

**FULL V®**

**FULVESTRANT 250 mg / 5 mL**

Solución Inyectable IM

Industria Argentina
Venta bajo receta

#### COMPOSICIÓN

Formula cuali-cuantitativa: Cada frasco ampolla de 5 mL contiene:

Fulvestrant 250,0 mg

Etanol 96% 500,0 mg

Alcohol Bencílico 500,0 mg

Benzoato de Bencilo 750,0 mg

Aceite de Ricino c.s.p. 5,0 mL

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Terapia endócrina, antiestrógeno.

Clasificación ATC: L02BA03.

#### INDICACIONES

Fulvestrant está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptores estrogénicos positivos, que ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos o que ha progresado durante otro tratamiento antiestrogénico.

#### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

**Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos**

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.

Los niveles proteicos del RE en los tumores RE positivos, en comparación con placebo.

Existió además un descenso significativo en la expresión del receptor de progesterona, consistente con una falta de efectos estrogénicos agonistas intrínsecos. En mujeres postmenopáusicas con tumores de mama, también se ha demostrado que, como tratamiento neoadyuvante, 500 mg de Fulvestrant regulan en forma negativa al RE y al marcador de proliferación Ki 67, en mayor grado que 250 mg de este medicamento.

#### FARMACOCINÉTICA

**Absorción**

Luego de la administración de la inyección intramuscular de acción prolongada de Fulvestrant, éste se absorbe lentamente, y las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) se alcanzan después de 5 días. La administración del régimen de Fulvestrant 500 mg alcanza niveles de exposición en, o cerca del estado de equilibrio durante el primer mes de tratamiento (media [CV]: AUC 475 [33,4%] ng días/ml, Cmax 25,1 [35,3%] ng/ml, Cmin 16,3 [25,9%] ng/ml, respectivamente). 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 las proteínas plasmáticas. Las fracciones de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL) son los componentes de unión principales. No se han realizado estudios de interacción sobre la unión competitiva a proteínas. No se ha determinado el papel de la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG).

#### Metabolismo

El metabolismo de Fulvestrant no se ha evaluado completamente, pero implica combinaciones de un número de posibles vías de biotransformación análogas a las de los esteroides endógenos. Los metabolitos identificados (incluye los metabolitos 17- cetona, sulfona, 3-sulfato, 3 y 17-glucoronído) son menos activos, o bien muestran una actividad similar a la de Fulvestrant en modelos antiestrogénicos. Los estudios utilizando preparaciones hepáticas humanas y enzimas recombinantes humanas indicas que CYP3A4 es la única isoenzima de P450 involucrada en la oxidación de Fulvestrant; sin embargo, las vías que no son P450 parecen predominar in vivo. Los datos in vitro indican que Fulvestrant no inhibe las isonzimas del CYP450.

**Eliminación**

Fulvestrant se elimina principalmente en forma metabolizada. La vía de excreción principal es la fecal, con menos de 1% excretado en la orina. Fulvestrant presenta una eliminación elevada, 11 ± 1,7 mL/min/kg, sugiriendo un cociente de extracción hepática elevado. La vida media (t1/2) terminal después de la administración intramuscular se rige por la velocidad de absorción y se ha estimado que es de 50 días.

#### Poblaciones especiales

No se conoce ninguna diferencia en el perfil farmacocinético de Fulvestrant en relación a la edad (33 - 89 años), el peso (entre 40 - 127 kg) o la raza.

#### Insuficiencia renal

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

#### Insuficiencia hepática

En un ensayo clínico publicado en sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada (grado A y B de Child-Pugh), se aplicó una dosis elevada de una formulación para inyección intramuscular de corta duración. En los sujetos 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 fueron evaluados pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de Child-Pugh).

#### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

**Mujeres adultas (incluyendo mujeres de edad avanzada)**

La dosis recomendada es de 500 mg de Fulvestrant administrada una vez por mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.

#### Niñas y adolescentes

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

#### Pacientes con alteración de la función renal

No se recomiendan ajustes de la dosis para las pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (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 estos pacientes.

#### Pacientes con insuficiencia hepática

Utilizar Fulvestrant con precaución al tratar pacientes con alteración de la función hepática leve y moderada. No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática severa.

#### Forma de Administración

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

#### Instrucciones de Administración

Las manos deben permanecer por detrás de la aguja en todo momento durante su uso y eliminación.

Para cada uno de los viales:

- Retire el precinto y compruebe que no está dañado.
- Utilice una jeringa con su respectiva aguja para retirar el contenido de un vial.
- Remueva la aguja que fue utilizada y coloque una nueva.
- Antes de su administración, se deben inspeccionar visualmente las soluciones parenterales 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, la posición de la aguja con el bisel hacia arriba.

#### Eliminación

El frasco ampolla, las agujas y las jeringas son sólo para un único uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizara de acuerdo con la normativa local.

#### CONTRAINDICACIONES

Fulvestrant está contraindicado en:

-Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

-Embarazo y lactancia.

-Insuficiencia hepática grave.

#### ADVERTENCIAS

FULL V® se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada.

FULL V® 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, FULL V® 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 observado en los ensayos clínicos publicados de Fulvestrant. Debe considerarse este hecho cuando se prescriba Fulvestrant a pacientes en riesgo.

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

#### Población pediátrica

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

#### PRECAUCIONES

**Interacción con otros medicamentos**

Un estudio clínico publicado de interacción con midazolam (sustrato del CYP3A4)

demostró que Fulvestrant no inhibe el CYP3A4.

Otros estudios clínicos publicados de interacción con rifampicina (inductor del CYP3A4) y ketoconazol (inhibidor del CYP3A4) no han mostrado un cambio clínicamente importante en la eliminación de Fulvestrant. Por consiguiente, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes que están recibiendo de forma concomitante Fulvestrant y e inhibidores o inductores del CYP3A4.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

**Mujeres en edad fértil:** Se debe indicar a las pacientes e edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

**Embarazo:** FULL V® está contraindicado durante el embarazo.

Fulvestrant ha mostrado que atraviesa la placenta tras dosis únicas intramusculares en ratas y conejos hembra. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo una mayor incidencia de anomalías y muertes fetales. Si se presenta un embarazo mientras se toma Fulvestrant, la paciente deberá ser informada de los posibles riesgos para el feto y del riesgo potencial de aborto espontáneo.

**Lactancia:** Se desconoce si Fulvestrant es excretado en la leche materna humana.

Considerando el potencial de reacciones adversas serias debido a Fulvestrant en los lactantes, el uso durante la lactancia está contraindicado.

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

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de FULL V® 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.

#### Toxicidad, carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad (PRECLINICOS)

La toxicidad aguda de Fulvestrant es baja.

Las formulaciones de Fulvestrant fueron bien toleradas en especies animales empleadas en estudios de dosis múltiples. Las reacciones locales, incluyendo miositis y granulomas en el sitio de la inyección se atribuyeron al vehículo, pero la gravedad de la miositis en conejos aumentó con Fulvestrant, en comparación con la solución salina de control. En estudios de toxicidad con dosis múltiples intramusculares de Fulvestrant en ratas y perros, la actividad antiestrogénica de este fármaco fue responsable de la mayoría de los efectos observados, en concreto, sobre el sistema reproductor femenino, pero también en otros órganos sensibles a las hormonas en ambos sexos. Tras un tratamiento crónico (12 meses), en algunos perros se ha observado arteritis que 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 en un perro [intravenosa]). Estos tuvieron lugar a niveles de exposición más elevados que en pacientes (Cmax > 15 veces), y es probable que sean de importancia limitada para la seguridad a la dosis clínica en humanos.

Fulvestrant no mostró potencial genotóxico.

Fulvestrant 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).

Un estudio publicado de oncogenicidad a dos años en ratas (administración intramuscular de Fulvestrant) reveló una mayor incidencia de tumores ováricos benignos de las células de la granulosa ovárica en ratas hembras a altas dosis, 10 mg/rata/15 días, así como una mayor incidencia de tumores testiculares de las células de Leydig en los machos. 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 antiestrógenos. Por lo tanto, no se considera que estos resultados sean relevantes para el uso de Fulvestrant en mujeres post-me-nopáusicas con cáncer de mama avanzado.

#### 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 (≥1/10), Frecuentes (≥1/100 a <1/10), Poco frecuentes (≥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 frecuencia

Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Disminución del recuento de plaquetas
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia <sup>a</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Tromboembolismo venoso <sup>a</sup> , sofocos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Frecuentes	Vómitos, diarrea
Trastornos hepatoiliares	Muy frecuentes	Elevación de enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP) <sup>a</sup>
	Frecuentes	Bilirrubina elevada
	Poco frecuentes	Fallo hepático, hepatitis, gamma-GT elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor de espalda <sup>a</sup>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Moniliasis vaginal, leucorrea, hemorragia vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia <sup>a</sup> , reacciones en el lugar de la inyección <sup>b</sup>
	Poco frecuentes	Hemorragia en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección

<sup>a</sup>Incluye reacciones adversas al medicamento para las cuales la contribución exacta de Fulvestrant no puede ser evaluada debido a enfermedad subyacente.

<sup>b</sup>El término “reacciones en el lugar de la inyección” no incluye los términos “hemorra-gia en el lugar de la inyección” y “hematoma en el lugar de la inyección”.

#### SOBREDOSIS

No existe experiencia de sobredosis en humanos. Los estudios en animales publicados sugieren que no se pusieron de manifiesto, con las dosis más altas de Fulvestrant, efectos distintos de los relacionados directa o indirectamente con la actividad antiestrogénica. En caso de sobredosis, se recomienda tratamiento sintomá-tico de soporte.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o

comunicarse con los centros de Toxicología:

-Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

-Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

-Hospital Juan A. Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

#### INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

#### PRESENTACIÓN

FULL V®, 250 mg/5 mL:

Envase con 2 frascos ampollas de vidrio de 5 mL cada uno acompañado de un kit de administración: 2 jeringas y 4 agujas.

#### CONSERVACIÓN

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

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234”.

#### ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT).

Certificado N° 58.648

Elaborado en: Palpa 2862 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Versión: Agosto 2017

Laboratorios IMA S.A.I.C.
Palpa 2862, C1426DPB,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
(54-11) 4551-5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes,
M.N. 12.674