

REF.: RF611015/14

REG. ISP Nº: F-21754/15

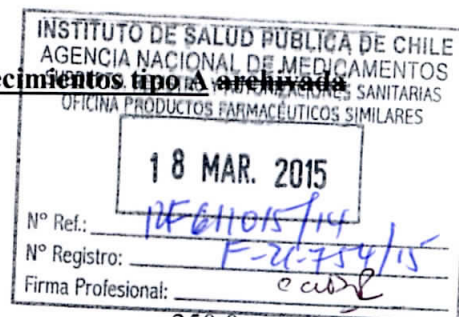
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FULVESTRANT SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mg/5mL

~~OLVESTRAN® 250~~

FULVESTRANT 250 mg / 5 ml

Industria Argentina - Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A ~~archivada~~

Solución Inyectable IM



**Fórmula cualicuantitativa:**

Cada jeringa prellenada de 5 ml contiene:

Fulvestrant ..... 250,0 mg

**Excipientes:** Etanol ~~96%~~, Alcohol Bencílico, Benzoato de **bencilo** ~~Bencilo~~, Aceite Ricino, c.s.p. .... 5,0 ml

**Acción Terapéutica**

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

**Indicaciones y uso**

~~FUSYLEV~~ **FULVESTRANT** 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~~ **durante** ~~un~~ **el** tratamiento **con un** antiestrógeno ~~nico~~.

**Farmacología clínica**

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**FULVESTRANT SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mg/5mL**

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 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

### **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 3. 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 3: 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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**FULVESTRANT SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mg/5mL**

(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 <sup>14</sup>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 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 ± 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.

##### *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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**FULVESTRANT SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mg/5mL**

similares a los obtenidos en pacientes que no eran japonesas

**Dosis y administración**

Dosis recomendada (mujeres adultas, incluyendo las de edad avanzada)

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, **cada mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.** ~~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.

**Fulvestrant no ha sido evaluado en pacientes con insuficiencia hepática severa.**

Insuficiencia renal

**No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (depuración de creatinina  $\geq$  30 mL/min). Dado que no se han evaluado la seguridad y la eficacia de Fulvestrant en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina  $<$  30 mL/min) se recomienda tener precaución en este grupo de pacientes.**

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.
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-Lock") 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 glúteo. **Debe administrarse en forma de dos inyecciones intramusculares lentas consecutivas de 5 mL (de 1 a 2 minutos por inyección), una en cada glúteo.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**FULVESTRANT SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mg/5mL**

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.

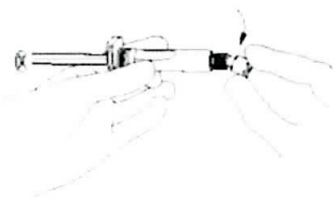


Figura 1



Figura 2

**Contraindicaciones**

~~FUSYLEV~~ **Fulvestrant** 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.

**Embarazo y lactancia.****Insuficiencia hepática grave.****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 **en las que reciben un tratamiento anticoagulante.** ~~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.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**FULVESTRANT SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mg/5mL**

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 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**FULVESTRANT SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mg/5mL**

- *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).

### 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=374
<b>Cuerpo en su totalidad</b>		
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)
<b>Sistema vascular</b>		

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**FULVESTRANT SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mg/5mL**

Sofocos de calor	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)

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.

<b>Sistema corporal y Reacción adversa</b>	<b>Fulvestrant 250 mg N=423 (%)</b>	<b>Anastrozol 1 mg N=423 (%)</b>
<b>Cuerpo en su totalidad</b>	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
<b>Sistema Cardiovascular</b>	30.3	27.9
Vasodilatación	17.7	17.3
<b>Sistema digestivo</b>	51.5	48.0
Náuseas	26.0	25.3
Vómitos	13.0	11.8



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**FULVESTRANT SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mg/5mL**

Constipación	12.5	10.6
Diarrea	12.3	12.8
Anorexia	9.0	10.9
<b>Sistemas hemáticos y linfáticos</b>	13.7	13.5
Anemia	4.5	5.0
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>	18.2	17.7
Edema periférico	9.0	10.2
<b>Sistema musculoesquelético</b>	25.5	27.9
Dolor óseo	15.8	13.7
Artritis	2.8	6.1
<b>Sistema nervioso</b>	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
<b>Sistema respiratorio</b>	38.5	33.6
Faringitis	16.1	11.6
Disnea	14.9	12.3
Aumento de tos	10.4	10.4
<b>Piel y anexos</b>	22.2	23.4
Erupción dermatológica	7.3	8.0
Sudor	5.0	5.2
<b>Sistema urogenital</b>	18.2	14.9
Infección del tracto urinario	6.1	3.5

### **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.

REF.: RF611015/14

REG. ISP N°: F-21754/15

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**FULVESTRANT SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mg/5mL**

**Conservación**

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

**Desecho**

Las jeringas prellenadas son para un solo uso.

Los restos del producto o de los materiales deben desecharse de acuerdo con la reglamentación local.

**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.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**