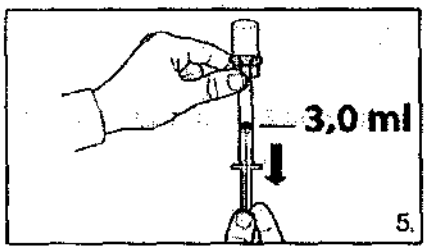
- INSTRUCCIONES PARA LA RECONSTITUCIÓN Y ADMINISTRACIÓN para la presentación de FIRMAGON® 120 mg Reconstitution Kit conteniendo 2 frascos ampolla de FIRMAGON® 120 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 2 frascos ampolla con 6 ml de solvente + 2 jeringas + 4 adaptadores para frasco ampolla + 2 agujas para inyección (25 G 0,5 x 25 mm):

	**1.** Retirar el embalaje protector de los adaptadores de los frascos descartando el papel rotulado y el envase plástico que lo contiene. Fijar los adaptadores sobre cada uno de los frascos (solvente y polvo), ejerciendo cierta presión hasta que el perforador del adaptador perfore el tapón del frasco y que se escuche el ruido del enganche del adaptador.
	**2.** Retirar el embalaje protector de la jeringa. Fijar la jeringa al frasco del solvente, girándola sobre el adaptador.

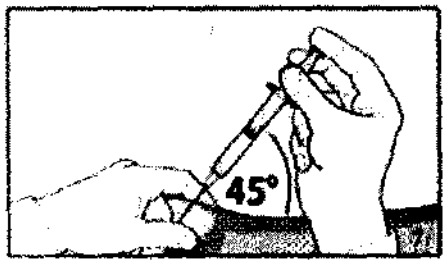
LABORATORIOS ... S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10550

GISELLE ALRISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

ANMAT FOLIO 273

	**3.** Invertir el frasco del solvente, poniéndolo boca abajo, y extraer **3,0 ml** de solvente en la jeringa. **Prestar mucha atención para extraer siempre el volumen exacto, pues la cantidad de solvente influye en la reconstitución.** Retirar la jeringa del adaptador y desechar el frasco con el remanente del solvente.
	**4.** Fijar la jeringa al frasco del polvo, girándola sobre el adaptador. Transferir el solvente al frasco del polvo. Con la jeringa aún enganchada al adaptador, efectuar rotaciones suaves, hasta que el líquido se muestre límpido, sin polvo ni partículas visibles. En caso de que el polvo se pegue al frasco por encima de la superficie del líquido, puede inclinarse ligeramente el frasco. **No agitar para evitar la formación de espuma.** Pueden formarse algunas burbujitas de aire en la superficie del líquido. El proceso de reconstitución lleva, generalmente unos minutos, pero puede durar hasta quince minutos, en algunos casos.
	**5.** Invertir el frasco, sosteniéndolo en posición vertical, boca abajo. Extraer **3,0 ml** de solución en la jeringa. **Prestar mucha atención para extraer siempre el volumen exacto. Puede ser necesario inclinar, levemente, el frasco.**

6. Retirar la jeringa del adaptador y fijar la aguja para inyección subcutánea profunda en la jeringa. Eliminar, con precaución, las burbujas de aire.

	**7.** Pellizcar la piel del abdomen y tirar hacia arriba la parte externa del tejido subcutáneo. Realizar una inyección subcutánea profunda. Para ello, insertar profundamente la aguja, **en un ángulo de, al menos, 45°.**

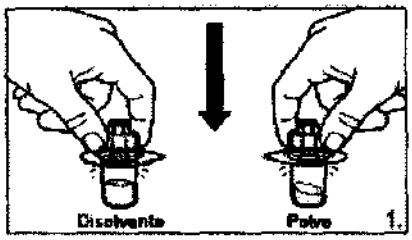
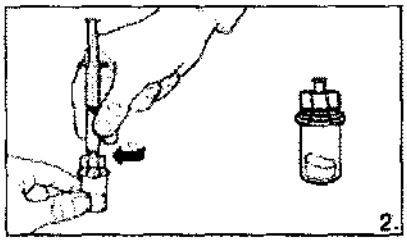
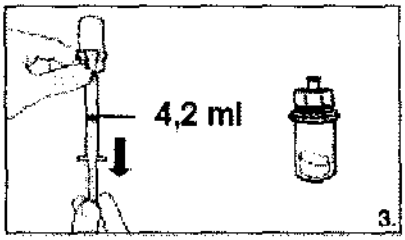
8. Inyectar **3,0 ml de Firmagon 120 mg**, inmediatamente después de la reconstitución.
Nota: En caso de no utilizarse inmediatamente, el usuario es el único responsable de la duración y de las condiciones de conservación de la solución reconstituida, lista para usar.

LABORATORIO ... S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10790

GISELLE U. PISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

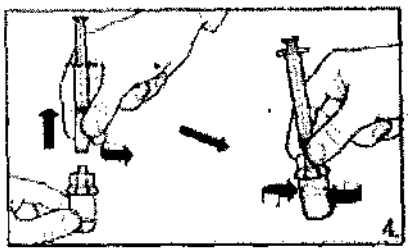
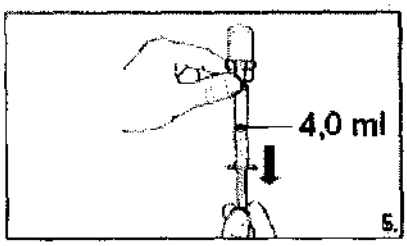
9. No inyectar directamente en una vena. Tirar suavemente del émbolo para verificar si se ha aspirado sangre. Si entrara sangre en la jeringa, no puede utilizarse el producto. Detenga el proceso y deseche la jeringa y la aguja (reconstituir una nueva dosis para el paciente).
10. Repetir el procedimiento de reconstitución para la segunda dosis. Elegir otro lugar para la inyección e inyectar 3,0 ml.

- INSTRUCCIONES PARA LA RECONSTITUCIÓN Y ADMINISTRACIÓN para la presentación de FIRMAGON® 80 mg Reconstitution Kit conteniendo 1 frasco ampolla de FIRMAGON® 80 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 1 frasco ampolla con 6 ml de solvente + 1 jeringa + 2 adaptadores para frasco ampolla + 1 aguja para inyección (25 G 0,5 x 25 mm):

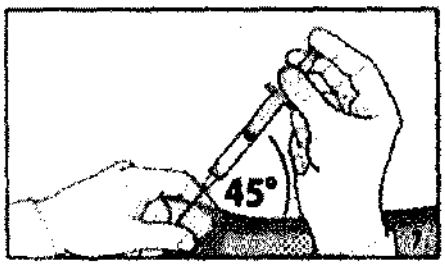
	**1.** Retirar el embalaje protector de los adaptadores de los frascos descartando el papel rotulado y el envase plástico que lo contiene. Fijar los adaptadores sobre cada uno de los frascos (solvente y polvo), ejerciendo cierta presión hasta que el perforador del adaptador perfore el tapón del frasco y que se escuche el ruido del enganche del adaptador.
	**2.** Retirar el embalaje protector de la jeringa. Fijar la jeringa al frasco del solvente, girándola sobre el adaptador.
	**3.** Invertir el frasco, poniéndolo boca abajo, y extraer **4,2 ml** de solvente en la jeringa. **Prestar mucha atención para extraer siempre el volumen exacto, pues la cantidad de solvente influye en la reconstitución.** Retirar la jeringa del adaptador y desechar el frasco con el remanente del solvente.

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850

GISELLE LAPISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

	**4.** Fijar la jeringa al frasco del polvo, girándola sobre el adaptador. Transferir el solvente al frasco del polvo. Con la jeringa aún enganchada al adaptador, efectuar rotaciones suaves, hasta que el líquido se muestre límpido, sin polvo ni partículas visibles. En caso de que el polvo se pegue al frasco por encima de la superficie del líquido, puede inclinarse ligeramente el frasco. **No agitar para evitar la formación de espuma.** Pueden formarse algunas burbujitas de aire en la superficie del líquido. El proceso de reconstitución lleva, generalmente unos minutos, pero puede durar hasta quince minutos, en algunos casos.
	**5.** Invertir el frasco, sosteniéndolo en posición vertical, boca abajo. Extraer **4,0 ml** de solución en la jeringa inyectable. **Prestar mucha atención para extraer siempre el volumen exacto. Puede ser necesario inclinar, levemente, el frasco.**

6. Retirar la jeringa del adaptador y fijar la aguja para inyección subcutánea profunda en la jeringa. Eliminar, con precaución, las burbujas de aire.

	**7.** Pellizcar la piel del abdomen y tirar hacia arriba la parte externa del tejido subcutáneo. Realizar una inyección subcutánea profunda. Para ello, insertar profundamente la aguja, **en un ángulo de, al menos, 45°.**

8. Inyectar **4,0 ml de Firmagon 80 mg**, inmediatamente después de la reconstitución.
Nota: En caso de no utilizarse inmediatamente, el usuario es el único responsable de la duración y de las condiciones de conservación de la solución reconstituida, lista para usar.

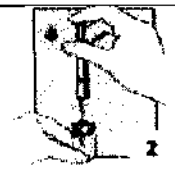
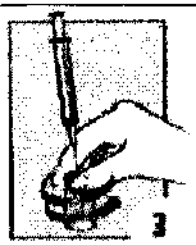
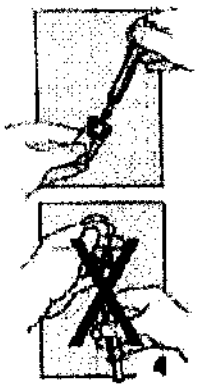
9. No inyectar directamente en una vena. Tirar suavemente del émbolo para verificar si se ha aspirado sangre. Si entrara sangre en la jeringa, no puede utilizarse el producto. Detenga el proceso y deseche la jeringa y la aguja (reconstituir una nueva dosis para el paciente).

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10860

GISELLE LA PISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

ANMAT FOLIO 276

- INSTRUCCIONES PARA LA RECONSTITUCIÓN Y ADMINISTRACIÓN para la presentación de FIRMAGON® 120 mg conteniendo 2 frascos ampolla de FIRMAGON® 120 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 2 frascos ampolla de solvente conteniendo 6 ml + 2 jeringas de 5 ml + 2 agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 2 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm):

1. RETIRAR 3,0 ml DE SOLVENTE para preparaciones inyectables con la aguja de reconstitución (aguja de color verde, 21 G / 0,8 x 50 mm). **Desechar la ampolla con el solvente remanente.**	
	**2.** Inyectar el solvente lentamente en el frasco ampolla con el polvo. **NO EXTRAER LA JERINGA NI LA AGUJA**, para preservar las condiciones de esterilidad del medicamento y la jeringa.
	**3. MANTENER EL FRASCO AMPOLLA EN POSICIÓN VERTICAL** Disolver muy lentamente hasta que la solución quede transparente y no presente polvo o partículas sin disolver. En caso de adherencia del polvo a la pared del frasco ampolla o que haya quedado en la superficie del líquido, puede inclinarse ligeramente. **NO AGITAR, PARA EVITAR LA FORMACIÓN DE ESPUMA.** Puede aceptarse la formación de pequeñas burbujas de aire de forma circular en la superficie del líquido. En algunos casos, el proceso de reconstitución puede durar hasta 15 minutos, pero normalmente se lleva a cabo en pocos minutos.
SI  **NO**	**4.** Inclinar ligeramente el frasco ampolla manteniendo la aguja introducida hasta la base del mismo. Cargar **3,0 ml** de la solución **evitando poner boca abajo el frasco ampolla.**
5. Cambiar la aguja verde por la aguja blanca adecuada para la inyección subcutánea profunda (27G / 0,4 x 25 mm). Eliminar cualquier burbuja de aire formada.	

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850

GISELLE LA PISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

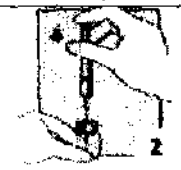
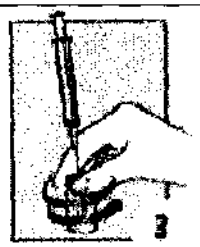
	6. Pellizcar la piel del abdomen, formando un pliegue. Administrar en inyección subcutánea profunda. Para ello colocar la aguja formando un ángulo de al menos **45 grados** con la base del pliegue formado.

7. Inyectar 3,0 ml de FIRMAGON® 120 mg inmediatamente después de reconstituir.
Nota: En caso de no utilizarse inmediatamente, el usuario será responsable por la duración y las condiciones de conservación después de la preparación hasta su administración.

8. No inyectar directamente en ninguna vena. Tirar suavemente del émbolo para verificar si se ha aspirado sangre. Si entrara sangre en la jeringa, no podrá utilizarse el medicamento. **Detenga el proceso y deseche la jeringa y la aguja (reconstituir una nueva dosis para el paciente)**

9. Repetir el procedimiento de reconstitución para la segunda dosis. **Elegir otro lugar para la inyección e inyectar también 3,0 ml.**

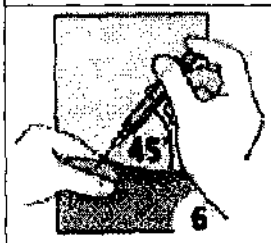
- INSTRUCCIONES PARA LA RECONSTITUCIÓN Y ADMINISTRACIÓN para la presentación de FIRMAGON® 80 mg conteniendo 1 frasco ampolla de FIRMAGON® 80 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 1 frasco ampolla de solvente conteniendo 6 ml + 1 jeringa de 5 ml + 1 aguja para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 1 aguja para inyección (27 G 0,4 x 25 mm):

1. **RETIRAR 4,2 ml DE SOLVENTE** para preparaciones inyectables con la aguja de reconstitución (aguja de color verde, 21 G / 0,8 x 50 mm). **Desechar la ampolla con el solvente remanente.**	
	**2.** Inyectar el solvente lentamente en el frasco ampolla con el polvo. **NO EXTRAER LA JERINGA NI LA AGUJA**, para preservar las condiciones de esterilidad del medicamento y la jeringa.
	**3. MANTENER EL FRASCO AMPOLLA EN POSICIÓN VERTICAL** Disolver muy lentamente hasta que la solución quede transparente y no presente polvo o partículas sin disolver. En caso de adherencia del polvo a la pared del frasco ampolla o que haya quedado en la superficie del líquido, puede inclinarse ligeramente. **NO AGITAR, PARA EVITAR LA FORMACIÓN DE ESPUMA.** Puede aceptarse la formación de pequeñas burbujas de aire de forma circular en la superficie del líquido. En algunos casos, el proceso de reconstitución puede durar hasta 15 minutos, pero normalmente se lleva a cabo en pocos minutos.

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850

GISELLE U. PISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

ANMAT FOLIO 278

SI NO	4. Inclinar ligeramente el frasco ampolla manteniendo la aguja introducida hasta la base del mismo. Cargar **4,0 ml** de la solución **evitando poner boca abajo el frasco ampolla**.
5. Cambiar la aguja verde por la aguja blanca adecuada para la inyección subcutánea profunda (27G / 0,4 x 25 mm). Eliminar cualquier burbuja de aire formada.	
	**6.** Pellizcar la piel del abdomen, formando un pliegue. Administrar en inyección subcutánea profunda. Para ello colocar la aguja formando un ángulo de al menos **45 grados** con la base del pliegue formado.
7. Inyectar 4,0 ml de FIRMAGON® 80 mg inmediatamente después de reconstituir Nota: En caso de no utilizarse inmediatamente, el usuario será responsable por la duración y las condiciones de conservación después de la preparación hasta su administración.	
8. No inyectar directamente en ninguna vena. Tirar suavemente del émbolo para verificar si se ha aspirado sangre. Si entrara sangre en la jeringa, no podrá utilizarse el medicamento. **Detenga el proceso y deseche la jeringa y la aguja (reconstituir una nueva dosis para el paciente)**	

Contraindicaciones
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Advertencias y precauciones
Los datos disponibles sobre eficacia y seguridad con el uso de degarelix se limitan a un año de tratamiento.
Efectos sobre el intervalo QT/QTc
El tratamiento prolongado de deprivación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT. En el ensayo confirmatorio en el que se comparó FIRMAGON® con leuprorelina, se realizaron regularmente electrocardiogramas (ECGs) mensuales; ambos tratamientos mostraron que los intervalos QT/QTc superaban los 450 mseg en aproximadamente el 20% de los pacientes y 500 mseg en el 1% y 2% de los pacientes tratados con degarelix y leuprorelina, respectivamente (ver "Acción farmacológica").
No hay datos sobre el uso de FIRMAGON® en pacientes con un historial de intervalo QT corregido mayor de 450 mseg; con historial o factores de riesgo de

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TECNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850

GISELLE U. BISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

ANMAT FOLIO 279

torsades de pointes o medicación concomitante que pueda producir una prolongación del intervalo QT. Por ello en el caso de estos pacientes deberá evaluarse cuidadosamente la relación riesgo/beneficio de FIRMAGON® (ver "Interacciones con otras drogas" y "Reacciones adversas").

Insuficiencia hepática

Pacientes con sospecha de enfermedad hepática o enfermedad hepática diagnosticada no han sido incluidos en los ensayos clínicos a largo plazo con degarelix. Se ha observado un leve incremento transitorio en la ALT y AST, que no estaba asociado con el aumento de bilirrubina o de síntomas clínicos. Durante el tratamiento deberá controlarse la función hepática en pacientes con insuficiencia hepática conocida o con sospecha de ello. En estos pacientes se recomienda el monitoreo de la función hepática durante el tratamiento. Se ha investigado la farmacocinética de degarelix tras la administración de una dosis única en pacientes que presentan insuficiencia hepática de leve a moderada (ver "Farmacocinética")

Insuficiencia renal

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, dado que no existen datos referentes al degarelix para este grupo de pacientes.

Hipersensibilidad

No hay datos del uso de degarelix en pacientes con antecedentes de asma grave no controlada, reacciones anafilácticas o urticaria/angioedema grave.

Cambios en la densidad ósea

En la bibliografía médica se ha descripto una disminución de la densidad ósea en varones después de una orquiectomía o en pacientes tratados con agonistas de la GnRH. Cabe esperar que el tratamiento prolongado de supresión de testosterona produce cambios en la densidad ósea del hombre. No se ha determinado la densidad ósea durante el tratamiento con degarelix.

Tolerancia a la glucosa

Se ha observado una disminución en la tolerancia a la glucosa en varones después de una orquiectomía o en pacientes tratados con agonistas de la GnRH. Puede ocurrir un desarrollo o empeoramiento de la diabetes, por lo que los pacientes diabéticos que sigan un tratamiento de privación androgénica requerirán un monitoreo más frecuente de la glucosa sanguínea. No se ha estudiado el efecto de degarelix sobre los niveles de insulina o glucosa.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, la fatiga y el mareo son reacciones adversas frecuentes que podrían influir la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de reproducción en animales muestran que degarelix causa esterilidad en los animales macho. Este efecto que es causado por la acción farmacológica de degarelix fue reversible.

Los estudios de toxicidad reproductiva con degarelix en animales hembra revelaron datos esperados de sus propiedades farmacológicas. La sustancia provocó una prolongación dosis-dependiente del tiempo de apareamiento y de la gestación, una reducción en el número de cuerpos lúteos y un aumento de las pérdidas producidas tanto en la fase previa como posterior a la implantación, abortos, muerte embrionaria/fetal prematura, partos prematuros y en la duración del parto.

Los datos preclínicos no muestran riesgos en particular para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TECNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI

GISELLE URISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 280

dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los estudios in vitro e in vivo realizados no mostraron signos de prolongación del intervalo QT.
No se ha observado toxicidad específica en órganos en los estudios de toxicidad aguda, subaguda y crónica realizados en ratas y monos tras la administración subcutánea de degarelix. Se observó irritación local debida al medicamento cuando se administran altas dosis de degarelix por vía subcutánea en animales.

Interacciones con otras drogas
No se han realizado estudios para investigar la interacción con otros medicamentos.
Debido a que el tratamiento de privación androgénica puede inducir una prolongación del intervalo QTc, el uso concomitante de degarelix con medicamentos que producen una prolongación del intervalo QTc o de medicamentos capaces de inducir torsades de pointes, tales como antiarrítmicos de clase IA (por ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (por ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, cisapride, moxifloxacina, antipsicóticos, etc., deberán ser cuidadosamente evaluados (ver "Advertencias y precauciones").
Degarelix no es un sustrato del sistema humano CYP450 y no activa ni inhibe in vitro en forma notoria los CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5. Por lo tanto, es improbable que aparezcan interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes con medicamentos que son metabolizados por estas isoenzimas.

Reacciones adversas
Las reacciones adversas que aparecieron más frecuentemente durante el tratamiento con degarelix durante el ensayo confirmatorio de fase III (N=409) se debieron a los efectos fisiológicos derivados de la supresión de la testosterona, incluyendo sofocos y aumento de peso (registrado, respectivamente, en un 25% y un 7%, de los pacientes que recibieron tratamiento durante un año), o efectos locales en el lugar de inyección. Algunas horas después de la administración aparecieron transitoriamente escalofríos, fiebre o síntomas similares a los de la gripe (en un 3%, 2% y 1% de los pacientes respectivamente)
Las reacciones adversas en el lugar de inyección fueron fundamentalmente dolor y eritema,(28 % y 17% de los pacientes); con menor frecuencia se notificaron edemas (6%), induración (4%) y nódulos (3%). Estas reacciones ocurrieron principalmente después de la administración de la dosis iniciales, mientras que para el tratamiento de mantenimiento con la dosis de 80 mg, la incidencia de estas reacciones por cada 100 inyecciones fue de 3 para dolor y menor a 1 para eritema, edemas, nódulos e induración. Dichas reacciones adversas fueron en su mayoría transitorias, de intensidad leve a moderada y que produjeron muy pocos abandonos del tratamiento (menor a 1%)
Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.
Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas al producto medicinal en el ensayo confirmatorio de fase III (N=409).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC)	**Muy frecuentes** (mayor o igual 1/10)	**Frecuentes** (mayor o igual 1/100, menor 1/10)	**Poco frecuentes** (mayor o igual 1/1.000, menor 1/100)
Trastornos de la			Anemia*

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TECNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850

GISELLE V. RISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

ANMAT FOLIO 281

sangre y del sistema linfático			
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento de peso*	Disminución del apetito, pérdida de peso
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Pérdida de la líbido*, depresión, ansiedad
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, cefaleas	
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus
Trastornos cardíacos			Bloqueo aurículo-ventricular de 1er grado. Prolongación del intervalo QT* (ver "Advertencias y precauciones" e "Interacciones con otras drogas")
Trastornos vasculares	Sofocos*		Hipertensión, síncope vasovagal, várices
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Tos
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	Diarrea, vómitos, dolor abdominal, sequedad de boca, estreñimiento
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las transaminasas hepáticas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hiperhidrosis (incluye sudoración nocturna)*	Urticaria, hiperpigmentación, alopecia, onicomalacia, erupción cutánea, eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y problemas óseos			Dolores músculo-esqueléticos Debilidad muscular

MGA

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850

MIGUEL J. PISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

Trastornos renales y de las vías urinarias			Poliaquiuria, urgencia miccional, insuficiencia renal
Trastornos del aparato reproductor y de la glándula mamaria			Disfunción eréctil*, atrofia testicular*, ginecomastia*, dolor pélvico, prostatitis, flacidez prostática, eyaculación retrógrada, dolor testicular.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones adversas en el lugar de inyección	Escalofríos, fiebre, astenia, fatiga*, síndrome pseudogripal	Edema localizado

* Consecuencia fisiológica conocida de la supresión de la testosterona.

Cambios en los parámetros de laboratorio

Los cambios observados en los parámetros de laboratorio al cabo de un año de tratamiento fueron similares para degarelix y el agonista de GnRH que se utilizó como sustancia comparativa (leuprorelina). Para ambos medicamentos, se observaron valores de transaminasas hepáticas (ALT, AST y GGT) notablemente atípicos en el 2-6% de los pacientes que presentaban valores normales antes del inicio del tratamiento. Se observó un marcado descenso en los valores hematológicos del hematocrito y hemoglobina en el 40% y 13-15% respectivamente de los pacientes que presentaban valores normales antes de comenzar el tratamiento. Se desconoce hasta qué punto este descenso en los valores hematológicos es consecuencia del cáncer prostático subyacente o se debe al tratamiento de deprivación androgénica. En pacientes con valores normales antes del tratamiento, se observaron valores notablemente atípicos de potasio, de creatinina y de BUN (nitrógeno ureico sanguíneo) en el 6%, 2% y 15% de los pacientes tratados con degarelix y en el 3%, 2% y 14% de los tratados con leuprorelina, respectivamente.

Cambios en las mediciones electrocardiográficas

Los cambios en las mediciones electrocardiográficas observados durante un año de tratamiento con degarelix fueron similares a los observados con el agonista de GnRH que se utilizó como comparador (leuprorelina)

Tres de los 409 pacientes (menor a 1%) pertenecientes al grupo tratado con degarelix y cuatro de los 201 pacientes (2%) del grupo tratado con 7,5 mg de leuprorelina, presentaron un QTcF ≥ 500 mseg. Desde el inicio hasta el final del ensayo la variación media del valor del QTcF para degarelix fue de 12,0 mseg y en el caso de leuprorelina de 16,7 mseg.

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10860

GISELLE U. PISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

Embarazo y lactancia
FIRMAGON® no tiene indicaciones adecuadas para su uso en mujeres.

Sobredosificación
No hay experiencia clínica de los efectos causados por una sobredosis aguda de degarelix. En caso de sobredosis, se debe monitorear al paciente y administrar un tratamiento de soporte adecuado, si fuese necesario.
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 / 4962-2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Presentaciones

FIRMAGON® 120 mg
Envases conteniendo:
- 2 frascos ampolla de FIRMAGON® 120 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 2 frascos ampolla de solvente conteniendo 6 ml + 2 jeringas de 5 ml + 2 agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 2 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm)
- 10 frascos ampolla de FIRMAGON® 120 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 10 frascos ampolla de solvente conteniendo 6 ml + 10 jeringas de 5 ml + 10 agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 10 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm)

Uso hospitalario:
- 20 frascos ampolla de FIRMAGON® 120 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 20 frascos ampolla de solvente conteniendo 6 ml + 20 jeringas de 5 ml + 20 agujas para reconstitución(21 G 0,8 x 50 mm) + 20 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm)
- 50 frascos ampolla de FIRMAGON® 120 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 50 frascos ampolla de solvente conteniendo 6 ml + 50 jeringas de 5 ml + 50 agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 50 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm)

Presentación Reconstitution Kit:
- 2 frascos ampolla de FIRMAGON® 120 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 2 frascos ampolla con 6 ml de solvente + 2 jeringas + 4 adaptadores para frasco ampolla + 2 agujas para inyección (25 G 0,5 x 25)

FIRMAGON® 80 mg
Envases conteniendo:
- 1 frasco ampolla de FIRMAGON® 80 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 1 frasco ampolla de solvente conteniendo 6 ml + 1 jeringa de 5 ml + 1 aguja para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 1 aguja para inyección (27 G 0,4 x 25 mm)
- 2 frascos ampolla de FIRMAGON® 80 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 2 frascos ampolla de solvente conteniendo 6 ml + 2 jeringas de 5 ml

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850

GISELLE LUPIGETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

284

+ 2 agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 2 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm)
- 3 frascos ampolla de FIRMAGON® 80 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 3 frascos ampolla de solvente conteniendo 6 ml + 3 jeringas de 5 ml + 3 agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 3 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm)
- 4 frascos ampolla de FIRMAGON® 80 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 4 frascos ampolla de solvente conteniendo 6 ml + 4 jeringas de 5 ml + 4 agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 4 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm)

Uso hospitalario:
- 10 frascos ampolla de FIRMAGON® 80 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 10 frascos ampolla de solvente conteniendo 6 ml + 10 jeringas de 5 ml + 10 agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 10 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm)

Presentación Reconstitution Kit:
-1 frasco ampolla de FIRMAGON® 80 mg polvo liofilizadopara solución inyectable + 1 frasco ampolla con 6 ml de solvente + 1 jeringa + 2 adaptadores para frasco ampolla + 1 aguja para inyección (25 G 0,5 x 25 mm)

Condiciones de conservación y almacenamiento
Conservar a temperatura entre 15° C y 25° C en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Director Técnico: Alejandro A. Meneghini, Farmacéutico.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:
Fabricado en Alemania:
Rentschler Biotechnologie GmbH, Erwin-Rentschler Str. 21, D-88471, Laupheim.
Hameln Pharmaceuticals GmbH, Langes Feld 13, 31789, Hameln.
Acondicionado en Suiza: Ferring International Center S.A.,Chemin de la Vergognausaz 50, CH-1162, Saint-Prex.
Importado y distribuido por Laboratorios Ferring S.A., Dr. Luis Beláustegui 2957 (C1416CZI) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de última revisión:

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TECNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850

GISELLE V. PISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

4479

FERRING
PHARMACEUTICALS

PROYECTO DE RÓTULO

FIRMAGON® 80 mg
DEGARELIX 80 mg
Inyectable subcutáneo

Polvo liofilizado y solvente para solución inyectable

Fabricado en Alemania
VENTA BAJO RECETA

Contenido: 1 frasco ampolla de FIRMAGON® 80 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 1 frasco ampolla de solvente conteniendo 6 ml + 1 jeringa de 5 ml + 1 aguja para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 1 aguja para inyección (27 G 0,4 x 25 mm)

Fórmula:
Cada frasco ampolla de polvo liofilizado de FIRMAGON® 80 mg contiene:
Degarelix acetato 88,2 mg (equivalente a 80 mg de Degarelix)
Excipientes: Manitol 220,5 mg
Cada frasco ampolla de solvente contiene: agua para inyectables 6 ml

Posología:
Ver prospecto interno.

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

Conservación y almacenamiento:
Conservar a temperatura entre 15° C y 25° C en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Director Técnico: Alejandro A. Meneghini, Farmacéutico.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:
Fabricado en Alemania:
Rentschler Biotechnologie GmbH, Erwin-Rentschler Str. 21, D-88471, Laupheim.
Hameln Pharmaceuticals GmbH, Langes Feld 13, 31789, Hameln.
Acondicionado en Suiza: Ferring International Center S.A., Chemin de la Vergognausaz 50, CH-1162, Saint-Prex.
Importado y distribuido por Laboratorios Ferring S.A., Dr. Luis Beláustegui 2957 (C1416CZI) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

LABORATORIOS FERRING
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850

MARIA LUJAN PISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

4479

ANMAT FOLIO 328

Nota: Este mismo rótulo se utiliza para el envase conteniendo:

- 2 frascos ampolla de FIRMAGON® 80 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 2 frascos ampolla de solvente conteniendo 6 ml + 2 jeringas de 5 ml + 2 agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 2 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm)

- 3 frascos ampolla de FIRMAGON® 80 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 3 frascos ampolla de solvente conteniendo 6 ml + 3 jeringas de 5 ml + 3 agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 3 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm)

- 4 frascos ampolla de FIRMAGON® 80 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 4 frascos ampolla de solvente conteniendo 6 ml + 4 jeringas de 5 ml + 4 agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 4 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm)

Uso hospitalario: .
- 10 frascos ampolla de FIRMAGON® 80 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 10 frascos ampolla de solvente conteniendo 6 ml + 10 jeringas de 5 ml + 10 agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 10 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm)

- 50 frascos ampolla de FIRMAGON® 80 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 50 frascos ampolla de solvente conteniendo 6 ml + 50 jeringas de 5 ml + 50 agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 50 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm)

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TECNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850

GISELA E. U. PISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

4479

FERRING
PHARMACEUTICALS

PROYECTO DE RÓTULO

FIRMAGON® 80 mg
DEGARELIX 80 mg
Inyectable subcutáneo

Polvo liofilizado y solvente para solución inyectable

Fabricado en Alemania
VENTA BAJO RECETA

Contenido: 1 frasco ampolla de FIRMAGON® 80 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 1 frasco ampolla con 6 ml de solvente + 1 jeringa + 2 adaptadores para frasco ampolla + 1 aguja para inyección (25 G 0,5 x 25 mm)

Fórmula:
Cada frasco ampolla de polvo liofilizado de FIRMAGON® 80 mg contiene:
Degarelix acetato 88,2 mg (equivalente a 80 mg de Degarelix)
Excipientes: Manitol 220,5 mg
Cada frasco ampolla de solvente contiene: agua para inyectables 6 ml

Posología:
Ver prospecto interno.

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

Conservación y almacenamiento:
Conservar a temperatura entre 15° C y 25° C en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Director Técnico: Alejandro A. Meneghini, Farmacéutico.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:
Fabricado en Alemania:
Rentschler Biotechnologie GmbH, Erwin-Rentschler Str. 21, D-88471, Laupheim.
Hameln Pharmaceuticals GmbH, Langes Feld 13, 31789, Hameln.
Acondicionado en Suiza: Ferring International Center S.A., Chemin de la Vergognausaz 50, CH-1162, Saint-Prex.
Importado y distribuido por Laboratorios Ferring S.A., Dr. Luis Beláustegui 2957 (C1416CZI) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850

GUELLE U. PISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

4479

FERRING
PHARMACEUTICALS

PROYECTO DE RÓTULO

FIRMAGON® 120 mg
DEGARELIX 120 mg
Inyectable subcutáneo

Polvo liofilizado y solvente para solución inyectable

Fabricado en Alemania
VENTA BAJO RECETA

Contenido: 2 frascos ampolla de FIRMAGON®120 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 2 frascos ampolla de solvente conteniendo 6 ml + 2 jeringas de 5 ml + 2 agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 2 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm)

Fórmula:
Cada frasco ampolla de polvo liofilizado de FIRMAGON®120 mg contiene:
Degarelix acetato 128,0 mg (equivalente a 120 mg de Degarelix)
Excipientes: Manitol 160,0 mg
Cada frasco ampolla de solvente contiene: agua para inyectables 6 ml

Posologia:
Ver prospecto interno.

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

Conservación y almacenamiento:
Conservar a temperatura entre 15° C y 25° C en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Director Técnico: Alejandro A. Meneghini, Farmacéutico.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:
Fabricado en Alemania:
Rentschler Biotechnologie GmbH, Erwin-Rentschler Str. 21, D-88471, Laupheim.
Hameln Pharmaceuticals GmbH, Langes Feld 13, 31789, Hameln.
Acondicionado en Suiza: Ferring International Center S.A., Chemin de la Vergognausaz 50, CH-1162, Saint-Prex.
Importado y distribuido por Laboratorios Ferring S.A., Dr. Luis Beláustegui 2957 (C1416CZI) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850

GISELLE U. PISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

ANMAT FOLIO 3YS

Nota: Este mismo rótulo se utiliza para el envase conteniendo:

- 10 frascos ampolla de FIRMAGON® 120 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 10 frascos ampolla de solvente conteniendo 6 ml + 10 jeringas de 5 ml + 10 agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 10 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm)

Uso hospitalario:
- 20 frascos ampolla de FIRMAGON® 120 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 20 frascos ampolla de solvente conteniendo 6 ml + 20 jeringas de 5 ml + 20 agujas para reconstitución(21 G 0,8 x 50 mm) + 20 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm)
- 50 frascos ampolla de FIRMAGON® 120 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 50 frascos ampolla de solvente conteniendo 6 ml + 50 jeringas de 5 ml + 50 agujas para reconstitución (21 G 0,8 x 50 mm) + 50 agujas para inyección (27 G 0,4 x 25 mm)

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850

GISELLE J. RISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

4479

FERRING
PHARMACEUTICALS

354

PROYECTO DE RÓTULO

FIRMAGON® 120 mg
DEGARELIX 120 mg
Inyectable subcutáneo

Polvo liofilizado y solvente para solución inyectable

Fabricado en Alemania
VENTA BAJO RECETA

Contenido: 2 frascos ampolla de FIRMAGON® 120 mg polvo liofilizado para solución inyectable + 2 frascos ampolla con 6 ml de solvente + 2 jeringas + 4 adaptadores para frasco ampolla + 2 agujas para inyección (25 G 0,5 x 25 mm)

Fórmula:
Cada frasco ampolla de polvo liofilizado de FIRMAGON® 120 mg contiene:
Degarelix acetato 128,0 mg (equivalente a 120 mg de Degarelix)
Excipientes: Manitol 160,0 mg
Cada frasco ampolla de solvente contiene: agua para inyectables 6 ml

Posología:
Ver prospecto interno.

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

Conservación y almacenamiento:
Conservar a temperatura entre 15° C y 25° C en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Director Técnico: Alejandro A. Meneghini, Farmacéutico.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:
Fabricado en Alemania:
Rentschler Biotechnologie GmbH, Erwin-Rentschler Str. 21, D-88471, Laupheim.
Hameln Pharmaceuticals GmbH, Langes Feld 13, 31789, Hameln.
Acondicionado en Suiza: Ferring International Center S.A., Chemin de la Vergognausaz 50, CH-1162, Saint-Prex.
Importado y distribuido por Laboratorios Ferring S.A., Dr. Luis Beláustegui 2957 (C1416CZI) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850

GISELLE U. RISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.