

**FAVESAN®****FULVESTRANT**

Solución inyectable IM de 250 mg / 5 ml

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Fórmula

Fulvestrant solución inyectable 250 mg / 5 ml

FORMULA:*Cada frasco ampolla, contiene:*

Fulvestrant

7 α -[9-[(4,4,5,5,5,-Pentafluoropentil)sulfonil]nonil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol)
250 mg/dosis; Benzoato de bencilo 750 mg/dosis, alcohol bencilico 500,0 mg;
etanol 96 % V/V 500 mg/dosis y aceite de ricino c.s.p 5,0 ml**ACCION TERAPEUTICA:**

Tratamiento endocrino, antiestrogéno.

Código ATC: L02BA03.

INDICACIONES:

FAVESAN® está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mamas localmente avanzado o metastásico, que presenten receptores estrogénicos positivos, con recidiva durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrogénos o que haya progresado durante otro tratamiento antiestrogénico.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:*Propiedades farmacodinámicas*

Grupo farmacoterapéutico: Tratamiento endocrino, antagonistas de hormonas y agentes relacionados, código ATC: L02BA03

Mecanismo de acción:

Muchos cánceres de mamas pueden ser positivos al receptor de estrógenos (RE) y el crecimiento del tumor puede ser estimulado por estrógenos. Fulvestrant es un antagonista competitivo del receptor estrogénico (RE) con una afinidad comparable a la del estradiol. Fulvestrant bloquea las acciones tróficas de los estrógenos sin actividad agonista parcial (de tipo estrogénico). El mecanismo de acción está asociado con la regulación negativa de los niveles proteicos del receptor de estrógeno. Existiendo además un descenso significativo en la expresión del receptor de progesterona, consistente con una falta de efectos estrogénicos agonistas intrínsecos.

En mujeres post-menopáusicas no se percibe cambio en los niveles plasmáticos de FSH y LH como respuesta al tratamiento con fulvestrant lo que sugiere no poseer efecto esteroide periférico.

Efectos farmacodinámicos:

Se vieron evidencias de regulación negativa del ER con el aumento de la dosis. Esto está relacionado con una disminución dosis dependiente en la expresión del receptor de progesterona, una proteína regulada por estrógenos. Este efecto en la vía del ER también fue asociado a un descenso en el marcador de proliferación celular Ki 67.

Eficacia clínica y seguridad:

La seguridad y eficiencia en el tratamiento cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas que presentaban recurrencia de la enfermedad durante o después de terapia endócrina adyuvante, o progresión tras terapia endócrina para la enfermedad avanzada, quedaron demostradas en ensayos clínicos fase III.

*Propiedades farmacocinéticas***Absorción:**

Luego de la administración de una dosis simple de fulvestrant 500 mg, la concentración máxima (Cmax) es alcanzada en 5 días. Si se realiza el tratamiento

con una dosis mensual de 500 mg se alcanza el estado estacionario en 3 meses. La administración inicial de una dosis simple de 500 mg con un refuerzo adicional a los 15 días permite alcanzar el estado estacionario dentro del primer mes de tratamiento. Los niveles promedio de exposición con fulvestrant 500 mg en o cerca del estado de equilibrio (CV%) son, AUC 11400 [33,4%] ng.hr/ml, Cmax 25,1 [35,3%] ng/ml, Cmin 16,3 [25,9%] ng/ml. En el estado de equilibrio las concentraciones plasmáticas de fulvestrant se mantienen en un intervalo relativamente estrecho, con una diferencia aproximadamente de hasta 3 veces entre las concentraciones máximas y mínimas. Tras la administración intramuscular, la exposición es aproximadamente proporcional a la dosis del intervalo posológico de 50 a 500 mg.

Distribución:

Fulvestrant está sometido a una distribución rápida y extensa. El gran volumen de distribución aparente en estado de equilibrio (Vdss) de aproximadamente 3 a 5 l/kg indica que la distribución es en gran medida extravascular. Fulvestrant está altamente unido (99%) a 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).

Biotransformación:

El metabolismo de fulvestrant no se ha evaluado completamente, pero implica combinaciones de un número de posibles vías de biotransformación análogas a las de los esteroides endógenos. Incluyendo oxidación, Hydroxilación aromática, conjugación con ácido glucurónico o sulfato y oxidaciones de las cadenas laterales. Los metabolitos identificados (incluye los metabolitos 17-cetona, sulfona, 3-sulfato, 3 y 17-glucuronido) son menos activos, o bien muestran una actividad similar a la de FAVESAN 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 FAVESAN; sin embargo, las vías que no son P450 parecen predominar in vivo. Los datos in vitro indican que fulvestrant no inhibe las isoenzimas del CYP450.

Eliminación:Fulvestrant se elimina principalmente metabolizado. La vía de excreción principal es la fecal (90%), 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 (t1/2) después de la administración intramuscular se ha calculado de aproximadamente 50 días.**Poblaciones especiales:**

No se ha detectado diferencia en el perfil farmacocinético de fulvestrant en relación a la edad (Intervalo de 33 a 89 años), el peso (40 - 127 kg) o la raza.

Pacientes con insuficiencia hepática:

La farmacocinética de fulvestrant a dosis única en sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada (grado A y B de Child-Pugh), utilizando una dosis elevada aplicada como inyección intramuscular de corta duración muestra un incremento de hasta aproximadamente 2,5 veces en el AUC en comparación con los individuos sanos. Para las pacientes en tratamiento con FAVESAN se espera que un aumento de esta magnitud en la exposición sea bien tolerado. No se han evaluado pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de Child-Pugh).

Pacientes con insuficiencia renal:

La insuficiencia leve y moderada de la función renal no influyó en la farmacocinética de FAVESAN de forma clínicamente significativa. No se han evaluado administración en pacientes con insuficiencia renal grave.

Población pediátrica:

La farmacocinética de fulvestrant ha sido evaluada en niñas con Pubertad Precoz Progresiva asociada con el Síndrome de McCune Albright. Pacientes pediátricas de entre 1 a 8 años, recibieron una dosis intramuscular mensual de Fulvestrant de

4 mg/kg. La medida geométrica (desviación estándar) de la concentración mínima (Cmin) y AUC en el estado de equilibrio fue 4,2 (0,9) ng/ml y 3,680 (1,020) ng²/h/ml, respectivamente. Aunque la información es limitada, las concentraciones mínimas de fulvestrant en el estado de equilibrio en niñas parecieron ser coherentes con las de los adultos.**POSOLOGIA Y DOSIFICACION:**

Mujeres adultas (incluyendo mujeres de edad avanzada):

La dosis recomendada es 500 mg de FULVESTRANT, administrada por vía intramuscular en los glúteos lentamente, (250 mg en cada pierna), administrada los días 1, 15, 29 y una vez por mes a partir de entonces.

Niños y adolescentes:

FAVESAN no está recomendado para uso en niñas ni adolescentes, dado que no se ha establecido la seguridad ni la eficacia para este grupo etario.

Pacientes con alteración de la función renal:

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

Pacientes con Insuficiencia hepática:

Utilizar FAVESAN con precaución al tratar pacientes con alteración de la función hepática leve y moderada, dosis recomendada 250 mg. No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática severa.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Instrucciones de Administración:*Tomar el cuidado de que las manos permanezcan 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 sin retirar su capuchón.
- Antes de su administración, se deben inspeccionar visualmente las soluciones en cuanto al contenido en partículas y a la decoloración.
- Lleve la jeringa cargada al punto de administración.
- Retire el capuchón de la aguja.
- Retire el exceso de gas de la jeringa.
- Inserte la aguja intramuscular en la zona del glúteo adecuada.
- Administre lentamente por esta vía (1-2 minutos/inyección). Para una mayor comodidad, mantenga la posición de la aguja con el bisel hacia arriba
- Coloque el capuchón protector en la aguja inmediatamente luego de la administración o de no ser posible descarte inmediatamente en un recipiente colector específico para tal fin.

Instrucciones de Descarte:

El frasco ampolla, las agujas y las jeringas están diseñadas para su uso como monodosis, descartar todo el material remanente después de usar. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, deben descartarse en los contenedores destinados a tal fin.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Embarazo y lactancia.
- Insuficiencia hepática grave [Clase C de Child-Pugh]

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Insuficiencia hepática:

FAVESAN se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. Se recomienda modificar la dosis a 250 mg. No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pughclass C) por lo que su uso no está recomendado.

Insuficiencia renal:

FAVESAN se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min). No se recomiendan ajustes de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina mayor o igual a 30 ml/min).

Hemorragias:

Dada la vía de administración intramuscular, FAVESAN debe ser utilizado con precaución en pacientes con diátesis hemorrágica, trombocitopenia, o en tratamiento con anticoagulantes.

Accidentes vasculares:

En mujeres con cáncer de mama avanzado se observan frecuentemente accidentes tromboembólicos. Debe considerarse este hecho cuando se prescriba FAVESAN a pacientes de riesgo.

Efectos sobre el hueso:

No existen datos a largo plazo del efecto de FAVESAN sobre el hueso. Debido al mecanismo de acción de este fármaco, existe un riesgo potencial de osteoporosis.

Población pediátrica:

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN.

No hay interacciones medicamentosas conocidas. No se ha encontrado un cambio clínicamente relevante en la eliminación de fulvestrant como resultado de la interacción con Rifampicina (inductor del CYP3A4) o Ketoconazol (inhibidor del CYP3A4). Por consiguiente, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes que estén recibiendo de forma concomitante FAVESAN e inhibidores o inductores del CYP3A4.

Fulvestrant no inhibe significativamente ninguna de las isoformas de las enzimas CYP. La administración de FAVESAN conjuntamente con Midazolam (sustrato del CYP3A4) no modifica el metabolismo de este último, por lo que fulvestrant no inhibe el CYP3A4.

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad no mezclar en la misma jeringa o vial el producto con otro medicamento ni solvente.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil:

Se debe indicar a las pacientes en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos de barrera durante el tratamiento con FAVESAN.

Fertilidad:

No se posee información sobre los efectos de FAVESAN en la fertilidad en humanos.

Embarazo:

Embarazo categoría tipo D

Fulvestrant está contraindicado durante el embarazo, dado que puede causar daño fetal. Fulvestrant FAVESAN ha mostrado atravesar barrera placentaria tras dosis únicas por aplicación intramuscular en ratas y conejos hembra. Han mostrado toxicidad reproductiva en animales, incluyendo una mayor incidencia de anomalías y muertes fetales.

Si se presenta un embarazo mientras se toma FAVESAN, la paciente deberá ser informada de los posibles riesgos para el feto y del riesgo potencial de aborto espontáneo.

Lactancia:

Se desconoce si fulvestrant es excretado en la leche materna humana. Fulvestrant se excreta en alto grado por la leche de las ratas lactantes.

Considerando el potencial de reacciones adversas serias debido a FAVESAN en los lactantes, el uso durante la lactancia está contraindicado. Se debe discontinuar la lactancia durante el tratamiento con FAVESAN.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de FAVESAN sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, debido a que muy frecuentemente se ha comunicado astenia con FAVESAN, las pacientes que experimenten esta reacción

adversa deberán proceder con precaución cuando conduzcan utilicen maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas más frecuentes observadas son dolor y alteraciones en el lugar de la inyección (dolor, inflamación), astenia, dolor en músculos, huesos y articulaciones, sofocos, fatiga, náuseas, constipación y elevación de enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP).

Resumen tabulado de reacciones adversas:

Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas en función de la frecuencia y la Clasificación por Órgano y Sistema (COS). Los grupos de frecuencia están definidos de acuerdo a la siguiente clasificación: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones Adversas por Órgano y sistema y por frecuencia		
Infecciones e Infestaciones	Frecuentes	Infecciones del tracto urinario
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuentes	Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Tromboembolismo venoso, sofocos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Frecuentes	Vómitos, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Elevación de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP)
	Frecuentes	Bilirrubina elevada
	Poco Frecuentes	Fallo hepático, hepatitis, gamma-GT elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción
Trastornos en músculo esquelético y tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor de espalda
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Reducción del recuento de Plaquetas
Trastornos del aparato reproductor y la mama	Poco frecuentes	Moniliasis vaginal, leucorrea, hemorragia vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy Frecuentes	Astenia, dolor o inflamación en el lugar de inyección
	Poco frecuentes	Hemorragia en el lugar de inyección, hematoma en el lugar de inyección

Toxicidad, carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad:

La toxicidad aguda de FAVESAN es baja.

Las formulaciones de FAVESAN 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 FAVESAN, en comparación con la solución salina de control. En estudios de toxicidad con dosis múltiples intramusculares de FAVESAN en ratas y perros, la actividad antiestrogénica de este fármaco fue responsable de la mayoría de los efectos observados, en concreto, sobre el sistema reproductor femenino, pero también en otros órganos sensibles a hormonas en ambos sexos. Tras un tratamiento crónico (12 meses), en algunos perros se ha observado arteritis que afecta a diferentes tejidos. En estudios en perros tras la administración oral e intravenosa se observaron efectos sobre el sistema cardiovascular (ligeras elevaciones del segmento S-T del ECG [oral] y paro sinusal [intravenosa]). Estos tuvieron lugar a niveles de exposición más elevados que en pacientes (C_{max} > 15 veces), y es probable que sean de importancia limitada para la seguridad a la dosis clínica en humanos. FAVESAN no mostró poder mutagénico in vitro en estudios con o sin la adición de factor de activación metabólico hepático de mamíferos.

Un estudio de oncogenicidad a dos años en ratas 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 machos. En un estudio de oncogenicidad a dos años en ratones (administración oral diaria) existió un aumento de la incidencia de tumores ováricos estromales de los cordones sexuales (tanto benigno como maligno) 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 antiestrogénos.

FAVESAN no mostró potencial genotóxico.

FAVESAN mostró efectos sobre la reproducción y el desarrollo embrionario/fetal consistente con su actividad antiestrogénica, a dosis similares a la dosis clínica. En ratas, se observó una reducción reversible de la fertilidad de las hembras y de la supervivencia embrionaria, distocia y una mayor incidencia de anomalías fetales. Incluyendo flexión tarsal. Los conejos tratados con fulvestrant fracasaron en mantener la gestación. Se apreciaron aumentos en el peso placentario y pérdida fetal tras la implantación. Existió una mayor incidencia de variaciones fetales en conejos (desplazamiento de la cintura pélvica hacia atrás y la vértebra presacra 27). Por lo tanto, se considera seguro el uso de FAVESAN en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado.

SOBREDOSIS

No se posee información de sobredosis en humanos. Animales sometidos a dosis altas de FAVESAN no presentan otros efectos que los relacionados directa o indirectamente con la actividad antiestrogénica. En caso de sobredosis, se recomienda tratamiento sintomático de soporte.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ

TELEFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar entre 2 °C y 8 °C en el envase original al reparo de la luz.

PRESENTACIONES:

250 x 1 FA: Caja conteniendo 1 frasco-ampolla de 5 ml con 250 mg de Fulvestrant / 5ml más 1 jeringa y 2 agujas.

250 x 2 FA: Caja conteniendo 2 frasco-ampolla de 5 ml con 250 mg de Fulvestrant / 5ml más 2 jeringa y 4 agujas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N: 58.221

Laboratorios Aspen S.A

Remedios 3439/43 (C1407AJC) CABA

Directora Técnica: Lorena Durante - Farmacéutica

Elaborado en: - Nazzari 3446 CABA

- Panamá 2121, Martínez, Bs. As.