

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ambiful 250 mg/5 ml solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma seringa pré-cheia contém 250 mg de fulvestrant em 5 ml de solução. Cada ml de solução contém 50mg de fulvestrant.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 10 vol % de etanol (álcool), ou seja, até 500 mg de etanol por seringa.

Este medicamento contém 500 mg de álcool benzílico em cada seringa, equivalente a 100 mg/ml.

Este medicamento contém 750mg de benzoato de benzilo em cada seringa, equivalente a 150 mg/ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia.

Solução límpida, incolor a amarela, viscosa praticamente livre de partículas.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ambiful é indicado:

- em monoterapia para o tratamento de cancro da mama, localmente avançado ou metastático, positivo para o recetor de estrogénio, em mulheres pós-menopáusicas:
 - sem tratamento prévio com terapêutica endócrina, ou
 - com doença recidivada durante ou após terapêutica anti estrogénica adjuvante, ou em progressão com terapêutica anti estrogénica.
- em associação com palbociclib para o tratamento de cancro da mama, localmente avançado ou metastático, positivo para recetores hormonais (HR) e negativo para o recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), em mulheres que receberam previamente terapêutica endócrina (ver secção 5.1). Em mulheres pré- ou peri-menopáusicas, o tratamento em associação com palbociclib

deve ser associado a um agonista da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Mulheres adultas (incluindo Idosos)

A dose recomendada é de 500 mg em intervalos de um mês, com uma dose adicional de 500 mg administrada duas semanas após a dose inicial.

Quando Ambiful é utilizado em associação com palbociclib, por favor consultar também o Resumo das Características do Medicamento de palbociclib.

Antes de iniciar o tratamento com a associação de Ambiful mais palbociclib, e durante a sua duração, as mulheres pré/peri-menopáusicas devem ser tratadas com agonistas da LHRH, de acordo com a prática clínica local.

Populações especiais

Compromisso renal

Não se recomenda efetuar ajustes de dose nas doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina ≥ 30 ml/min). A segurança e eficácia não foram avaliadas em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min), e como tal, recomenda-se precaução nestas doentes (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Não se recomenda efetuar ajustes de dose nas doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Contudo, a exposição ao fulvestrant pode estar aumentada, pelo que Ambiful deve ser utilizado com precaução nestas doentes. Não existem dados em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de fulvestrant em crianças desde o nascimento até 18 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 5.1 e 5.2, mas não é possível fazer uma recomendação de posologia.

Modo de administração

Ambiful deve ser administrado em duas injeções consecutivas de 5 ml por injeção intramuscular lenta (1-2 minutos/injeção), uma em cada nádega (área glútea).

Recomenda-se precaução se Ambiful for injetado no local dorsoglútea devido à proximidade do nervo ciático subjacente.

Para instruções de administração mais detalhadas, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6).

Compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ambiful deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Ambiful deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min).

Devido à administração por via intramuscular, Ambiful deve ser utilizado com precaução no caso de tratamento de doentes com diátese hemorrágica, trombocitopenia ou que estejam a tomar anticoagulantes.

Os acontecimentos tromboembólicos são frequentemente observados em mulheres com cancro da mama avançado e foram observados nos estudos clínicos com fulvestrant (ver secção 4.8). Este facto deverá ser considerado quando Ambiful é prescrito a doentes de risco.

Têm sido notificados acontecimentos, incluindo dor ciática, neuralgia, dor neuropática, e neuropatia periférica relacionados com o local de injeção para a injeção de fulvestrant. Recomenda-se precaução durante a administração de Ambiful no local de injeção dorsogluteal devido à proximidade do nervo ciático subjacente (ver secções 4.2 e 4.8).

Ambiful contém 10 vol % de etanol (álcool). Prejudicial para os indivíduos que sofrem de alcoolismo. Ter em consideração quando utilizado em mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e grupos de alto risco tais como doentes com problemas de fígado e epilepsia.

Ambiful contém álcool benzílico. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas. Grandes volumes devem ser usados com precaução e apenas se necessário, especialmente em mulheres grávidas ou a amamentar e em doentes com insuficiência renal ou hepática devido ao risco de acumulação e toxicidade (acidose metabólica).

Não existem dados a longo prazo sobre o efeito de fulvestrant no osso. Devido ao mecanismo de ação de fulvestrant, existe um risco potencial de osteoporose.

A eficácia e segurança de fulvestrant (quer em monoterapia ou em associação com palbociclib) não foi estudada em doentes com doença visceral crítica.

Quando Ambiful é associado a palbociclib, por favor consultar também o Resumo das Características do Medicamento de palbociclib.

Interferência em ensaios com anticorpos de estradiol

Devido à semelhança estrutural entre fulvestrant e estradiol, o fulvestrant pode interferir nos ensaios com anticorpos baseados em estradiol e pode resultar em níveis aumentados de estradiol falsos.

População pediátrica

Ambiful não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes dado que a segurança e eficácia não foram estabelecidas neste grupo de doentes (ver secção 5.1). Ambiful contém álcool benzílico. O risco de toxicidade é aumentado em crianças jovens devido à acumulação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Um estudo de interação clínica com midazolam (substrato do CYP3A4) demonstrou que fulvestrant não inibe o CYP3A4. Os estudos de interação clínica com rifampicina (indutor do CYP3A4) e cetoconazol (inibidor do CYP3A4) não mostraram uma alteração clinicamente relevante na depuração de fulvestrant. Assim, não é necessário um ajuste da dose em doentes que recebem fulvestrant e inibidores ou indutores do CYP3A4 concomitantemente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As doentes com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento.

Gravidez

Ambiful está contraindicado na gravidez (ver secção 4.3). Fulvestrant demonstrou atravessar a placenta após a administração de doses únicas por via intramuscular no rato e coelho. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, incluindo um aumento da incidência de malformações fetais e mortes (ver secção 5.3). Se a gravidez ocorrer durante o tratamento com Ambiful, a doente deve ser informada do risco potencial para o feto e do risco potencial de perda da gravidez.

Amamentação

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Ambiful. Fulvestrant é excretado no leite dos ratos lactantes. Desconhece-se se fulvestrant é excretado no leite humano. Considerando o potencial para reações adversas graves em crianças lactentes devido a fulvestrant, o uso durante o aleitamento está contraindicado (ver secção 4.3).

Fertilidade

Os efeitos de fulvestrant na fertilidade em seres humanos não foram estudados.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Ambiful tem uma influência insignificante ou inexistente sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, como a astenia foi muito frequentemente notificada com fulvestrant, deve-se ter precaução em doentes que apresentem esta reação adversa durante a condução ou a utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Monoterapia

Esta secção fornece informação baseada em todas as reações adversas dos estudos clínicos, estudos de pós-comercialização ou notificações espontâneas. Nos dados agrupados de fulvestrant em monoterapia, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram reações no local de injeção, astenia, náuseas e enzimas hepáticas aumentadas (ALT, AST, ALP).

Na tabela 1, as seguintes categorias de frequência para reações adversas medicamentosas (RAMs) foram calculadas com base no grupo de tratamento de fulvestrant 500 mg nas análises de segurança agrupadas dos estudos que compararam fulvestrant 500 mg com fulvestrant 250 mg [estudos CONFIRM (Estudo D6997C00002), FINDER 1 (Estudo D6997C00004), FINDER 2 (Estudo D6997C00006), e NEWEST (Estudo D6997C00003)], ou isoladamente do FALCON (Estudo D699BC00001) que comparou fulvestrant 500 mg com anastrozol 1 mg. Onde as frequências diferem entre a análise de segurança agrupada e FALCON, é apresentada a frequência mais elevada. As frequências na Tabela 1 foram baseadas em todas reações adversas medicamentosas notificadas, independentemente da avaliação de causalidade efetuada pelo investigador. A duração mediana de tratamento com fulvestrant 500 mg em todos os dados agrupados (incluindo os estudos mencionados acima mais FALCON) foi de 6,5 meses.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas abaixo listadas estão classificadas de acordo com a frequência e Classes de Sistemas de Órgãos (CSO). As frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1 Reações Adversas Medicamentosas notificadas em doentes tratados com fulvestrant em monoterapia

Reações adversas por classes de sistemas de órgãos e frequência

Infeções e infestações	Frequentes	Infeções das vias urinárias
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Número de plaquetas diminuído ^e
Doenças do sistema imunitário	Muito frequentes	Reações de hipersensibilidade ^e
	Pouco frequentes	Reações anafiláticas
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Anorexia ^a
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleia
Vasculopatias	Muito frequentes	Afrontamentos ^e
	Frequentes	Tromboembolismo venoso ^a
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas
	Frequentes	Vômitos, diarreia
Afeções hepatobiliares	Muito frequentes	Enzimas hepáticas elevadas (ALT, AST, ALP) ^a
	Frequentes	Bilirrubina elevada ^a
	Pouco frequentes	Insuficiência hepática ^{c,f} , hepatite ^f , gamaGT elevada ^f
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea ^e
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor articular e musculoesquelética ^d
	Frequentes	Dorsalgia ^a
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Hemorragia vaginal ^e
	Pouco frequentes	Monilíase vaginal ^f , leucorreia ^f
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Astenia ^a , reações no local de injeção ^b
	Frequentes	Neuropatia periférica ^e , ciática ^e
	Pouco frequentes	Hemorragia no local de injeção ^f , hematoma no local de injeção ^f , neuralgia ^{c,f}

^a Inclui reações adversas medicamentosas para as quais a extensão exata da contribuição de fulvestrant não pode ser avaliada devido à doença subjacente.

^b O termo reações no local de injeção não inclui os termos hemorragia no local de injeção e hematoma no local de injeção, ciática, neuralgia e neuropatia periférica.

- ^c Este acontecimento não foi observado nos ensaios clínicos principais (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). A frequência foi calculada utilizando o limite superior do intervalo de confiança a 95% para o valor estimado. Isto é calculado como 3/560 (em que 560 é o número de doentes dos ensaios clínicos principais), o que corresponde a uma categoria de frequência de “pouco frequente”.
- ^d Inclui: artralgia, e menos frequentemente dor musculoesquelética, mialgia e dor nas extremidades.
- ^e A categoria da frequência difere entre o conjunto de dados de segurança agrupados e FALCON.
- ^f RAM não observada no FALCON.

Descrição de reações adversas selecionadas

As descrições incluídas abaixo são baseadas na análise de segurança conjunta de 228 doentes que receberam pelo menos uma (1) dose de fulvestrant e 232 doentes que receberam pelo menos uma (1) dose de anastrozol, respetivamente, no estudo de Fase 3 FALCON.

Dor articular e musculoesquelética

No estudo FALCON, o número de doentes que notificou uma reação adversa de dor articular e musculoesquelética foi 65 (31,2%) e 48 (24,1%) nos braços fulvestrant e anastrozol, respetivamente. Das 65 doentes no braço de Faslodex, 40% (26/65) das doentes notificaram dor articular e musculoesquelética no primeiro mês de tratamento e 66,2% (43/65) das doentes nos primeiros 3 meses de tratamento. Nenhuma das doentes notificou acontecimentos que foram Grau CTCAE ≥ 3 ou que exigiram uma redução de dose, interrupção de dose ou descontinuação do tratamento devido a essas reações adversas.

Associação terapêutica com palbociclib

O perfil de segurança global de fulvestrant quando utilizado em associação com palbociclib baseia-se em dados de 517 doentes com cancro da mama HR-positivo, HER2-negativo avançado ou metastático no estudo aleatorizado PALOMA3 (ver secção 5.1). As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) de qualquer grau notificadas em doentes a receber fulvestrant em associação com palbociclib foram neutropenia, leucopenia, infeções, fadiga, náuseas, anemia, estomatite, diarreia e trombocitopenia. As reações adversas mais frequentes ($\geq 2\%$) de Grau ≥ 3 foram neutropenia, leucopenia, anemia, infeções, AST aumentada, trombocitopenia e fadiga.

A Tabela 2 apresenta as reações adversas do PALOMA3.

A duração mediana de exposição ao fulvestrant foi de 11,2 meses no braço fulvestrant + palbociclib e 4,9 meses no braço fulvestrant + placebo. A duração mediana de exposição ao palbociclib no braço de fulvestrant + palbociclib foi de 10,8 meses.

Tabela 2 Reações adversas baseadas no estudo PALOMA3 (N=517)

Classe de sistemas de órgãos Frequência	Fulvestrant + Palbociclib (N=345)		Fulvestrant + placebo (N=172)	
	Todos os graus (%)	Grau ≥ 3 n (%)	Todos os graus (%)	Grau ≥ 3 n (%)
Infeções e infestações				
Muito frequentes				
Infeções ^b	163 (47,2)	11 (3,2)	54 (31,4)	5 (2,9)
Doenças do sangue e do sistema linfático				
Muito frequentes				
Neutropenia ^c	287 (83,2)	228 (66,1)	7 (4,1)	1 (0,6)
Leucopenia ^d	183 (53,0)	105 (30,4)	9 (5,2)	2 (1,2)
Anemia ^e	102 (29,6)	12 (3,5)	22 (12,8)	3 (1,7)
Trombocitopenia ^f	78 (22,6)	8 (2,3)	0 (0,0)	0
Pouco frequentes				
Neutropenia febril	3 (0,9)	3 (0,9)	1 (0,6)	1 (0,6)
Doenças do metabolismo e da nutrição				
Muito frequentes				
Apetite diminuído	55 (15,9)	3 (0,9)	14 (8,1)	1 (0,6)
Doenças do sistema nervoso				
Frequentes				
Disgeusia	23 (6,7)	0	5 (2,9)	0
Afeções oculares				
Frequentes				
Aumento da secreção lacrimal	22 (6,4)	0	2 (1,2)	0
Visão turva	20 (5,8)	0	3 (1,7)	0

Olho seco	13 (3,8)	0	3 (1,7)	0
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
Frequentes				
Epistaxe	23 (6,7)	0	3 (1,7)	0
Doenças gastrointestinais				
Muito frequentes				
Náuseas	117 (33,9)	0	48 (27,9)	1 (0,6)
Estomatite ^g	97 (28,1)	2 (0,6)	22 (12,8)	0
Diarreia	81 (23,5)	0	33 (19,2)	2 (1,2)
Vômitos	65 (18,8)	2 (0,6)	26 (15,1)	1 (0,6)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
Muito frequentes				
Alopecia	62 (18,0)	0	11 (6,4)	0
Erupção cutânea ^h	58 (16,8)	2 (0,6)	11 (6,4)	0
Frequentes				
Xerose cutânea	21 (6,1)	0	2 (1,2)	0
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
Muito frequentes				
Fadiga	142 (41,2)	8 (2,3)	50 (29,1)	2 (1,2)
Pirexia	44 (12,8)	1 (0,3)	9 (5,2)	0
Frequentes				
Astenia	26 (7,5)	0	9 (5,2)	1 (0,6)
Exames complementares de diagnóstico				
Frequentes				
AST aumentada	26 (7,5)	10 (2,9)	9 (5,2)	3 (1,7)
ALT aumentada	20 (5,8)	6 (1,7)	6 (3,5)	0

ALT= alanina aminotransferase; AST= aspartato aminotransferase; N/n= número de doentes

^a Os Termos Preferidos (TP) estão listados de acordo com o MedDRA 17.1.

^b Infecções inclui todos os TP que fazem parte da Classe de Sistemas de Órgãos "Infecções e infestações".

^c Neutropenia inclui os seguintes TP: Neutropenia, Número de neutrófilos diminuído.

^d Leucopenia inclui os seguintes TP: Leucopenia, Número de leucócitos diminuído.

^e Anemia inclui os seguintes TP: Anemia, Concentração de hemoglobina diminuída, Hematócrito diminuído.

^f Trombocitopenia inclui os seguintes TP: Trombocitopenia, Número de plaquetas diminuído

^g Estomatite inclui os seguintes TP: Estomatite aftosa, Queilite, Glossite, Glossodinia, Ulceração da boca, inflamação das mucosas, Dor na boca, Mal-estar orofaríngeo, Dor orofaríngea, Estomatite.

^h Erupção cutânea inclui os seguintes TP: Erupção cutânea, Erupção maculopapulosa, Erupção pruriginosa, Erupção eritematosa, Erupção papulosa, Dermatite, Dermatite acneiforme, Erupção cutânea tóxica.

Descrição de reações adversas selecionadas

Neutropenia

Em doentes a receber fulvestrant em associação com palbociclib no estudo PALOMA3, foi notificada neutropenia de qualquer grau em 287 doentes (83,2%), foi notificada neutropenia de Grau 3 em 191 doentes (55,4%) e foi notificada neutropenia de Grau 4 em 37 doentes (10,7%). No braço fulvestrant + placebo (n=172), foi notificada neutropenia de qualquer grau em 7 doentes (4,1%), foi notificada neutropenia de Grau 3 em 1 doente (0,6%). Não houve notificações de neutropenia de Grau 4 no braço fulvestrant + placebo.

Em doentes a receber fulvestrant em associação com palbociclib, a mediana do tempo até à ocorrência do primeiro episódio de neutropenia de qualquer grau foi de 15 dias (intervalo:13-317) e a mediana da duração de neutropenia de Grau ≥ 3 foi de 7 dias. Foi notificada neutropenia febril em 0,9% das doentes a receber fulvestrant em associação com palbociclib.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Existem notificações isoladas de sobredosagem com fulvestrant em humanos. Em caso de sobredosagem, recomenda-se tratamento de suporte sintomático.

Os estudos em animais sugerem que não foram evidentes quaisquer outros efeitos com as doses mais altas de fulvestrant para além dos, que se encontram, direta ou indiretamente, relacionados com a respetiva atividade anti-estrogénica (ver secção 5.3).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.2.2.1 – Antiestrogénios, Terapêutica endócrina, código ATC: L02BA03

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

Fulvestrant é um antagonista competitivo do recetor de estrogénio (RE) com uma afinidade comparável à do estradiol. Fulvestrant bloqueia as ações tróficas dos estrogénios sem qualquer atividade agonista parcial (do tipo estrogénio). O mecanismo de ação está associado à diminuição (down-regulation) dos níveis do recetor de estrogénio. Os estudos clínicos em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama primário demonstraram que fulvestrant diminui (down-regulates) de um modo significativo o RE em tumores positivos para o RE em comparação com placebo. Houve igualmente uma redução significativa da expressão do recetor de progesterona consistente com a ausência de efeitos intrínsecos agonistas do estrogénio. Também foi demonstrado que, no contexto do tratamento neoadjuvante de tumores da mama na pós-menopausa, fulvestrant 500 mg diminui (down-regulates) o RE e o marcador de proliferação Ki67 em maior grau do que fulvestrant 250 mg.

Eficácia e segurança clínica no cancro da mama avançado

Monoterapia

Um estudo clínico de Fase 3 foi concluído em 736 mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado que apresentaram recorrência da doença, durante ou após uma terapêutica endócrina adjuvante, ou progressão após terapêutica endócrina na

doença avançada. O estudo incluiu 423 doentes que apresentaram recidiva ou progressão durante a terapêutica com um anti estrogénio (subgrupo AE) e 313 doentes que apresentaram recidiva ou progressão durante a terapêutica com um inibidor da aromatase (subgrupo IA). Este estudo comparou a eficácia e segurança de fulvestrant 500 mg (n=362) com fulvestrant 250 mg (n=374). A sobrevivência livre de progressão (PFS) foi o objetivo primário; os principais objetivos secundários de eficácia incluíram taxa de resposta objetiva (ORR), taxa de benefício clínico (CBR) e sobrevivência global (OS). Os resultados de eficácia do estudo CONFIRM encontram-se resumidos na Tabela 3.

Tabela 3 Resumo dos resultados do objetivo primário de eficácia (PFS) e dos principais objetivos secundários de eficácia do estudo CONFIRM

Variável	Tipo de estimativa; comparação de tratamento	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Comparação entre grupos (Fulvestrant 500 mg/ Fulvestrant 250 mg)		
				Probabilid ade de risco	IC 95%	valor p
PFS	Mediana K-M em meses; probabilidade de risco					
Todas as Doentes		6,5	5,5	0,80	0,68; 0,94	0,006
-Subgrupo AE (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62; 0,94	0,013
-Subgrupo IA (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
OS ^b	Mediana KM em meses; probabilidade de risco					
Todas as Doentes		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 ^c
-Subgrupo AE (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 ^c
-Subgrupo IA (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 ^c
Variável	Tipo de estimativa; comparação de tratamento	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Comparação entre grupos (Fulvestrant 500 mg/ Fulvestrant 250 mg)		
				Probabilid ade de risco	IC 95%	valor p

ORR ^d	% de doentes com OR; diferença absoluta em %			
Todas as Doentes	13,8	14,6	-0,8	-5,8; 6,3
-Subgrupo AE (n=296)	18,1	19,1	-1,0	-8,2; 9,3
-Subgrupo IA (n=205) ^a	7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8
CBR ^e	% de doentes com CB; diferença absoluta em %			
Todas as Doentes	45,6	39,6	6,0	-1,1; 13,3
-Subgrupo AE (n=423)	52,4	45,1	7,3	-2,2; 16,6
-Subgrupo IA (n=313) ^a	36,2	32,3	3,9	-6,1; 15,2

^a Fulvestrant é indicado em doentes que apresentaram recidiva ou progressão durante a terapêutica com um anti estrogénio. Os resultados do subgrupo IA são inconclusivos.

^b Apresenta-se a OS para a análise final de sobrevivência com uma maturidade de 75%.

^c Valor nominal de p sem realizar ajustes para multiplicidade entre a análise inicial de sobrevivência global, com uma maturidade de 50% e a análise de sobrevivência atualizada aos 75% de maturidade.

^d ORR foi determinada em doentes avaliáveis em termos de resposta no início do estudo (i.e., doentes com doença mensurável no início do estudo: 240 doentes no grupo de fulvestrant 500 mg e 261 doentes no grupo de fulvestrant 250 mg).

^e Doentes tendo como melhor resposta objetiva resposta completa, resposta parcial ou doença estável \geq 24 semanas.

PFS:Sobrevivência livre de progressão; ORR:Taxa de resposta objetiva; OR:Resposta objetiva; CBR:Taxa de benefício clínico; CB:Benefício clínico; OS:Sobrevivência global; K-M:Kaplan-Meier; IC:Intervalo de confiança; IA:Inibidor da aromatase; AE:Anti-estrogénio.

Um estudo multicêntrico de Fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação e dupla simulação de fulvestrant 500 mg versus anastrozol 1 mg foi realizado em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado ou metastático, positivo para o recetor de estrogénio (ER positivo) e/ou positivo para o recetor de progesterona (PgR positivo) que não tinham sido previamente tratadas com qualquer terapêutica hormonal. Um total de 462 doentes foram aleatorizadas sequencialmente 1:1 para receber 500 mg de fulvestrant ou 1 mg de anastrozol.

A aleatorização foi estratificada por estadio da doença (localmente avançada ou metastática), quimioterapia prévia para doença avançada, e doença mensurável.

O objetivo primário de eficácia do estudo foi a sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliada pelo investigador de acordo com RECIST 1.1 (Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos). Os principais objetivos secundários de eficácia incluíram sobrevivência global (OS), e taxa de resposta objetiva (ORR).

As doentes incluídas neste estudo tinham uma idade média de 63 anos (intervalo 36-90). A maioria das doentes (87,0%) apresentava doença metastática no início do estudo. Cinquenta e cinco por cento (55,0%) das doentes apresentava metástases viscerais no início do estudo. Um total de 17,1% das doentes receberam previamente um regime de quimioterapia para doença avançada; 84,2% das doentes tinha doença mensurável.

Foram observados resultados consistentes na maioria dos subgrupos pré-definidos de doentes. Para o subgrupo de doentes com doença limitada a metástases não viscerais (n=208), a probabilidade de risco (HR) foi de 0,592 (IC 95%: 0,419; 0,837) no braço de fulvestrant em comparação com o braço de anastrozol. Para o subgrupo de doentes com metástases viscerais (n=254), a probabilidade de risco (HR) foi 0,993 (IC 95%: 0,740; 1,331) no braço de fulvestrant em comparação com o braço de anastrozol. Os resultados de eficácia do estudo FALCON são apresentados na Tabela 4 e na Figura 1.

Tabela 4 Resumo dos resultados do objetivo primário de eficácia (PFS) e dos principais objetivos secundários de eficácia (Avaliação pelo Investigador, População Intenção de tratar) – estudo FALCON

	Fulvestrant 500 mg (N=230)	Anastrozol 1 mg (N=232)
Sobrevivência livre de progressão		
Número de acontecimentos PFS (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
Probabilidade de risco PFS (IC 95%) e valor-p	HR 0,797 (0,637-0,999) p = 0,0486	
PFS Mediana [meses (IC 95%)]	16,6 (13,8; 21,0)	13,8 (12,0; 16,6)
Número de acontecimentos OS*	67 (29,1%)	75 (32,3%)
Probabilidade de risco OS (IC 95%) e valor-p	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1%)	88 (44,9%)
ORR Taxa de probabilidade (Odds Ratio) (IC 95%) e valor-p	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
DoR Mediana (meses)	20,0	13,2
CBR	180 (78,3%)	172 (74,1%)

anastrozol. O tempo mediano até à morte foi de 27,4 meses para doentes tratadas com fulvestrant e de 27,6 meses para as doentes tratadas com anastrozol. A probabilidade de risco (HR) de fulvestrant 250 mg em relação ao anastrozol para o tempo até à morte foi de 1,01 (IC 95%, 0,86 a 1,19).

Terapêutica de associação com palbociclib

Um estudo multicêntrico de Fase 3, internacional, aleatorizado, em dupla ocultação, de grupos paralelos, de fulvestrant 500 mg mais palbociclib 125 mg versus fulvestrant 500 mg mais placebo foi realizado em mulheres com cancro da mama localmente avançado HR positivo, HER2 negativo não passível de ressecção ou radioterapia com intenção curativa ou cancro da mama metastático, independentemente do seu estado menopáusico, cuja doença tinha progredido após terapêutica endócrina anterior no contexto (neo) adjuvante ou metastático.

Um total de 521 mulheres pré/peri e pós-menopáusicas cuja doença tinha progredido durante ou no prazo de 12 meses a contar da conclusão da terapêutica endócrina adjuvante ou durante ou no prazo de 1 mês a contar da terapêutica endócrina prévia para doença metastática, foram aleatorizadas segundo uma proporção 2:1 para receberem fulvestrant mais palbociclib ou fulvestrant mais placebo e estratificadas por sensibilidade documentada à terapêutica hormonal prévia, estado menopáusico à entrada no estudo (pré/peri versus pós-menopáusicas), e presença de metástases viscerais. As mulheres pré/peri-menopáusicas receberam o agonista da LHRH, goserrelina. As doentes com doença avançada/metástica, sintomatologia, proliferação visceral, que estavam em risco de ter complicações potencialmente fatais num curto espaço de tempo (incluindo doentes com enormes derrames não controlados [pleural, pericárdico, peritoneal], linfagite pulmonar e acima de 50% de envolvimento hepático), não foram elegíveis para participação no estudo.

As doentes continuaram a receber o tratamento atribuído até progressão objetiva da doença, deterioração sintomática, toxicidade inaceitável, morte ou retirada do consentimento, o que ocorresse primeiro. Não era permitido mudar de braço de tratamento.

As doentes estavam bem emparelhadas em termos demográficos iniciais e características de prognóstico entre o braço de fulvestrant mais palbociclib e o braço fulvestrant mais placebo. Neste estudo, a mediana de idade das doentes incluídas era de 57 anos (intervalo 29-88). Em cada braço de tratamento, a maioria das doentes era caucasiana, tinha sensibilidade documentada à terapêutica hormonal prévia e era pós-menopáusica.

Aproximadamente 20% das doentes eram pré/peri-menopáusicas. Todas as doentes tinham recebido previamente terapêutica sistémica e a maioria das doentes em cada braço de tratamento tinha recebido anteriormente um regime de quimioterapia para o seu diagnóstico primário. Mais de metade (62%) tinha um estado funcional de desempenho 0 segundo ECOG PS, 60% tinha metástases viscerais e 60% tinha recebido previamente mais do que 1 regime hormonal para o seu diagnóstico primário.

O objetivo primário do estudo foi a PFS avaliada pelo investigador de acordo com RECIST 1.1. As análises de suporte da PFS foram baseadas numa Revisão Radiológica Central Independente. Os objetivos secundários incluíram a OR, CBR, OS, segurança e o tempo até deterioração (TTD) no parâmetro de avaliação da dor.

O estudo alcançou o seu objetivo primário de prolongar a PFS avaliada pelo investigador na análise interina realizada com 82% de acontecimentos de PFS planeados; os resultados cruzaram a fronteira de eficácia de Haybittle-Peto pré-definida ($\alpha=0,00135$), demonstrando um prolongamento da PFS estatisticamente significativo e um efeito de tratamento clinicamente significativo. Na Tabela 5 é apresentada uma atualização mais madura dos dados de eficácia.

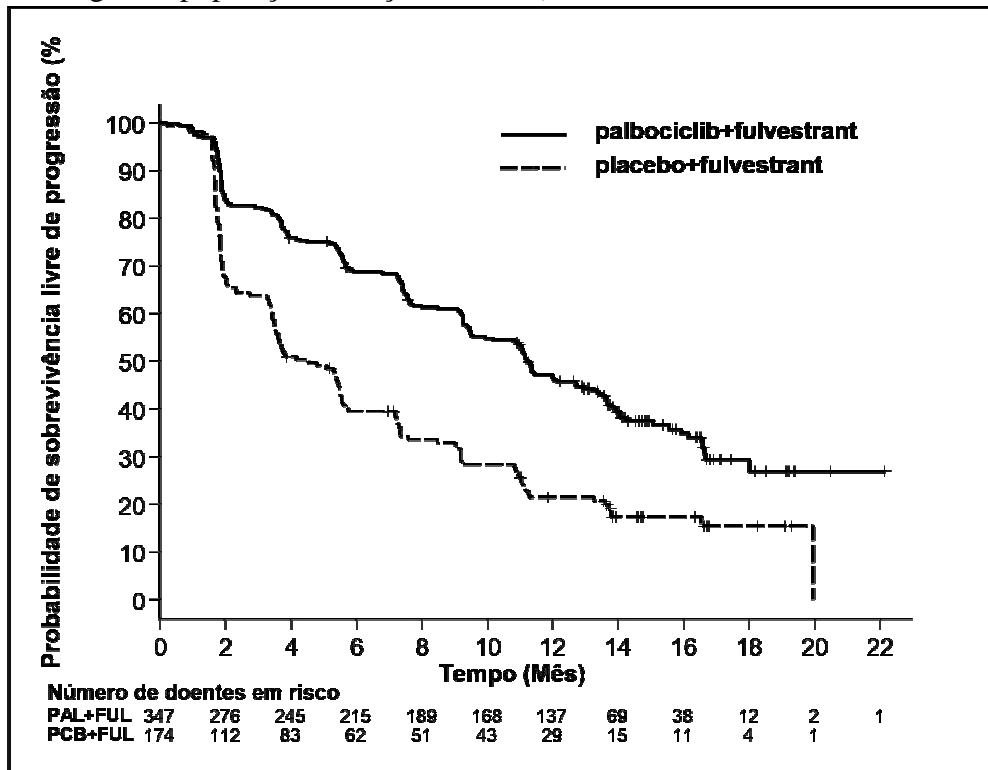
Tabela 5 Resultados de eficácia – estudo PALOMA3 (Avaliação pelo investigador, população intenção de tratar)

	Análise Atualizada (término a 23 de outubro de 2015)	
	Fulvestrant mais palbociclib (N=347)	Fulvestrant mais placebo (N=174)
Sobrevivência livre de progressão		
Mediana [meses (IC 95%)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Probabilidade de risco (IC 95%) e valor-p	0,497 (0,398; 0,620); p <0,000001	
Objetivos secundários*		
OR [% (IC 95%)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (doença mensurável) [% (IC 95%)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (IC 95%)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)

*Objetivos de resposta baseados em respostas confirmadas e não confirmadas.

N=número de doentes; IC= intervalo de confiança; OR=resposta objetiva; CBR=resposta do benefício clínico

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão (avaliação pelo investigador, população intenção de tratar) – estudo PALOMA3



FUL=fulvestrant; PAL=palbociclib; PCB=placebo.

Foi observada uma redução do risco de progressão da doença ou de morte no braço de fulvestranat mais palbociclib em todos os subgrupos individuais de doentes, definidos por fatores de estratificação e características basais. Isto foi evidente para as mulheres pré/perimenopáusicas (HR de 0,46 [IC 95%: 0,28; 0,75]) e para as mulheres pós-menopáusicas (HR de 0,52 [IC 95%: 0,40; 0,66]) e para doentes com doença visceral metastática (HR de 0,50 [IC 95%: 0,38; 0,65]) e para doentes com doença metastática não visceral (HR de 0,48 [IC 95%: 0,33; 0,71]). No contexto metastático foi igualmente observado benefício independentemente das linhas de terapêutica anteriores, quer fossem 0 (HR de 0,59 [IC 95%: 0,37; 0,93]), 1 (HR de 0,46 [IC 95%: 0,32; 0,64]), 2 (HR de 0,48 [IC 95%: 0,30; 0,76]) ou ≥ 3 linhas (HR de 0,59 [IC 95%: 0,28; 1,22]). As medidas adicionais de eficácia (OR e TTR) avaliadas nos subgrupos de doentes com e sem doença visceral são apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6 Resultados de eficácia em doença visceral e não visceral do estudo PALOMA3 (população intenção de tratar)

	Doença visceral	Doença não visceral
--	-----------------	---------------------

	Fulvestrant mais palbociclib (N=206)	Fulvestrant mais placebo (N=105)	Fulvestrant mais palbociclib (N=141)	Fulvestrant mais placebo (N=69)
OR [% (IC 95%)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR*, Mediana [meses (intervalo)]	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

*Resultados de resposta baseados em respostas confirmadas e não confirmadas.

N=número de doentes; IC=intervalo de confiança; OR=resposta objetiva; TTR=tempo para a primeira resposta.

Sintomas notificados pelas doentes foram avaliados através da utilização do questionário sobre qualidade de vida (QLQ)-C30 da Organização Europeia para a Pesquisa e Tratamento do Cancro (EORTC) e o seu Módulo Cancro da Mama (EORTC QLQ-BR23). Um total de 335 doentes no braço de fulvestrant mais palbociclib e 166 doentes no braço de fulvestrant mais placebo responderam ao questionário no início do estudo (baseline) e, pelo menos uma vez após o início do estudo (baseline).

O Tempo até Deterioração foi pré-definido como sendo o tempo entre a baseline e a primeira ocorrência de um aumento ≥ 10 pontos em relação ao momento basal nas escalas de pontuação da dor. A adição de palbociclib ao fulvestrant resultou num benefício a nível dos sintomas ao atrasar de forma significativa o Tempo até Deterioração do sintoma dor em comparação com fulvestrant mais placebo (mediana de 8,0 meses versus 2,8 meses; HR de 0,64 [IC 95%: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Efeitos sobre o endométrio após a menopausa

Os dados pré-clínicos não sugerem um efeito estimulador de fulvestrant sobre o endométrio após a menopausa (ver secção 5.3). Um estudo de 2 semanas em voluntárias saudáveis pós-menopáusicas tratadas com 20 μg de etinilestradiol por dia revelou que o pré-tratamento com fulvestrant 250 mg resultou numa redução significativa da estimulação do endométrio após a menopausa, em comparação com o pré-tratamento com placebo, a avaliar pela medição ecográfica da espessura do endométrio.

O tratamento neoadjuvante, durante um período de até 16 semanas, em doentes com cancro da mama tratadas com fulvestrant 500 mg ou fulvestrant 250 mg, não resultou em alterações clinicamente significativas da espessura do endométrio, indicando uma ausência de efeito agonista. Não existe evidência de efeitos adversos endometriais nas doentes estudadas com cancro da mama. Não há dados disponíveis relativamente à morfologia do endométrio.

Em dois estudos de curto prazo (1 e 12 semanas) efetuados em doentes pré-menopáusicas com doença ginecológica benigna, não foram observadas diferenças significativas na

espessura do endométrio (pela medição ecográfica) entre os grupos de fulvestrant e de placebo.

Efeitos sobre o osso

Não existem dados a longo prazo sobre o efeito de fulvestrant no osso. O tratamento neoadjuvante, durante um período de até 16 semanas, em doentes com cancro da mama tratadas com fulvestrant 500 mg ou fulvestrant 250 mg, não resultou em alterações clinicamente significativas nos marcadores séricos de turnover ósseo.

População pediátrica

Ambiful não é indicado para utilização em crianças. A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com fulvestrant em todos os subgrupos da população pediátrica no cancro da mama (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Um estudo aberto de Fase 2 investigou a segurança, a eficácia e a farmacocinética de fulvestrant em 30 raparigas com idade entre 1 a 8 anos com Puberdade Precoce Progressiva associada ao Síndrome McCune Albright (MAS). Os doentes pediátricos receberam mensalmente uma dose intramuscular de 4 mg/Kg de fulvestrant. Este estudo de 12 meses investigou um conjunto de objetivos MAS e evidenciou uma redução na frequência de hemorragia vaginal e uma redução na taxa de idade óssea avançada. Neste estudo, as concentrações de fulvestrant no estado estacionário em crianças foram consistentes com as dos adultos (ver secção 5.2). Deste pequeno estudo, não surgiram novas preocupações de segurança, embora não estejam ainda disponíveis os dados a 5 anos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração intramuscular de fulvestrant, como uma injeção de ação prolongada, fulvestrant é lentamente absorvido e as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) são atingidas após cerca de 5 dias. A administração do regime de fulvestrant 500 mg atinge níveis de exposição de, ou perto do, estado estacionário durante o primeiro mês de tratamento (média [CV]: AUC 475 [33,4%] ng.dias/ml, C_{max} 25,1 [35,3%] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9%] ng/ml, respetivamente). No estado de equilíbrio, as concentrações plasmáticas de fulvestrant são mantidas dentro de um intervalo relativamente estreito, com aproximadamente uma diferença de até 3 vezes entre as concentrações máximas e vale. Após administração intramuscular, a exposição é aproximadamente proporcional à dose no intervalo de dose de 50 a 500 mg.

Distribuição

Fulvestrant é submetido a uma rápida e extensa distribuição. O grande volume de distribuição aparente no estado estacionário (Vd_{ss}) de aproximadamente 3 a 5 l/kg sugere que a distribuição é largamente extravascular. Fulvestrant tem uma elevada ligação

(99%) às proteínas plasmáticas. As frações de lipoproteínas de muita baixa densidade (VLDL), de baixa densidade (LDL) e de alta densidade (HDL) são os principais componentes de ligação. Não se realizaram estudos de interação medicamentosa sobre a ligação competitiva às proteínas. Não foi determinado o papel da globulina de ligação à hormona sexual (SHBG).

Biotransformação

O metabolismo de fulvestrant não foi completamente avaliado, mas envolve combinações de diversas vias de biotransformação possíveis, análogas às dos esteroides endógenos. Os metabolitos identificados (inclui os metabolitos 17-cetona, sulfona, 3-sulfato, 3- e 17-glucuronido) ou são menos ativos, ou apresentam uma atividade semelhante à de fulvestrant em modelos de antiestrogénios. Os estudos em que foram utilizadas preparações de fígado humano e enzimas humanas recombinantes indicam que o CYP 3A4 é a única isoenzima P450 envolvida na oxidação de fulvestrant; contudo, as vias não P450 parecem ser mais predominantes in vivo. Os dados in vitro sugerem que fulvestrant não inibe as isoenzimas do CYP450.

Eliminação

Fulvestrant é eliminado principalmente na forma metabolizada. A principal via de excreção é a via fecal, com menos de 1% excretado na urina. Fulvestrant tem uma depuração elevada, de

$11 \pm 1,7$ ml/min/kg, sugerindo um rácio de extração hepática elevado. A semivida terminal ($t_{1/2}$) depois da injeção intramuscular é determinada pela taxa de absorção, e foi estimada em 50 dias.

Populações especiais

Numa análise farmacocinética populacional de dados provenientes dos estudos de Fase 3 não foi detetada qualquer diferença no perfil farmacocinético de fulvestrant no que respeita à idade (intervalo de 33 a 89 anos), peso (40-127 kg) ou raça.

Compromisso renal

Um compromisso renal ligeiro a moderado não influenciou a farmacocinética de fulvestrant em qualquer extensão clinicamente relevante.

Compromisso hepático

A farmacocinética de fulvestrant foi avaliada num estudo clínico de dose única realizado em mulheres com compromisso hepático ligeiro a moderado (classe A e B da classificação de Child-Pugh). Foi utilizada uma formulação com dose elevada de fulvestrant de mais curta duração via injeção intramuscular. Verificou-se um aumento da AUC até cerca de 2,5 vezes em indivíduos com compromisso hepático comparativamente a indivíduos saudáveis. Em doentes sob terapêutica com fulvestrant é esperado que um aumento desta magnitude na exposição seja bem tolerado. Não foram avaliados indivíduos com compromisso hepático grave (classe C da classificação Child-Pugh).

População pediátrica

A farmacocinética do fulvestrant foi avaliada em estudos clínicos realizados em 30 raparigas com Puberdade Precoce Progressiva associada ao Síndrome McCune Albright (ver secção 5.1). Os doentes pediátricos de idade entre 1 a 8 anos receberam mensalmente uma dose intramuscular de 4 mg/kg de fulvestrant. No estado estacionário, a média geométrica (desvio padrão) da concentração ($C_{\min,ss}$) e da AUC_{ss} foi respetivamente de 4,2 (0,9) ng/ml e 3680 (1020) ng*hr/ml. Apesar dos dados serem limitados, as concentrações de fulvestrant em estado estacionário nas crianças parecem consistentes com as dos adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade aguda de fulvestrant é baixa.

O medicamento originador e outras formulações de fulvestrant foram bem tolerados nas espécies animais utilizados nos estudos com doses múltiplas. As reações locais, incluindo miosite e granuloma, no local de injeção foram atribuídas ao veículo mas, a gravidade da miosite no coelho aumentou com fulvestrant, em comparação com o controlo de soro fisiológico. Nos estudos de toxicidade com doses múltiplas intramusculares de fulvestrant, em ratos e cães, a atividade anti estrogénica de fulvestrant foi responsável pela maioria dos efeitos observados, particularmente a nível do sistema reprodutor da fêmea, mas também noutros órgãos sensíveis às hormonas em ambos os sexos. Foi observada artrite envolvendo uma variedade de diferentes tecidos nalguns cães após administração crónica (12 meses).

Nos estudos efetuados no cão, e após administração oral e intravenosa, observaram-se efeitos sobre o sistema cardiovascular (elevações ligeiras do segmento S-T no ECG [oral], e bloqueio sinusal num cão [intravenosa]). Estes efeitos ocorreram com níveis de exposição superiores aos das doentes ($C_{\max} > 15$ vezes) e têm, provavelmente uma importância limitada para a segurança humana na dose clínica.

Fulvestrant não mostrou qualquer potencial genotóxico.

Fulvestrant mostrou efeitos na reprodução e no desenvolvimento embrio/fetal consistentes com a atividade anti estrogénica, em doses semelhantes à dose clínica. Nos ratos, foi observado uma redução reversível da fertilidade da fêmea e da sobrevivência embrionária, distocia e um aumento da incidência de malformações fetais, incluindo flexão do tarso. Os coelhos aos quais se administrou fulvestrant não conseguiram manter a gravidez. Observaram-se aumentos do peso placentário e perda de fetos pós-implantação. Verificou-se um aumento na incidência de alterações fetais nos coelhos (transposição postero-anterior da cintura pélvica e 27ª vértebra pré-sagrada).

Um estudo de oncogenicidade de dois anos em ratos (administração intramuscular de fulvestrant) revelou um aumento na incidência de tumores benignos de células granulosas do ovário nos ratos fêmea com a dose mais alta, 10 mg/rato/15 dias, e um aumento na incidência de tumores das células testiculares de Leydig nos machos. No estudo de

oncogenicidade de dois anos (administração diária oral) ocorreu um aumento da incidência de tumores do estroma dos cordões sexuais do ovário (tanto benignos como malignos) em doses de 150 e 500 mg/kg/dia. No nível de não-efeito para estes resultados, os níveis de exposição sistémica (AUC) foram, nos ratos, aproximadamente 1,5-vezes os níveis esperados de exposição humana nas fêmeas e 0,8-vezes nos machos e, nos murganhos, aproximadamente 0,8-vezes os níveis de exposição humana esperados, quer nos machos quer nas fêmeas. A indução deste tipo de tumores é consistente com alterações do feedback endócrino, relacionado com a farmacologia, nos níveis de gonadotrofinas causados pelos anti estrogénios em animais com cio. Portanto estes dados não são considerados relevantes para a utilização de fulvestrant em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado.

Avaliação do Risco Ambiental (ARA)

Estudos de avaliação do risco ambiental mostraram que fulvestrant pode ter potencial para causar efeitos adversos no ambiente aquático (ver secção 6.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Etanol (96 %)

Álcool benzílico

Benzoato de benzilo

Óleo de rícino, virgem

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

BD SafetyGlide é uma marca registada de Becton Dickinson e Companhia e com marca-CE: CE0050.

A apresentação de seringa pré-cheia consiste em:

Uma seringa pré-cheia de vidro tipo I incolor com um êmbolo de borracha de bromobutil, haste do êmbolo e batente, provido de uma tampa de integridade, contendo 5 ml de Ambiful solução injetável em seringa pré-cheia.

É igualmente fornecida uma agulha de segurança de 21G x 1½ polegadas (BD SafetyGlide™) para ligação ao respetivo corpo.

Ou

Duas seringas pré-cheias de vidro tipo I incolor com um êmbolo de borracha de bromobutil, haste do êmbolo e batente, provido de uma tampa de integridade, contendo 5 ml de Ambiful solução injetável em seringa pré-cheia.

É igualmente fornecida uma agulha de segurança de 21G x 1½ polegadas (BD SafetyGlide™) para ligação ao respetivo corpo.

Pacote de embalagens:

3x2 seringas pré-cheias (5ml cada).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de administração

Administrar a injeção de acordo com as normas locais para a realização de injeções intramusculares de grande volume.

NOTA: Devido à proximidade do nervo ciático subjacente, recomenda-se precaução se Ambiful for administrado no local de injeção dorsogluteal (ver secção 4.4).

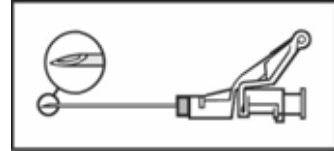
Aviso - Não submeter a autoclavagem a agulha de segurança (Agulha Hipodérmica com Proteção BD SafetyGlide™) antes da utilização. As mãos nunca devem tocar na agulha durante a sua utilização e eliminação.

Para cada uma das duas seringas:

- Remover cuidadosamente a agulha e a seringa da embalagem.
- Remover a tampa protetora da ponta do tubo da seringa.
- Abrir a embalagem exterior da agulha de segurança (BD SafetyGlide). Anexar a agulha de segurança ao Luer-Lock.
- Rodar para bloquear a agulha ao conector Luer. Rodar até firmemente fixado.
- Desencaixar a proteção da agulha a direito para evitar danificar a ponta da agulha.
- Remover a proteção da agulha.



- Enquanto segura a seringa com a agulha apontada para cima, empurre suavemente o êmbolo até que o medicamento esteja na parte superior da seringa. Não deve haver ar dentro do tubo.



- Administrar lentamente (1-2 minutos/injeção) por via intramuscular na nádega (área glútea). Para comodidade do utilizador, a posição do bisel da agulha está alinhada com a posição da alavanca.

- Após a injeção, empurrar imediatamente com um dedo a alavanca de ativação assistida para ativação do mecanismo de proteção.

NOTA: Ativar o dispositivo mantendo-o afastado de si e dos outros. Escutar o clique e confirmar visualmente que a ponta da agulha ficou completamente coberta.



Eliminação

As seringas pré-cheias são apenas para uma única utilização.

Este medicamento pode representar um risco para o ambiente aquático. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais (ver secção 5.3).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
Unterach am Attersee
4866
Austria

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

APROVADO EM 11-11-2020 INFARMED

9. DATA DA PRIMEIRA ATORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<Data da primeira autorização: {DD de mês de AAAA}>

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}