

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
PHALVAXRED SOLUCION INYECTABLE 250 mg / 5 mL

PHALVAXRED
Fulvestrant
SOLUCION INYECTABLE 250 mg / 5 mL
Ficha Técnica

NOMBRE COMERCIAL DEL MEDICAMENTO
PHALVAXRED SOLUCION INYECTABLE 250 mg / 5 mL

GRUPO FARMACOTERAPEUTICO
Agente antineoplásico, bloqueantes de estrógeno, (anti-estrógenos)
Código ATC: L02BA03

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
Cada jeringa prellenada contiene:
Fulvestrant 250 mg
Excipientes: Alcohol bencílico, etanol, benzoato de bencilo, aceite de ricino.

FORMA FARMACÉUTICA
Solución inyectable

INFORMACIÓN CLINICA

Indicaciones

Tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado local o metastásico, con receptores de estrógeno positivos, que presenta una recidiva durante o después del tratamiento antiestrogénico adyuvante o bien una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con un antiestrógeno.

Posología y método de administración

Mujeres adultas (incluyendo mujeres de edad avanzada)

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se recomiendan ajustes de la dosis para las pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min). La seguridad y la eficacia no han sido evaluadas en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), y, por lo tanto, se recomienda precaución en estos pacientes.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
PHALVAXRED SOLUCION INYECTABLE 250 mg / 5 mL

Insuficiencia hepática

Se recomienda una dosis de 250 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de la escala Child-Pugh), para la administración intramuscular lenta (1-2 minutos), en el glúteo, en los días 1-15-29 y una vez al mes en lo sucesivo. Este medicamento no ha sido evaluado en pacientes con insuficiencia hepática severa (clase C de la escala Child Pugh).

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de fulvestrant en niños desde el nacimiento hasta los 18 años no ha sido establecidas por lo que no se recomienda en este grupo de edad.

Método de administración

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

Instrucciones sobre administración del medicamento

La inyección se debe administrar de acuerdo con los lineamientos locales referentes a la aplicación de inyecciones intramusculares de gran volumen.

NOTA: Dada la proximidad del nervio ciático subyacente, se debe ejercer precaución al aplicar la Inyección de Fulvestrant de 250 mg/5 mL en la zona dorsoglútea.

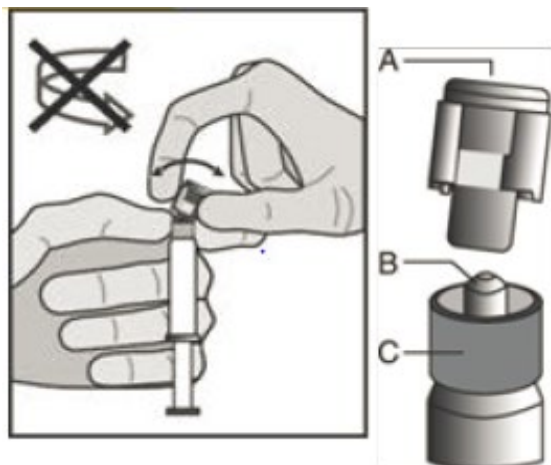
El modo de administración adecuado de la Inyección de Fulvestrant de 250 mg/5 mL en forma intramuscular se describe en las siguientes instrucciones:

Para cada jeringa:

1. Retire de la bandeja el cilindro de la jeringa de vidrio y verifique que se encuentre en perfecto estado.
2. Inspeccione el contenido del medicamento en la jeringa de vidrio buscando cualquier material particulado o decoloración visible antes de su utilización. En caso de encontrar material particulado o decoloración deseche el producto.
3. Desprenda el empaque exterior de la aguja de seguridad (SurGuard®3).
4. Sostenga la jeringa en posición vertical por la parte acanalada (C). Con la otra mano, sostenga la tapa (A) y con cuidado mueva la tapa hacia atrás y hacia delante (SIN GIRARLA) hasta que la tapa se desconecte para su remoción (véase la Figura 1).

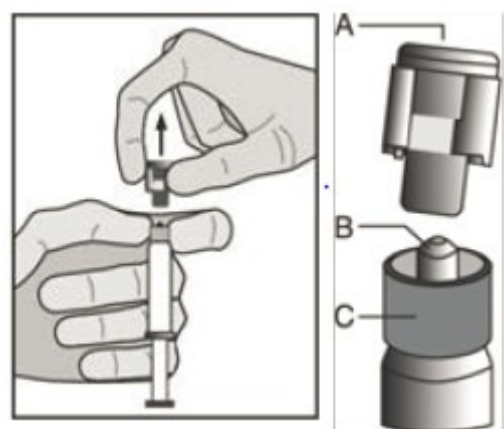
Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
PHALVAXRED SOLUCION INYECTABLE 250 mg / 5 mL

Figura 1



5. Tire la tapa (A) levantándola directamente hacia arriba. **NO TOQUE LA PUNTA (tipo Luer-Lok) ESTÉRIL DE LA JERINGA (B)** (véase la Figura 2).

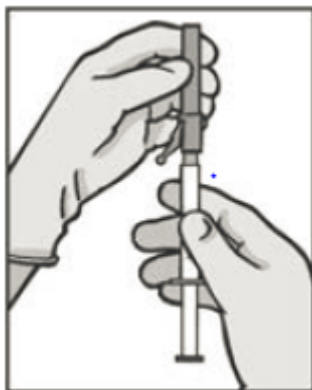
Figura 2



6. Acople la aguja de seguridad a la punta (tipo Luer-Lok) de la jeringa. Gire la aguja hasta que ésta se encuentre completamente ajustada. Confirme que la aguja se encuentre acoplada al conector Luer antes de mover o inclinar la jeringa fuera del plano vertical a fin de evitar que se salpique el contenido de la jeringa (véase la Figura 3).

Figura 3

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
PHALVAXRED SOLUCION INYECTABLE 250 mg / 5 mL

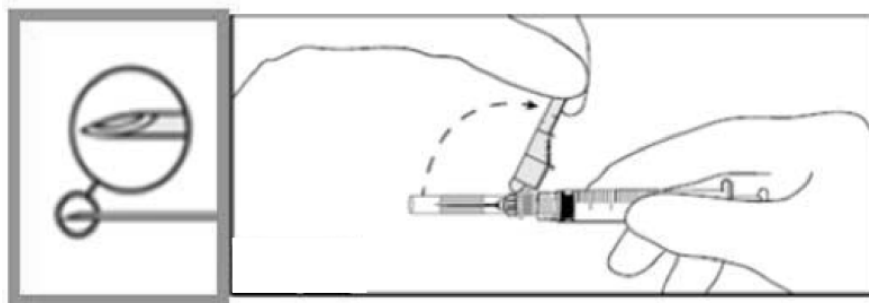


7. Tire directamente hacia arriba el protector de la aguja para evitar que se deteriore la punta de la aguja.
8. Retire la funda de la aguja.
9. Expulse el exceso de gas de la jeringa (es posible que permanezca una pequeña burbuja de gas).
10. Administre lentamente por vía intramuscular (de 1 a 2 minutos por inyección) en la zona glútea.

Para comodidad del usuario, la posición de 'bisel hacia arriba' de la aguja está orientada hacia el brazo de la palanca.

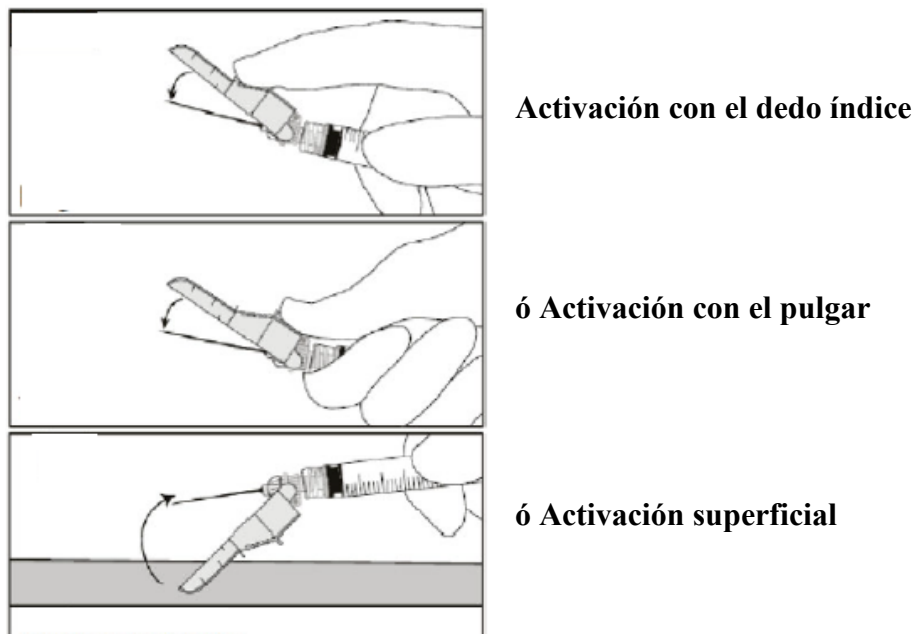
(véase la Figura 4).

Figura 4



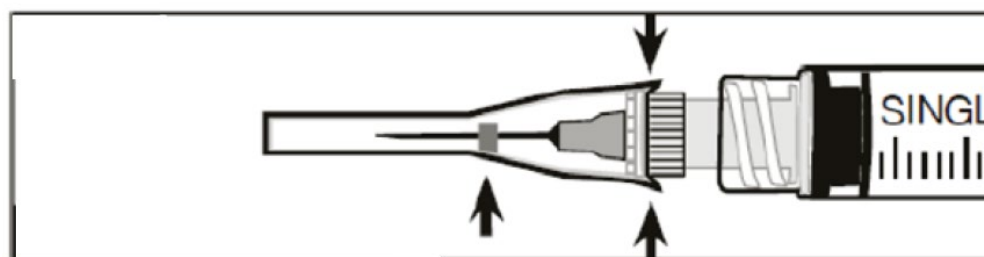
11. Luego de terminado el procedimiento de la inyección, utilice la técnica de una mano para activar el mecanismo de seguridad empleando cualquiera de los tres (3) métodos ilustrados a continuación (La activación se verifica mediante un "clic" sonoro y/o táctil y se puede confirmar en forma visual (véase la Figura 5).

Figura 5



12. Confirme visualmente que la funda de seguridad se encuentre completamente acoplada (véase la Figura 6).

Figura 6



Confirmación del cierre de seguridad

13. Deseche la jeringa vacía de un solo uso en los recolectores aprobados de artículos cortopunzantes en conformidad con las normas vigentes y las políticas de la institución.

14. Repita los pasos del 1 al 13 con la segunda jeringa

Eliminación de desechos

Las jeringas prellenadas son para **un único uso**.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
PHALVAXRED SOLUCION INYECTABLE 250 mg / 5 mL

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con el medicamento se realizará de acuerdo con los requerimientos locales.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes, embarazo y lactancia y pacientes con insuficiencia hepática severa.

Advertencias y precauciones especiales para su uso

Inmunoensayo medición de suero estradiol: debido a la similitud estructural de fulvestrant y estradiol, el fulvestrant puede interferir con la medición de estradiol por inmunoensayo dando como resultado niveles de estradiol falsamente elevados.

Fulvestrant debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada ya que la eliminación puede encontrarse reducida.

Fulvestrant debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min).

Debido a que la vía de administración es intramuscular, Fulvestrant debe utilizarse con precaución cuando se trate a pacientes con diátesis hemorrágica, trombocitopenia, o en tratamiento con anticoagulantes.

Eventos tromboembólicos son comúnmente observados en mujeres con cáncer de mama avanzado y han sido observados en los ensayos clínicos con fulvestrant. Este hecho debe tenerse en cuenta 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 fulvestrant, existe un riesgo potencial de osteoporosis.

Se han reportado eventos relacionados con el sitio de la inyección que incluyen ciática, neuralgia, dolor neuropático y neuropatía periférica, con la inyección de Fulvestrant. Se debe tener precaución al administrar este medicamento en la zona dorsoglútea, debido a la cercanía del nervio ciático.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de fulvestrant en niños y adolescentes ya que la seguridad y la eficacia no han sido establecidas en este grupo de pacientes.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Un estudio clínico de interacción con midazolam (sustrato del CYP3A4) demostró que fulvestrant no inhibe el CYP3A4. Estudios clínicos de interacción con rifampicina (inductor del CYP3A4) y ketoconazol (inhibidor del CYP3A4) no mostraron un cambio clínicamente importante en la eliminación de fulvestrant. Por lo tanto, no es

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
PHALVAXRED SOLUCION INYECTABLE 250 mg / 5 mL

necesario un ajuste de dosis en pacientes que están recibiendo de forma concomitante fulvestrant e inhibidores o inductores del CYP3A4.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

Fulvestrant está contraindicado en 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 debe ser informada de los posibles riesgos para el feto y del riesgo potencial de aborto.

Lactancia

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de fulvestrant sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, debido a que muy frecuentemente se ha reportado astenia con fulvestrant las pacientes que experimenten esta reacción adversa cuando conduzcan o utilicen maquinaria deberán tener precaución.

Reacciones adversas

Las siguientes categorías de frecuencia para reacciones adversas al medicamento (RAMs) fueron calculadas con base al grupo de tratamiento con fulvestrant 500 mg en los análisis globales de seguridad de los estudios que comparaban fulvestrant 500 mg con fulvestrant 250 mg. Las frecuencias de la siguiente tabla se basaron en todos los acontecimientos adversos notificados, independientemente de la valoración del investigador en cuanto a causalidad.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas en función de la frecuencia y la Clasificación por Órgano y Sistema (SOC). 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.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
PHALVAXRED SOLUCION INYECTABLE 250 mg / 5 mL

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento

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	Reducción del recuento de plaquetas
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia ^a
Trastornos del Sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Tromboembolismo ^a , sofocos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náusea
	Frecuentes	Vómito, diarrea
Trastornos hepato biliares	Muy frecuentes	Incremento de enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP) ^a
	Frecuentes	Bilirrubina elevada ^a
	Poco frecuentes	Fallo hepático ^c , hepatitis ^c , gamma-GT elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor de espalda ^a
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 ^a , reacción en el lugar de administración ^b
	Poco frecuentes	Hemorragia en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección

^a Incluye reacciones adversas al medicamento para las cuales no se puede evaluar la contribución exacta de fulvestrant, debido a la enfermedad subyacente.

^b El término reacciones en el lugar de la inyección no incluye los términos hemorragia en el lugar de la inyección y hematoma en el lugar de la inyección.

^c El evento no se observó en los estudios clínicos principales. La frecuencia se calculó empleando el límite superior del intervalo de confianza al 95% para la estimación puntual.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
PHALVAXRED SOLUCION INYECTABLE 250 mg / 5 mL

Sobredosis

No existe experiencia de sobredosis en humanos. Los estudios en animales sugieren que ningún efecto distinto a los relacionados directa o indirectamente con la actividad antiestrogénica fue evidente con las dosis más altas de fulvestrant. Si se presenta una sobredosis, se recomienda un tratamiento sintomático de apoyo.

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

Propiedades farmacológicas

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Fulvestrant es un antagonista competitivo del receptor estrogénico (RE) con una afinidad comparable a estradiol. Fulvestrant bloquea las acciones tróficas de los estrógenos sin actividad agonista parcial (de tipo estrógeno). El mecanismo de acción está asociado con la regulación a la baja de los niveles de la proteína del receptor de estrógeno.

Los ensayos clínicos en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama primario han mostrado que fulvestrant regula significativamente a la baja la proteína del RE en los tumores RE positivos, en comparación con placebo. También hubo un descenso significativo en la expresión del receptor de progesterona, consecuente con una falta de efectos estrogénicos agonistas intrínsecos. En mujeres postmenopáusicas con tumores de mama, también se ha demostrado que, como tratamiento neoadyuvante, fulvestrant 500 mg regulan a la baja el RE y el marcador de proliferación Ki67 en mayor grado que fulvestran 250 mg de este medicamento.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración de la inyección intramuscular de acción prolongada de fulvestrant, es absorbido lentamente, y las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) se alcanzan después de unos 5 días. La administración del régimen de fulvestrant 500 mg alcanza niveles de exposición en, o cerca del, estado estacionario durante el primer mes de tratamiento (media [CV]: AUC 475 [33.4%] ng.días/ml, C_{max} 25,1 [35.3%] ng/ml, C_{min} 16,3 [25.9%] ng/ml, respectivamente). En estado estacionario, las concentraciones plasmáticas de fulvestrant se mantienen en un intervalo relativamente estrecho, con una diferencia aproximadamente de hasta 3 veces entre las concentraciones máxima y mínima. Tras la administración intramuscular, la exposición es aproximadamente proporcional a la dosis en el 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 estacionario (V_{dss}) 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).

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
PHALVAXRED SOLUCION INYECTABLE 250 mg / 5 mL

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. Los metabolitos identificados (incluye los metabolitos 17-cetona, sulfona, 3-sulfato, 3- y 17-glucurónido) 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 CYP3A4 es el único isoenzima del P450 involucrado 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 los isoenzimas del CYP450.

Eliminación

Fulvestrant se elimina principalmente en forma metabolizada. La vía de excreción principal es la fecal, con menos del 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 ($t_{1/2}$) terminal después de la administración intramuscular se rige por la velocidad de absorción y se ha estimado que es de 50 días.

Poblaciones especiales

En un análisis farmacocinético de población de los datos de los estudios fase III no se detectó ninguna diferencia en el perfil farmacocinético de fulvestrant con relación a la edad (intervalo de 33 a 89 años), el peso (40-127 kg) o la raza.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de fulvestrant se ha evaluado en un ensayo clínico a dosis única realizado en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (grado A y B de Child-Pugh). Se utilizó una dosis elevada en formulación inyectable por vía intramuscular de acción corta. En estos 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 se han evaluado pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de Child-Pugh).

Población pediátrica

La farmacocinética de fulvestrant se evaluó en niñas con Pubertad Precoz Progresiva asociada con Síndrome de McCune Albright. Las pacientes pediátricas tenían de 1 a 8 años y recibieron una dosis intramuscular mensual de fulvestrant de 4 mg/kg. Aunque los datos recogidos fueron limitados, las concentraciones mínimas de fulvestrant en el estado estacionario en niñas parecieron ser coherentes con las de los adultos.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
PHALVAXRED SOLUCION INYECTABLE 250 mg / 5 mL

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Vida útil: 24 meses

Almacenamiento:

Conservar entre 2 °C y 8 °C

Presentación:

- I. Caja con 1 jeringa prellenada que contiene 250 mg/5 mL de Solución de Fulvestrant con tapa de punta OVS y aleta de sujeción con 1 Aguja hipodérmica de seguridad 21G de 1½ pulgadas colocada en una bandeja.
- II. Caja con 2 jeringas prellenadas, cada una contiene 250 mg/5 mL de Solución de Fulvestrant, con tapa de punta OVS y aleta de sujeción, con 2 agujas hipodérmicas de seguridad 21G de 1½ pulgadas colocadas en una bandeja.



QF. Alex Matus Mandiola

Elaborado por: QF Alex Matus Mandiola
Responsable Técnico
Dr Reddy's Laboratories Chile SpA