



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-19384118-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-19384118-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevo proyecto de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada OLVESTRAN / FULVESTRANT, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, FULVESTRANT 250 mg/5 ml – FULVESTRANT 125 mg/2,5 ml; aprobado por Certificado N° 57.029.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada OLVESTRAN / FULVESTRANT, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, FULVESTRANT 250 mg/5 ml – FULVESTRANT 125 mg/2,5 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento: IF-2024-41702862-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.029, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; notifíquese al interesado de la presente disposición, conjuntamente con el proyecto de prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-19384118-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.04.26 19:13:00 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.26 19:13:08 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Olvestran® 250
Fulvestrant 250 mg / 5 ml

Olvestran® 125
Fulvestrant 125 mg / 2,5 ml

Solución Inyectable

Vía intramuscular

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada jeringa prellenada de 5 ml contiene:

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

Cada jeringa prellenada de 2,5 ml contiene:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: L02BA03

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

INDICACIONES Y USO

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

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

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

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

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

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

FARMACODINAMIA

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

FARMACOCINÉTICA

Absorción

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

Tabla 1: Resumen de parámetros farmacocinéticos de Fulvestrant

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

* dosis adicional de 500 mg administrada en el día 15

** mes 3

Distribución

El volumen aparente de distribución en estado estacionario es aproximadamente de 3 a 5 L/kg, lo que indica que la distribución es, en gran medida, extravascular. Fulvestrant está altamente unido (99%) a las proteínas plasmáticas. Las fracciones de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL) son los principales componentes de unión. No se pudo determinar el papel de la globulina de unión a hormonas sexuales.

Metabolismo

Se ha determinado la biotransformación y disposición de Fulvestrant en humanos luego de la administración intramuscular e intravenosa de Fulvestrant ¹⁴C-marcado. El metabolismo de Fulvestrant T implica combinaciones de un número de posibles vías de biotransformación análogas a las de los esteroides endógenos, incluyendo oxidación, hidroxilación aromática, conjugación con ácido glucurónico y/o sulfato en las posiciones 2, 3 y 17 del núcleo de esteroide y oxidación de la cadena lateral del sulfóxido. Los metabolitos identificados son menos activos, o bien muestran una actividad similar a la de Fulvestrant en modelos antiestrogénicos.

Los estudios utilizando preparaciones hepáticas humanas y enzimas recombinantes humanos indican que el citocromo CYP3A4 es la única isoenzima del P450 involucrado en la oxidación de Fulvestrant; sin embargo, se desconocen la contribución relativa de P450 y las vías in vivo que no son P450.

Eliminación

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos:

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

Insuficiencia renal

La insuficiencia de la función renal leve a moderada no influyó en la farmacocinética de Fulvestrant de ninguna forma clínicamente importante.

Insuficiencia hepática

En estas mujeres con insuficiencia hepática se produjo un incremento de hasta aproximadamente 2,5 veces en el AUC en comparación con los individuos sanos. En las pacientes en tratamiento con Fulvestrant se espera que un aumento de

esta magnitud en la exposición sea bien tolerado. No se han evaluado mujeres con insuficiencia hepática grave (grado C de Child-Pugh).

Sexo:

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

Raza:

En los ensayos de tratamiento de cáncer de mama avanzado, se ha evaluado el potencial para las diferencias farmacocinéticas de acuerdo a la raza en 294 mujeres, incluyendo 87.4% de raza caucásica, 7.8% de raza negra y 4.4% de raza hispánica. No se observaron diferencias en la farmacocinética plasmática de Fulvestrant entre estos grupos. En un ensayo por separado, los datos farmacocinéticos provenientes de mujeres japonesas postmenopáusicas fueron similares a los obtenidos en pacientes que no eran japonesas.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

La dosis recomendada es de 500 mg en los días 1, 15, 29 del primer mes y una vez por mes a partir de entonces. Se administra por vía intramuscular en los glúteos lentamente (1 – 2 minutos por inyección) en dos inyecciones, suministradas como una jeringa de 5ml prellenada que contiene 50 mg/ml de Fulvestrant, una en cada glúteo.

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

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

Modificación de la dosis

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Se recomienda una dosis de 250 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada (grado B de Child-Pugh) administrada por vía intramuscular en los glúteos lentamente (1 - 2 minutos) en una inyección de 5 ml en los días 1, 15, 29 y una vez por mes a partir de entonces. No obstante, Fulvestrant debe utilizarse con precaución en estas pacientes ya que puede aumentar la exposición a Fulvestrant. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Combinación con Palbociclib

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

Técnica de administración

El método adecuado de administración de Fulvestrant para el uso intramuscular se describe en las siguientes instrucciones:

1. Retirar el cuerpo de vidrio de la jeringa de la bandeja y compruebe que no esté dañada.
2. Quitar la etiqueta perforada de la información del paciente de la jeringa.
3. Abrir retirando el acondicionamiento exterior de la aguja con sistema de seguridad.
4. Romper el precinto del protector plástico blanco del conector de tipo luer ("Luer-Lock") de la jeringa para retirar este protector junto con la tapa de goma de la punta (ver Figura 1).
5. Girar la aguja para acoplarla al conector luer.
6. Retirar el capuchón de la aguja.
7. Retirar el exceso de gas de la jeringa (puede quedar una pequeña burbuja de gas).
8. Administrar lentamente vía intramuscular en el glúteo.
9. Activar el mecanismo de protección de la aguja de inmediato al retirarla del paciente empujando el brazo de la palanca completamente hasta que la punta de la aguja está totalmente protegida (ver Figura 2).
10. Confirmar visualmente que el brazo de la palanca se movió por completo y que la punta de la aguja está protegida. Si no puede activarlo, desechar de inmediato en un recolector aprobado de elementos filosos.
11. Repetir los pasos 1 a 10 para la segunda jeringa.

Figura 1

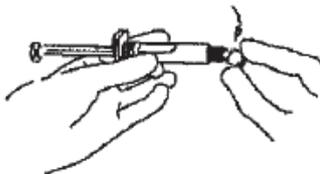


Figura 2



CONTRAINDICACIONES

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

Embarazo y lactancia: ver *Fertilidad, embarazo y lactancia*

Insuficiencia hepática grave (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

- Fulvestrant se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.
- Fulvestrant se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min).
- Dada la vía de administración intramuscular, Fulvestrant se debe utilizar con precaución cuando se trate a pacientes con diátesis hemorrágica, trombocitopenia, o en tratamiento con anticoagulantes.
- En mujeres con cáncer de mama avanzado se observan frecuentemente accidentes tromboembólicos, como se ha apreciado en los ensayos clínicos con Fulvestrant (ver sección Reacciones Adversas). Debe considerarse este hecho cuando se prescriba Fulvestrant a pacientes en riesgo.
- Con la inyección de Fulvestrant se han comunicado acontecimientos relacionados con el lugar de la administración incluyendo ciática, neuralgia, dolor neuropático y neuropatía periférica. Se debe tener precaución al administrar Fulvestrant en el lugar de inyección en la zona dorsoglútea debido a la proximidad del nervio ciático (ver las secciones Posología y forma de administración y Reacciones Adversas).
- 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.
- La eficacia y seguridad de Fulvestrant (tanto en monoterapia como en combinación con palbociclib) no ha sido estudiada en pacientes con una enfermedad visceral grave.

Si utiliza Fulvestrant en combinación con palbociclib, por favor consulte la ficha técnica de palbociclib.

- *Interferencia con ensayos de anticuerpos anti-estradiol*

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

- *Etanol*

Fulvestrant contiene etanol al 10% p/v (alcohol) como excipiente, es decir, hasta 500 mg por inyección, equivalente a 10 ml de cerveza o 4 ml de vino. Esto puede ser perjudicial para personas que padecen alcoholismo y debe ser tenido en cuenta en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas y epilepsia.

- *Alcohol bencílico*

Fulvestrant contiene alcohol bencílico como excipiente, que puede provocar reacciones alérgicas.

Población pediátrica

Fulvestrant no está recomendado para uso en niños y adolescentes puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de pacientes (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Las pacientes en edad fértil

deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Fulvestrant y durante dos años después de la última dosis.

Embarazo

Categoría D:

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

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

Lactancia

Durante el tratamiento con Fulvestrant se debe interrumpir la lactancia. Fulvestrant se excreta en la leche de las ratas lactantes. No se conoce si Fulvestrant se excreta en la leche humana. Teniendo en cuenta las potenciales reacciones adversas graves debidas a Fulvestrant en los lactantes, el uso durante la lactancia está contraindicado (ver sección Contraindicaciones).

Fertilidad

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

Población pediátrica

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

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.

REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

Combinación con Anastrozol

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

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

Combinación con Palbociclib

La seguridad de Fulvestrant (500 mg) más Palbociclib (125 mg/día) versus Fulvestrant más placebo fue evaluada en un estudio clínico. Los datos descriptivos

debajo reflejan la exposición de Fulvestrant más Palbociclib en 345 de un total de 517 pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico con receptor HER-2 negativo y HR positivo, quienes recibieron al menos una dosis de tratamiento en el estudio.

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

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

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

Tabla 4: reacciones adversas verificadas en el estudio clínico:

Reacción adversa	FULVESTRANT + Palbociclib (N=345)			FULVESTRANT + placebo (N=172)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
Infecciones e infestaciones						
Infecciones ^a	47	3	1	31	3	0
Desórdenes de la sangre y del sistema linfático						
Neutropenia febril	1	1	0	1	0	1
Neutropenia	83	55	11	4	1	0
Leucopenia	53	30	1	5	1	1
Anemia	30	3	0	13	2	0
Trombocitopenia	23	2	1	0	0	0
Desórdenes oculares						
Visión borrosa	6	0	0	2	0	0
Aumento del lagrimeo	6	0	0	1	0	0
Ojos secos	4	0	0	2	0	0
Desórdenes del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	16	1	0	8	1	0
Desórdenes del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	26	1	0	20	0	0
Disgeusia	7	0	0	3	0	0
Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino						
Epistaxis	7	0	0	2	0	0
Desórdenes gastrointestinales						

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

Grados de acuerdo a CTCAE 4.0

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

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

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

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

^d Eventos de grado 1 – 6%.

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

Tabla 5: Anormalidades de laboratorio en estudio clínico.

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

N = número de pacientes

Experiencia post- comercialización

Para Fulvestrant 250 mg, otras reacciones adversas reportadas relacionadas con el fármaco y visto con poca frecuencia incluye fenómenos de tromboembolismo,

mialgia, vértigo, leucopenia y reacciones de hipersensibilidad, tales como angioedema y urticaria.

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

- Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de la empresa enviando un mail el siguiente correo electrónico: infomed.argentina@knighttx.com o llamando al teléfono +54 911 4719-1100 opción 2.

- Ante cualquier inconveniente con el producto o sospechas de reacciones adversas el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> o llamar al ANMAT responde 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología

- Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.
- Hospital a. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.
- Hospital Fernández: (011) 4808-2655/4801-7767

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

Olvestran® 250: envase con 1 y 2 jeringa prellenada de 250mg/5 ml cada uno y con 6 y 10 jeringa prellenada de 250mg/5 ml cada uno para UHE

Olvestran® 125: envases con 1 y 2 jeringa prellenada de 125mg/2,5 ml cada uno y con 6 y 10 jeringa prellenada de 125mg/2,5 ml cada uno para UHE

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Laboratorio LKM S.A.

Montevideo 589, Piso 4°, CABADirectora Técnica: Yanina Sánchez,
Farmacéutica.

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

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-19384118- LKM - Prospectos - Certificado N57.029.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.24 08:15:11 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.24 08:15:12 -03:00