



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 9100

BUENOS AIRES, 31 JUL. 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006008-17-2 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. de S.C.I.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRIMICRO / FULVESTRANT, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, FULVESTRANT 250 mg; 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 por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N°

9100

Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

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. de S.C.I.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRIMICRO / FULVESTRANT, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, FULVESTRANT 250 mg; los nuevos proyectos de rótulos de fojas 3 a 8, para los rótulos, de fojas 9 a 41, para los prospectos y de fojas 42 a 53, para la información para el paciente, desglosando fojas 3, 6, 9 a 19 y 42 a 45.



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N°

9100

ARTICULO 2º. - Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.818, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-006008-17-2

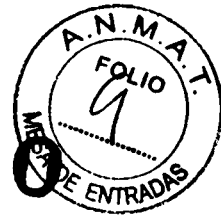
DISPOSICIÓN N°

9100

Jfs


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

UP
d



9100

Proyecto de Prospecto Interno

TRIMICRO
FULVESTRANT 250 mg/5 ml
Solución Inyectable

31 JUL. 2017

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada frasco ampolla contiene:

Fulvestrant	250 mg
Etanol 96 %	500 mg
Alcohol bencílico	500 mg
Benzoato de bencilo	750 mg
Aceite de ricino c.s.p.	5 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

TRIMICRO inyectable para administración intramuscular es un antagonista del receptor estrogénico que no tiene efectos agonistas conocidos.

Código ATC: L02BA03 - Antiestrogénico

INDICACIONES

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Fulvestrant es un antagonista del receptor estrogénico y se une a estos receptores estrogénicos de forma competitiva con una afinidad comparable a la del estradiol. Fulvestrant bloquea las acciones tróficas de los estrógenos sin que él mismo posea actividad agonista parcial (de tipo estrógeno). El mecanismo de acción está asociado con la subregulación de la proteína del receptor de estrógeno (RE).

Los ensayos clínicos en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama primario han mostrado que fulvestrant subregula significativamente la proteína del receptor RE en los tumores RE positivos, en comparación con placebo. Existió además un descenso significativo en la expresión del receptor de progesterona, consecuente con una falta de efectos estrogénicos agonistas intrínsecos.

GABRIEL GAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
N.º 12813
MICROBULLS ARGENTINA
S.A. de S.O.11A

h

Efectos sobre el cáncer de mama avanzado

Se completó un ensayo clínico de fase III en 736 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que tuvieron recurrencia de la enfermedad durante o luego de la terapia endocrina adyuvante o progresión luego de la terapia endocrina para enfermedad avanzada. Este ensayo comparó la eficacia y seguridad de fulvestrant 500 mg (n=362) con fulvestrant 250 mg (n=374). El tiempo hasta la progresión fue el criterio de valoración primario, los criterios de valoración de eficacia secundarios clave incluyeron: tasa de respuesta objetiva (ORR), tasa de beneficio clínico (CBR) y supervivencia global (OS). Los resultados de eficacia para el estudio CONFIRM se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1 Resumen de los resultados de los criterios de valoración de eficacia primarios (TTP) y criterios de valoración de eficacia secundarios en un Ensayo clínico

variable	Tipo de estimativo; Comparación del tratamiento	de FULVESTRA NT 500 mg (N=362)	FULVESTRA NT 250 mg (N=374)	Comparación entre grupos (FULVESTRANT 500 mg/ FULVESTRANT 250 mg)		
				Relación de riesgo/ relación de probabilidades	IC 95 %	valor P
THP	Mediana de K-M en meses; relación de riesgos	6,5	5,5	0,80	0,68, 0,94	0,006
TRO	% de pacientes con RO; relación de probabilidades	13,8	14,6	0,94	0,57, 1,55	0,795
TBC	% de pacientes con BC; relación de probabilidades	45,6	39,6	1,28	0,95, 1,71	0,100


GABRIEL SAEZ
 FARMACEUTICO
 DIRECTOR TECNICO
 M.N. 12813
 MICROFARMACIAS ARGENTINA
 S.A. de S.O.L.A.

SG	Mediana de K-M en meses relación de riesgos	25,1	22,8	0,84	0,69, 1,03	0,091
----	---	------	------	------	------------	-------

TRO fue evaluado en pacientes que fueron evaluables en su respuesta al inicio (o sea aquellos con enfermedad mensurable en la evaluación basal; 240 pacientes en el grupo de fulvestrant 500 mg y 261 pacientes en el grupo fulvestrant 250 mg.)

THP: Tiempo hacia la progresión, TRO: tasa de respuesta objetiva; RO: Respuesta Objetiva; TBC: Tasa de Beneficio Clínico; BC: Beneficio Clínico, OS: supervivencia general; K-M: Kaplan- Meier; IC: Intervalo de Confianza.

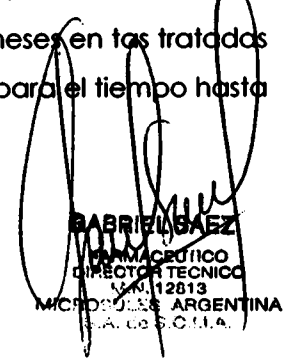
Se completaron dos ensayos clínicos Fase III en un total de 851 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que presentaban recurrencia de la enfermedad durante o después de terapia endocrina adyuvante, o progresión tras terapia endocrina para la enfermedad avanzada. El 77% de la población bajo estudio presentaba cáncer de mama receptor estrogénico positivo. Estos ensayos compararon la seguridad y la eficacia de la administración mensual de 250 mg de fulvestrant con un inhibidor de la aromatasa de tercera generación, anastrozol, a una dosis diaria de 1 mg.

Globalmente, fulvestrant a la dosis mensual de 250 mg fue al menos tan eficaz como anastrozol en términos de tiempo hasta la progresión, respuesta objetiva y tiempo hasta fallecimiento. No se produjeron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de estos parámetros de valoración entre los dos grupos de tratamiento. El tiempo hasta la progresión fue el parámetro de valoración principal. El análisis combinado de ambos ensayos mostró que el 83% de las pacientes que recibieron fulvestrant progresó, en comparación con el 85% de las tratadas con anastrozol.

Los análisis combinados de ambos ensayos mostraron que la relación de riesgo de fulvestrant 250 mg con respecto a anastrozol para el tiempo hasta la progresión fue 0,95 (IC 95% 0,82 a 1,10).

La tasa de respuesta objetiva para fulvestrant 250mg fue del 19,2% en comparación con el 16,5% para anastrozol. La mediana del tiempo hasta el fallecimiento fue de 27,4 meses en las pacientes tratadas con fulvestrant 250mg y de 27,6 meses en las tratadas con anastrozol. La relación de riesgo entre fulvestrant y anastrozol para el tiempo hasta el fallecimiento fue de 1,01 (IC del 95%:0,86 a 1,19).

Efecto sobre el endometrio después de la menopausia


GABRIEL SAEZ
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 N.º 12813
 MENDOZA, ARGENTINA
 S.A. DE S.C.I.A.

v

Los datos preclínicos sugieren que fulvestrant no presentará un efecto estimulante sobre el endometrio postmenopáusico. Un estudio de 2 semanas en voluntarias postmenopáusicas sanas mostró que, en comparación con placebo, el tratamiento previo con 250 mg de fulvestrant tuvo por resultado una disminución significativa de la estimulación del endometrio postmenopáusico, como se valoró mediante la determinación ecográfica del grosor del endometrio en voluntarias tratadas con 20 microgramos diarios de etinilestradiol.

No existen datos sobre los efectos a largo plazo de fulvestrant sobre el endometrio postmenopáusico. No hay datos disponibles respecto a la morfología del endometrio.

En dos estudios con pacientes premenopáusicas con enfermedad ginecológica benigna, no se observaron diferencias significativas en el grosor endometrial (determinado por ecografía) entre fulvestrant y placebo; no obstante, la duración del tratamiento fue breve (1, y 12 semanas, respectivamente).

Efectos sobre el hueso

No existen datos a largo plazo sobre el efecto de fulvestrant sobre el hueso.

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 ha 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 ± 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).

Datos de seguridad pre-clínica

La toxicidad aguda de fulvestrant es baja.



GABRIEL SÁEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 22813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S. C. U. A.

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.

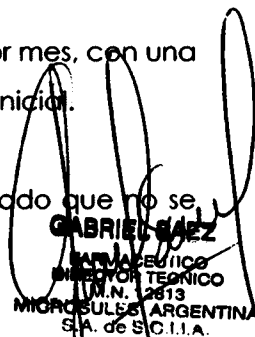
POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Mujeres adultas (incluyendo mujeres de edad avanzada)

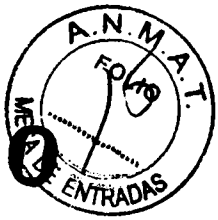
La dosis recomendada es 500 mg de **TRIMICRO** administrada una vez por mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada 2 semanas después de la dosis inicial.

Niñas y adolescentes

TRIMICRO no está recomendado para uso en niñas ni adolescentes, dado que no se


GABRIEL SÁEZ
Farmacéutico
DIRECTOR TÉCNICO
M.I.N. 12613
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

9100



ha establecido la seguridad ni la eficacia para este grupo de edad.

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.

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.

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 gas 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

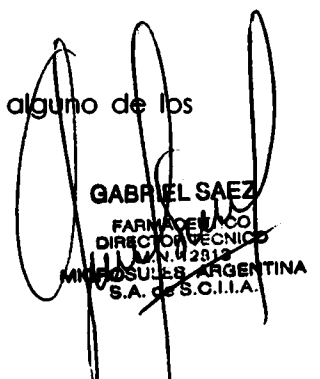
El frasco ampolla, las agujas y las jeringas son sólo para un único uso.

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

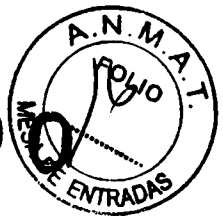
TRIMICRO está contraindicado en:

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


GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECCIÓN TÉCNICA
M.N. 42812
MINISTERIO DE SALUD ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

2

9100



- Insuficiencia hepática severa

ADVERTENCIAS

Emplear TRIMICRO con precaución en pacientes con Insuficiencia hepática leve a moderada (ver Posología y forma de administración, Contraindicaciones y Propiedades farmacocinéticas).

Usar TRIMICRO con precaución en pacientes con Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver Propiedades farmacocinéticas).

Dada la vía de administración, utilizar TRIMICRO con precaución cuando se trate a pacientes con diátesis hemorrágica, trombocitopenia, o en tratamientos con anticoagulantes.

En mujeres con cáncer de mama avanzado se observan frecuentemente eventos tromboembólicos, como se ha demostrado en Los ensayos clínicos con fulvestrant (ver Reacciones Adversas). Deberá considerarse este hecho cuando se prescriba TRIMICRO a pacientes de riesgo.

No existen datos a largo plazo del efecto de fulvestrant sobre el hueso.

Debido al mecanismo de acción de este fármaco, existe un riesgo potencial de osteoporosis.

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).

Embarazo y lactancia

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. Se debe discontinuar la lactancia

GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 2613
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C. 111

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.

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 TRIMICRO; por consiguiente, las pacientes que experimenten este síntoma cuando conduzcan o utilicen maquinaria deberán proceder con precaución.

REACCIONES ADVERSAS

Esta sección aporta información basada en todas las reacciones adversas de ensayos clínicos, estudios post-comercialización o reportes espontáneos. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas son reacciones en el sitio de inyección, astenia, náuseas, e incremento de enzimas hepáticas. Las siguientes categorías de frecuencia para reacciones adversas del fármaco (RADs) fueron calculadas basándose en un ensayo clínico. Las frecuencias en la siguiente tabla se basan en todas las reacciones adversas a los fármacos, cualquiera sea la evaluación de causalidad por parte del investigador. Las reacciones adversas que figuran a continuación se clasifican de acuerdo a la frecuencia y a la Clase de Sistema Orgánico (COS). Los agrupamientos por frecuencia se definen de acuerdo a la siguiente convención: Muy comunes ($\geq 1/10$), Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), No comunes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencia, se reportan reacciones adversas en orden de seriedad decreciente. Tabla 2 Reacciones Adversas a Fármacos.

Sistema Corporal	Muy comunes	Comunes	No comunes
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza	
Trastornos Gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, diarreas.	
infecciones y afecciones		Infecciones del Tracto Urinario	
Trastornos del tejido cutáneo y sub-cutáneo		Erupciones	
Trastornos del Tejido Musculoesquelético y conectivo		Dolor de espalda	

GABRIEL SAEZ
 FARMACEUTICO
 DIRECTOR TECNICO
 M.N. 12813
 MICROULES ARGENTINA
 S.A. S.S. S.I.A.



9100

Trastornos del metabolismo y la nutrición		Anorexia*	
Trastornos Vasculares		Tromboembolismo venoso*, sofocos.	
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración	astenia* Reacciones en el sitio de la inyección.		
Trastornos en el sistema inmune		Reacciones de hipersensibilidad	
Trastornos hepatobiliares	Incremento en las Enzimas Hepáticas (ALT, AST, ALP)*		
Trastornos en el sistema reproductivo y en las mamas.			Moniliasis Vaginal Leucorrea Hemorragia Vaginal

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

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.

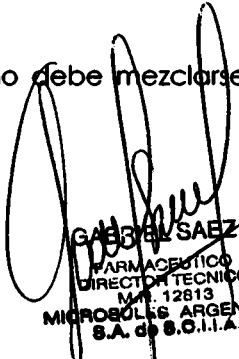
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

INCOMPATIBILIDADES

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


GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSOLIS ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



9100

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"

"Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Microsules Argentina TE: (03327)

452629 Int. 109 ó 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

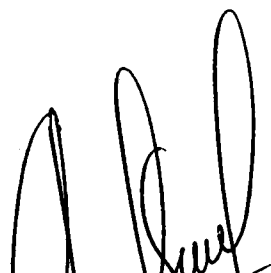
B16191EA – Garín (Pdo. de Escobar) Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Nazarre N° 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fecha de última revisión:


GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA S.A.

2

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

TRIMICRO
FULVESTRANT 250 mg/5 ml
Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

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, enfermera o farmacéutico.
- 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, enfermera o farmacéutico.

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.

Fulvestrant se utiliza para tratar el cáncer de mama avanzado o metastático en mujeres postmenopáusicas.

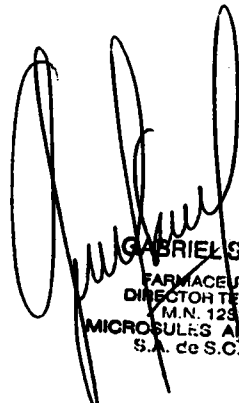
2. ANTES DE USAR TRIMICRO

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

Tenga especial cuidado con TRIMICRO

Informe a su médico si algo de esto le aplica:



GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12313
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

- 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

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico, enfermera o farmacéutico 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.

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 y grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades del hígado, o epilepsia.

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.

Estos efectos adversos pueden ocurrir con ciertas frecuencias, que se definen de la siguiente

GABRIEL DAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 18813
MICROSULS ARGENTINA
S.A. de S. P. I. A.

d

manera:

- muy frecuente: que afecta a más de 1 paciente de cada 10
- frecuente: que afecta a entre 1 y 10 pacientes de cada 100
- poco frecuente: que afecta a entre 1 y 10 pacientes de cada 1.000
- raro: que afecta a entre 1 y 10 pacientes de cada 10.000
- muy raro: que afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000
- desconocido: la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles.

Efectos adversos muy frecuentes

- Sofocos

Efectos adversos frecuentes

- Reacciones en el lugar de la inyección, como dolor y/o inflamación
- Dolor de cabeza
- Debilidad y cansancio
- Náuseas (sensación de malestar), vómitos, diarrea o pérdida del apetito
- Erupción
- Infecciones del tracto urinario
- Dolor de espalda
- Aumento del riesgo de coágulos sanguíneos
- Niveles anormales de enzimas hepáticas (en análisis de sangre)

Efectos adversos poco frecuentes

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad), incluyendo hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta
- Hemorragia vaginal, flujo vaginal espeso, blanquecino y candidiasis (infección)

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 o farmacéutico.

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 caducidad que aparece en el envase o en la etiqueta del frasco ampolla. La fecha de caducidad es el último día del mes 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), alcohol bencílico, benzoato de

GABRIEL JABEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S. de R. A.

0100



bencilo y aceite de ricino.

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.

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.

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. 109 ó 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

B16191EA – Garín (Pdo. de Escobar) Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

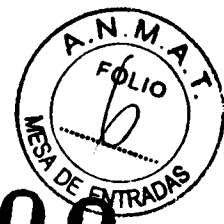
www.microsules.com.ar

Elaborado en Nazarre 3446 CABA

Fecha de última revisión:



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.



Proyecto de Rótulo del envase secundario

9100

TRIMICRO
FULVESTRANT 250 mg/5 ml
Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 2 frascos ampolla de 5 ml c/u, acompañados de kit de administración: 2 jeringas y cuatro agujas

Cada frasco ampolla contiene:

Fulvestrant	250 mg
Etanol 96 %	500 mg
Alcohol bencílico	500 mg
Benzoato de bencilo	750 mg
Aceite de ricino c.s.p.	5 ml

Lote:

Vencimiento:

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

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.

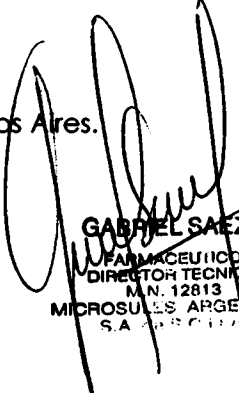
Ruta Panamericana km 36,5

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

TE 03327 452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Nazarre N° 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.


GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

2



Proyecto de Rótulos del envase primario

0100

TRIMICRO
FULVESTRANT 250 mg/5 ml
Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada frasco ampolla contiene:

Fulvestrant	250 mg
Etanol 96 %	500 mg
Alcohol bencílico	500 mg
Benzoato de bencilo	750 mg
Aceite de ricino c.s.p.	5 ml

Lote:

Vencimiento:

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

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

Dirección Técnica: Gabriel Saez, Farmacéutico

Laboratorio Microsules Argentina S.A. de S.C.I.I.A.

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Nazarre N° 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.



GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.