



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

DISPOSICIÓN N° 1321

BUENOS AIRES, 28 FEB 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008746-12-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

8/5



DISPOSICIÓN N° 1321

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

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

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

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

Que por Expediente N° 1-47-14601/12-1 la firma LABORATORIO LKM SA presentó el Plan de Gestión de Riesgo (PGR), el cual ha sido aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia, tal como informa la DEM.

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

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



DISPOSICIÓN N° 1321

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

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

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

Por ello;

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

DISPONE:

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

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

87



DISPOSICIÓN N° 1321

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

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

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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

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

ARTICULO 7º - Establécese que la firma LABORATORIO LKM S.A. deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 8º - En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando

Fr



DISPOSICIÓN N° 1321

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

consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 9º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-008746-12-5

DISPOSICIÓN N°: 1321

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°: **1321**

Nombre comercial: FUSYLEV

Nombre/s genérico/s: FULVESTRANT

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (LABORATORIO QUALITY PHARMA SA).

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: FUSYLEV.

Clasificación ATC: L02BA03.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO Y CON RECEPTOR ESTROGENICO POSITIVO CUYA ENFERMEDAD HA RECIDIVADO DURANTE O DESPUES DEL TRATAMIENTO

g
r



1321

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

ADYUVANTE CON ANTIESTROGENOS O BIEN CUYA ENFERMEDAD HA
PROGRESADO A UN TRATAMIENTO ANTIESTROGENICO.

Concentración/es: 250 mg de FULVESTRANT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FULVESTRANT 250 mg.

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

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INTRAMUSCULAR.

Envase/s Primario/s: JERINGA PRELLENADA DE VIDRIO TIPO I CON TAPON Y
SISTEMA LUER LOCK TAMPER-EVIDENT Y EMBOLO.

Presentación: ENVASES CON 1, 2, 6 Y 10 JERINGAS, SIENDO ESTAS DOS
ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 2, 6 Y 10 JERINGAS, SIENDO
ESTAS DOS ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR REFRIGERADO ENTRE 2°C-8°C PROTEGER
DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



1321

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: FUSYLEV.

Clasificación ATC: L02BA03.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO Y CON RECEPTOR ESTROGENICO POSITIVO CUYA ENFERMEDAD HA RECIDIVADO DURANTE O DESPUES DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE CON ANTIESTROGENOS O BIEN CUYA ENFERMEDAD HA PROGRESADO A UN TRATAMIENTO ANTIESTROGENICO.

Concentración/es: 125 mg de FULVESTRANT.

§ Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FULVESTRANT 125 mg.

Excipientes: ALCOHOL BENCILICO 250 mg, BENZOATO DE BENCILO 375 mg, ETANOL 96° 250 mg, ACEITE DE RICINO C.S.P. 2.5 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INTRAMUSCULAR.

Envase/s Primario/s: JERINGA PRELLENADA DE VIDRIO TIPO I CON TAPON Y SISTEMA LUER LOCK TAMPER-EVIDENT Y EMBOLO.

Presentación: ENVASES CON 1, 2, 6 Y 10 JERINGAS, SIENDO LAS DOS ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO.

✓



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

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 2, 6 Y 10 JERINGAS, SIENDO LAS DOS ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR REFRIGERADO ENTRE 2°C-8°C. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **1321**

h

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



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

ANEXO II

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

DISPOSICIÓN ANMAT N°

1321
Orsingher

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

336 1321



PROYECTO DE ESTUCHE
FUSYLEV
FULVESTRANT 250 mg/5ml
Solución Inyectable IM

Venta Bajo Receta Archivada
Formula cualicuantitativa :

Industria Argentina

Cada jeringa prellenada contiene:

| | |
|----------------------|----------|
| FULVESTRANT | 250,0 mg |
| ETANOL 96° | 500 mg |
| ALCOHOL BENCILICO | 500 mg |
| BENZOATO de BENZILO | 750 mg |
| ACEITE RICINO c.s.p. | 5,0 ml |

Presentación: cuna con 1 jeringa prellenada con 5 ml.

Posología: Ver prospecto adjunto.

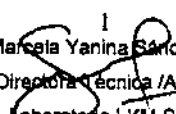
Conservación: Debe mantenerse a temperaturas en refrigerador entre 2°C y 8° C,
en ausencia de luz, en su estuche original.

Lote Nro.:

Vencimiento

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo supervisión médica y no
puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS


Dra. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica / Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

1321



ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº:.....

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN)

Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico

Elaborado en : Villegas 1320/1510 Provincia: Buenos Aires

Nota: Igual texto para 2, 6 y 10 las dos ultimas para UHE jeringas prellenadas


2
Dra. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica / Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



PROYECTO DE ROTULO
FUSYLEV
FULVESTRANT 250 mg/5ml
Solución Inyectable IM

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Formula cualicuantitativa :

Cada jeringa prellenada contiene:

| | |
|-----------------------------|-----------------|
| FULVESTRANT | 250,0 mg |
| ETANOL 96° | 500 mg |
| ALCOHOL BENCILICO | 500 mg |
| BENZOATO de BENZILO | 750 mg |
| ACEITE RICINO c.s.p. | 5,0 ml |

Contenido: 5 ml

*1 jeringa prellenada con 5 ml.

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

Lote Nro.:

Vencimiento

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo supervisión médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

3
 Dra. Marcela Yanina Sánchez
 Co - Directora Técnica / Apoderada
 Laboratorio LKM S.A.

1321



MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

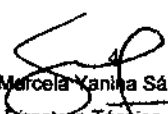
CERTIFICADO N°:.....

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN)

Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico

Elaborado en : Villegas 1320/1510 Provincia: Buenos Aires


Dra. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica /Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

1321



PROYECTO DE ESTUCHE

FUSYLEV

FULVESTRANT 125 mg/2,5ml

Solución Inyectable IM

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Formula cualicuantitativa :

Cada jeringa prellenada contiene:

| | |
|----------------------|----------|
| FULVESTRANT | 125,0 mg |
| ETANOL 96° | 250 mg |
| ALCOHOL BENCILICO | 250 mg |
| BENZOATO de BENZILO | 375 mg |
| ACEITE RICINO c.s.p. | 2,5 ml |

Presentación: cuna con 1 jeringa prellenada

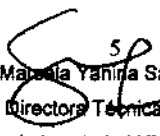
Posología: Ver prospecto adjunto.

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

Lote Nro.:

Vencimiento

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo supervisión médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."


Dra. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica / Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN)

Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico

Elaborado en : Villegas 1320/1510 Provincia: Buenos Aires

Nota: Igual texto para 2, 6 y 10 las dos últimas para UHE jeringas prellenadas


Dra. Marcela Yanina Sánchez
Co -- Directora Técnica /Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

1321



PROYECTO DE ROTULO
FUSYLEV
FULVESTRANT 125 mg/2,5ml
Solución Inyectable IM

Venta Bajo Receta Archivada
Formula cualicuantitativa :

Industria Argentina

Cada jeringa prellenada contiene:

| | |
|-----------------------------|-----------------|
| FULVESTRANT | 125,0 mg |
| ETANOL 96° | 250 mg |
| ALCOHOL BENCILICO | 250 mg |
| BENZOATO de BENZILO | 375 mg |
| ACEITE RICINO c.s.p. | 2,5 ml |

Contenido: 2,5 ml

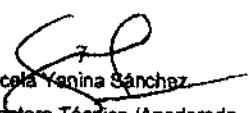
*1 jeringa prellenada con 2,5 ml.

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

Lote Nro.:

Vencimiento

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo supervisión médica y no
puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."


Dra. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Teórica / Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

1321



MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN)

Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico

Elaborado en : Villegas 1320/1510 Provincia: Buenos Aires

8

Dra. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica / Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



PROYECTO DE PROSPECTO

FUSYLEV

FULVESTRANT 250 mg/5ml

FULVESTRANT 125 mg/2,5ml

Solución Inyectable IM

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Formula cualicuantitativa :


Cada jeringa prellenada de 5 ml contiene:

| | |
|-----------------------------|-----------------|
| FULVESTRANT | 250,0 mg |
| ETANOL 96° | 500 mg |
| ALCOHOL BENCILICO | 500 mg |
| BENZOATO de BENZILO | 750 mg |
| ACEITE RICINO c.s.p. | 5,0 ml |

Formula cualicuantitativa :

Cada jeringa prellenada 2,5 ml contiene:

| | |
|-----------------------------|-----------------|
| FULVESTRANT | 125,0 mg |
| ETANOL 96° | 250 mg |
| ALCOHOL BENCILICO | 250 mg |
| BENZOATO de BENZILO | 375 mg |
| ACEITE RICINO c.s.p. | 2,5 ml |


 Dra. Marcela Yanina Sánchez
 Co - Directora Técnica / Apoderada
 Laboratorio LKM S.A.

1321



ACCION TERAPEUTICA

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

INDICACIONES Y USO

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

FARMACOLOGIA CLINICA

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 células humanas de cáncer de mama sensibles al estrógeno (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

10
Dra. Marcela Yañina Sánchez
Co - Directora Técnica / Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



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 monthly) no sugiere efectos esteroideos periféricos

FARMACODINAMIA

En estudios clínicos publicados en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama primario que recibieron dosis únicas de FULVESTRANT 15-22 días antes de la cirugía, se evidenció que regula significativamente a la baja la proteína del RE con los aumentos de las dosis.

Esto estuvo asociado con un descenso significativo relacionado con la dosis en la expresión del receptor de progesterona, una proteína regulada por el estrógeno. Estos efectos sobre el mecanismo de RE también estuvieron asociados con una disminución en el Ki67, un marcador de proliferación celular

FARMACOCINETICA

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 3. La dosis adicional de Fulvestrant administrada dos semanas después de

11
Dra. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica / Apoderada
Laboratorio LTM S.A.



la dosis inicial permite alcanzar las concentraciones a estado estacionario dentro de los primeros meses de dosificación

Tabla 3: Resumen de parámetros farmacocinéticos de fulvestrant

| | | C_{max} (ng/mL) | C_{min} (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 ^{14}C -marcado. El metabolismo de Fulvestrant implica combinaciones de un número de posibles vías de biotransformación análogas a las de los esteroides endógenos, incluyendo oxidación, hidroxilación aromática, conjugación con ácido glucurónico

12
 Dra. Marcela Yacina Sánchez
 Co-Directora Técnica / Apoderada
 Laboratorio LKM S.A.



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 P-450 y las vías *in vivo* que no son P450

Eliminación:

Fulvestrant se eliminó rápidamente por la ruta hepatobiliar y la vía de excreción principal es la fecal (aproximadamente en un 90%). La eliminación renal fue insignificante (menos de 1%). Después de una inyección intramuscular de 250 mg, el clearance (promedio \pm SD) fue de 690 ± 226 mL/min con una vida media aparente de alrededor de 40 días

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos:

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

Sexo:

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

13
Dra. Mirella Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica/Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

**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

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**Dosis recomendada**

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

Modificación de la dosis**Insuficiencia hepática**

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

Técnica de administración

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

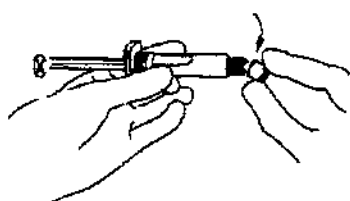
1. Retire el cuerpo de vidrio de la jeringa de la bandeja y compruebe que no esté dañada.

14
Dra. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica / Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



2. Quitar la etiqueta perforada de la información del paciente de la jeringa.
3. Abra retirando el acondicionamiento exterior de la aguja con sistema de seguridad
4. Rompa el precinto del protector plástico blanco del conector de tipo luer ("Luer-Lok") de la jeringa para retirar este protector junto con la tapa de goma de la punta (ver Figura 1).
5. Gire la aguja para acoplarla al conector luer.
6. Retire el capuchón de la aguja.
7. Retire el exceso de gas de la jeringa (puede quedar una pequeña burbuja de gas)
8. Administrar lentamente vía intramuscular en el gluteo
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. Confirme visualmente que el brazo de la palanca se movió por completo y que la punta de la aguja está protegida. Si no puede activarlo, deseche de inmediato en un recolector aprobado de elementos filosos.
11. Repita los pasos 1 a 10 para la segunda jeringa.

Figura 1



15
 Dra. Marcela Yanina Sánchez
 Co - Directora Técnica / Autorizada
 Laboratorio LKM S.A.

1321



Figura 2



CONTRAINDICACIONES

FUSYLEV está contraindicada 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

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Trastornos sanguíneos

Dado que Fulvestrant se administra por vía intramuscular, se deberá administrar con cuidado en pacientes con diátesis sangrante, trombocitopenia o para uso anticoagulante.

Insuficiencia hepática

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

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

16
Dra. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica / Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



Insuficiencia renal

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

Uso en embarazadas

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 avisar 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.

Embarazo

Embarazo Categoría D

Fulvestrant puede causar daño fetal cuando se lo administra en mujeres 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 (BSA). Se debe advertir a las mujeres en etapa fértil que no deben quedar embarazadas mientras reciben

17
Dra. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica / Apoderada
Laboratorio CRM S.A.



Fulvestrant.

Si se administra Fulvestrant durante un embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este fármaco, debe ser informada advertir acerca de los posibles riesgos para el feto.

Madres en etapa de lactancia

No se conoce si Fulvestrant se excreta en la leche humana. Se encontró que Fulvestrant se excreta en la leche de las ratas lactantes en niveles significativamente mayores (aproximadamente 12 veces) que el plasma después de administrar 2 mg/kg. La exposición a la droga en crías de roedores de hembras en período de lactancia bajo tratamiento con Fulvestrant se estimó en un 10% de la dosis administrada. Dado a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves en niños lactantes por la administración de Fulvestrant, se debe llegar a una decisión acerca de si discontinuar la lactancia o discontinuar la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

• Embarazo

Se debe avisar a las mujeres en edad fértil de que no deben quedar embarazadas mientras reciben Fulvestrant, ya que puede causar daño fetal cuando se lo administra en embarazadas.

• Trastornos sanguíneos

Dado que Fulvestrant se administra vía intramuscular, debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos sanguíneos, recuento bajo de plaquetas o en pacientes que reciban anticoagulantes (por ejemplo, warfarina).

18
Dra. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se conocen interacciones medicamentosas. Si bien, Fulvestrant se metaboliza por el CYP 3A4 *in vitro*, los estudios de interacciones medicamentosas con ketoconazol o rifampicina no alteraron la farmacocinética de Fulvestrant. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes que estén recibiendo de manera concomitante inhibidores o inductores del CYP3A4

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 1: 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 250mg 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) |

19
 Dra. Marcela Yanina Sánchez
 Co - Directora Técnica / Apoderada
 Laboratorio LKM S.A.



| 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) |

La Tabla 2 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 ^a | 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 ^b | 10.9 | 6.6 |
| Dolor pélvico | 9.9 | 9.0 |
| Dolor de pecho | 7.1 | 5.0 |

20
 Dra. Marcela Yanina Sánchez
 Co - Directora Técnica / Apoderada
 Laboratorio LKM S.A.



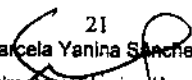
| | | |
|---|-------------|-------------|
| Síndrome gripal | 7.1 | 6.4 |
| Fiebre | 6.4 | 6.4 |
| Lesión accidental | 4.5 | 5.7 |
| Sistema Cardiovascular | 30.3 | 27.9 |
| Vasodilatación | 17.7 | 17.3 |
| Sistema digestivo | 51.5 | 48.0 |
| Náuseas | 26.0 | 25.3 |
| Vómitos | 13.0 | 11.8 |
| Constipación | 12.5 | 10.6 |
| Diarrea | 12.3 | 12.8 |
| Anorexia | 9.0 | 10.9 |
| Sistemas hemáticos y linfáticos | 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 tracto urinario | 6.1 | 3.5 |

SOBREDOSIFICACION

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

21


 Dra. Marcela Yanina Sánchez
 Co - Directora Técnica (Apoderada)
 Laboratorio LKM S.A.



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) 962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 654-6648/658-7777.

Conservación

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

Presentación

Presentación 5 ml: envases con 1, 2 jeringas prellenadas y con 6 y 10 jeringas prellenadas para UHE

Presentación 2,5 ml: envases con 1, 2 jeringas prellenadas y con 6 y 10 jeringas prellenadas para UHE

Código ATC: L02BA03

"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°:.....

22
Dra. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica /Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

1321



LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN)

Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina-- Farmacéutico

Elaborado en : Villegas 1320/1510 Provincia: Buenos Aires

Fecha última revisión...../...../.....

23
Dra. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-008746-12-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1321, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIO LKM S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: FUSYLEV

Nombre/s genérico/s: FULVESTRANT

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (LABORATORIO QUALITY PHARMA SA).

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: FUSYLEV.



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

Clasificación ATC: L02BA03.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO Y CON RECEPTOR ESTROGENICO POSITIVO CUYA ENFERMEDAD HA RECIDIVADO DURANTE O DESPUES DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE CON ANTIESTROGENOS O BIEN CUYA ENFERMEDAD HA PROGRESADO A UN TRATAMIENTO ANTIESTROGENICO.

Concentración/es: 250 mg de FULVESTRANT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FULVESTRANT 250 mg.

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

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INTRAMUSCULAR.

Envase/s Primario/s: JERINGA PRELLENADA DE VIDRIO TIPO I CON TAPON Y SISTEMA LUER LOCK TAMPER-EVIDENT Y EMBOLO.

Presentación: ENVASES CON 1, 2, 6 Y 10 JERINGAS, SIENDO ESTAS DOS ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 2, 6 Y 10 JERINGAS, SIENDO ESTAS DOS ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos.

A.N.M.A.7

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR REFRIGERADO ENTRE 2°C-8°C PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: FUSYLEV.

Clasificación ATC: L02BA03.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO Y CON RECEPTOR ESTROGENICO POSITIVO CUYA ENFERMEDAD HA RECIDIVADO DURANTE O DESPUES DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE CON ANTIESTROGENOS O BIEN CUYA ENFERMEDAD HA PROGRESADO A UN TRATAMIENTO ANTIESTROGENICO.

Concentración/es: 125 mg de FULVESTRANT.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FULVESTRANT 125 mg.

Excipientes: ALCOHOL BENCILICO 250 mg, BENZOATO DE BENCILO 375 mg, ETANOL 96° 250 mg, ACEITE DE RICINO C.S.P. 2.5 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.



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

Vía/s de administración: INTRAMUSCULAR.

Envase/s Primario/s: JERINGA PRELLENADA DE VIDRIO TIPO I CON TAPON Y SISTEMA LUER LOCK TAMPER-EVIDENT Y EMBOLO.

Presentación: ENVASES CON 1, 2, 6 Y 10 JERINGAS, SIENDO LAS DOS ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 2, 6 Y 10 JERINGAS, SIENDO LAS DOS ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO.


Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR REFRIGERADO ENTRE 2°C-8°C. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO LKM S.A. el Certificado N° **57029**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **28 FEB 2013** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **1321**


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