



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

DISPOSICIÓN Nº - 14004

BUENOS AIRES, 22 DIC 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011863-16-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada OLVESTRAN 250 - 125 / FULVESTRANT Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, FULVESTRANT 250 mg/5 ml - 125 mg/2,5 ml, aprobada por Certificado Nº 57.029.

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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

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

A

LP
MMA



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

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada OLVESTRAN 250 - 125 / FULVESTRANT Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, FULVESTRANT 250 mg/5 ml - 125 mg/2,5 ml, aprobada por Certificado N° 57.029 y Disposición N° 1321/13, propiedad de la firma LABORATORIO LKM S.A., cuyos textos constan de fojas 398 a 409, para los rótulos, de fojas 350 a 385, para los prospectos y de fojas 386 a 397, para la información para el paciente.

7

SP
LMA



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

DISPOSICIÓN N° = 14004

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1321/13 los rótulos autorizados por las fojas 398 a 399 y 404 a 405, los prospectos autorizados por las fojas 350 a 361 y la información para el paciente autorizada por las fojas 386 a 388, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - 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° 57.029 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011863-16-3

DISPOSICIÓN N°

J's

14004

DR. ROBERTO LEON
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

SP

Mos



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **14004** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.029 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO LKM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: OLVESTRAN 250 - 125 / FULVESTRANT
Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE,
FULVESTRANT 250 mg/5 ml - 125 mg/2,5 ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1321/13.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008746-12-5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 1321/13.	Rótulos de fs. 398 a 409, corresponde desglosar de fs. 398 a 399 y 404 a 405. Prospectos de fs. 350 a 385, corresponde desglosar de fs. 350 a 361. Información para el paciente de fs. 386 a 397, corresponde desglosar de fs. 386 a 388.-

✓

UP
MOR



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO LKM S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 57.029 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de **22 DIC 2016**

Expediente Nº 1-0047-0000-011863-16-3

DISPOSICIÓN Nº **14004**

Dfs


Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

LP
2016



PROYECTO DE ESTUCHE

**OLVESTAN® 250
FULVESTRANT 250 mg / 5 ml**

14004

Solución Inyectable

22 DIC 2016

Vía intramuscular

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de 5 ml contiene:

Fulvestrant 250,0mg

Etanol 96°, Alcohol Bencílico, Benzoato de Bencilo, Aceite Ricino c.s.p. ... 5,0ml

PRESENTACIÓN: 1 frascos ampollas de 5 ml cada uno

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN: Debe mantenerse a temperatura de refrigerador entre 2 y 8°C, en ausencia de luz, en su estuche original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACEÚTICO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57.029

Laboratorio LKM S.A.
Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina.
www.lkmsa.com
Director Técnico: Eduardo Bruzzone, Farmacéutico.
Elaboración: General Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Bs. As.

Nota: igual texto para presentaciones por 2, 6 y 10 frascos ampollas, siendo las dos últimas para UHE

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Mesa



PROYECTO DE ESTUCHE

OLVESTAN® 125
FULVESTRANT 125 mg / 2,5 ml

-14004

Solución Inyectable

Vía intramuscular

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de 2,5 ml contiene:

Fulvestrant 125,0mg

Etanol 96°, Alcohol Bencílico, Benzoato de Bencilo, Aceite Ricino c.s.p. ... 2,5ml

PRESENTACIÓN: 1 frascos ampollas de 2,5 ml cada uno

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN: Debe mantenerse a temperatura de refrigerador entre 2 y 8°C, en ausencia de luz, en su estuche original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACEÚTICO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57.029

Laboratorio LKM S.A.

Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina.

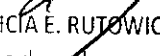
www.lkmsa.com


Director Técnico: Eduardo Bruzzone, Farmacéutico.

Elaboración: General Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Bs. As.

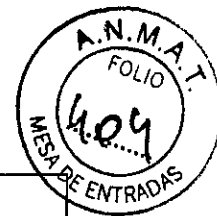
Nota: igual texto para presentaciones por 2, 6 y 10 frascos ampollas, siendo las dos últimas para UHE

Fecha de última revisión: Noviembre 2016


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.


Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16238
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

MOR



PROYECTO DE RÓTULO

OLVESTAN® 250
FULVESTRANT 250 mg / 5 ml

Solución Inyectable

14004

Vía intramuscular

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de 5 ml contiene:

Fulvestrant 250,0mg

Etanol 96°, Alcohol Bencílico, Benzoato de Bencilo, Aceite Ricino c.s.p. ... 5,0ml

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN: Debe mantenerse a temperatura de refrigerador entre 2 y 8°C, en ausencia de luz, en su estuche original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACEÚTICO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57.029

Laboratorio LKM S.A.

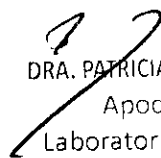
Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina.

www.lkmsa.com

Director Técnico: Eduardo Bruzzone, Farmacéutico.


Elaboración: General Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Bs. As.

Fecha de última revisión: Noviembre 2016


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ

Apoderada

Laboratorio LKM S.A.


Farm. Juan Pablo Cattalini

M.N. 16556

Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

LKM



PROYECTO DE RÓTULO

OLVESTRAN® 125
FULVESTRANT 125 mg / 2,5 ml

474004

Solución Inyectable

Vía intramuscular

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de 2,5 ml contiene:

Fulvestrant 125,0mg

Etanol 96°, Alcohol Bencílico, Benzoato de Bencilo, Aceite Ricino c.s.p. ... 2,5ml

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: ver prospecto adjunto

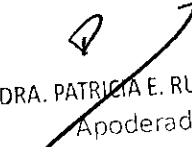
CONSERVACIÓN: Debe mantenerse a temperatura de refrigerador entre 2 y 8°C, en ausencia de luz, en su estuche original.


MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACEÚTICO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57.029

Laboratorio LKM S.A.
Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina.
www.lkmsa.com
Director Técnico: Eduardo Bruzzone, Farmacéutico.
Elaboración: General Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Bs. As.


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.


Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16353
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Mesa

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA PACIENTE

OLVESTAN® 125 / OLVESTAN® 250

**FULVESTRANT 125 mg / 2,5 ml
FULVESTRANT 250 mg / 5 ml**

-14004

Solución Inyectable

Vía intramuscular

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento y cada vez que obtiene una nueva prescripción, ya que puede haber nueva información. Consérvelo, dado que puede necesitar volver a leerlo.

Esta Información para el Paciente no sustituye el hablar con su médico acerca de su enfermedad o tratamiento.

Si tiene alguna duda consulte a su médico.

“Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas”

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o ha tenido cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico.

¿QUE ES FULVESTRANT Y PARA QUE SE UTILIZA?

FULVESTRANT es un principio activo perteneciente al grupo de los agentes bloqueantes de estrógeno, que se une a los receptores del estrógeno, impidiendo de ésta forma que la hormona se una; así el estrógeno no estimula el crecimiento de las células tumorales, frenándose el crecimiento tumoral.

FULVESTRANT es utilizado en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama con receptor estrogénico positivo, avanzado o metastásico, o en combinación con Palbociclib en casos avanzados de cáncer de mama con receptor HER-2 negativo y HR positivo, que haya progresado durante o después de una terapia endócrina.

Nota: En caso de usar Fulvestrant en combinación con Palbociclib, ver la información para el paciente de dicho medicamento.

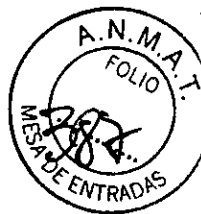
¿QUIÉNES NO DEBEN USAR OLVESTAN®?

No debe administrarse OLVESTAN® a las mujeres embarazadas o en período de lactancia. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras esté en tratamiento con OLVESTAN®.

9
DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Castellani
M.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

=1400



No debe tratarse con OLVESTRAN® a las pacientes que presenten problemas hepáticos graves o quienes presenten alergia al principio activo o algunos de los excipientes de la formulación.

¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBO CONOCER SOBRE OLVESTRAN®?

El uso de OLVESTRAN® no está indicado en niños ni mujeres embarazadas o en período de lactancia.

No amamante mientras esté en tratamiento con OLVESTRAN®.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras estén en tratamiento con OLVESTRAN®.

Dado que OLVESTRAN® se aplica por vía intramuscular, si usted sufre de trombocitopenia (recuento bajo de plaquetas) o problemas de coagulación, indíquesele a su médico antes de comenzar el tratamiento.

El uso de otros medicamentos durante el tratamiento con OLVESTRAN® puede interferir, por lo tanto indique a su médico y/o farmacéutico sobre la medicación concomitante que está recibiendo. Particularmente, de aviso si está utilizando anticoagulantes (medicamentos para prevenir la formación de coágulos sanguíneos).

Por su sitio de aplicación, OLVESTRAN® puede causar daño a los nervios. Consulte de inmediato a su médico si presenta entumecimiento, estremecimiento o debilidad en las piernas después de una inyección OLVESTRAN®.

¿CÓMO USAR OLVESTRAN®?

Su médico o enfermero le administrará OLVESTRAN®, la dosis sugerida es 500 mg suministrada los días 1, 15, 29 del primer mes y una vez por mes a partir de entonces. Cada dosis se dividirá en dos inyecciones que se aplicarán lentamente, en cada uno de los glúteos.

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.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE OLVESTRAN®?

El uso de OLVESTRAN® puede producir dolor en el lugar de la inyección, náuseas, dolor óseo, dolor de espalda.

De aviso a su médico de inmediato si presenta entumecimiento, estremecimiento o debilidad de los miembros inferiores, reacciones alérgicas o inflamación hepática.

Fulvestrant puede ocasionar problemas de fertilidad, dé aviso a su médico si planea quedar embarazada.

En combinación con Palbociclib, el tratamiento con FULVESTRANT puede ocasionar neutropenia, leucopenia, infecciones, fatiga, náuseas, anemia, estomatitis, dolor de cabeza, diarrea, trombocitopenia, constipación, vómitos, alopecia, erupciones, disminución del apetito y pirexia. Asimismo, pueden verse alterados algunos valores de

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16553
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

1400

0004



laboratorio incluyendo la reducción del número de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas.

¿CÓMO SE DEBE CONSERVAR OLVESTRAN®?

OLVESTRAN® debe mantenerse en refrigerador a temperaturas entre 2°C y 8°C, en ausencia de luz, en su estuche original.

Mantener OLVESTRAN® y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

No sugiera el uso de este medicamento a otra persona, el mismo ha sido prescripto sólo para problema actual.

¿CUÁLES SON LOS COMPONENTES DE OLVESTRAN®?

Principio activo: FULVESTRANT

Excipientes: Etanol 96°, Alcohol Bencílico, Benzoato de Bencilo, Aceite Ricino.

PRESENTACIONES:

OLVESTRAN® 250: estuche con 1 y 2 frascos ampollas de 250mg/5 ml cada uno.

OLVESTRAN® 125: estuche con 1 y 2 frascos ampollas de 125mg/2,5 ml cada uno.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.


Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.


Certificado N° 57.029

LABORATORIO LKM S.A.
Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina.
www.lkmsa.com
Director Técnico: Eduardo Bruzzone, Farmacéutico.
Elaboración: General Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Bs. As.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha disponible en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

Fecha de última revisión: ~~Agosto~~ Noviembre 2016


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.


Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16053
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

1000

-1400



PROYECTO DE PROSPECTO

**OLVESTAN® 250
FULVESTRANT 250 mg / 5 ml**

**OLVESTAN® 125
FULVESTRANT 125 mg / 2,5 ml**

Solución Inyectable

Vía intramuscular

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de 5 ml contiene:

FULVESTRANT 250,0 mg
Etanol 96°, Alcohol Bencílico, Benzoato de Bencilo, Aceite Ricino c.s.p. 5,0 ml

Cada frasco ampolla de 2,5 ml contiene:

FULVESTRANT 125,0 mg
Etanol 96°, Alcohol Bencílico, Benzoato de Bencilo, Aceite Ricino c.s.p. 2,5 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: L02BA03

Antagonista del receptor estrogénico (RE) con una afinidad comparable a la del estradiol, que no tiene efectos agonistas conocidos.

INDICACIONES Y USO

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

En combinación con Palbociclib, OLVESTAN® está indicado en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptor HER-2 negativo y HR positivo, que haya progresado durante o después de una terapia endócrina.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Muchos cánceres de mama tienen receptores de estrógeno (ER) y el estrógeno puede estimular el crecimiento de estos tumores. FULVESTRANT es un antagonista competitivo del receptor estrogénico (RE) con una afinidad

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

MCA

comparable a la del estradiol. El mecanismo de acción está asociado con la regulación a la baja de los niveles de la proteína del receptor de estrógeno en células humanas de cáncer de mama.

Estudios in vitro demostraron que FULVESTRANT es un inhibidor reversible del crecimiento de líneas celulares resistentes al Tamoxifeno, como también de células humanas de cáncer de mama sensibles al estrogéno (MCF-7).

En estudios in vivo de tumores, FULVESTRANT demoró el establecimiento de tumores a partir de xenoinjertos de células MCF-7 humanas de cáncer de mama en ratones inmunológicamente deficientes. FULVESTRANT inhibió el crecimiento de xenoinjertos MCF-7 establecidos y de xenoinjertos de tumores de mama resistente al Tamoxifeno. FULVESTRANT no demostró efectos del tipo agonista en ensayos in vivo uterotópicos en ratones y ratas inmaduras u ovariectomizadas. En estudios in vivo en ratas inmaduras y monos ovariectomizadas, FULVESTRANT bloqueó la acción uterotrónica de estradiol.

En mujeres postmenopáusicas, la ausencia de cambios en las concentraciones plasmáticas de FSH y LH en respuesta al tratamiento con FULVESTRANT (250 mg mensual), no sugiere efectos esteroideos periféricos.

FARMACODINAMIA

En estudios clínicos publicados en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama primario que recibieron dosis únicas de FULVESTRANT 15-22 días antes de la cirugía, se evidenció que regula significativamente a la baja la proteína del RE con los aumentos de las dosis. Esto estuvo asociado con un descenso significativo relacionado con la dosis en la expresión del receptor de progesterona, una proteína regulada por el estrógeno. Estos efectos sobre el mecanismo de RE también estuvieron asociados con una disminución en el Ki67, un marcador de proliferación celular.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

La dosis única y la dosis múltiple de los parámetros PK para el régimen de dosificación de 500 mg con una dosis adicional (DA) en el día 15, se reportan en Tabla 1. La dosis adicional de FULVESTRANT administrada dos semanas después de la dosis inicial permite alcanzar las concentraciones a estado estacionario dentro de los primeros meses de dosificación.

Tabla 1: Resumen de parámetros farmacocinéticos de FULVESTRANT

		Cmax (ng/mL)	Cmin (ng/mL)	ABC (ng.hr/mL)
500 mg + DA**	Dosis única	25.1 (35.3)	16.3 (25.9)	11400 (33.4)
	Dosis múltiple en estado estacionario**	28.0 (27.9)	12.2 (21.7)	13100 (23.4)

* dosis adicional de 500 mg administrada en el día 15

** mes 3

Distribución

El volumen aparente de distribución en estado estacionario es aproximadamente de 3 a 5 L/kg, lo que indica que la distribución 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 principales componentes de unión. No se pudo determinar el papel de la globulina de unión a hormonas sexuales.

Metabolismo

Se ha determinado la biotransformación y disposición de FULVESTRANT en humanos luego de la administración intramuscular e intravenosa de FULVESTRANT 14C-marcado. El metabolismo de FULVESTRANT implica combinaciones de un número de posibles vías de biotransformación análogas a las de los esteroides endógenos, incluyendo oxidación, hidroxilación aromática, conjugación con ácido glucurónico y/o sulfato en las posiciones 2, 3 y 17 del núcleo de esteroide y oxidación de la cadena lateral del sulfóxido. 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 humanos indican que el citocromo CYP3A4 es la única isoenzima del P450 involucrado en la oxidación de FULVESTRANT; sin embargo, se desconocen la contribución relativa de P450 y las vías in vivo que no son P450.

Eliminación

FULVESTRANT se eliminó rápidamente por la ruta hepatobiliar y la vía de excreción principal es la fecal (aproximadamente en un 90%). La eliminación renal fue insignificante (menos de 1%).

Después de una inyección intramuscular de 250 mg, el clearance (promedio \pm SD) fue de 690 ± 226 mL/min con una vida media aparente de alrededor de 40 días.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos:

En pacientes con cáncer de mama, no se observaron diferencias en el perfil farmacocinético de FULVESTRANT en cuanto a la edad (rango de edad de 33 a 89 años).

Sexo:

Luego de la administración de una dosis intravenosa única, no se observaron diferencias farmacocinéticas entre los hombres y las mujeres o entre mujeres pre y postmenopáusicas. De igual manera, no se observaron diferencias entre hombres y mujeres postmenopáusicas, después de una administración intramuscular.

Raza:

En los ensayos de tratamiento de cáncer de mama avanzado, se ha evaluado el potencial para las diferencias farmacocinéticas de acuerdo a la raza en 294 mujeres, incluyendo 87.4% de raza caucásica, 7.8% de raza negra y 4.4% de raza hispánica. No se observaron diferencias en la farmacocinética plasmática de

-14004



FULVESTRANT entre estos grupos. En un ensayo por separado, los datos farmacocinéticos provenientes de mujeres japonesas postmenopáusicas fueron similares a los obtenidos en pacientes que no eran japonesas.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

La dosis recomendada es de 500 mg en los días 1, 15, 29 del primer mes y una vez por mes a partir de entonces. Se administra el contenido de un frasco ampolla (250 mg/ 5ml) por vía intramuscular en cada glúteo lentamente (1 – 2 minutos por inyección).

En la terapia combinada con Palbociclib, la dosis recomendada de FULVESTRANT es de 500 mg en los días 1, 15, 29 del primer mes y una vez por mes a partir de entonces, aplicada por vía intramuscular como una inyección de 5 ml en cada glúteo. La dosis recomendada de Palbociclib es de 125 mg a diario por vía oral junto con las comidas, seguido de 7 días de descanso para completar el ciclo de 28 días.

Mujeres premenopáusicas tratadas con la combinación de OLVESTRAN® y Palbociclib deberán ser tratadas con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante según las prácticas clínicas estándares actuales.

Modificación de la dosis

Insuficiencia hepática

Se recomienda una dosis de 250 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada (grado B de Child-Pugh) administrada por vía intramuscular en los glúteos lentamente (1 - 2 minutos) en una inyección de 5 mL en los días 1, 15, 29 y una vez por mes a partir de entonces.

Combinación con Palbociclib

Cuando Fulvestrant se use en combinación con Palbociclib, el ajuste de dosis se realizará tal como se indica para la monoterapia de Fulvestrant. En el caso del ajuste de dosis de Palbociclib, dirijase a la información detallada en su prospecto.

CONTRAINDICACIONES

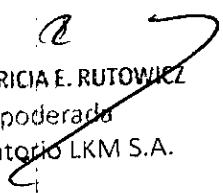
OLVESTRAN® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o a cualquiera de sus ingredientes. Se reportaron reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria y angioedema, en asociación con FULVESTRANT.

Embarazo y lactancia: ver *Advertencias y Precauciones*


ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Debido a la similitud estructural de las moléculas de FULVESTRANT y Estradiol, los pacientes en tratamiento con esta droga pueden presentar una falsa elevación de los valores de Estradiol, determinado por inmunoensayo.

Sitio de inyección


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 4 de 12


Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16356
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

1/08

-1400-



Debido al sitio de aplicación de FULVESTRANT, próximo al nervio ciático subyacente, se debe tener precaución al administrarlo ya que puede generar eventos tales como neuropatía periférica, dolor neuropático o neuralgia.

Trastornos sanguíneos

Dado que FULVESTRANT se administra por vía intramuscular, se deberá administrar con cuidado en pacientes con diátesis sangrante, trombocitopenia o que reciban anticoagulantes (por ejemplo, warfarina).

Insuficiencia hepática

La seguridad y farmacocinética de FULVESTRANT se evaluaron en un estudio publicado, en siete individuos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh de clase B) y en siete individuos con la función hepática normal. Se aumentó la exposición en pacientes con insuficiencia hepática moderada; por lo tanto, se recomienda una dosis de 250 mg.

FULVESTRANT no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de Child-Pugh), hasta el momento.

Insuficiencia renal

En la orina se eliminan cantidades insignificantes de FULVESTRANT; por lo tanto, no se realizó un estudio en pacientes con insuficiencia renal. En los ensayos de cáncer de mama avanzado, las concentraciones de FULVESTRANT en mujeres con clearance de creatinina estimado de 30 mL/min fueron similares con las de las mujeres con creatinina normal.

Embarazo

Categoría D:

En base a su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, FULVESTRANT puede causar daño fetal cuando se lo administra en embarazadas. FULVESTRANT causó pérdida fetal o anomalías en animales cuando se lo administró durante el período de organogénesis con dosis significativamente más pequeñas que la dosis máxima recomendada en humanos, en base al área de superficie corporal. No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en embarazadas que estén recibiendo FULVESTRANT.

Se deberá advertir a las mujeres en edad fértil que no deben quedar embarazadas mientras reciben FULVESTRANT. Si se utiliza FULVESTRANT durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, la paciente debe estar avisada del peligro potencial para el feto.


Lactancia

No se conoce si FULVESTRANT se excreta en la leche humana. Se encontró que FULVESTRANT se excreta en la leche de las ratas lactantes en niveles significativamente mayores (aproximadamente 12 veces) que el plasma después de administrar 2 mg/kg. La exposición a la droga en crías de roedores de hembras en período de lactancia bajo tratamiento con FULVESTRANT se estimó en un 10% de la dosis administrada.

Dado que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves en niños lactantes por la administración de FULVESTRANT, se debe llegar a una decisión acerca de si discontinuar la


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Aporoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 5 de 12


Farm. Juan Pablo Cottalini
M.N. 16053
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

11/04



lactancia o discontinuar la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

De acuerdo con estudios realizados en animales, Fulvestrant puede afectar la fertilidad en machos y hembras.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad del uso de FULVESTRANT en pacientes pediátricos, de modo que no está recomendado su administración a ésta población

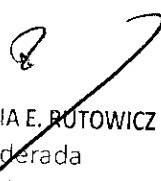
Interacciones medicamentosas

No se conocen interacciones medicamentosas. Si bien, FULVESTRANT se metaboliza por CYP3A4 in vitro, los estudios de interacciones medicamentosas con ketoconazol o rifampicina no alteraron la farmacocinética de FULVESTRANT. Por consiguiente, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes que estén recibiendo de manera concomitante inhibidores o inductores de la isoforma CYP3A4 del P450.


REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia en el grupo que recibió FULVESTRANT 500 mg fueron: dolor en el lugar de la inyección (11.6% de los pacientes), náuseas (9.7% de los pacientes) y dolor óseo (9.4% de los pacientes). Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia en el grupo que recibió FULVESTRANT 250 mg fueron: náuseas (13.6% de los pacientes), dolor de espalda (10.7% de los pacientes) y dolor en el lugar de la inyección (9.1% de los pacientes).

Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia en el Estudio 1 ($\geq 5\%$ en cualquier grupo de tratamiento): Población de seguridad.


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 6 de 12

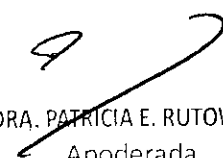

Farm. Juan Pablo Castellani
M.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

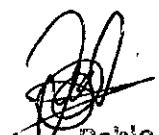


Sistema corporal y reacción adversa	Número (%) de pacientes	
	Fulvestrant 500 mg N=361	Fulvestrant 250 mg N=37
Cuerpo en su totalidad		
Dolor en el lugar de la inyección	42 (11.6)	34 (9.1)
Cefalea	28 (7.8)	25 (6.7)
Dolor de espalda	27 (7.5)	40 (10.7)
Fatiga	27 (7.5)	24 (6.4)
Dolor en extremidades	25 (6.9)	26 (7.0)
Astenia	21 (5.8)	23 (6.1)
Sistema vascular		
Sofocos de calor	24 (6.6)	22 (5.9)
Sistema digestivo		
Náuseas	35 (9.7)	51 (13.6)
Vómitos	22 (6.1)	21 (5.6)
Anorexia	22 (6.1)	14 (3.7)
Constipación	18 (5.0)	13 (3.5)
Sistema musculoesquelético		
Dolor óseo	34 (9.4)	28 (7.5)
Artralgia	29 (8.0)	29 (7.8)
Dolor musculoesquelético	20 (5.5)	12 (3.2)
Sistema respiratorio		
Tos	19 (5.3)	20 (5.3)
Disnea	16 (4.4)	19 (5.1)

Combinación con Anastrozol

La *Tabla 3* enuncia las reacciones adversas reportadas con una frecuencia de 5% o mayor, sin tener en cuenta la causalidad evaluada, a partir de dos ensayos clínicos controlados que compararon la administración de FULVESTRANT 250 mg por vía intramuscular una vez al mes con Anastrozol 1 mg por vía oral una vez al día.


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.


Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16553
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

104

-34004



Sistema corporal y reacción adversa	Fulvestrant 250 mg N=423 (%)	Anastrozol 1 mg N=423 (%)
Cuerpo en su totalidad	68,3	67,6
Astenia	22,7	27,0
Dolor	18,9	20,3
Cefalea	15,4	16,8
Dolor de espalda	14,4	13,2
Dolor abdominal	11,8	11,6
Dolor en sitio de la inyección	10,9	6,6
Dolor pélvico	9,9	9,0
Dolor de pecho	7,1	5,0
Síndrome gripal	7,1	6,4
Fiebre	6,4	6,4
Lesión accidental	4,5	5,7
Sistema cardiovascular	30,3	27,9
Vasodilatación	17,7	17,3
Sistema digestivo	51,5	48,0
Náuseas	26,0	25,3
Vómitos	13,0	11,8
Constipación	12,5	10,6
Diarrea	12,3	12,8
Anorexia	9,0	10,9
Sistemas hemáticos y nutricionales	13,7	13,5
Anemia	4,5	5,0
Trastornos metabólicos y nutricionales	18,2	17,7
Edema periférico	9,0	10,2
Sistema musculoesquelético	25,5	27,9
Dolor óseo	15,8	13,7
Artritis	2,8	6,1
Sistema nervioso	34,3	33,8
Mareos	6,9	6,6
Insomnio	6,9	8,5
Parestesia	6,4	7,6
Depresión	5,7	6,9
Ansiedad	5,0	3,8
Sistema respiratorio	38,5	33,6
Faringitis	16,1	11,6
Disnea	14,9	12,3
Aumento de tos	10,4	10,4
Piel y anexos	22,2	23,4
Erupción dermatológica	7,3	8,0
Sudor	5,0	5,2
Sistema urogenital	18,2	14,9
Infección del trato urinario	6,1	3,5

R
DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

JP
Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16553
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

MESA

Combinación con Palbociclib

La seguridad de FULVESTRANT (500 mg) más Palbociclib (125 mg/día) versus FULVESTRANT más placebo fue evaluada en un estudio clínico. Los datos descriptos debajo reflejan la exposición de FULVESTRANT más Palbociclib en 345 de un total de 517 pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico con receptor HER-2 negativo y HR positivo, quienes recibieron al menos una dosis de tratamiento en el estudio.


La interrupción del tratamiento asociada con una reacción adversa ocurrió el 6% de los pacientes que recibieron FULVESTRANT más Palbociclib y en un 3% de los pacientes que recibieron FULVESTRANT más placebo. Las reacciones adversas que conducen a la interrupción de la administración de FULVESTRANT más Palbociclib incluyeron fatiga (0,6%), infecciones (0,6%) y trombocitopenia (0,6%).

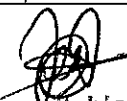
Las reacciones adversas más comunes (≥10%) reportadas en pacientes que recibieron en el mismo brazo FULVESTRANT y Palbociclib fueron neutropenia, leucopenia, infecciones, fatiga, náuseas, anemia, estomatitis, dolor de cabeza, diarrea, trombocitopenia, constipación, vómitos, alopecia, erupciones, disminución del apetito y pirexia.

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia en pacientes que recibieron FULVESTRANT y Palbociclib fueron infecciones (3%), pirexia (1%), neutropenia (1%), y embolismo pulmonar (1%).

Tabla 4: Reacciones adversas verificadas en el estudio clínico:

Reacción adversa	FULVESTRANT + Palbociclib (N=345)			FULVESTRANT + placebo (N=172)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
Infecciones e infestaciones						
Infecciones ^a	47	3	1	31	3	0
Desórdenes de la sangre y del sistema linfático						
Neutropenia febril	1	1	0	1	0	1
Neutropenia	83	55	11	4	1	0
Leucopenia	53	30	1	5	1	1
Anemia	30	3	0	13	2	0
Trombocitopenia	23	2	1	0	0	0
Desórdenes oculares						
Visión borrosa	6	0	0	2	0	0
Aumento del lagrimeo	6	0	0	1	0	0
Ojos secos	4	0	0	2	0	0
Desórdenes del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	16	1	0	8	1	0
Desórdenes del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	26	1	0	20	0	0


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
 Apoderada
 Laboratorio LKM S.A.


Farm. Juan Pablo Cattalini
 M.N. 16556
 Co-Director Técnico
 Laboratorio LKM S.A.

Handwritten mark

Disgeusia	7	0	0	3	0	0
Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino						
Epistaxis	7	0	0	2	0	0
Desórdenes gastrointestinales						
Náuseas	34	0	0	28	1	0
Estomatitis ^b	28	1	0	13	0	0
Diarrea	24	0	0	19	1	0
Constipación	20	0	0	16	0	0
Vómitos	19	1	0	15	1	0
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo						
Alopecia	18 ^c	N/A	N/A	6 ^d	N/A	N/A
Erupciones ^e	17	1	0	6	0	0
Piel seca	6	0	0	1	0	0
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración						
Fatiga	41	2	0	29	1	0
Pirexia	13	<1	0	5	0	0
Astenia	8	0	0	5	1	0

Grados de acuerdo a CTCAE 4.0

CTCAE: sigla en inglés de Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); N=número de pacientes; N/A=no aplicable.

^a Las infecciones más comunes (>1%) incluyen: nasofaringitis, infección de las vías aéreas superiores, infección del tracto urinario, influenza, bronquitis, rinitis, conjuntivitis, neumonía, sinusitis, cistitis, herpes oral, infección del tracto respiratorio.

^b La estomatitis incluye: estomatitis aftosa, queilitis, glositis, glosodinia, ulceración bucal, inflamación de las mucosas, dolor bucal, malestar orofaríngeo, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^c Eventos de grado 1 – 17%; Eventos de grado 2 – 1%.

^d Eventos de grado 1 – 6%.

^e Las erupciones incluyen: erupciones, erupción maculo-papular, prurito, erupción eritematosa, erupción papular, dermatitis, erupción acneiforme, erupción tóxica de la piel.

Tabla 5: Anormalidades de laboratorio en estudio clínico.

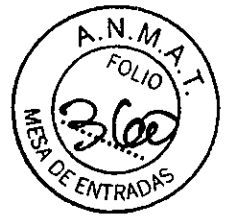
Anormalidad de laboratorio	FULVESTRANT + Palbociclib (N=345)			FULVESTRANT + placebo (N=172)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
Reducción del número de leucocitos	99	45	1	26	0	1
Reducción del número de neutrófilos	96	56	11	14	0	1
Anemia	78	3	0	40	2	0
Reducción del número de plaquetas	62	2	1	10	0	0

N = número de pacientes

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16356
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

- 14004



Experiencia post- comercialización

Para FULVESTRANT 250 mg, otras reacciones adversas reportadas relacionadas con el fármaco y visto con poca frecuencia incluye fenómenos de tromboembolismo, mialgia, vértigo, leucopenia y reacciones de hipersensibilidad, tales como angioedema y urticaria.

Sangrado vaginal ha sido reportado con poca frecuencia (<1%), principalmente durante las primeras seis semanas luego de que el paciente reemplazó la terapia hormonal por el tratamiento con FULVESTRANT. Si el sangrado persiste, se debe considerar una evaluación adicional.

Elevación de la bilirrubina, de gamma GT, hepatitis y falla hepática han sido reportados con baja frecuencia (< 1%).

SOBREDOSIFICACIÓN

Estudios en animales no han demostrado efectos distintos de aquellos relacionados directa o indirectamente con la actividad antiestrogénica con dosis intramuscular de FULVESTRANT más altas que la dosis recomendada en humanos. No existe experiencia clínica de sobredosis en humanos. No se observaron reacciones adversas en hombres y mujeres sanos voluntarios que recibieron FULVESTRANT por vía intravenosa, que resultaron en concentraciones plasmáticas máximas al final de la infusión, que fueron aproximadamente de 10 a 15 veces las observadas luego de una inyección intramuscular.

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.

CONSERVACIÓN

Debe mantenerse a temperaturas en refrigerador entre 2°C y 8°C, en ausencia de luz, en su estuche original.

PRESENTACIÓN

OLVESTRAN® 250: envase con 1 y 2 frascos ampollas de 250mg/5 ml cada uno y con 6 y 10 frascos ampollas de 250mg/5 ml cada uno para UHE

OLVESTRAN® 125: envases con 1 y 2 frascos ampollas de 125mg/2,5 ml cada uno y con 6 y 10 frascos ampollas de 125mg/2,5 ml cada uno para UHE

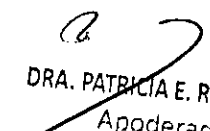
“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.029

Página 11 de 12


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.


Farm. Juan Pablo Cofalini
M.N. 16053
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

11/2

14004



Laboratorio LKM S.A.

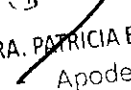
Lynch 3461/63, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina.

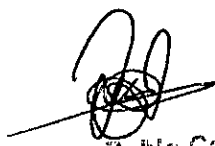
www.lkmsa.com

Director Técnico: Eduardo Bruzzone, Farmacéutico.

Elaboración: General Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Bs. As.

Fecha de última revisión: Noviembre 2016


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.


Farm. Juan Pablo Catalini
M.N. 16558
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

Handwritten mark