



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

5134

BUENOS AIRES, 08 SEP 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010067-10-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

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

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 152 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

5 1 3 4

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 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada FASLODEX / FULVESTRANT, aprobada por Certificado N° 50.438 y Disposición N° 4031/02, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 49 a 58, 59 a 68 y 69 a 78.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4031/02 los prospectos autorizados por las fojas 49 a 58, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°. - 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 N° 50.438 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

MEMORIÓN Nº 5134


ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-010067-10-7

DISPOSICION Nº

js

5134


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5134** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.438 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0516/05.-	Prospectos de fs. 49 a 58, 59 a 68 y 69 a 78, corresponde desglosar de fs. 49 a 58.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 50.438 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **08 SEP 2010**, del mes de.....de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-010067-10-7

DISPOSICIÓN N°

5134

[Handwritten Signature]
 DR CARLOS CHIALE
 INTERVENTOR
 AN.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO**FASLODEX®
FULVESTRANT**

250 mg/ 5 ml – Solución Inyectable IM

Industria Alemana

Venta bajo receta

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada jeringa prellenada contiene:

Fulvestrant 250 mg

Etanol 96% 500 mg

Alcohol bencílico 500 mg

Benzoato de bencilo 750 mg

Aceite de ricino csp 5 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

Código ATC: L02BA03 - Antiestrogénico

INDICACIONES

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

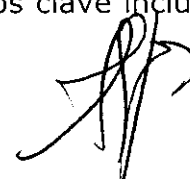
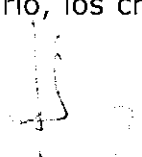
PROPIEDADES FARMACOLOGICAS***Propiedades farmacodinámicas***

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.

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 Faslodex 500 mg (n=362) con Faslodex 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 el estudio CONFIRM.


Variable	Tipo de estimativo; comparación del tratamiento.	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Comparación entre grupos (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Relación de riesgo/ relación de probabilidades	IC 95%	valor P
TTP	Mediana de K-M en meses; relación de riesgos	6,5	5,5	0,80	0,68, 0,94	0,006
ORR ^a	% de pacientes con OR; relación de probabilidades	13,8	14,6	0,94	0,57, 1,55	0,795
CBR	% de pacientes con CB; relación de probabilidades	45,6	39,6	1,28	0,95, 1,71	0,100
OS	Mediana de K-M en meses relación de riesgos	25,1	22,8	0,84	0,69, 1,03	0,091

^a ORR 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 Faslodex 500 mg y 261 pacientes en el grupo Faslodex 250 mg.)

TTP: Tiempo hacia la progresión, ORR: tasa de respuesta objetiva; OR: Respuesta Objetiva; CBR: Tasa de Beneficio Clínico; CB: 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 Faslodex 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

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.

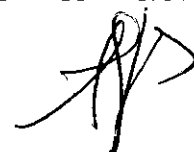
Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

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



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

Metabolismo

El metabolismo de fulvestrant no se ha evaluado completamente, pero implica un número de combinaciones de posibles vías de biotransformación análogas a las de los esteroides endógenos (incluye los metabolitos 17 - cetona, sulfona, 3- sulfato y 17 - glucurónido). Los metabolitos identificados son menos activos, o bien muestran una actividad similar a la de fulvestrant en modelos antiestrogénicos. Los estudios utilizando preparaciones hepáticas humanas y enzimas recombinantes humanas indican que CYP 3A4 es la única isoenzima de P450 involucrada en la oxidación de fulvestrant; sin embargo, las vías que no son P450 parecen predominar in vivo.

Los datos in vitro sugieren que fulvestrant no inhibe las isoenzimas CYP450.

Eliminación

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

Poblaciones especiales

En un análisis farmacocinético de población de los datos recabados en los estudios Fase III no se detectó ninguna diferencia en el perfil farmacocinético de fulvestrant por lo que se refiere a la edad (intervalo de 33 a 89 años), el peso (40 - 127 kg) o la raza.

Insuficiencia renal

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

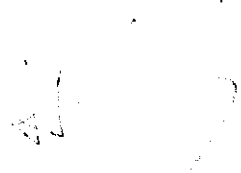
Insuficiencia hepática

La farmacocinética de fulvestrant ha sido evaluada en un ensayo clínico de dosis única llevado a cabo en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh clase A y B). Se utilizó una alta dosis de una formulación para inyección intramuscular de más corta duración. Hubo un incremento de hasta 2,5 veces en el AUC en sujetos con daño hepático comparado con sujetos sanos. En pacientes tratados con Faslodex, 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.

Faslodex y otras 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.

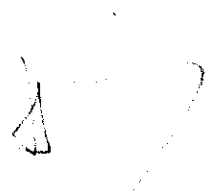
Fulvestrant no mostró potencial genotóxico.

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 pesoplacentario 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 Faslodex) demostró un incremento en la incidencia de tumores benignos de células granulosa 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 FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Mujeres adultas (incluyendo ancianas) La dosis recomendada es 500 mg a intervalos de un mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas luego de la dosis inicial.
- Niñas y adolescentes: FASLODEX[®] no está recomendado para su uso en niñas ni adolescentes, dado que no se ha establecido la seguridad ni la eficacia en este grupo de edad.
- Pacientes con alteración renal: no se recomienda ajustes de la dosis para las pacientes con Insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min). No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). (ver Advertencias).
- Pacientes con Insuficiencia hepática: utilizar FASLODEX[®] con precaución al tratar pacientes con alteración hepática leve a moderada. No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática severa. (ver Contraindicaciones, Advertencias y Propiedades farmacocinéticas)

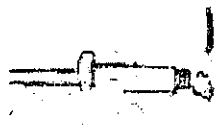


Instrucciones para la administración.

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

Para cada una de las dos jeringas:

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



- Abrir el envase exterior de la aguja de seguridad (BD SafetyGlider). Ajustar la aguja de seguridad al Luer-Lok (ver Figura 2).
- Girar hasta que este firmemente colocada.
- Girar para ajustar la aguja al conector Luer.
- Remover el capuchón protector de la aguja evitando dañar la punta de la misma.
- Transportar la jeringa llena al punto de administración.

- Remover la vaina de la aguja.
- Las soluciones parenterales deben ser inspeccionadas visualmente para verificar la existencia de material particulado y decoloración antes de la administración.
- Retirar el exceso de gas de la jeringa.



- Administrar por vía intramuscular lentamente (1-2 minutos/inyección) en la nalga. Para conveniencia del usuario, la posición del bisel de la aguja se encuentra orientada hacia el brazo de palanca (ver Figura 3).

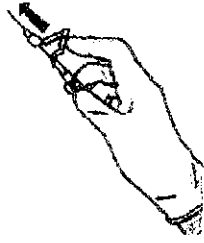


- Luego de la inyección, inmediatamente aplique un golpe con un solo dedo al brazo de palanca asistido para la activación para activar el mecanismo de seguridad (ver Figura 4).

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

Figura 4.





Desecho

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

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

CONTRAINDICACIONES

FASLODEX[®] está contraindicado en:

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

ADVERTENCIAS

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

Usar FASLODEX[®] 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 FASLODEX[®] con precaución cuando se trate a pacientes con diátesis hemorrágica, trombocitopenia, o en tratamientos con anticoagulantes.

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

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

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

FASLODEX[®] está contraindicado en el embarazo (ver Contraindicaciones). Fulvestrant ha mostrado que atraviesa la placenta tras dosis únicas intramusculares en ratas y conejos hembra. Los estudios en animales han



mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo una mayor incidencia de anomalías y muertes fetales. 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 toma FASLODEX[®], la paciente deberá ser informada de los posibles riesgos para el feto y del riesgo potencial de aborto espontáneo. Se debe discontinuar la lactancia durante el tratamiento con Faslodex. Fulvestrant se excreta en la leche de las ratas lactantes. Se desconoce si fulvestrant es excretado en la leche materna humana. Considerando el potencial de reacciones adversas serias debido al fulvestrant en bebés lactantes, el uso durante la lactancia está contraindicado.

Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

Las reacciones adversas que figuran a continuación se clasifican de acuerdo a la frecuencia y a la Clase de Sistema Orgánico (COS). Los agrupamientos por frecuencia se definen de acuerdo a la siguiente convención: Muy 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 $\geq 10\%$	Comunes $\geq 1- < 10\%$	No comunes $\geq 0,1- < 1\%$
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 ^a	
Trastornos del		Anorexia ^a	



metabolismo y de la nutrición			
Trastornos Vasculares		Tromboembolismo venoso ^a , sofocos.	
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración	Astenia ^a , 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) ^a		
Trastornos en el sistema reproductivo y en las mamas.			Moniliasis Vaginal Leucorrea Hemorragia Vaginal

^a Incluye reacciones adversas a los fármacos para las cuales la contribución exacta de Faslodex 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.

PRESENTACIÓN

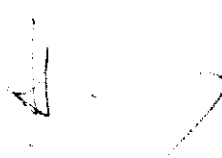
Dos jeringas prellenada de vidrio neutro transparente (Tipo 1) de 5 ml con émbolo de poliestireno que contienen 250 mg de Fulvestrant para inyección intramuscular. La jeringa está equipada con un cierre a prueba de manipulación. Se proporciona además una aguja con sistema de seguridad (SafetyGlide) para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

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

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

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.



Certificado N° 50.438

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

AstraZeneca S.A. Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Bs.As.

Teléfono: 0800 333 1247

Director Técnico: Dr. Germán D. Pezzenati – Farmacéutico.

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

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

N° de Registro: 40.741

Dirección Técnica: Q.F. Diana Tugentman

B.R.P.

Fecha de última revisión: Junio 2010 (CE(2010)1767)

Disposición ANMAT Nro.

