



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

**Disposición**

**Número:** DI-2018-5460-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 28 de Mayo de 2018

**Referencia:** 1-0047-0000-014496-17-7

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014496-17-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NILGABAN / FULVESTRANT Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE IM, FULVESTRANT 250 mg/5 ml; aprobada por Certificado N° 57.069.

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 N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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 1°.** – Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NILGABAN / FULVESTRANT Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE IM, FULVESTRANT 250 mg/5 ml; el nuevo proyecto de rótulos

obrante en los documentos IF-2018-16013685-APN-DERM#ANMAT (rótulo estuche) – IF-2018-16013576-APN-DERM#ANMAT (rótulo etiqueta); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-16013929-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-16013984-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.069, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014496-17-7

Jfs

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2018.05.28 09:57:17 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.05.28 09:57:19 -0300



**NILGABAN®**  
**FULVESTRANT 250 mg/5 ml**  
Solución Inyectable IM



**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE**

**NILGABAN®**  
**FULVESTRANT 250 mg/5 ml**  
Solución Inyectable IM

Venta bajo receta  
Industria Argentina

Envase conteniendo 2 frascos ampolla de vidrio de 5 ml cada uno acompañada de kit de administración: 2 jeringas y 4 agujas.

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA**

*Cada frasco ampolla contiene:* Fulvestrant 250 mg. Excipientes: etanol 96%, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, aceite de ricino.

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

Dosis y administración: ver prospecto adjunto

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 57.069

Lote N°:

Vto:

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODEKABU

IF-2018-16013686-100193  
Co-Dirección APN-DERM#ANMAT  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Jorgelina Ferrini



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-16013685-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 12 de Abril de 2018

**Referencia:** rótulo estuche 14496-17-7 Certif 57069

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.04.12 12:26:55 -03'00'

Melina Mosquera  
Asesor Técnico  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.04.12 12:26:57 -03'00'

**ORIGINAL**

**NILGABAN®**  
**FULVESTRANT 250 mg/5 ml**  
Solución Inyectable IM

PROYECTO DE PROSPECTO

**NILGABAN®**  
**FULVESTRANT 250 mg/5 ml**  
Solución Inyectable IM

Venta bajo receta  
Industria Argentina

**COMPOSICIÓN**

Cada frasco ampolla de 5 ml de **NILGABAN®** contiene: Fulvestrant 250 mg. Excipientes: Etanol 96%, Alcohol bencílico, Benzoato de Bencilo, Aceite de ricino.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Terapia endócrina, antiestrógeno.  
Clasificación ATC: L02BA03

**INDICACIONES**

**NILGABAN®** está indicado para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con Cáncer de Mama avanzado con receptor estrogénico (RE) positivo, factor de crecimiento epidérmico humano 2 negativo, que no hayan recibido tratamiento previo con terapia hormonal.

**NILGABAN®** está indicado para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con Cáncer de Mama avanzado con RE positivo, con progresión de la enfermedad tras terapia hormonal.

**NILGABAN®** está indicado en combinación con palbociclib o abemaciclib para el tratamiento de mujeres con Cáncer de Mama avanzado o metastásico con RE positivo, HER2 negativo, con progresión de la enfermedad tras terapia hormonal.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

**Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos**

Muchos cánceres de mama tienen receptores estrogénicos y el crecimiento de estos tumores puede ser estimulado por el estrógeno. Fulvestrant es un antagonista competitivo del receptor estrogénico (RE) con una afinidad comparable a la del estradiol. El mecanismo de acción está asociado con la regulación negativa de los niveles proteicos del receptor de estrógeno en células mamarias cancerígenas humanas.

Los estudios *in vitro* demostraron que Fulvestrant es un inhibidor reversible del crecimiento de las células de cáncer de mama humano sensibles al estrógeno (MCF-7) y resistentes a tamoxifeno. En estudios *in vivo* de tumores, Fulvestrant retrasó el establecimiento de tumores a partir de xenoinjertos de células MCF-7 de cáncer de mama humano en ratones desnudos. Fulvestrant inhibió el crecimiento de los xenoinjertos MCF-7 establecidos y de los xenoinjertos de tumores mamarios resistentes a tamoxifeno.

Fulvestrant no mostró efectos de tipo agonista en ensayos uterotrópicos *in vivo* en ratones y ratas inmaduros o ovariectomizados. En estudios *in vivo* en ratas inmaduras y monos ovariectomizados, Fulvestrant bloqueó la acción uterotrófica del estradiol. En mujeres posmenopáusicas, la ausencia de cambios en las concentraciones plasmáticas de FSH y LH en respuesta al tratamiento con Fulvestrant (250 mg por mes) sugiere que no hay efectos esteroideos periféricos.

Los ensayos clínicos en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama primario tratado con dosis únicas de Fulvestrant 15 a 22 días antes de la cirugía, han mostrado que Fulvestrant regula negativamente y en forma significativa los niveles proteicos del RE en los tumores RE positivos con dosis crecientes. Existió además un descenso significativo en la expresión del receptor de

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

~~IP-2018-16013929-APN-DERM#ANMAT~~  
Pablo Jorgelina Ferrini Página 1 de 25  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
página 1 de 25

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

#### Comparación de Fulvestrant 500 mg con Fulvestrant 250 mg (Estudio 1)

Se llevó a cabo un ensayo clínico fase III controlado, doble ciego, aleatorizado en 736 mujeres posmenopáusicas 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 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).

Fulvestrant 500 mg fue administrado en dos inyecciones de 5 ml cada una conteniendo Fulvestrant 250 mg/5 ml, una en cada glúteo, los días 1, 15, 29 y cada 28 (±3) días después de ello. Fulvestrant 250 mg fue administrado en dos inyecciones de 5 ml (una inyección conteniendo Fulvestrant 250 mg/5 ml más una inyección de placebo), una en cada glúteo, en los días 1, 15 (2 inyecciones de placebo únicamente), 29 y cada 28 (±3) días después de ello.

La edad promedio de las participantes en el estudio fue 61 años. Todas las pacientes tenían cáncer de mama avanzado con ER. Aproximadamente el 30% de las pacientes no tenían enfermedad evaluable. Aproximadamente el 55% de las pacientes presentaban enfermedad visceral.

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 1 se resumen en la **Tabla 1**. La eficacia de Fulvestrant 500 mg fue comparada a la de Fulvestrant 250 mg. La **Figura 1** muestra un gráfico de Kaplan-Meier de los datos de SLP después de un seguimiento mínimo de 18 meses demostrando una superioridad estadísticamente significativa de Fulvestrant 500 mg frente a Fulvestrant 250 mg. En el análisis inicial de SG luego de un seguimiento mínimo de 18 meses, no hubo diferencias estadísticamente significativas en SG entre los dos grupos de tratamiento. Luego de un seguimiento mínimo de 50 meses, se realizó una actualización del análisis de SG. La **Figura 2** muestra el gráfico de Kaplan-Meier de los datos de SG actualizados.

**Tabla 1: Resultados de eficacia del Estudio 1 por población por intención de tratar (ITT)**

Punto Final	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)
<b>SLP<sup>1</sup></b>		
Media (Meses)	6,5	5,4
Relación de riesgos <sup>2</sup> (IC95% <sup>3</sup> )	0,80 (0,68-0,94)	
Valor p	0,006	
<b>SG<sup>4</sup> Análisis actualizado<sup>5</sup></b>		
(% pacientes fallecidos)	261 (72,1%)	293 (78,3%)
SG Media (Meses)	26,4	22,3
Relación de riesgo <sup>2</sup> (IC95% <sup>3</sup> ) <sup>6</sup>	0,81 (0,69-0,96)	
<b>TRO<sup>7</sup> (IC95%<sup>3</sup>)</b>	13,8% (9,7- 18,8%) (33/240)	14,6% (10,5- 19,4%) (38/261)

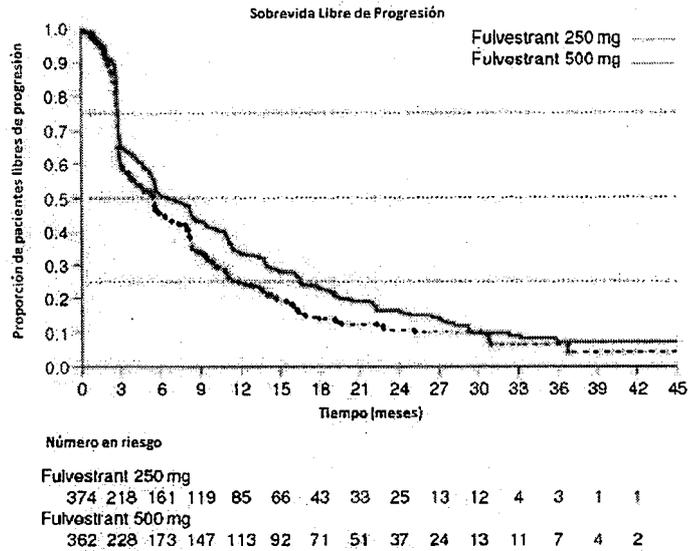
1.SLP (Supervivencia Libre de Progresión)=tiempo entre la aleatorización y la más temprana progresión o fallecimiento por cualquier causa. Duración mínima de seguimiento de 18 meses

2.Relación de riesgo <1 favorece a Fulvestrant 500mg

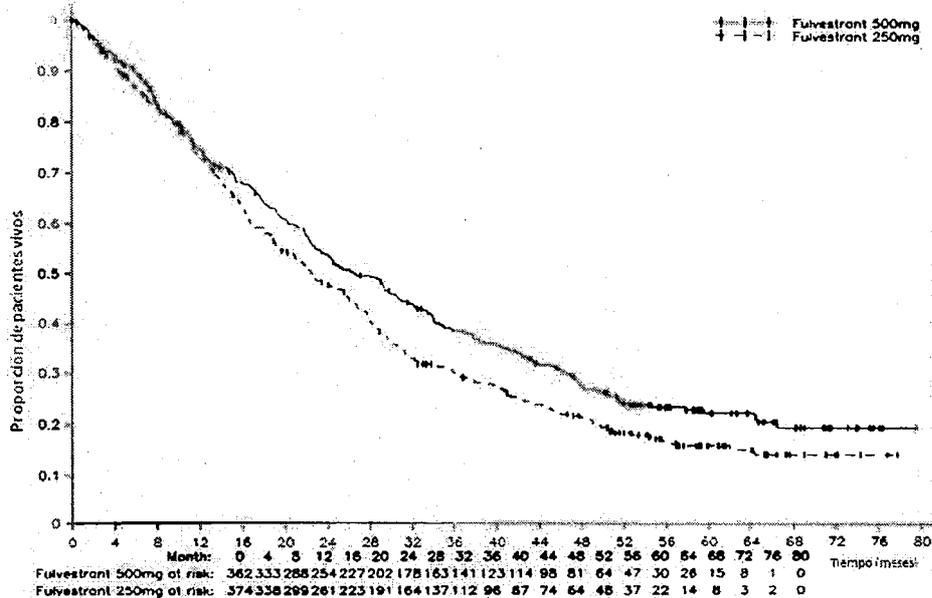
3.IC Intervalo de confianza

- 4. SG Sobrevida Global
- 5. Duración mínima de seguimiento de 50 meses
- 6. No es estadísticamente significativo ya que no se hicieron ajuste para la multiplicidad.
- 7. TRO (Tasa de Respuesta Objetiva), definida como número (%) de pacientes con respuesta completa o parcial, fue analizada en los pacientes evaluables con enfermedad medida en la línea de base (Fulvestrant 500 mg N=240; Fulvestrant 250mg N=261). Duración mínima de seguimiento de 18 meses.

**Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de SLP para el Estudio 1**



**Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier de SG (seguimiento mínimo de 50 meses) para el Estudio 1**



**Efectos sobre el endometrio en la postmenopausia:**

Los datos preclínicos no sugieren un efecto estimulante de Fulvestrant sobre el endometrio en la posmenopausia. Un estudio durante 2 semanas en voluntarias posmenopáusicas 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

M

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
 APODERADO

IR-2018-16013929-APN-DERM#ANMAT  
 Farm Jorgolina Ferrini  
 Co-Directora Técnica  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
 página 3 de 25

**ORIGINAL**

**NILGABAN®**  
**FULVESTRANT 250 mg/5 ml**  
 Solución Inyectable IM

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.

Comparación de Fulvestrant 500 mg y Anastrozol 1 mg (Estudio 2)

Un estudio aleatorizado, doble ciego, doble simulación, multicéntrico (Estudio 2) de Fulvestrant 500 mg versus Anastrozol 1 mg se llevó a cabo en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico RE positivo y/o (RPg) positivo, HER2 negativo, que no fueron previamente tratadas con alguna terapia hormonal. Un total de 462 pacientes fueron aleatorizadas 1:1 para recibir Fulvestrant 500 mg como una inyección intramuscular en los días 1, 15, 29 y cada 28 (±3) días después de ello o administración oral diaria de 1 mg de Anastrozol. Este estudio comparó la eficacia y seguridad de Fulvestrant 500 mg y Anastrozol 1 mg.

La aleatorización fue estratificada según la enfermedad (localmente avanzada o metastásica), uso de quimioterapia previa para la enfermedad avanzada, y presencia o ausencia de una enfermedad evaluable.

La principal medida de resultado de eficacia del estudio fue la SLP evaluada por el investigador acorde a RECIST v.1.1 (según las siglas en inglés, Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos). Las principales medidas de resultado de eficacia secundaria incluyeron SG, TRO y duración de la respuesta (DR).

Las pacientes incluidas en este estudio tenían una edad promedio de 63 años (rango 36 a 90), la mayoría de las pacientes (87%) tenían enfermedad metastásica y 55% de las pacientes tenían metástasis visceral. Un total de 17% de las pacientes habían recibido un régimen de quimioterapia previa para la enfermedad avanzada; 84% de las pacientes tenían enfermedad evaluable. Los sitios de metástasis fueron los siguientes: musculoesquelético 59%, ganglios linfáticos 50%, respiratorio 40%, hígado (incluyendo vesícula biliar) 18%.

Los resultados de eficacia del Estudio 2 están detallados en Tabla 2 y Figura 3.

**Tabla 2: Resultados de eficacia - Estudio 2**

	Fulvestrant 500 mg (N=230)	Anastrozol 1 mg (N=232)
<b>Sobrevida Libre de Progresión (SLP)</b>		
Numero de eventos SLP (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
Media SLP (meses)	16,6	13,8
SLP Relación de Riesgo (IC 95%)	0,797 (0,637 – 0,999)	
Valor p	0,049	
<b>Sobrevida Global (SG)*</b>		
Numero de eventos SG	67 (29,1%)	75 (32,3%)
Media de SG (meses)	NA	NA

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARRIOS  
APODERADO

IF 2018-16013929-APN-DERM#ANMAT

Dr.ª Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
página 4 de 25

Página 4 de 25

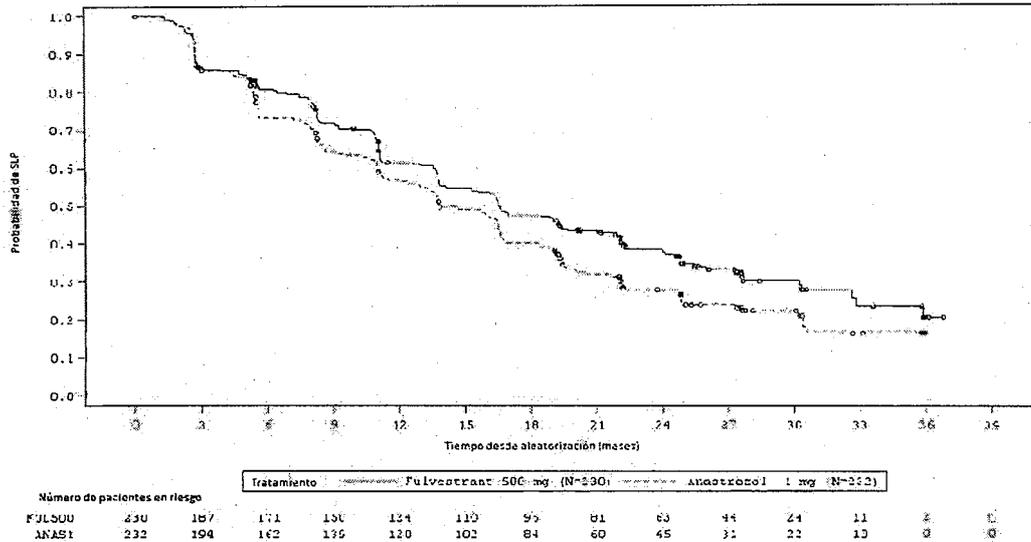
**NILGABAN®**  
**FULVESTRANT 250 mg/5 ml**  
 Solución Inyectable IM

SG Relación de Riesgo (IC 95%)	0,874 (0,629 -1,216)	
<b>Respuesta objetiva para pacientes con enfermedad medible</b>	<b>N= 193</b>	<b>N=196</b>
Tasa de Respuesta Objetiva (IC 95%)	46,1 % (38,9 - 53,4%)	44,9 % (37,8 - 52,1 %)
Media DR (meses)	20,0	13,2

NA: No Alcanzado

\*Análisis provisional de SG con 61% del número total de eventos requeridos para el análisis final de SG.

**Figura 3: Gráfico de Kaplan-Meier de SLP para el Estudio 2**



Comparación de Fulvestrant 250 mg y Anastrozol 1 mg en datos combinados (Estudios 3 y 4)

La eficacia de Fulvestrant fue establecida en comparación con anastrozol, en dos ensayos clínicos controlados aleatorizados (uno realizado en predominantemente en Europa, Estudio 3, y el otro en Norteamérica, Estudio 4) en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Todas las pacientes habían progresado después de terapia anterior con un antiestrógeno o progestágeno para el cáncer de mama en la enfermedad adyuvante o avanzada. La edad promedio de las participantes fue de 64 años. El 81,6% de las pacientes tenían tumores RE positivo y/o RPg positivo. Se requirió a las pacientes con ER negativo / RPg negativo o tumores desconocidos que tuvieran una respuesta previa a terapia endócrina. Los sitios donde ocurrió metástasis fueron los siguientes: sólo visceral 18,2%; vísceras- compromiso hepático 23,0%; compromiso pulmonar 28,1%; hueso 19,7%; tejido blando solamente 5,2%; piel y tejido blando 18,7%.

En ambos ensayos, las pacientes elegidas con enfermedad medible y/o evaluable fueron aleatorizadas a recibir Fulvestrant 250 mg intramuscularmente una vez al mes (28±3 días) o anastrozol 1 mg por vía oral una vez al día. Todas las pacientes fueron evaluadas mensualmente durante los tres primeros meses y cada tres meses posteriormente. El Estudio 3 fue un ensayo abierto aleatorizado realizado en 451 mujeres posmenopáusicas. El Estudio 4 fue un estudio doble ciego aleatorizado realizado en 400 mujeres posmenopáusicas. Las pacientes del brazo de Fulvestrant del Estudio 4 recibieron dos inyecciones separadas (2 de 2,5 ml c/u), mientras que en el Estudio 3 recibieron una sola inyección de 5 ml. En ambos ensayos, las pacientes fueron inicialmente aleatorizadas a una dosis de 125 mg por mes, pero un análisis provisional mostró una muy baja tasa de respuesta, y los grupos de dosis bajas fueron eliminados.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARRIOS  
 APODERADO

IF-2018-160 F3909 APN-DERM#ANMAT  
 Farm. Jorgelina  
 Co-Directora Técnica  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Página 5 de 25

**ORIGINAL****NILGABAN®****FULVESTRANT 250 mg/5 ml**

Solución Inyectable IM



Los resultados de los estudios, después de un seguimiento mínimo de 14,6 meses, se resumen en la **Tabla 3**. La eficacia de Fulvestrant 250 mg fue determinada comparando los resultados de la TRO y tiempo transcurrido hasta la progresión (TTP) con anastrozol 1 mg, el control activo. Los dos estudios descartaron (límite de confianza 97,7%) la inferioridad de Fulvestrant a anastrozol de 6,3% y 1,4% en términos de TRO. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la SG entre los dos grupos de tratamiento después de un seguimiento de 24,4 meses en el Estudio 3 y 28,2 meses en el Estudio 4.

**Tabla 3: Resultados de Eficacia para los Estudios 3 y 4**

Punto Final	Estudio 4 (Doble ciego)		Estudio 3 (Abierto)	
	Fulvestrant 250 mg (n= 206)	Anastrozol 1 mg (n=194)	Fulvestrant 250 mg (n=222)	Anastrozol 1 mg (n= 229)
Tasa de Respuesta Objetiva Número (%) de pacientes con RC <sup>1</sup> y RP <sup>2</sup>	35 (17,0)	33 (17,0)	45 (20,3)	34 (14,9)
% Diferencia en Tasa de Respuesta de Tumor (FUL <sup>3</sup> -ANA <sup>4</sup> ) IC <sup>5</sup> 95,4%	0,0 (-6,3, 8,9)		5,4 (-1,4, 14,8)	
TTP Media TTP (días)	165	103	166	156
Relación de Riesgo IC 95,4%	0,9 (0,7, 1,1)		1,0 (0,8, 1,2)	
Enfermedad Estable por ≥ 24 semanas (%)	26,7	19,1	24,3	30,1
Sobrevida Global (SG) Fallecimientos (%)	152 (73,8%)	149 (76,8%)	167 (75,2%)	173 (75,5%)
Sobrevida media(días)	844	913	803	736
Relación de Riesgo <sup>6</sup> IC 95 %	0,98 (0,78, 1,24)		0,97 (0,78, 1,21)	

1. RC Respuesta Completa
2. RP Respuesta Parcial
3. FUL Fulvestrant
4. ANA Anastrozol
5. IC Intervalo de Confianza
6. Relación de Riesgo < 1 favorece a Fulvestrant

**Terapia Combinada****Fulvestrant 500 mg en combinación con Palbociclib 125 mg (Estudio 5)****Pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico RE positivo HER2 negativo, que han tenido progresión de la enfermedad en o después de la terapia adyuvante o endócrina previa**

Se trató de un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, paralelo, multicéntrico de Fulvestrant + palbociclib frente a Fulvestrant + placebo conducido en mujeres con cáncer de mama avanzado RE positivo, HER2 negativo, independientemente de su estado menopáusico, cuya enfermedad progresó en o después de la terapia endócrina anterior

Un total de 521 mujeres pre/posmenopáusicas fueron aleatorizadas 2:1 a Fulvestrant + palbociclib o Fulvestrant + placebo y estratificadas por la sensibilidad documentada a la terapia hormonal previa, la menopausia al ingreso al estudio (pre/perí versus posmenopáusicas) y la presencia de metástasis

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

IF-2018-16013929-APN-DERM#ANMAT

Para: **Jorgelina Ferrini** Página 6 de 25Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Página 6 de 25

**NILGABAN®**  
**FULVESTRANT 250 mg/5 ml**  
 Solución Inyectable IM



viscerales. Palbociclib fue administrado por vía oral en una dosis diaria de 125 mg durante 21 días consecutivos seguido de 7 días sin tratamiento. Fulvestrant 500 mg fue administrado en dos inyecciones de 5 ml cada una conteniendo Fulvestrant 250 mg/5 ml, una en cada glúteo, en los días 1, 15, 29 y cada 28 (±3) días después de ello. Las mujeres pre/ perimenopáusicas fueron incluidas en el estudio y recibieron el agonista de la LHRH, goserelina, durante al menos 4 semanas antes y durante la duración del Estudio 5.

Las pacientes continuaron recibiendo el tratamiento asignado hasta progresión objetiva de la enfermedad, deterioro sintomático, toxicidad inaceptable, muerte o retirada del consentimiento, lo que ocurriera primero. El principal resultado de eficacia del estudio fue la SLP evaluada por el investigador acorde a RECIST 1.1.

Los pacientes incluidos en este estudio tenían una edad promedio de 57 años (rango 29 a 88 años). La mayoría de los pacientes en cada brazo de tratamiento eran blancos (74%), todos los pacientes tenían ECOG PS de 0 o 1 y 80% fueron posmenopáusicas. Todas las pacientes habían recibido terapia sistémica previa y 75% de las pacientes habían recibido un régimen de quimioterapia previo. Veinticinco por ciento de las pacientes (25%) no habían recibido tratamiento previo de la enfermedad metastásica, 60% tenían metástasis viscerales y 23% tenían enfermedad exclusivamente ósea.

Los resultados de la SLP evaluada por el investigador del Estudio 6 se resumen en la **Tabla 4** y la **Figura 4**. Se observaron resultados consistentes en los subgrupos de pacientes según lugar de la enfermedad, sensibilidad a terapia hormonal previa y estado menopáusico. La tasa de respuesta global confirmada en pacientes con enfermedad medible fue de 24,6% para el brazo Fulvestrant + palbociclib y del 10,9% en el brazo Fulvestrant + placebo. La duración de la respuesta fue de 9,3 meses en el brazo Fulvestrant más palbociclib comparada con 7,6 meses en el brazo Fulvestrant más placebo. En el momento del análisis final de SLP, los datos de SG no estaban completos con 29% de eventos.

**Tabla 4: Resultados de Eficacia – Estudio 6**

	Fulvestrant + Palbociclib (N=347)	Fulvestrant + Placebo (N=174)
<b>Sobrevida Libre de Progresión</b>		
Numero de eventos SLP (%)	145 (41,8%)	114 (65,5%)
Relación de Riesgo (IC 95%) y valor p	0,461 (0,360 - 0,591) p < 0.0001	
Media SLP (meses) (IC 95%)	9,5 (9,2-11,0)	4,6 (3,5-5,6)

N numero de pacientes

IC intervalo de confianza

**Figura 4: Gráfico de Kaplan Meier de la SLP para el Estudio 6**

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
 APODERADO

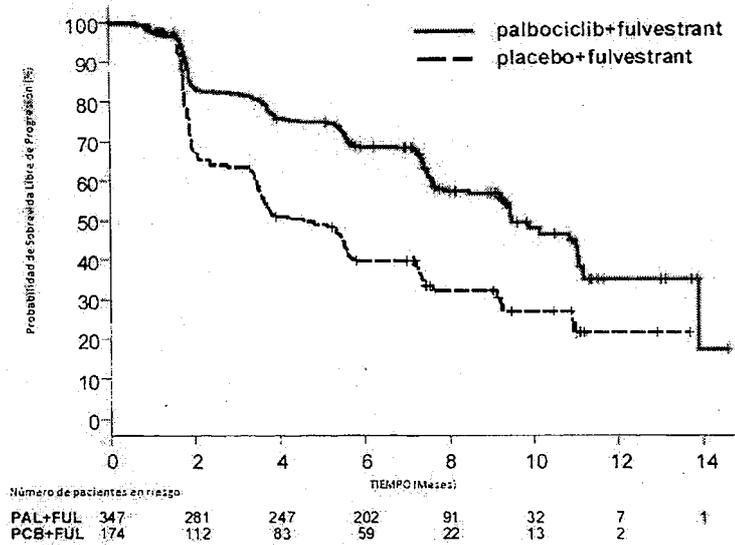
IF 201510013029-APN-DERM#ANMAT  
 Co-Directora Técnica  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



ORIGINAL



NILGABAN®  
FULVESTRANT 250 mg/5 ml  
Solución Inyectable IM



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

Fulvestrant 500 mg en combinación con Abemaciclib 150 mg (Estudio 7)

El Estudio 7 era un estudio aleatorizado, multicéntrico, placebo controlado en mujeres RE positivo con cáncer de mama avanzado o metastásico, HER2 negativo, cuya enfermedad progresó siguiendo una terapia endocrina tratadas con Fulvestrant más abemaciclib versus Fulvestrant más placebo.

La aleatorización fue estratificada según el sitio de la enfermedad (visceras, solo hueso, u otro) y por la sensibilidad a la terapia endocrina (resistencia primaria o secundaria). Un total de 669 pacientes recibieron Fulvestrant 500 mg vía inyección intramuscular en los días 1 y 15 del ciclo 1 y luego en el día 1 del ciclo 2 y ciclos siguientes (ciclos de 28 días), combinada con abemaciclib ó placebo, administrado dos veces por día por vía oral. En el estudio, se estudiaron mujeres pre/perimenopáusicas y recibieron goserelina, un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina durante al menos 4 semanas previas y durante el Estudio 7. Los pacientes permanecieron en tratamiento continuo hasta que la enfermedad progrese o la toxicidad sea inmanejable. La mediana de edad del paciente fue de 60 años (rango, 32-91 años), y el 37% de los pacientes tenían más de 65 años. La mayoría eran blancos (56%) y el 99% de los pacientes tenía un estado funcional de 0 o 1 del grupo cooperativo oriental de oncología (ECOG). Veinte por ciento (20%) de los pacientes tenían enfermedad metastásica de novo, 27% enfermedad solo ósea y 56% tenían enfermedad visceral. El veinticinco por ciento (25%) de los pacientes tuvieron resistencia a la terapia endocrina. Diecisiete por ciento (17%) de las pacientes eran pre o perimenopáusicas.

Los resultados de eficacia del Estudio 7 se resumen en la **Tabla 5** y la **Figura 5**. La mediana de la evaluación de SLP basada en una revisión radiológica independiente ciega fue consistente con la evaluación del investigador. Se observaron resultados consistentes en los subgrupos de estratificación de pacientes del sitio de la enfermedad y resistencia a la terapia endocrina. En el momento del análisis primario de SLP, los datos de supervivencia global no eran maduros (20% de los pacientes habían muerto).

**Tabla 5: Resultados de eficacia en el Estudio 7 (Evaluación del investigador, población con intención de tratar)**

	Fulvestrant + Abemaciclib	Fulvestrant + Placebo
Progresión Libre de Supervivencia	N=446	N=223

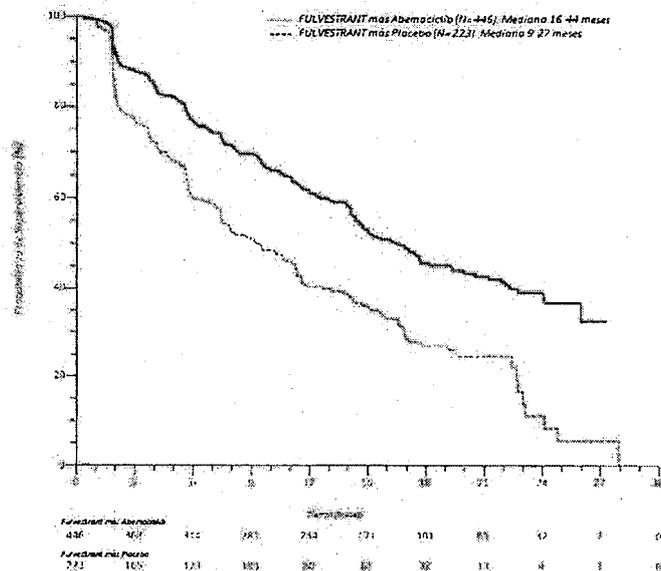
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

IF 2018-16013929-APN-DERM#ANMAT  
Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
página 8 de 25

Número de pacientes con un evento (n, %)	222 (49,8)	157 (70,4)
Mediana (meses, 95% IC)	16,4 (14,4- 19,3)	9,3 (7,4- 12,7)
Radio de Riego (95 % IC)	0,553 (0,449- 0,681)	
p-valor	p<0,0001	
<b>Respuesta objetiva para pacientes con enfermedad medible</b>	N= 318	N= 164
Tasa de respuesta objetiva <sup>1</sup> (n, %)	153 (48,1)	35 (21,3)
95% IC	42,6- 53,6	15,1- 27,6

Abreviaciones: IC= índice de confianza  
 1 Respuesta completa + Respuesta parcial

**Figura 5: Gráfico de Kaplan Meier de la SLP para el Estudio 7: Fulvestrant más abemaciclib versus Fulvestrant más placebo**



### Población pediátrica

No ha sido establecida la seguridad y eficacia de Fulvestrant en pacientes pediátricos. Fulvestrant no está indicado para su uso en niños.

Un estudio multicéntrico, de un solo brazo, abierto Fase II investigó la seguridad, eficacia y farmacocinética de Fulvestrant en 30 niñas de 1 a 8 años con Pubertad Precoz Progresiva (PPP) asociada con Síndrome de McCune Albright (MAS). La edad promedio de consentimiento informado fue de 6 años (rango: 1 a 8 años).

Las primeras 10 pacientes recibieron inicialmente Fulvestrant 2mg/kg. Basándose en los datos de farmacocinética de las primeras 6 pacientes, el total de las 10 pacientes que recibieron 2 mg/kg fueron escalando hasta una dosis de 4 mg/kg y todas las demás pacientes recibieron 4 mg/kg desde el ingreso al estudio.

Las medidas basales según los días de sangrado vaginal, edad ósea, velocidad de crecimiento y estadificación de Tanner durante al menos 6 meses antes del ingreso al estudio fueron proporcionadas retrospectivamente por el padre o tutor. Todas las mediciones durante el período de estudio se recogieron de forma prospectiva. Las características basales de las pacientes incluyeron lo siguiente: media±DS de edad cronológica de 5,9±1,8 años; una tasa media de avance de la edad ósea (cambio en la edad ósea en años dividido por el cambio en la edad cronológica en años) de 2,0±1,03; y una velocidad media de crecimiento de 2,4±3,26.

**ORIGINAL**

**NILGABAN®**  
**FULVESTRANT 250 mg/5 ml**  
Solución Inyectable IM

Veintinueve de las 30 pacientes completaron el período de estudio de 12 meses. Se observaron los siguientes resultados: 35% (IC 95%: 16-57%) de las 23 pacientes con hemorragia vaginal basal experimentaron un cese completo del sangrado vaginal durante el tratamiento (mes 0 a 12); una reducción en la tasa de avance de edad ósea durante el período de estudio de 12 meses en comparación con el valor basal (cambio medio=-0,9 [IC 95%:-1,4-0,4]); y una reducción en la velocidad media de crecimiento en el tratamiento en comparación con la línea de base (cambio de media=-1,1 [IC 95%:-2,7-0,4]). No hubo cambios clínicamente significativos en la etapa media de Tanner (mama o pubis), volumen uterino medio, volumen ovárico medio, ni altura prevista para adultos (APA) durante el tratamiento en comparación con la línea de base. El efecto de Fulvestrant sobre la densidad mineral ósea en niños no ha sido estudiado y es desconocido.

Ocho pacientes (27%) experimentaron reacciones adversas que se consideraron posiblemente relacionadas con Fulvestrant. Estas incluyeron reacciones en el sitio de inyección (inflamación, dolor, hematoma, prurito, erupción cutánea), dolor abdominal, contusión, taquicardia, sofoco, dolor en las extremidades y vómitos. Nueve (30%) pacientes informaron reacciones adversas serias, ninguna de los cuales se consideró relacionada con Fulvestrant. Ningún paciente interrumpió el tratamiento del estudio debido a una reacción adversa y ninguna paciente murió.

### 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 estacionario 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 estacionario 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 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 ha sido determinado en seres humanos tras la administración intramuscular e intravenosa de Fulvestrant marcado con <sup>14</sup>C. El metabolismo del Fulvestrant parece implicar 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 esteroide y oxidación del sulfóxido de cadena lateral. 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

M

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2018-16013929-APN-DERM#ANMAT

Página 10 de 25

ALBERTO BARRIOS  
RESPONSABLE

Farm. Jorgelina Perini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Página 10 de 25



**NILGABAN®**  
**FULVESTRANT 250 mg/5 ml**  
Solución Inyectable IM

**ORIGINAL**



inhibe las isoenzimas del CYP450; sin embargo, se desconoce la contribución relativa de las rutas P-450 y no P-450 *in vivo*.

**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 40 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 con la edad (intervalo de 33 a 89 años), el peso (40-127 kg) o la raza.

Género

Después de la administración de una única dosis intravenosa, no hubo diferencias farmacocinéticas entre hombres y mujeres o entre mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. Del mismo modo, no hubo diferencias entre los hombres y las mujeres posmenopáusicas después de la administración intramuscular.

Raza

En los estudios clínicos de cáncer de mama avanzado, el potencial de las diferencias farmacocinéticas debidas a la raza ha sido evaluado en 294 mujeres incluyendo 87,4% caucásicas, 7,8% negras y 4,4% hispanas. No se observaron diferencias en la farmacocinética plasmática de Fulvestrant entre estos grupos. En un estudio separado, los datos farmacocinéticos de mujeres posmenopáusicas de etnia japonesa fueron similares a los obtenidos en pacientes no japonesas.

Insuficiencia renal

La insuficiencia leve y moderada de la función renal no influyó en la farmacocinética de Fulvestrant en ninguna forma clínicamente importante. En estudios de cáncer de mama avanzado, las concentraciones de Fulvestrant en mujeres con un clearance estimado de creatinina menor a 30 ml/min fueron similares a las concentraciones de las mujeres con creatinina normal.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de Fulvestrant se ha evaluado en un ensayo clínico a dosis única de 100 mg realizado en sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada (grado A y B de Child-Pugh) y con función hepática normal (n=7 pacientes/grupo), mediante una inyección intramuscular de corta duración. Los sujetos con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh) tuvieron AUC y valores de clearance comparables a aquellos con función hepática normal. En los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh), el AUC promedio de Fulvestrant aumentó en un 70% en comparación con los pacientes con función hepática normal. El AUC se correlacionó positivamente con la concentración total de bilirrubina ( $p=0,012$ ). 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  $AUC_{ss}$  en el estado estacionario 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 estacionario en niñas parecieron ser coherentes con las de los adultos.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

**Monoterapia**

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

F-2018-16013929-APN-DERM#ANMAT

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

Página 11 de 25

página 11 de 25

**ORIGINAL**

**NILGABAN®**  
**FULVESTRANT 250 mg/5 ml**  
Solución Inyectable IM



-Mujeres adultas (incluyendo mujeres de edad avanzada):

La dosis recomendada es 500 mg de **NILGABAN®** administrada como dos inyecciones consecutivas intramusculares lentas de 5 ml (1-2 minutos/inyección), una en cada glúteo, los días 1, 15, 29 y una vez al mes a partir de entonces.

- Niñas y adolescentes:

**NILGABAN®** no está recomendado para uso en niñas 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 (clearance de creatinina  $\geq 30$  ml/min). No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina  $< 30$  ml/min), por lo que se recomienda precaución en estos pacientes.

**Terapia combinada con palbociclib**

Cuando **NILGABAN®** se usa en combinación con palbociclib, la dosis recomendada es 500 mg administrada como dos inyecciones consecutivas intramusculares lentas de 5 ml (1-2 minutos/inyección), una en cada glúteo, los días 1, 15, 29 y una vez al mes a partir de entonces. La dosis recomendada de palbociclib es 125 mg por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguida de 7 días sin tratamiento para completar un ciclo completo de 28 días. Palbociclib debe tomarse con alimentos. Por favor, consultar el prospecto de palbociclib.

**Terapia combinada con abemaciclib**

Cuando **NILGABAN®** es usado en combinación con abemaciclib, la dosis recomendada es 150 mg, administrados vía oral dos veces por día. Abemaciclib puede ser administrado con o sin alimentos. Por favor, para mayor información, consultar el prospecto de abemaciclib.

Las mujeres pre/perimenopáusicas tratadas con la combinación de **NILGABAN®** más palbociclib o abemaciclib deben ser tratadas con agonistas de LHRH de acuerdo con los estándares actuales de la práctica clínica. **Modificación de dosis**

**Monoterapia**

*Pacientes con insuficiencia hepática*

Se recomienda administrar una dosis de 250 mg a los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) como una inyección intramuscular lenta de 5 ml (1-2 minutos) en el glúteo, en los días 1, 15, 29 y una vez al mes a partir de entonces.

**NILGABAN®** no ha sido evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). **Terapia combinada con Palbociclib ó Abemaciclib**

Cuando **NILGABAN®** es administrado en combinación con palbociclib ó abemaciclib, consulte las instrucciones de modificación de la dosis en monoterapia para **NILGABAN®**. Consulte el prospecto de palbociclib ó abemaciclib para su modificación de dosis, manejo de toxicidades y para uso con medicación concomitante.

**Forma de Administración**

**NILGABAN®** 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 esté 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 la solución en cuanto al contenido de partículas y a la coloración.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2018-16013929-APN-DERM#ANMAT

Página 12 de 25

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

**ORIGINAL**

**NILGABAN®**  
**FULVESTRANT 250 mg/5 ml**  
Solución Inyectable IM

- 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).

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.

**Riesgo de sangrado**

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.

**Reacción en el sitio de inyección**

Eventos relacionados con el sitio de inyección, incluyendo ciática, neuralgia, dolor neuropático y neuropatía periférica fueron reportados con Fulvestrant inyectable. Debe tenerse precaución mientras se administra Fulvestrant en el sitio de inyección dorsoglúteo debido a la proximidad del nervio ciático subyacente.

**PRECAUCIONES****Interacción con otros medicamentos**

No se conocen interacciones con otros medicamentos. Fulvestrant no inhibe significativamente ninguna de las isoenzimas principales CYP, incluyendo CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 *in vitro*.

Un estudio clínico de interacción con midazolam (sustrato del CYP3A4) demostró que Fulvestrant no inhibe el CYP3A4 o altera los niveles sanguíneos del fármaco metabolizado por esa enzima.

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.

Los datos de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante cuando entre Fulvestrant se coadministra con ypalbociclib o abemaciclib, cuando los dos fármacos de fueron administrados en forma concomitante.

**Medición de estradiol sérico**

Debido a la estructura similar de Fulvestrant y estradiol, Fulvestrant puede interferir con la medición por inmunoensayo de estradiol, resultando en falsos niveles de elevación de estradiol.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALVARO G. GARCIA  
DIRECTOR GENERAL

2018-T6013929-APN-DERM#ANMAT  
Pärm. Jorgelina Porini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
página 13 de 25

Página 13 de 25



# ORIGINAL



**NILGABAN®**  
**FULVESTRANT 250 mg/5 ml**  
Solución Inyectable IM

## Poblaciones especiales

### ***Pacientes con insuficiencia renal***

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

### ***Aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática***

La seguridad y farmacocinética de Fulvestrant fueron evaluados en un estudio en siete pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y siete pacientes con función hepática normal. La exposición aumentó en pacientes con insuficiencia hepática moderada, por lo que se recomienda una dosis de 250 mg (ver **POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACION**).

Fulvestrant no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C)

### ***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 etario.

## **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 y hasta un año después de la última dosis.

### Embarazo

Fulvestrant está contraindicado durante el embarazo.

Se recomienda realizar una prueba de embarazo en pacientes en edad fértil dentro de los 7 días previos al inicio del tratamiento con Fulvestrant.

Basado en estudios en animales, Fulvestrant puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado a Fulvestrant.

Fulvestrant ha mostrado que atraviesa la placenta tras dosis únicas intramusculares en ratas y conejos hembra preñadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo una mayor incidencia de anomalías y muertes fetales, a dosis diarias que son significativamente menores que la dosis máxima recomendada en humanos.

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.

Se recomienda no amamantar durante el tratamiento con Fulvestrant y hasta un año después de la última dosis.

### Fertilidad

Basado en estudios en animales, Fulvestrant puede afectar la fertilidad en mujeres y hombres en edad fértil. Los efectos de Fulvestrant sobre la fertilidad fueron reversibles en ratas hembras.

### **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.

### **Datos preclínicos de seguridad**

### ***Toxicidad, carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad***

Se llevaron a cabo estudios de carcinogénesis durante dos años en ratas y ratones. Se observaron hallazgos positivos en ambas especies. Las ratas se trataron a dosis intramusculares de 15 mg/kg/30

TUTEUR S.A.O.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARRO  
APODERADO

IF-2018-16013929-APN-DERM#ANMAT

Página 14 de 25

Pharm. Juigolina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.O.I.F.I.A.

**ORIGINAL**

**NILGABAN®**  
**FULVESTRANT 250 mg/5 ml**  
Solución Inyectable IM

días, 10 mg/rata/30 días y 10 mg/rata/15 días. Estas dosis corresponden a 0,9; 1,5 y 3 veces (en mujeres) y 0,8; 0,8 y 2 veces (en hombres) a la exposición sistémica ( $AUC_{0-30 \text{ días}}$ ) alcanzada en mujeres que reciben la dosis recomendada de 500 mg al mes.

Este estudio 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 a dosis de 15 mg/rata/30 días. 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 posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado.

Fulvestrant no fue mutagénico ni clastogénico en múltiples pruebas *in vitro* con y sin la adición de un factor de activación metabólica hepática en mamíferos (ensayo de mutación bacteriana en cepas de *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, estudio de citogénesis *in vitro* en linfocitos humanos, ensayo de mutación en células de linfoma en ratón y prueba de micronúcleo *in vivo* en rata).

En ratas hembras, Fulvestrant administrado a dosis  $\geq 0,01$  mg/kg/día (0,6% de la dosis recomendada en humanos en función del área de superficie corporal [ASC en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ]), durante 2 semanas antes y durante 1 semana después del apareamiento, causó reducción de la fertilidad y supervivencia embrionaria. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en hembras y la supervivencia embrionaria fue evidente en hembras a dosis de 0,001 mg/kg/día (0,06% de la dosis en humanos basada en ASC en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). La restauración de la fertilidad femenina a valores similares a los controles fue evidente después de un período sin tratamiento de 29 días posteriores a dosis de 2 mg/kg/día (equivalente a la dosis en humanos basada en ASC en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Los efectos de Fulvestrant en la fertilidad de ratas hembras parecen ser consistentes con su actividad antiestrogénica. Los efectos potenciales de Fulvestrant sobre la fertilidad de animales machos no fueron estudiados, pero en un estudio de toxicología de 6 meses, con ratas macho tratadas con dosis intramusculares de 15 mg/kg/30 días, 10 mg/rata/30 días o 10 mg/rata/15 días, Fulvestrant mostró una pérdida de espermatozoides de los túbulos seminíferos, atrofia de los túbulos seminíferos y cambios degenerativos en el epidídimo. Los cambios en los testículos y epidídimo no habían sido recuperados 20 semanas después de la interrupción del tratamiento. Estas dosis de Fulvestrant corresponden a 1,3; 1,2 y 3,5 veces la exposición sistémica ( $AUC_{0-30 \text{ días}}$ ) alcanzada en mujeres que reciben la dosis recomendada de 500 mg al mes.

La administración de Fulvestrant a ratas antes y hasta su implantación provocó la pérdida embrionaria a dosis diarias que fueron 0,6% de la dosis máxima diaria recomendada en humanos en  $\text{mg}/\text{m}^2$ . Cuando Fulvestrant fue administrado a ratas preñadas durante el período de organogénesis, las dosis intramusculares  $\geq 0,1$  mg/kg/día (6% de la dosis recomendada en humanos en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) causaron efectos en el desarrollo embriofetal de acuerdo con su actividad antiestrogénica. Fulvestrant causó un aumento en la incidencia de anomalías fetales en ratas (flexión del tarso de la pata trasera a 2 mg/kg/día, equivalente a la dosis en humanos en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) y no osificación del odontoides y tubérculo ventral de la primer vértebra cervical a dosis  $\geq 0,1$  mg/kg/día. Fulvestrant administrado a 2 mg/kg/día produjo pérdida fetal.

Cuando se administró a conejas preñadas durante el período de organogénesis, Fulvestrant causó la pérdida de embarazo a una dosis intramuscular de 1 mg/kg/día (equivalente a la dosis en humanos en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Además, a 0,25 mg/kg/día (30% de la dosis en humanos en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ), Fulvestrant causó

M

TUTEUR S.A. C.I.F.I.A.  
ALBERTO F. BARRON  
APODERADO

IF-2018-16013929-APN-DERM#ANMAT  
Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A. C.I.F.I.A.  
Página 15 de 25



**NILGABAN®**  
**FULVESTRANT 250 mg/5 ml**  
 Solución Inyectable IM

**ORIGINAL**



aumentos en el peso placentario y pérdida posimplantación en conejos. Fulvestrant fue relacionado a una mayor incidencia de variaciones fetales en conejos (desplazamiento de la cintura pélvica hacia atrás y la vértebra presacra 27 a 0,25 mg/kg/día, 30% de la dosis en humanos en mg/m<sup>2</sup>) cuando fue administrado durante el período de organogénesis.

**Lactancia**

Los niveles de Fulvestrant fueron aproximadamente 12 veces mayores en la leche que en el plasma después de la exposición de ratas lactantes a una dosis de 2 mg/kg. La exposición a Fulvestrant en crías de roedores de madres lactantes tratadas con Fulvestrant se estimó en un 10% de la dosis administrada. En un estudio en ratas con Fulvestrant en dosis de 10 mg/kg administradas dos veces o 15 mg/kg una vez (menos de la dosis en humanos recomendada en mg/m<sup>2</sup>) durante la lactancia, la supervivencia de las crías se redujo ligeramente.

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 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 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 afectó 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<sub>max</sub> > 15 veces), y es probable que sean de importancia limitada para la seguridad a la dosis clínica en humanos.

**REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia son reacciones en el lugar de la inyección, astenia, náuseas, riesgo de sangrado, toxicidad embriofetal y elevación de enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], fosfatasa alcalina [ALP]).

**Experiencia en ensayos clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos están llevados a cabo en condiciones variables, las reacciones adversas no pueden ser comparadas con otros ensayos y no reflejan los promedios en la práctica clínica.

**Monoterapia**

**Comparación de Fulvestrant 500 mg y Fulvestrant 250 mg**

Las siguientes reacciones adversas fueron calculadas basadas en el monitoreo de seguridad del Estudio 1 comparando la administración de Fulvestrant 500 mg con Fulvestrant 250 mg administrados ambos por vía intramuscular una vez al mes. Las reacciones adversas más frecuentes reportadas en el grupo de Fulvestrant 500 mg fueron dolor en el sitio de inyección (11,6% de los pacientes), náuseas (9,7% de los pacientes) y dolor óseo (9,4% de los pacientes); las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en el grupo Fulvestrant 250 mg fueron náuseas (13,6% de los pacientes), dolor de espalda (10,7% de los pacientes) y dolor en el sitio de inyección (9,1% de los pacientes).

La **Tabla 5** enumera las reacciones adversas reportadas con una incidencia del 5% o superior, independientemente de la causalidad evaluada en el Estudio 1.

**Tabla 5: Reacciones Adversas en Estudio 1 (≥5% en cualquiera de los grupos de tratamiento)**

Sistema y Reacción Adversa	Cantidad (%) de pacientes
----------------------------	---------------------------

M

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO M. BARRO  
 REPRESENTANTE

IF-2018-16013929-APN-DERM#ANMAT

Página 16 de 25

Farm. Jorgelina Ferrini  
 Co-Directora Técnica  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
 página 16 de 25



**NILGABAN® ORIGINAL**  
**FULVESTRANT 250 mg/5 ml**  
 Solución Inyectable IM



	Fulvestrant 500 mg N=361	Fulvestrant 250 mg N=374
<b>Cuerpo en su conjunto</b>		
Dolor en el sitio de inyección <sup>1</sup>	42 (11,6)	34 (9,1)
Dolor de cabeza	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)
<b>Sistema Vascular</b>		
Sofocos	24 (6,6)	22 (5,9)
<b>Sistema Digestivo</b>		
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)
<b>Sistema musculoesquelético</b>		
Dolor óseo	34 (9,4)	28 (7,5)
Artralgia	29 (8,0)	29 (7,8)
Dolor musculoesquelético	20 (5,5)	12 (3,2)
<b>Sistema Respiratorio</b>		
Tos	19 (5,3)	20 (5,3)
Disnea	16 (4,4)	19 (5,1)

<sup>1</sup>Incluyendo ciática severa relacionada al sitio de inyección, neuralgia, dolor neuropático y neuropatía periférica.

En la población de seguridad combinada (N=1127) de ensayos clínicos que compararon Fulvestrant 500 mg con Fulvestrant 250 mg, se observaron aumentos posteriores a la línea base de  $\geq 1$  grado CTC en AST, ALT o fosfatasa alcalina en  $> 15\%$  de los pacientes que recibieron Fulvestrant. Se observaron aumentos grado 3-4 en 1-2% de los pacientes. La incidencia y la gravedad del aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP) no difirió entre los brazos de Fulvestrant 250 mg y 500 mg.

**Comparación de Fulvestrant 500 mg y Anastrozol 1 mg (Estudio 2)**

La seguridad de Fulvestrant 500 mg versus Anastrozol 1 mg fue evaluada en el Estudio 2. La información descrita debajo refleja la exposición a Fulvestrant en 228 de las 460 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado RE positivo que no fueron tratadas con terapia endócrina y recibieron al menos una dosis de tratamiento en el Estudio 2.

La discontinuación del tratamiento asociada con una reacción adversa ocurrió en 4 de 228 (1,8 %) pacientes que recibieron Fulvestrant, y en 3 de 232 (1,3%) de pacientes que recibieron Anastrozol. Las reacciones adversas que llevaron la discontinuación para pacientes que recibieron Fulvestrant incluyeron hipersensibilidad al activo (0,9%), hipersensibilidad en el sitio de inyección (0,4%), aumento de enzimas hepáticas (0,4%).

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 10\%$ ) de cualquier grado reportadas en pacientes tratadas con Fulvestrant fueron artralgia, sofocos, fatiga y náuseas.

Las reacciones adversas reportadas en pacientes que recibieron Fulvestrant en el Estudio 2 en una incidencia  $\geq 5\%$  en cualquier brazo de tratamiento están enumeradas en la **Tabla 6**, y las anomalías de laboratorio en la **Tabla 7**.

**Tabla 6: Reacciones Adversas en Estudio 2**

Reacciones Adversas	Fulvestrant 500 mg N=228	Anastrozol 1 mg N=232
---------------------	-----------------------------	--------------------------

11

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO V. BARRERA  
 Presidente

IF-2018-16013929-APN-DERM#ANMAT  
 Farni. Jorgelina Ferrini  
 Co-Directora Técnica  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
 Página 17 de 25

	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4
<b>Trastornos vasculares</b>				
Sofocos	26 (11,4%)	0	24 (10,3%)	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas	24 (10,5%)	0	24 (10,3%)	1 (0,4%)
Diarrea	14 (6,1%)	0	13 (5,6%)	1 (0,4%)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y en tejido conectivo</b>				
Artralgia	38 (16,7%)	0	24 (10,3%)	0
Mialgia	16 (7,0%)	0	8 (3,4%)	0
Dolor en extremidades	13 (5,7%)	0	10 (4,3%)	0
Dolor de espalda	21 (9,2%)	1 (0,4%)	14 (6%)	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</b>				
Fatiga	26 (11,4%)	1 (0,4%)	16 (6,9%)	1 (0,4%)

**Tabla 7: Anormalidades de Laboratorio en Estudio 2\***

Parámetros de Laboratorio	Fulvestrant 500 mg N=228		Anastrozol 1 mg N=232	
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4
Incremento de alanina aminotransferasa (ALT)	16 (7%)	3 (1,3%)	7 (3%)	0
Incremento de aspartato aminotransferasa (AST)	12 (5,3%)	3 (1,3%)	8 (3,4%)	1 (0,4%)

\* En el Estudio 2, aumentos posteriores a la línea base  $\geq 1$  grado CTC en AST, ALT o fosfatasa alcalina fueron observados en  $> 10\%$  de los pacientes que recibieron Fulvestrant. Se observaron aumentos grado 3-4 en 1-3% de los pacientes.

**Comparación de Fulvestrant 250 mg y Anastrozol 1 mg en pruebas combinadas (Estudio 3 y 4)**

Las reacciones adversas más comunes reportadas en los grupos tratados con Fulvestrant y Anastrozol fueron síntomas gastrointestinales (incluyendo náuseas, vómitos, constipación, diarrea y dolor abdominal), dolor de cabeza, dolor de espalda, vasodilatación (sofocos) y faringitis.

Las reacciones en el sitio de inyección con dolor transitorio leve e inflamación fueron observadas con Fulvestrant y ocurrieron en 7% de pacientes tratados con una inyección única de 5 ml (Estudio 3) y en 27% de pacientes tratados con dos inyecciones de 2,5 ml (Estudio 4) en dos ensayos clínicos que compararon Fulvestrant 250 mg y Anastrozol 1 mg.

La **Tabla 8** enumera las reacciones adversas reportadas con una incidencia de 5% o superior, independientemente de la causalidad, para los dos ensayos clínicos controlados comparando la administración intramuscular de Fulvestrant 250 mg una vez al mes con Anastrozol 1 mg administrado oralmente 1 vez al día..

**Tabla 8: Reacciones adversas en Estudios 3 y 4 ( $\geq 5\%$  para información combinada)**

Sistema y Reacción Adversa	Fulvestrant 250 mg N=423 (%)	Anastrozol 1 mg N= 423 (%)
<b>Cuerpo en su conjunto</b>	68,3	67,6
Astenia	22,7	27,0
Dolor	18,9	20,3
Dolor de cabeza	15,4	16,8
Dolor de espalda	14,4	13,2
Dolor abdominal	11,8	11,6



NILGABAN®

**ORIGINAL****FULVESTRANT 250 mg/5 ml**

Solución Inyectable IM



Sistema y Reacción Adversa	Fulvestrant 250 mg N=423 (%)	Anastrozol 1 mg N= 423 (%)
Dolor en sitio de inyección <sup>1</sup>	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
<b>Sistema cardiovascular</b>	<b>30,3</b>	<b>27,9</b>
Vasodilatación	17,7	17,3
<b>Sistema digestivo</b>	<b>51,5</b>	<b>48,0</b>
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
<b>Sistema linfático y hemático</b>	<b>13,7</b>	<b>13,5</b>
Anemia	4,5	5,0
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>	<b>18,2</b>	<b>17,7</b>
Edema periférico	9,0	10,2
<b>Sistema musculoesquelético</b>	<b>25,5</b>	<b>27,9</b>
Dolor óseo	15,8	13,7
Artritis	2,8	6,1
<b>Sistema nervioso</b>	<b>34,3</b>	<b>33,8</b>
Mareo	6,9	6,6
Insomnio	6,9	8,5
Parestesia	6,4	7,6
Depresión	5,7	6,9
Ansiedad	5,0	3,8
<b>Sistema respiratorio</b>	<b>38,5</b>	<b>33,6</b>
Faringitis	16,1	11,6
Disnea	14,9	12,3
Incremento de tos	10,4	10,4
<b>Piel y apéndices</b>	<b>22,2</b>	<b>23,4</b>
Erupción	7,3	8,0
Sudoración	5,0	5,2
<b>Sistema urogenital</b>	<b>18,2</b>	<b>14,9</b>
Infección del tracto urinario	6,1	3,5

Incluyendo ciática severa relacionada con el sitio de inyección, neuralgia, dolor neuropático y neuropatía periférica. Todos los pacientes con Fulvestrant recibieron inyecciones, pero solo aquellos pacientes con anastrozol que estaban en el Estudio 4 recibieron inyecciones de placebo.

#### **Combinación de terapia con Palbociclib**

La seguridad de Fulvestrant 500 mg más palbociclib 125 mg/día versus Fulvestrant más placebo se evaluó en el Estudio 5. Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a Fulvestrant más palbociclib en 345 de 517 pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico RE positivo, HER2 negativo, que recibieron al menos una dosis de tratamiento en el Estudio 5.

M

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO M. BARROS  
APODERADO

IF-2018-16013929-APN-DERM#ANMAT  
 Pharm. Jorgelina Ferrini  
 Co-Directora Técnica  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
 página 19 de 25

Página 19 de 25

**ORIGINAL**

**NILGABAN®**  
**FULVESTRANT 250 mg/5 ml**  
 Solución Inyectable IM

No se permitió reducción de la dosis de Fulvestrant en el Estudio 5. La reducción de la dosis de palbociclib debido a una reacción adversa de cualquier grado ocurrió en el 36% de los pacientes que recibieron Fulvestrant más palbociclib.

La interrupción asociada a una reacción adversa ocurrió en 19 de 345 (6%) pacientes que recibieron Fulvestrant más palbociclib, y en 6 de 172 (3%) pacientes que recibieron Fulvestrant más placebo. Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción del tratamiento en los pacientes que recibieron Fulvestrant más palbociclib incluyeron fatiga (0,6%), infecciones (0,6%) y trombocitopenia (0,6%).

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) de cualquier grado reportadas en pacientes en el brazo de Fulvestrant más palbociclib fueron neutropenia, leucopenia, infecciones, fatiga, náuseas, anemia, estomatitis, dolor de cabeza, diarrea, trombocitopenia, constipación, vómitos, alopecia, erupción, disminución del apetito y pirexia.

Las reacciones adversas serias reportadas con más frecuencia en pacientes que recibieron Fulvestrant más palbociclib fueron infecciones (3%), pirexia (1%), neutropenia (1%) y embolia pulmonar (1%).

Las reacciones adversas reportadas en pacientes que recibieron Fulvestrant más palbociclib en el Estudio 5 se enumeran en la **Tabla 9**, y las anomalías de laboratorio se enumeran en la **Tabla 10**.

**Tabla 9: Reacciones Adversas en Estudio 5**

Reacciones Adversas	Fulvestrant más palbociclib (N=345)			Fulvestrant más placebo (N=172)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infecciones <sup>a</sup>	47	3	1	31	3	0
<b>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</b>						
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
<b>Trastornos oculares</b>						
Visión borrosa	6	0	0	2	0	0
Incremento de lagrimeo	6	0	0	1	0	0
Ojo seco	4	0	0	2	0	0
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>						
Disminución del apetito	16	1	0	8	1	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Dolor de cabeza	26	1	0	20	0	0
Disgeusia	7	0	0	3	0	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
Epistaxis	7	0	0	2	0	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Náuseas	34	0	0	28	1	0
Estomatitis <sup>b</sup>	28	1	0	13	0	0
Diarrea	24	0	0	19	1	0

TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.  
 ALBERTO P. BARROS  
 PRODEKAS

IE-2018-16013929-APN-DERM#ANMAT  
 Farm. Jorgelina Ferrini  
 Co-Directora Técnica  
 TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.  
 Página 20 de 25



NILGABAN®

ORIGINAL

FULVESTRANT 250 mg/5 ml

Solución Inyectable IM



Reacciones Adversas	Fulvestrant más palbociclib (N=345)			Fulvestrant más placebo (N=172)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
Constipación	20	0	0	16	0	0
Vómitos	19	1	0	15	1	0
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>						
Alopecia	18 <sup>c</sup>	N/A	N/A	6 <sup>d</sup>	N/A	N/A
Erupción <sup>e</sup>	17	1	0	6	0	0
Piel seca	6	0	0	1	0	0
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>						
Fatiga	41	2	0	29	1	0
Pirexia	13	<1	0	5	0	0
Astenia	8	0	0	5	1	0

Clasificación según CTCAE 4.0.

CTCAE Criterios terminológicos comunes para reacciones adversas; N número de pacientes; N/A no aplica.

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

<sup>b</sup> La estomatitis incluye: estomatitis aftosa, queilitis, glositis, glosodinia, ulceración de la boca, inflamación de la mucosa, dolor oral, molestia orofaríngea, dolor orofaríngeo, estomatitis.

<sup>c</sup> Eventos de grado 1 -17%; Eventos de grado 2 - 1%.

<sup>d</sup> Eventos de grado 1 - 6%.

<sup>e</sup> La erupción incluye: erupción, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción papular, dermatitis, dermatitis acneliforme, erupción cutánea tóxica.

Tabla 10: Anomalías de Laboratorio en el Estudio 5

Anomalías de Laboratorio	Fulvestrant más palbociclib (N=345)			Fulvestrant más placebo (N=172)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
Disminución de glóbulos blancos	99	45	1	26	0	1
Disminución de neutrófilos	96	56	11	14	0	1
Anemia	78	3	0	40	2	0
Disminución de plaquetas	62	2	1	10	0	0

**Combinación de terapia con Abemaciclib**

La seguridad de Fulvestrant 500 mg más abemaciclib 150 mg (dos veces al día) versus Fulvestrant con placebo fue evaluado en el Estudio 6. Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a Fulvestrant en 664 pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico RE positivo, HER2 negativo, que recibieron al menos una dosis de Fulvestrant con abemaciclib o placebo en el Estudio 6.

La duración media del tratamiento fue de 12 meses para pacientes que recibieron Fulvestrant más abemaciclib y 8 meses para pacientes que recibieron Fulvestrant más placebo.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARRERO  
APROBADO

IF-2018-16013929-APN-DERM#ANMAT  
Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Página 21 de 25

**ORIGINAL****NILGABAN®****FULVESTRANT 250 mg/5 ml**

Solución Inyectable IM



Las reducciones de dosis debido a una reacción adversa ocurrieron en 43% de los pacientes que recibieron Fulvestrant más abemaciclib. Las reacciones adversas que condujeron a una reducción de dosis  $\geq 5\%$  de los pacientes fueron diarrea y neutropenia. La reducción de dosis de abemaciclib debido a diarrea de cualquier grado ocurrió en 19% de los pacientes que recibieron Fulvestrant más abemaciclib comparado con 0,4% de los pacientes que recibieron Fulvestrant más placebo. La reducción de dosis de abemaciclib debido a neutropenia de cualquier grado ocurrió en 10% de los pacientes que recibieron Fulvestrant más abemaciclib comparado con los pacientes que no recibieron Fulvestrant más placebo.

La Interrupción permanente del tratamiento en estudio, debido a un evento adverso, fue reportado en un 9% de los pacientes que recibieron Fulvestrant más abemaciclib y en un 3% de los pacientes que recibieron Fulvestrant más placebo. Las reacciones adversas que llevaron a la discontinuación del tratamiento en pacientes que recibieron Fulvestrant más abemaciclib fueron infección (2%), diarrea (1%), hepatotoxicidad (1%), fatiga (0,7%), náuseas (0,2%), dolor abdominal (0,2%), lesión renal aguda (0,2%), infarto cerebral (0,2%).

Las muertes durante el tratamiento o los 30 días posteriores, independientemente de causalidad, fueron reportados en 18 casos (4%) de Fulvestrant más abemaciclib en pacientes tratados versus 10 casos (5%) de pacientes tratados con Fulvestrant más placebo. Las causas de muerte en pacientes que recibieron Fulvestrant más abemaciclib incluyeron: 7 (2%) pacientes fallecidos por una enfermedad subyacente, 4 (0,9%) por sepsis, 2 (0,5%) por neumonitis, 2 (0,5%) por hepatotoxicidad, y 1 (0,2%) por infarto cerebral. Las reacciones adversas más comunes reportadas ( $\geq 20$ ) en el brazo de Fulvestrant más abemaciclib fueron diarrea, fatiga, neutropenia, náusea, infecciones, dolor abdominal, anemia, leucopenia, disminución del apetito, vómitos y dolor de cabeza (ver **Tabla 11**). Las reacciones adversas de grado 3 ó 4 reportadas más frecuentemente ( $\geq 5\%$ ) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

**Tabla 11:** Reacciones adversas  $\geq 10\%$  de pacientes recibiendo Fulvestrant más abemaciclib y  $\geq 2\%$  más alto que Fulvestrant más placebo en Estudio 6

Reacciones Adversas	Fulvestrant más abemaciclib (N=441)			Fulvestrant más placebo (N=223)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea	86	13	0	25	<1	0
Nausea	45	3	0	23	1	0
Dolor abdominal <sup>1</sup>	35	2	0	16	1	0
Vómitos	26	<1	0	10	2	0
Estomatitis	15	<1	0	10	0	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infecciones <sup>2</sup>	43	5	<1	25	3	<1
<b>Trastornos de la sangre y sistema linfático</b>						
Neutropenia <sup>3</sup>	46	24	3	4	1	<1
Anemia <sup>4</sup>	29	7	<1	4	1	0
Leucopenia <sup>5</sup>	28	9	<1	2	0	0

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO
 IF-2018-16013989-APN-DERM#ANMAT  
 Farm. Jorgelina Pujato  
 Co-Directora Técnica  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

**ORIGINAL**

**NILGABAN®**  
**FULVESTRANT 250 mg/5 ml**  
 Solución Inyectable IM

Reacciones Adversas	Fulvestrant más abemaciclib (N=441)			Fulvestrant más placebo (N=223)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
Trombocitopenia <sup>6</sup>	16	2	1	3	0	<1
<b>Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración</b>						
Fatiga <sup>7</sup>	46	3	0	32	<1	0
Edema periférico	12	0	0	7	0	0
Pirexia	11	<1	<1	6	<1	0
<b>Trastornos nutricionales y del metabolismo</b>						
Disminución del apetito	27	1	0	12	<1	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>						
Tos	13	0	0	11	0	0
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>						
Alopecia	16	0	0	2	0	0
Prurito	13	0	0	6	0	0
Erupción	11	1	0	4	0	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Dolor de cabeza	20	1	0	15	<1	0
Disgeusia	18	0	0	3	0	0
Mareos	12	1	0	6	0	0
<b>Investigaciones</b>						
Incremento de la alanina aminotransferasa	13	4	<1	5	2	0
Incremento de la aspartato aminotransferasa	12	2	0	7	3	0
Incremento de la creatinina	12	<1	0	<1	0	0
Pérdida de peso	10	<1	0	2	<1	0

<sup>1</sup> Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar estomacal, sensibilidad abdominal.

<sup>2</sup> Incluye infección tracto superior respiratorio, infección tracto urinario, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, sinusitis, infección vaginal, sepsis.

<sup>3</sup> Incluye neutropenia, descenso del recuento de neutrófilos

<sup>4</sup> Incluye anemia, descenso hematocrito, descenso de la hemoglobina, descenso del recuento de glóbulos rojos

<sup>5</sup> Incluye leucopenia, descenso del recuento de glóbulos blancos

<sup>6</sup> Incluye descenso del recuento de plaquetas, trombocitopenia

<sup>7</sup> Incluye astenia, fatiga

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARRON

2018-16013929-APN-DERM#ANMAT  
 Farm. Jorgelina Ferrini  
 Co-Directora Técnica  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
 página 23 de 25

**ORIGINAL****NILGABAN®****FULVESTRANT 250 mg/5 ml**

Solución Inyectable IM



Las reacciones adversas adicionales en Estudio 6 incluyeron eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia, trombosis de la vena axilar, y trombosis profunda de la vena cava inferior), fueron reportadas en 5% de pacientes tratados con Fulvestrant más abemaciclib comparado con 0,9% de los pacientes tratados con Fulvestrant más placebo.

**Tabla 10: Anomalías de Laboratorio en ≥10% de los pacientes que reciben Fulvestrant más abemaciclib y más del ≥2% en aquellos que reviven Fulvestrant más placebo en el Estudio 6**

Anomalías de Laboratorio	Fulvestrant más abemaciclib (N=441)			Fulvestrant más placebo (N=223)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
Incremento de creatinina	98	1	0	74	0	0
Descenso de los glóbulos blancos	90	23	<1	33	<1	0
Descenso del recuento de neutrófilos	87	29	4	30	4	<1
Anemia	84	3	0	33	<1	0
Descenso del recuento de linfocitos	63	12	<1	32	2	0
Descenso del recuento de plaquetas	53	<1	1	15	0	0
Incremento de la alanina aminotransferasa	41	4	<1	32	1	0
Incremento de la aspartato aminotransferasa	37	4	0	25	4	<1

#### Experiencia poscomercialización

Para Fulvestrant 250 mg, otras reacciones adversas relacionadas con la droga y observadas con poca frecuencia (<1%) incluyen fenómenos tromboembólicos, mialgia, vértigo, leucopenia y reacciones de hipersensibilidad que incluyen angioedema y urticaria.

El sangrado vaginal fue reportado con poca frecuencia (<1%), principalmente en pacientes durante las primeras 6 semanas luego de cambiar la terapia hormonal existente al tratamiento con Fulvestrant. Si el sangrado persiste, se debe considerar una evaluación adicional.

Elevación de la bilirrubina, elevación de gamma GT, hepatitis e insuficiencia hepática se han notificado con poca frecuencia (<1%).

#### SOBREDOSIS

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.

La experiencia de sobredosis en humanos es limitada. Existen reportes aislados de sobredosificación con Fulvestrant en humanos. No se observaron reacciones adversas en voluntarios sanos, hombres y mujeres, que recibieron Fulvestrant por vía intravenosa, lo que resultó en un pico en las

TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.

ALBERTO P. BARRIOS  
RESPONSABLE

IF-2018-16013929-APN-DERM#ANMAT  
 Pharm. Jorgelina Parrini  
 Co-Directora Técnica  
 TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.  
 Página 24 de 25



**NILGABAN® ORIGINAL**  
**FULVESTRANT 250 mg/5 ml**  
Solución Inyectable IM



concentraciones plasmáticas al final de la infusión, que fueron aproximadamente de 10 a 15 veces las observadas después de una inyección intramuscular. Es desconocida la toxicidad potencial de Fulvestrant en estas dosis o a concentraciones mayores en pacientes con cáncer que pueden tener comorbilidades adicionales. No existe un tratamiento específico en caso de sobredosificación de Fulvestrant y los síntomas de sobredosis no están establecidos. En caso de sobredosis, se recomienda tratamiento sintomático de soporte.

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**

**NILGABAN® / FULVESTRANT 250 MG/5 ML, Solución Inyectable IM:** 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 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 N°: 57.069

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dirección Técnica:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

IR-2018-160189201  
PAPA, JULIANA  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
APN-DERM#ANMAT  
Página 25 de 25  
página 25 de 25



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-16013929-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 12 de Abril de 2018

**Referencia:** prospectos 14496-17-7 Certif 57069

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.04.12 12:27:11 -03'00'

Melina Mosquera  
Asesor Técnico  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.04.12 12:27:25 -03'00'



**ORIGINAL**

**NILGABAN®**  
**FULVESTRANT 250 mg/5 ml**  
Solución Inyectable IM



**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**NILGABAN®**  
**FULVESTRANT 250 mg/5 ml**  
Solución Inyectable IM

Venta bajo receta  
Industria Argentina

Lea esta guía de **NILGABAN®** detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

**1. ¿Qué es NILGABAN® y para qué se utiliza?**

**NILGABAN®** es un medicamento indicado para tratar mujeres con:

- Cáncer de Mama avanzado con receptor estrogénico (RE) positivo, factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, que han pasado por la menopausia y no fueron tratadas previamente con terapia hormonal.
- Cáncer de Mama con RE positivo, que han pasado por la menopausia y su enfermedad ha progresado luego de terapia hormonal.
- Cáncer de Mama avanzado o que se ha esparcido a otras partes del cuerpo (metastásico) con RE positivo, HER2 negativo, en combinación con palbociclib o abemaciclib en mujeres cuya enfermedad ha progresado luego de terapia endócrina.

Cuando **NILGABAN®** es usado en combinación con palbociclib, por favor ver la información para el paciente de palbociclib.

Cuando **NILGABAN®** es usado en combinación con abemaciclib, por favor ver la información para el paciente de abemaciclib.

Se desconoce si **NILGABAN®** es seguro y efectivo en niños.

Se desconoce si **NILGABAN®** es seguro y efectivo en personas con problemas hepáticos graves.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona **NILGABAN®** o porque le recetaron este medicamento, por favor consulte a su médico.

**2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar NILGABAN®?**

**No tome NILGABAN®:**

Si ha tenido una reacción alérgica a Fulvestrant o cualquiera de los componentes de **NILGABAN®** (ver ítem 7)

Los síntomas de una reacción alérgica con **NILGABAN®** pueden incluir:

- Picazón
- Hinchazón en su cara, labios, lengua o garganta
- Dificultad para respirar

**Advertencias y precauciones**

Hable con su médico antes de tomar **NILGABAN®**.

Tenga especial cuidado con **NILGABAN®**

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS

IF-2018-16013084-APN-DERM#ANMAT  
Perito. Julio G. Barrios  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

página 1 de 4



# NILGABAN® ORIGINAL

FULVESTRANT 250 mg/5 ml  
Solución Inyectable IM



- Si tiene bajo nivel de plaquetas en la sangre o sangra fácilmente.
- Si tiene algún problema hepático
- Si está embarazada o planea quedar embarazada, **NILGABAN®** puede causar daño a su bebé por nacer.
  - Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con **NILGABAN®** y hasta un año después de la última dosis de **NILGABAN®**.
  - Informe a su médico de inmediato si queda embarazada o cree que está embarazada durante el tratamiento con **NILGABAN®**.
- Si está amamantando o planea hacerlo, se desconoce si **NILGABAN®** pasa a través de la leche materna. No amamante durante el tratamiento con **NILGABAN®** y hasta un año después de la última dosis de **NILGABAN®**. Consúltelo a su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante este tiempo.

Antes de utilizar **NILGABAN®**, informe a su médico si alguna de estas situaciones aplican a usted.

### Otros medicamentos y **NILGABAN®**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar otros medicamentos. Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta o incluso medicamentos de venta libre como vitaminas, suplementos alimenticios o hierbas medicinales. **NILGABAN®** podría afectar como actúan otros medicamentos o algunos medicamentos podrían afectar el modo en que actúa **NILGABAN®**. En particular, informe a su médico si está tomando un medicamento anticoagulante.

### 3. ¿Cómo utilizar **NILGABAN®**?

Su médico le indicará qué dosis y cada cuanto tiempo le deben administrar el tratamiento. La dosis recomendada de **NILGABAN®** es de 500 mg (2 inyecciones de 250 mg/ 5 ml) mediante una inyección intramuscular lenta en cada uno de sus glúteos, una vez al mes. En el primer mes de tratamiento, se administra una segunda dosis 2 semanas luego de la dosis inicial. Su médico puede cambiar su dosis de **NILGABAN®** si es necesario.

### 4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **NILGABAN®**?

**NILGABAN®** podría causar daño nervioso relacionado con el sitio de inyección. Informe a su médico si presenta cualquiera de los siguientes síntomas en sus piernas después de una inyección de **NILGABAN®**:

- Entumecimiento
- Hormigueo
- Debilidad

Los efectos secundarios a **NILGABAN®** más comunes son:

- Dolor en el sitio de inyección
- Náuseas
- Dolores musculares, articulares o en sus huesos
- Dolor de cabeza
- Cansancio
- Sofocos
- Vómitos
- Dolor de espalda, extremidades, pecho, abdomen, pelvis
- Pérdida de apetito
- Debilidad
- Tos
- Dificultad para respirar
- Constipación
- Aumento de enzimas hepáticas

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
ALBERTO PARRON  
APODERADO

IF 2018-00013984 APN-DERM#ANMAT  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



# NILGABAN® ORIGINAL

## FULVESTRANT 250 mg/5 ml

Solución Inyectable IM



- Diarrea
- Aumento del calibre los vasos sanguíneos por relajación de las fibras musculares de sus paredes (vasodilatación).
- Infección de la garganta (faringitis)

Con menor frecuencia también se observaron los siguientes efectos secundarios:

- Síntomas de gripe (síndrome gripal)
- Fiebre
- Lesión accidental
- Disminución de los glóbulos rojos (anemia)
- Edema en las extremidades
- Inflamación de las articulaciones (artritis)
- Mareos
- Insomnio
- Hormigueos (parestias)
- Depresión
- Ansiedad
- Erupción en la piel
- Sudoración
- Infección urinaria
- Formación de coágulos en los vasos sanguíneos (fenómenos tromboembólicos)
- Inflamación o falla hepática (hepatitis, insuficiencia hepática).

**NILGABAN®** puede causar problemas de fertilidad en hombres y mujeres. Informe a su médico si desea quedar embarazada.

Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que le molesta o que no desaparece.

**Si tiene alguno de los efectos secundarios**, consulte con su médico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario que no se haya mencionado en esta guía.

### 5. Sobredosificación con **NILGABAN®**

La experiencia de sobredosis en humanos es limitada. No existe un tratamiento específico en caso de sobredosificación de Fulvestrant y los síntomas de sobredosis no están establecidos. En caso de sobredosis, se recomienda tratamiento sintomático de soporte.

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) 4801-7767/ 4808-2655

### 6. Conservación de **NILGABAN®**

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

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche.

### 7. Información adicional de **NILGABAN®**

**Composición de **NILGABAN®****: El principio activo es Fulvestrant. Cada frasco ampolla contiene 250 mg de Fulvestrant. Los demás componentes son etanol 96%, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, aceite de ricino.

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

M

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARRIO  
PRESIDENTE

IF-2018-16013984-APN-DERM#ANMAT  
Farm. Jorgelina Ferrin  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
página 3 de 4



**NILGABAN®**  
**FULVESTRANT 250 mg/5 ml**  
Solución Inyectable IM

**ORIGINAL**



*Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: [infofvq@tuteur.com.ar](mailto:infofvq@tuteur.com.ar) o 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 SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA, Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**TUTEUR Puentes:** Servicio de asistencia al paciente  
*Estamos para ayudarlo en su tratamiento*

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador. Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551  
O ingresando a nuestra página web: [www.tuteurpuentes.com](http://www.tuteurpuentes.com)

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N° 57.069**

**Dirección Técnica:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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

*M*

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**

**ALBERTO P. BARRIOS**  
APODERADO

IF-2018-16013084-APN-**DERM**#ANMAT  
Co-Directora Técnica  
**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-16013984-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 12 de Abril de 2018

**Referencia:** inf pacientes 14496-17-7 Certif 57069

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.04.12 12:27:33 -03'00'

Melina Mosquera  
Asesor Técnico  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.04.12 12:27:44 -03'00'