



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

DISPOSICIÓN N° 1697,

BUENOS AIRES, 20 MAR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019392-12-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



DISPOSICIÓN N° 1697

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.



DISPOSICIÓN N°

1697

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial FULVESTRANT TUTEUR y nombre/s genérico/s FULVESTRANT, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE



DISPOSICIÓN N° 1697

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

SALUD CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

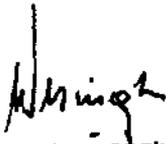
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-019392-12-1

DISPOSICIÓN N°: **1697**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **1697**

Nombre comercial: FULVESTRANT TUTEUR.

Nombre/s genérico/s: FULVESTRANT.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: PALPA 2862, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES
(LABORATORIOS IMA SAIC).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: FULVESTRANT TUTEUR.

Clasificación ATC: L02BA03.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO Y CON RECEPTORES ESTROGENICOS POSITIVOS, QUE HA RECIDIVADO DURANTE O DESPUES DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE CON ANTIESTROGENOS O QUE HA PROGRESADO DURANTE OTRO TRATAMIENTO ANTIESTROGENICO.



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

Concentración/es: 250 mg de FULVESTRANT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FULVESTRANT 250 mg.

Excipientes: ALCOHOL BENCILICO 500 mg, BENZOATO DE BENCILO 750 mg,
ETANOL 96° 500 mg, ACEITE DE RICINO C.S.P. 5 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INTRAMUSCULAR.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I, TAPON DE GOMA,
PREC. DE AL, TAPA FLIP OFF.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 2 FRASCOS AMPOLLAS DE VIDRIO DE 5
ml CADA UNO ACOMPAÑADO DE KIT DE ADMINISTRACION CON DOS JERINGAS
Y CUATRO AGUJAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 2 FRASCOS AMPOLLAS
DE VIDRIO DE 5 ml CADA UNO ACOMPAÑADO DE KIT DE ADMINISTRACION
CON DOS JERINGAS Y CUATRO AGUJAS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: EN ENVASE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ; DESDE
2°C HASTA 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: **1697**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

1697
Waring

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



**Fulvestrant 250 mg/5 ml,
Solución Inyectable**



PROYECTO DE RÓTULO

FULVESTRANT TUTEUR
FULVESTRANT 250 mg/ 5 ml
Solución inyectable IM

Venta bajo receta
Industria Argentina

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA
Cada frasco ampolla contiene:

Fulvestrant	250,0 mg
Etanol 96%	500,0 mg
Alcohol bencílico	500,0 mg
Benzoato de Bencilo	750,0 mg
Aceite de ricino c.s.p.	5,0 ml

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:
Lote N°:

Vto:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. - Av. Juan de Garay 842/48 (1153), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro - Farmacéutica

Elaborado en : Paipa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Farm Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



Fulvestrant 250 mg/5 ml, Solución Inyectable



PROYECTO DE PROSPECTO

FULVESTRANT TUTEUR FULVESTRANT 250 mg/5 ml Solución Inyectable IM

Venta bajo receta
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

FULVESTRANT TUTEUR 250 mg/5 ml

Cada frasco ampolla de 5 ml contiene:

Fulvestrant	250,0 mg
Etanol 96%	500,0 mg
Alcohol bencílico	500,0 mg
Benzoato de Bencilo	750,0 mg
Aceite de ricino c.s.p.	5,0 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Terapia endócrina, antiestrógeno.
Clasificación ATC: L02BA03

INDICACIONES

FULVESTRANT TUTEUR está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptores estrogénicos positivos, que ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos o que ha progresado durante otro tratamiento antiestrógeno.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

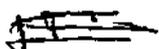
Fulvestrant es un antagonista competitivo del receptor estrogénico (RE) con una afinidad comparable a la del estradiol. Fulvestrant bloquea las acciones tróficas de los estrógenos sin actividad agonista parcial (de tipo estrogénico). El mecanismo de acción está asociado con la regulación negativa de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

Los ensayos clínicos en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama primario han mostrado que Fulvestrant regula negativamente y en forma significativa los niveles proteicos del RE en los tumores RE positivos, en comparación con placebo. Existió además un descenso significativo en la expresión del receptor de progesterona, consistente con una falta de efectos estrogénicos agonistas intrínsecos. En mujeres postmenopáusicas 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.

Seguridad clínica y eficacia en el cáncer de mama avanzado

Se llevó a cabo un ensayo clínico fase III en 736 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que presentaban recurrencia de la enfermedad durante o después de terapia endócrina adyuvante, o progresión tras terapia endócrina para la enfermedad avanzada. El estudio incluyó 423 pacientes cuya enfermedad había recurrido o progresado durante la


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



Fulvestrant 250 mg/5 ml, Solución Inyectable



1697

terapia antiestrogénica (subgrupo AE) y 313 pacientes cuya enfermedad había recurrido o progresado durante la terapia con un inhibidor de la aromatasa (subgrupo IA). Este ensayo comparó la eficacia y seguridad de Fulvestrant 500 mg (n=362) con Fulvestrant 250 mg (n=374). La variable principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP); las variables secundarias claves de eficacia incluyeron tasa de respuesta objetiva (TRO), tasa de beneficio clínico (TBC) y supervivencia global (SG). Los resultados de eficacia del estudio CONFIRM se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Resumen de resultados de la variable principal de eficacia (SLP) y variables secundarias claves de eficacia en el estudio CONFIRM

Variable	Tipo de cálculo; Comparación de tratamiento	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Comparación entre grupos (Fulvestrant 500 mg / Fulvestrant 250 mg)		
				Relación de riesgo	IC 95%	Valor P
SLP	Mediana K-M en meses; Relación de riesgos					
Todas las pacientes		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
SG	Mediana K-M en meses; Relación de riesgos					
Todas las pacientes		25,1	22,8	0,84	0,69 ; 1,03	0,091
- Subgrupo AE (n=296)		27,9	25,9	0,85	0,65 ; 1,13	0,264
- Subgrupo IA (n=205) ^a		24,1	20,8	0,83	0,62 ; 1,12	0,216
Variable	Tipo de cálculo; Comparación de tratamiento	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Comparación entre grupos (Fulvestrant 500 mg / Fulvestrant 250 mg)		
				Diferencia absoluta en %	IC 95%	
TRO^b	% de pacientes con RO; Diferencia absoluta en %					
Todas las pacientes		13,8	14,6	-0,8	-5,8 ; 6,3	
- Subgrupo AE (n=423)		18,1	19,1	-1,0	-8,2 ; 9,3	
- Subgrupo IA (n=313) ^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5 ; 9,8	
TBC^c	% de pacientes con BC; Diferencia absoluta en %					
Todas las pacientes		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	

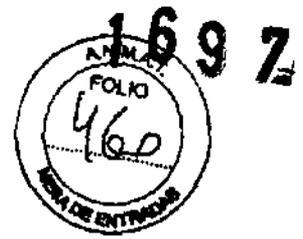
^aFulvestrant está indicado en pacientes cuya enfermedad recurrió o progresó durante una terapia antiestrogénica. Los resultados en el subgrupo IA no son concluyentes.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Fam. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



Fulvestrant 250 mg/5 ml, Solución Inyectable



^bTRO se calculó en pacientes que fueron evaluables en su respuesta al Inicio (o sea aquellos con enfermedad mensurable al inicio; 240 pacientes en el grupo de Fulvestrant 500 mg y 261 pacientes en el grupo de Fulvestrant 250 mg).

^cPacientes con una mejor respuesta objetiva de respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable \geq 24 semanas.

SLP: Supervivencia libre de progresión, TRO: Tasa de respuesta objetiva; RO: Respuesta Objetiva; TBC: Tasa de Beneficio Clínico; BC Beneficio Clínico, SG: Supervivencia Global; K-M: Kaplan-Meier; IC: Intervalo de Confianza; IA: Inhibidor de la Aromatasa; AE: Antiestrógeno.

Se completaron dos ensayos clínicos fase III con un total de 851 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que presentaban recurrencia de la enfermedad durante o después de terapia endócrina adyuvante, o progresión tras terapia endócrina para la enfermedad avanzada. El 77% de la población bajo estudio presentaba cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos. Estos ensayos compararon la seguridad y la eficacia de la administración mensual de Fulvestrant 250 mg frente a la administración diaria de 1 mg de Anastrozol (inhibidor de la aromatasa). Globalmente, Fulvestrant a la dosis mensual de 250 mg fue al menos tan eficaz como Anastrozol en términos de supervivencia libre de progresión, respuesta objetiva y tiempo hasta el fallecimiento. No se produjeron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de estas variables entre los dos grupos de tratamiento. La supervivencia libre de progresión fue la variable principal. El análisis combinado de ambos ensayos mostró que el 83% de las pacientes que recibieron Fulvestrant progresó, en comparación con el 85% de las tratadas con Anastrozol. Los análisis combinados de ambos ensayos mostraron que la relación de riesgo de Fulvestrant 250 mg con respecto al Anastrozol para la supervivencia libre de progresión fue de 0,95 (IC al 95% 0,82 a 1,10). La tasa de respuesta objetiva para Fulvestrant 250 mg fue del 19,2%, en comparación con el 16,5% para Anastrozol. La mediana del tiempo hasta el fallecimiento fue de 27,4 meses en las pacientes tratadas con Fulvestrant y de 27,6 meses en las tratadas con Anastrozol. La relación de riesgo entre Fulvestrant 250 mg y Anastrozol para el tiempo hasta el fallecimiento fue de 1,01 (IC al 95% 0,86 a 1,19).

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 μ g 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 morfoiogía 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.


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.


Fanny Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.



Fulvestrant 250 mg/5 ml, Solución Inyectable



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. No surgieron nuevas cuestiones de seguridad de este pequeño estudio, pero los datos a 5 años aún no se encuentran disponibles.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Luego de la administración de la inyección intramuscular 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]: 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 intramuscular, la exposición es aproximadamente proporcional a la dosis del intervalo posológico de 50 a 500 mg.

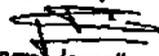
Distribución

Fulvestrant está sometido a una distribución rápida y extensa. El gran volumen de distribución aparente en estado de equilibrio (V_{dss}) de aproximadamente 3 a 5 l/kg 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 componentes de unión principales. 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

El metabolismo de Fulvestrant no se ha evaluado completamente, pero 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


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Página 4 de 10



Fulvestrant 250 mg/5 ml, Solución Inyectable



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 en forma metabolizada. 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 intramuscular se rige por la velocidad de absorción y se ha estimado que es de 50 días.

Poblaciones especiales

En un análisis farmacocinético de población de los datos recabados en los estudios de fase III 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 leve y moderada de la función renal no influyó en la farmacocinética de Fulvestrant en ninguna forma clínicamente importante.

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 intramuscular 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. En las pacientes en tratamiento con Fulvestrant se espera que un aumento de esta magnitud en la exposición sea bien tolerado. No se han evaluado pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de Child-Pugh).

Población pediátrica

La farmacocinética de Fulvestrant se ha evaluado 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 intramuscular mensual de Fulvestrant de 4 mg/kg. La medida geométrica (desviación estándar) de la concentración mínima ($C_{min,ss}$) y AUC_{0-24} 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 (incluyendo mujeres de edad avanzada):

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

-Niños y adolescentes:

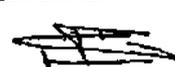
FULVESTRANT TUTEUR no está recomendado para uso en niños ni adolescentes, dado que no se ha establecido la seguridad ni la eficacia para este grupo de edad.

-Pacientes con alteración de la función renal:

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

-Pacientes con insuficiencia hepática:


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.


Fam. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.

Página 5 de 10



Fulvestrant 250 mg/5 ml, Solución Inyectable



Utilizar **FULVESTRANT TUTEUR** con precaución al tratar pacientes con alteración de la función hepática leve y moderada. No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Forma de Administración

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

Instrucciones de Administración

Las manos deben permanecer por detrás de la aguja en todo momento durante su uso y eliminación.

Para cada uno de los viales:

- Retire el precinto y compruebe que no está dañado.
- Utilice una jeringa con su respectiva aguja para retirar el contenido de un vial.
- Remueva la aguja que fue utilizada y coloque una nueva.
- Antes de su administración, se deben inspeccionar visualmente las soluciones parenterales en cuanto al contenido en partículas y a la decoloración.
- Lleve la jeringa cargada al punto de administración.
- Retire el capuchón de la aguja.
- Retire el exceso de gas de la jeringa.
- Inserte la aguja intramuscular en la zona del glúteo adecuada.
- Administre lentamente por esta vía (1-2 minutos/inyección). Para una mayor comodidad, la posición de la aguja con el bisel hacia arriba

Eliminación

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

CONTRAINDICACIONES

Fulvestrant está contraindicado en:

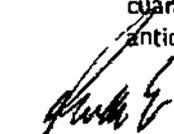
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Embarazo y lactancia.
- Insuficiencia hepática grave.

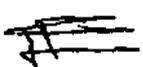
ADVERTENCIAS

Fulvestrant se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada.

Fulvestrant se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min).

Dada la vía de administración intramuscular, Fulvestrant se debe utilizar con precaución cuando se trate a pacientes con diátesis hemorrágica, trombocitopenia, o en tratamiento con anticoagulantes.


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



Fulvestrant 250 mg/5 ml, Solución Inyectable



En mujeres con cáncer de mama avanzado se observan frecuentemente accidentes tromboembólicos, como se ha observado en los ensayos clínicos de Fulvestrant. Debe considerarse este hecho cuando se prescriba Fulvestrant a pacientes en 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.

Población pediátrica

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

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos:

Un estudio clínico de interacción con Midazolam (sustrato del 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 que están recibiendo de forma concomitante Fulvestrant e inhibidores o inductores del CYP3A4.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

Fulvestrant está contraindicado durante el embarazo.

Fulvestrant ha mostrado que atraviesa la placenta tras dosis únicas intramusculares en ratas y conejos hembra. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo una mayor incidencia de anomalías y muertes fetales. Si se presenta un embarazo mientras se toma Fulvestrant, 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 Fulvestrant debido a que 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 a Fulvestrant en los lactantes, el uso durante la lactancia está contraindicado.

Fertilidad

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

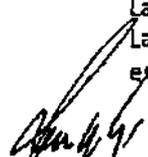
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

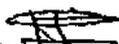
La influencia de Fulvestrant sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, debido a que muy frecuentemente se ha comunicado astenia con Fulvestrant, las pacientes que experimenten esta reacción adversa cuando conduzcan o utilicen maquinaria deberán proceder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

Toxicidad, carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

La toxicidad aguda de Fulvestrant es baja.

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


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Fann. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



Fulvestrant 250 mg/5 ml, Solución Inyectable



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 27).

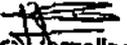
Un estudio de oncogenicidad a dos años en ratas (administración intramuscular de Fulvestrant) reveló una mayor incidencia de tumores ováricos benignos de las células de la granulosa ovárica en ratas hembras a altas dosis, 10 mg/rata/15 días, así como una mayor incidencia de tumores testiculares de las 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 benignos como malignos) 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 endócrina 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 post-menopáusicas con cáncer de mama avanzado.

REACCIONES ADVERSAS

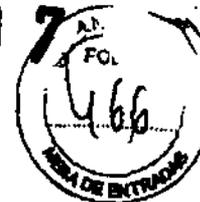
Esta sección proporciona información basada en todas las reacciones adversas de los ensayos clínicos, estudios postcomercialización o notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia son reacciones en el lugar de la inyección, astenia, náuseas y elevación de enzimas 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 CONFIRM (Estudio D6997C00002), FINDER 1 (Estudio D6997C00004), FINDER 2 (Estudio D6997C00006) y NEWEST (Estudio D6997C00003), 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.


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Fanny Borgellina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Página 8 de 10



Fulvestrant 250 mg/5 ml, Solución Inyectable

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.

Reacciones adversas por órgano y sistema, y 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	Tromboembolismo venoso ^a , sofocos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Frecuentes	Vómitos, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Elevación de enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP) ^a
	Frecuentes	Bilirrubina elevada ^a
	Poco frecuentes	Fallo hepático ^c , hepatitis ^c , gamma-GT elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción
Trastornos mucioesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor de espalda ^a
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Moniliasis vaginal, leucorrea, hemorragia vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia ^a , reacciones en el lugar de la inyección ^b
	Poco frecuentes	Hemorragia en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la 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 (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). 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".

SOBREDOSIS

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 directa o indirectamente con la actividad antiestrogénica. En caso de sobredosis, se recomienda tratamiento sintomático de soporte.


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Jorgelina Farni
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



Fulvestrant 250 mg/5 ml, Solución Inyectable

1697



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

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

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

Hospital Fernández: Tel.: (011) 4808-2600/2655

Incompatibilidades

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

PRESENTACIÓN

Envase con 2 frascos ampollas de vidrio de 5 ml cada uno acompañado de Kit de administración: 2 jeringas y 4 agujas.

CONSERVACIÓN

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

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

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

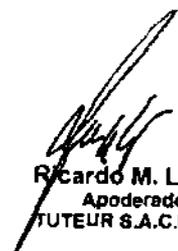
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

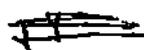
Certificado Nº:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-019392-12-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 1697, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: FULVESTRANT TUTEUR.

Nombre/s genérico/s: FULVESTRANT.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: PALPA 2862, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (LABORATORIOS IMA SAIC).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: FULVESTRANT TUTEUR.

Clasificación ATC: L02BA03.



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

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO Y CON RECEPTORES ESTROGENICOS POSITIVOS, QUE HA RECIDIVADO DURANTE O DESPUES DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE CON ANTIESTROGENOS O QUE HA PROGRESADO DURANTE OTRO TRATAMIENTO ANTIESTROGENICO.

Concentración/es: 250 mg de FULVESTRANT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FULVESTRANT 250 mg.

Excipientes: ALCOHOL BENCILICO 500 mg, BENZOATO DE BENCILO 750 mg, , ETANOL 96° 500 mg ACEITE DE RICINO C.S.P. 5 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INTRAMUSCULAR.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL, TAPA FLIP OFF.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 2 FRASCOS AMPOLLAS DE VIDRIO DE 5 ml CADA UNO ACOMPAÑADO DE KIT DE ADMINISTRACION CON DOS JERINGAS Y CUATRO AGUJAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 2 FRASCOS AMPOLLAS DE VIDRIO DE 5 ml CADA UNO ACOMPAÑADO DE KIT DE ADMINISTRACION CON DOS JERINGAS Y CUATRO AGUJAS.



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

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: EN ENVASE ORIGINAL PROTEGIDO DE LA LUZ; DESDE 2°C HASTA 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. el Certificado N° **57069**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **20 MAR 2013** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **1697**

Whingy
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.