



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-864-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 29 de Enero de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000221-17-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000221-17-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma BIOPROFARMA BAGO SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BIOPROFARMA BAGO SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial DIMERE y nombre/s genérico/s FULVESTRANT, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma BIOPROFARMA BAGO SA.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 24/01/2018 13:15:47, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 24/01/2018 13:15:47, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 26/07/2017 11:16:32, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 24/01/2018 13:15:47.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000221-17-9

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.01.29 14:23:09 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

**PROYECTO DE
INFORMACIÓN PARA
PACIENTES**

DIMERE ®

**FULVESTRANT
250 mg / frasco ampolla**

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**DIMERE ®
FULVESTRANT**

Solución inyectable

Vía de administración: Inyectable intramuscular.

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde esta información, puede necesitar leerla nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

Este producto se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas que tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si este no se encuentra mencionado en este folleto, informe a su médico.

¿QUÉ ES DIMERE ® Y PARA QUE SE UTILIZA?

DIMERE ® contiene el principio activo fulvestrant, que pertenece al grupo de bloqueantes de estrógeno. Los estrógenos, un tipo de hormonas sexuales femeninas, pueden estar en algunos casos implicados en el desarrollo del cáncer de mama.

DIMERE ® se utiliza para tratar el cáncer de mama avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas.

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

No utilice DIMERE ® si:

- Es alérgico al fulvestrant o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Está embarazada o en período de lactancia.
- Presenta problemas hepáticos graves.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Consulte a su médico antes de empezar a tomar DIMERE ®, si tiene:

- Problemas de riñón o hígado
- Recuento bajo de plaquetas (que ayudan a la coagulación de la sangre) o alteraciones hemorrágicas
- Problemas previos de coágulos sanguíneos
- Osteoporosis (pérdida de la densidad ósea)

Niños y adolescentes

DIMERE ® no está indicado en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Toma de DIMERE ® con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, debe decir a su médico si está utilizando anticoagulantes.

Embarazo y lactancia

No debe utilizar **DIMERE ®** si está embarazada. Si se encuentra en edad fértil, debe utilizar un anticonceptivo eficaz mientras esté en tratamiento con **DIMERE ®**.

No debe amamantar mientras esté en tratamiento con **DIMERE ®**.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que **DIMERE ®** afecte su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, si se siente cansada después del tratamiento no conduzca ni utilice máquinas.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO**¿Cómo se administra Dimere ®?**

La dosis recomendada es de 500 mg de fulvestrant (dos inyecciones de 250 mg / frasco ampolla) administrada una vez al mes con una dosis adicional de 500 mg administrada 2 semanas después de la dosis inicial.

Su médico o enfermero le administrará **DIMERE ®** mediante una inyección intramuscular lenta en cada uno de sus glúteos.

¿Durante cuánto tiempo debo utilizar DIMERE ®?

La duración del tratamiento depende de su evolución y la toxicidad que puede tener al medicamento. Ambas situaciones, serán evaluadas por su médico de cabecera quien decidirá hasta cuando debe continuar con **DIMERE ®**.

¿Qué sucede si me salteo una dosis?

Llame a su médico para recibir instrucciones si usted pierde una cita médica para su inyección de **DIMERE ®**.

¿Qué debo evitar mientras recibo DIMERE ®?

Esta medicina puede pasar a los fluidos corporales (orina, heces, vómito). Durante al menos 48 horas después de recibir una dosis, evite que sus fluidos corporales entren en contacto con sus manos u otras superficies. Las personas que cuidan a los pacientes, deben usar guantes de goma mientras limpian fluidos corporales de los pacientes, manipulan basura o ropa contaminada o cambian pañales. Lávese las manos antes y después de haberse quitado los guantes. Lave la ropa contaminada y la ropa de cama separada de las demás prendas.

EFFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, **DIMERE ®**, puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Pueden necesitar tratamiento médico urgente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Reacciones alérgicas (hipersensibilidad), incluyendo hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta.

Trombo-embolismo (aumento del riesgo de coágulos sanguíneos)*

Inflamación del hígado (hepatitis)

Fallo hepático

Informe inmediatamente a su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes (puede afectar a más de 1 cada 10 personas)

Reacciones en el lugar de la inyección, como dolor y/o inflamación

Niveles anormales de enzimas hepáticas (en el análisis de sangre)*

Náuseas (sensación de malestar)

Debilidad, cansancio*

Todos los efectos adversos restantes:

Efectos adversos frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Dolor de cabeza

Sofocos

Vómitos, diarrea o pérdida de apetito*

Erupción

Infecciones del tracto urinario

Dolor de espalda*

Aumento de la bilirrubina (un pigmento de la bilis producido por el hígado)

Trombo-embolismo (aumento del riesgo de coágulos sanguíneos)*

Reacciones alérgicas (hipersensibilidad), incluyendo hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta.

Efectos adversos poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Hemorragia vaginal, flujo vaginal espeso, blanquecino y candidiasis (infección)

Hematoma y hemorragia en el lugar de la inyección

Aumento de la gamma GT, una enzima hepática que se identifica en un análisis de sangre

Inflamación del hígado (hepatitis)

Fallo hepático

*Incluye efectos adversos para los cuales no se puede evaluar el papel exacto de fulvestrant debido a la enfermedad subyacente.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

RECORDATORIO

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas.

PRESENTACIONES

Se presenta en 2 frascos ampolla junto con un kit de administración: 2 jeringas y 4 agujas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 2°C y 8°C, en su estuche original hasta su administración. Proteger de la luz.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si observa cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico; o al laboratorio Bioprofarma S.A., al teléfono (011) 4016-6200; o vía correo electrónico a farmacovigilancia@bioprofarma.com

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

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

Elaborado en: Nazarre 3446/54 (C1417DXH)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Prospecto Aprobado por ANMAT Disp. N°

BIOPROFARMA S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma.com
farmacovigilancia@bioprofarma.com

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



CONTINO Pablo Gustavo
CUIL 20263380097



PROYECTO DE PROSPECTO

DIMERE®

FULVESTRANT
250 mg / frasco ampolla

Proyecto de prospecto

DIMERE®
Fulvestrant
Solución inyectable

Vía de administración: Inyectable intramuscular.
Industria Argentina
Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

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

ACCION TERAPÉUTICA

Terapia endocrina, antiestrógeno.
Clasificación ATC: L02BA03

INDICACIONES

DIMERE® está indicado para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptores estrogénicos positivos, que han recidivado durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos o que han progresado durante otro tratamiento antiestrogénico.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES**Mecanismo de acción**

Fulvestrant es un antagonista competitivo del receptor estrogénico (RE) con una afinidad comparable a la del estradiol. Fulvestrant bloquea las acciones tróficas de los estrógenos, sin actividad agonista parcial (de tipo estrogénico). El mecanismo de acción está asociado con la regulación negativa de los niveles proteicos del receptor de estrógeno.

Los ensayos clínicos en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama primario han demostrado que fulvestrant regula negativamente y en forma significativa los niveles proteicos del RE en los tumores RE positivos, en comparación con placebo. Además, se constató, un descenso significativo en la expresión del receptor de progesterona, consistente con una falta de efectos estrogénicos agonistas intrínsecos. En mujeres posmenopáusicas con tumores de mama, también se ha demostrado que, como tratamiento neoadyuvante, 500 mg de fulvestrant regulan en forma negativa al RE y al marcador de proliferación Ki 67, en mayor grado que 250 mg de este medicamento.

Efectos sobre el endometrio en la postmenopausia:

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

El tratamiento neoadyuvante de hasta 16 semanas en pacientes con cáncer de mama tratadas tanto con fulvestrant 500 mg como con fulvestrant 250 mg no dio lugar a cambios clínicamente significativos del grosor endometrial, indicando una ausencia de efecto agonista.

No hay evidencia de efectos adversos endometriales en las pacientes estudiadas con cáncer de mama. No hay datos disponibles respecto a la morfología del endometrio.

En dos estudios a corto plazo (1 y 12 semanas) en pacientes premenopáusicas con enfermedad ginecológica benigna, no se observaron diferencias significativas en el grosor endometrial determinado por ecografía entre los grupos de fulvestrant y placebo.

Efectos sobre el hueso:

No existen datos a largo plazo sobre el efecto de fulvestrant sobre el hueso. El tratamiento neoadyuvante de hasta 16 semanas en pacientes con cáncer de mama tratadas tanto con fulvestrant 500 mg como con fulvestrant 250 mg no dio lugar a cambios clínicamente significativos en los marcadores séricos de recambio óseo.

Población pediátrica:

Fulvestrant no está indicado para su uso en niños.

Un estudio abierto fase II investigó la seguridad, eficacia y farmacocinética de fulvestrant en 30 niñas de 1 a 8 años con Pubertad Precoz Progresiva asociada con Síndrome de McCune Albright (MAS). Las pacientes pediátricas recibieron una dosis intramuscular mensual de fulvestrant de 4 mg/kg. Este estudio de 12 meses investigó una serie de variables de MAS y mostró una reducción en la frecuencia de hemorragia vaginal y en la velocidad de avance de edad ósea. Las concentraciones mínimas de fulvestrant en el estado estacionario en niñas en este estudio fueron coherentes con las de los adultos.

Farmacocinética**Absorción**

Luego de la administración de la inyección intramuscular (IM) de acción prolongada de fulvestrant, éste se absorbe lentamente y las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) se alcanzan después de 5 días. La administración del régimen de fulvestrant 500 mg alcanza niveles de exposición en o cerca del estado de equilibrio durante el primer mes de tratamiento (media [CV]: área bajo la curva (AUC) 475 [33,4%] ng días/ml, C_{max} 25,1 [35,1%] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9%] ng/ml, respectivamente). En el estado de equilibrio las concentraciones plasmáticas de fulvestrant se mantienen en un intervalo relativamente estrecho, con una diferencia

aproximadamente de hasta 3 veces entre las concentraciones máximas y mínimas. Tras la administración IM, la exposición es aproximadamente proporcional a la dosis del intervalo posológico de 50 a 500 mg.

Distribución

Fulvestrant está sometido a una distribución rápida y extensa. El volumen de distribución aparente en estado de equilibrio ($V_{d_{ss}}$) es de aproximadamente 3 a 5 l/kg, lo que indica que la distribución es en gran medida extravascular. Fulvestrant tiene una unión a proteínas plasmáticas del 99%. Principalmente se une con las fracciones de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL). No se han realizado estudios de interacción sobre la unión competitiva a proteínas. No se ha determinado el papel de la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG).

Metabolismo

No se evaluó en profundidad el metabolismo de fulvestrant. Sin embargo, implica combinaciones de un número de posibles vías de biotransformación análogas a las de los esteroides endógenos. Los metabolitos identificados (incluye los metabolitos 17-cetona, sulfona, 3-sulfato, 3 y 17-glucurónido) son menos activos o bien muestran una actividad similar a la de fulvestrant en modelos antiestrogénicos. Los estudios utilizando preparaciones hepáticas humanas y enzimas recombinantes humanas indican que CYP3A4 es la única isoenzima de P450 involucrada en la oxidación del fulvestrant; sin embargo, las vías que no son P450 parecen predominar *in vivo*. Los datos *in vitro* indican que fulvestrant no inhibe las isoenzimas del CYP450.

Eliminación

Fulvestrant se elimina principalmente como metabolitos. La vía de excreción principal es la fecal, con menos del 1% excretado en la orina. Fulvestrant presenta una eliminación elevada, $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, sugiriendo un cociente de extracción hepática elevado. La vida media ($t_{1/2}$) terminal después de la administración IM se rige por la velocidad de absorción y se ha estimado que es de 50 días.

Poblaciones especiales

En un análisis farmacocinético sobre la población estudiada en los diversos ensayos clínicos no se detectó ninguna diferencia en el perfil farmacocinético de fulvestrant en relación a la edad (intervalo de 33 a 89 años), el peso (40-127 kg) o la raza.

Insuficiencia renal:

La insuficiencia renal leve y moderada no influyó en la farmacocinética de fulvestrant.

Insuficiencia hepática:

La farmacocinética de fulvestrant se ha evaluado en un ensayo clínico a dosis única realizado en sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada (grado A y B de Child-Pugh). Se utilizó una dosis elevada de una formulación para inyección IM de corta duración. En estos sujetos con insuficiencia hepática se produjo un incremento de hasta aproximadamente 2,5 veces en el AUC en comparación con los individuos sanos. Se espera,

que un aumento de esta magnitud, sea bien tolerado. No se han evaluado pacientes con insuficiencia hepática severa (grado C de Child-Pugh).

Población pediátrica:

La farmacocinética de fulvestrant se evaluó en un ensayo clínico llevado a cabo en 30 niñas con pubertad precoz progresiva asociada con Síndrome de McCune Albright. Las pacientes pediátricas tenían de 1 a 8 años y recibieron una dosis IM mensual de fulvestrant de 4 mg/kg. La medida geométrica (desviación estándar) de la concentración mínima ($C_{min,ss}$) y AUC_{ss} en el estado de equilibrio fue 4,2 (0,9) ng/ml y 3,680 (1,020) ng*h/ml, respectivamente. Aunque los datos recogidos fueron limitados, las concentraciones mínimas de fulvestrant en el estado de equilibrio en niñas parecieron ser coherentes con las de los adultos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Mujeres adultas

La dosis de DIMERE® recomendada es 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas luego de la dosis inicial.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se recomiendan ajustes de la dosis para las pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min). No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), por lo que se recomienda precaución en estas pacientes.

Insuficiencia hepática

No se recomiendan ajustes de la dosis para las pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. DIMERE® debe utilizarse con precaución al tratar estas pacientes ya que puede aumentar la exposición a fulvestrant. No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles se incluyen en Características Farmacológicas, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Instrucciones generales para la Administración

DIMERE® se debe administrar mediante dos inyecciones consecutivas intramusculares lentas de 250 mg/5 ml (1-2 minutos/inyección), una en cada glúteo.

Preparación para la administración

Con uno de los viales:

- Retire el precinto y verifique que no esté dañado.
- Cargue la jeringa con el contenido del vial utilizando una de las agujas provistas.
- Cambie la aguja utilizada por una nueva.

- Antes de su administración, verifique visualmente que no existan partículas ni decoloración en la solución.
- Desajuste le capuchón de la aguja.
- Elimine el aire que quedó en la jeringa
- Retire el capuchón de la aguja.
- Inserte la aguja intramuscular en el ángulo interno del cuadrante superior externo de cualquiera de los dos glúteos.

Descarte de jeringas y material de desecho

Los viales, las jeringas y agujas son solamente para un único uso. El producto sin utilizar o el material de desecho debe ser descartado en cumplimiento con las regulaciones locales.

CONTRAINDICACIONES

DIMERE® está contraindicado en:

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Advertencias**

Emplear DIMERE® con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Usar DIMERE® con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min).

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

En mujeres con cáncer de mama avanzado se observan frecuentemente eventos tromboembólicos, como se ha demostrado en los ensayos clínicos con fulvestrant. Deberá considerarse este hecho cuando se prescriba DIMERE® a pacientes de riesgo.

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

Con la inyección de fulvestrant se han comunicado acontecimientos relacionados con el lugar de la administración incluyendo ciática, neuralgia, dolor neuropático y neuropatía periférica. Se debe tener precaución al administrar DIMERE® en el lugar de inyección, en la zona dorso glútea, debido a la proximidad del nervio ciático.

Interferencia con ensayos de anticuerpos-estradiol:

Debido a la similitud estructural de fulvestrant y estradiol, fulvestrant puede interferir en los ensayos basados en anticuerpos anti-estradiol por lo que puede obtenerse un resultado falsamente elevado de los niveles de estradiol.

Población pediátrica:

DIMERE ® no está recomendado para uso en niños y adolescentes puesto que no se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de pacientes.

Precauciones

Interacciones

Un estudio clínico de interacción con midazolam (sustrato de CYP3A4) demostró que fulvestrant no inhibe el CYP3A4.

Estudios clínicos de interacción con rifampicina (inductor del CYP3A4) y ketoconazol (inhibidor del CYP3A4) no han mostrado un cambio clínicamente importante en la eliminación de fulvestrant.

Por consiguiente, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes a las que se les ha prescrito de forma concomitante fulvestrant e inhibidores o inductores del CYP3A4).

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Las formulaciones de fulvestrant fueron bien toleradas en especies animales empleadas en estudios de dosis múltiples. Las reacciones locales, incluyendo miositis y granulomas en el sitio de la inyección se atribuyeron al vehículo, pero la gravedad de la miositis en conejos aumentó con fulvestrant, en comparación con la solución salina de control. En estudios de toxicidad con dosis múltiples intramusculares de fulvestrant en ratas y perros, la actividad antiestrogénica de este fármaco fue responsable de la mayoría de los efectos observados, en concreto, sobre el sistema reproductor femenino, pero también en otros órganos sensibles a las hormonas en ambos sexos. Tras un tratamiento crónico (12 meses), en algunos perros se ha observado arteritis que afecta a diferentes tejidos.

En estudios en perros tras la administración oral e intravenosa se observaron efectos sobre el sistema cardiovascular (ligeras elevaciones del segmento S-T del ECG [oral] y paro sinusal en un perro [intravenosa]). Estos tuvieron lugar a niveles de exposición más elevados que en pacientes ($C_{max} > 15$ veces), y es probable que sean de importancia limitada para la seguridad a la dosis clínica en humanos.

Fulvestrant no mostró potencial genotóxico.

Fulvestrant mostró efectos sobre la reproducción y el desarrollo embrionario/fetal consistente con su actividad antiestrogénica, a dosis similares a la dosis clínica. En ratas, se observó una reducción reversible de la fertilidad de las hembras y de la supervivencia embrionaria, distocia y una mayor incidencia de anomalías fetales, incluyendo flexión tarsal. Los conejos tratados con fulvestrant fracasaron en mantener la gestación. Se apreciaron aumentos en el peso placentario y pérdida fetal tras la implantación. Existió una mayor incidencia de variaciones fetales en conejos (desplazamiento de la cintura pélvica hacia atrás y la vértebra presacra).

Un estudio de oncogenicidad a dos años en ratas (administración intramuscular de fulvestrant) reveló una mayor incidencia de tumores ováricos benignos de las células de la granulosa ovárica en ratas hembras a altas dosis, 10 mg/rata/15 días, así como una mayor incidencia de tumores testiculares de las células de Leydig en los machos. En un estudio de oncogenicidad a dos años en ratones (administración oral diaria) existió un

aumento de la incidencia de tumores ováricos estromales de los cordones sexuales (tanto benigno como maligno) a dosis de 150 y 500 mg/kg/día. En el nivel de no efecto para estos hallazgos, los niveles de exposición sistémica (AUC) fueron, en ratas, aproximadamente 1,5 veces los niveles de exposición humana esperados en hembras y 0,8 veces en machos y en ratones, aproximadamente 0,8 veces los niveles de exposición humana esperados tanto en machos como en hembras. La inducción de estos tumores es consistente con las alteraciones de la retroalimentación endocrina relacionadas con la farmacología, en los niveles de gonadotropina causados por antiestrógenos. Por lo tanto, no se considera que estos resultados sean relevantes para el uso de fulvestrant en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de fulvestrant sobre la fertilidad en humanos.

Mujeres en edad fértil

Se debe indicar a las pacientes en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Embarazo

DIMERE ® está contraindicado en el embarazo. Fulvestrant ha mostrado que atraviesa la placenta tras dosis únicas IM en ratas y conejos hembra. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo una mayor incidencia de anomalías y muertes fetales. Si se presenta un embarazo mientras se toma DIMERE ®, la paciente deberá ser informada de los posibles riesgos para el feto y del riesgo potencial de aborto espontáneo.

Lactancia

Se debe discontinuar la lactancia durante el tratamiento con DIMERE ®. Fulvestrant se excreta en la leche de las ratas lactantes. Se desconoce si Fulvestrant es excretado en la leche materna humana. Considerando el potencial de reacciones adversas serias debido al fulvestrant en bebés lactantes, el uso durante la lactancia está contraindicado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de fulvestrant sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, debido a que muy frecuentemente se ha comunicado astenia con fulvestrant, las pacientes que experimenten esta reacción adversa cuando conduzcan o utilicen maquinaria deberán proceder con precaución.

Uso pediátrico

Fulvestrant no está recomendado para uso en niños ni adolescentes puesto que no se ha establecido la seguridad ni eficacia en este grupo de pacientes.

REACCIONES ADVERSAS

Esta sección proporciona información basada en todas las reacciones adversas de los ensayos clínicos, estudios poscomercialización o

notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia son reacciones en el lugar de la inyección, astenia, náuseas y elevación de enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP).

Las siguientes categorías de frecuencia para reacciones adversas al medicamento (RAMs) fueron calculadas en base al grupo de tratamiento con fulvestrant 500 mg en los análisis globales de seguridad de los estudios clínicos, que comparaban fulvestrant 500 mg con fulvestrant 250 mg. Las frecuencias de la siguiente tabla se basaron en todos los acontecimientos adversos notificados, independientemente de la valoración del investigador en cuanto a causalidad.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas en función de la frecuencia y la Clasificación por Órgano y Sistema (COS). Los grupos de frecuencia están definidos de acuerdo a la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones del tracto urinario
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia ^a
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Trombo-embolismo venoso ^a , sofocos.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Frecuentes	Vómitos, diarrea
Trastornos hepato biliares	Muy frecuentes	Aumento de la enzimas hepáticas ^a (ALAT, ASAT, FAL)
	Frecuentes	Aumento de la bilirrubina ^a
	Poco frecuentes	Fallo hepático ^c , hepatitis ^c , aumento de la gamma GT.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción
Trastornos músculo esquelético y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor de espalda ^a
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Moniliasis vaginal, leucoma, hemorragia vaginal.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar	Muy frecuentes	Astenia ^a , reacciones en el lugar de inyección ^b

de administración	Poco frecuentes	Hemorragia en el lugar de inyección, hematoma en el lugar de inyección
-------------------	-----------------	------------------------------------------------------------------------

^a Incluye reacciones adversas al medicamento para las cuales la contribución exacta de fulvestrant no puede ser evaluada debido a enfermedad subyacente.

^b El término "reacciones en el lugar de la inyección" no incluye los términos "hemorragia en el lugar de la inyección" y "hematoma en el lugar de la inyección".

^c El acontecimiento no se observó en los estudios clínicos principales. La frecuencia se ha calculado empleando el límite superior del intervalo de confianza al 95% para la estimación puntual. Esto se calcula como 3/563 (donde 563 es el número de pacientes en los estudios clínicos principales), lo que se equipara a una categoría de frecuencia de "poco frecuente".

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe experiencia de sobredosis en humanos. Los estudios en animales sugieren que no se pusieron de manifiesto, con las dosis más altas de fulvestrant, efectos distintos de los relacionados directos o indirectamente con la actividad antiestrogénica. En caso de sobredosis, se recomienda tratamiento sintomático de soporte.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, en especial:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 0800-444-8694// (011) 4962-6666/2247,
- Hospital A. Posadas: 0800-333-0160// (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIÓN

Se presenta en 2 frascos ampolla junto con un kit de administración: 2 jeringas y 4 agujas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C, en su estuche original hasta su administración. Proteger de la luz.

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

Elaborado en Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N°

BIOPROFARMA S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11)4016-6222
www.bioprofarma.com
farmacovigilancia@bioprofarma.com

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



CONTINO Pablo Gustavo
CUIL 20263380097

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

PROYECTO DE ETIQUETA**DIMERE®
FULVESTRANT 250 mg**

Solución Inyectable
Administración Intramuscular

Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C. Proteger de la luz.

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

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Bioprofarma S.A. – Terrada 1270 (C1416ARD) - Ciudad Autónoma de
Buenos Aires – Argentina

Lote:
Vencimiento:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

PROYECTO DE ESTUCHE**DIMERE®
FULVESTRANT 250 mg**

Solución Inyectable
Administración Intramuscular

Industria Argentina
Venta Bajo Receta

Contenido por unidad de venta: 2 frascos ampolla, 2 jeringas hipodérmicas y 4 agujas para inyección intramuscular.

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene: Fulvestrant 250 mg, Alcohol Bencílico, Alcohol Etílico, Benzoato de Bencilo, Aceite de Ricino.

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

Condiciones de conservación y almacenamiento: conservar a temperatura entre 2°C y 8°C, en su estuche original hasta su administración. Proteger de la luz.

**MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°
Dirección Técnica: Pablo G. Contino, Farmacéutico.

Elaborado en: Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
República Argentina.

BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma.com
farmacovigilancia@bioprofarma.com

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



CONTINO Pablo Gustavo
CUIL 20263380097





Buenos Aires, 29 DE ENERO DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 864

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58634

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BIOPROFARMA BAGO SA

N° de Legajo de la empresa: 7135

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DIMERE

Nombre Genérico (IFA/s): FULVESTRANT

Concentración: 250 mg

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
FULVESTRANT 250 mg

Excipiente (s)
ALCOHOL 500 mg
ALCOHOL BENCÍLICO 500 mg
BENZOATO DE BENCILO 750 mg
ACEITE DE RICINO CSP 5 ml

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO, PRECINTO ALU PLASTICO Y TAPA NO RECUPERABLE FLIP TEAR OFF

Contenido por envase primario: CADA FRASCO AMPOLLA CONTIENE 250 MG DE FULVESTRANT

Accesorios: JERINGA DESCARTABLE

Contenido por envase secundario: CADA ENVASE CONTIENE: 2 FRASCOS AMPOLLA JUNTO CON UN KIT DE ADMINISTRACIÓN: 2 JERINGAS Y 4 AGUJAS

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 2º C hasta 8º C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2ºC Y 8ºC. PROTEGER DE LA LUZ.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Código ATC: L02BA03

Acción terapéutica: Terapia endocrina, antiestrógeno.

Vía/s de administración: INTRAMUSCULAR

Indicaciones: DIMERE® está indicado para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptores estrogénicos positivos, que han recidivado durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos o que han progresado durante otro tratamiento antiestrogénico.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	1303/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	1303/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOPROFARMA S.A.	11282/16	TERRADA 1270	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

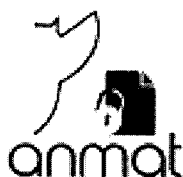
Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000221-17-9



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

