



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

FULVESTRANT

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAMUSCULAR (IM)

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Antagonistas de hormonas y agentes relacionados. Anti-estrógenos.

**Código ATC:** L02BA03.

### 3.1. Farmacodinamia

El fulvestrant es un antagonista competitivo de los receptores de estrógeno (RE), a los cuales se une con una afinidad comparable a la del estradiol. En procesos neoplásicos dependientes de estrógenos como el cáncer de mama, la unión de fulvestrant al receptor altera la conformación estructural del mismo, impidiendo con ello su dimerización y la subsecuente transcripción del gen de estrógeno. La acción conduce a la degradación de los RE (por proteosomas) y resultante reducción del número de éstos en la célula tumoral, lo cual limita el crecimiento y la extensión del cáncer, a la vez que contribuye a disminuir la resistencia al tratamiento convencional.

### 3.2. Farmacocinética

#### Absorción

Después de la administración de una inyección intramuscular de fulvestrant, el fármaco se absorbe lentamente, y las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) se alcanzan después de unos 5 días.

La administración de 500 mg de fulvestrant alcanza niveles cerca del estado estacionario durante el primer mes de tratamiento. En el 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, las concentraciones plasmáticas son aproximadamente proporcionales a las dosis en el intervalo de 50 a 500 mg.

#### Distribución

El volumen aparente de distribución en estado estacionario es de aproximadamente 3 a 5 L/kg. Esto sugiere que la distribución es en gran medida extravascular. El fulvestrant se une extensamente (99%) a las proteínas plasmáticas, preferentemente a las lipoproteínas VLDL, LDL y HDL.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Biotransformación**

Se metaboliza en el hígado mediante mecanismos presumiblemente análogos a los de los esteroides endógenos y que involucran a la isoenzima CYP3A4 del citocromo P-450, dando lugar a productos activos (algunos) y parcialmente activos (otros) que se excretan en un 90% con las heces y menos del 1% por la orina. Su vida media de eliminación terminal se ubica en un rango de 40 - 50 días.

## **Eliminación**

El fulvestrant se elimina rápidamente por la vía hepatobiliar con excreción por las heces (aproximadamente 90%). La eliminación renal es insignificante (menos de 1%). Después de una inyección intramuscular de 250 mg, el aclaramiento es de  $690 \pm 226$  mL/min con una semivida aparente de unos 40 días.

## **Insuficiencia renal/edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

Los estudios en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal leve a moderada no mostraron variaciones importantes en la farmacocinética del fulvestrant.

## **Insuficiencia hepática**

No se observaron diferencias substanciales, pero en los pacientes con insuficiencia moderada su exposición sistémica se incrementó en un 70%. No fue estudiado en pacientes con disfunción renal o hepática severa.

### **3.3. Información preclínica sobre seguridad**

El fulvestrant no resultó mutagénico ni clastogénico en los estudios realizados, que incluyeron: el ensayo *in vivo* de micronúcleos de rata y los ensayos *in vitro* en células de linfoma de ratón, de citogenética en linfocitos humanos, de micronúcleos de rata y de mutagénesis bacteriana en cepas de *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*.

Los estudios de carcinogenicidad mostraron una incidencia elevada de tumores ováricos benignos y malignos en ratas y ratones hembra que recibieron por 2 años dosis de fulvestrant que generaban niveles de exposición equivalentes a 3 y 8,4 veces, respectivamente, los producidos por la dosis recomendada en humanos (500 mg/mes).

En los estudios de reproducción en conejos y ratas preñadas expuestas a dosis de fulvestrant equivalentes al 6 y 30% de la dosis recomendada en humanos revelaron toxicidad embrio-fetal que incluía malformaciones esqueléticas, pérdidas post-implantación y mortalidad fetal.

En ratas hembras expuestas desde 15 días antes y hasta 7 días después del apareamiento a dosis de fulvestrant equivalentes a un 0,6% de la dosis terapéutica usada en humanos se observó reducción de la fertilidad y de la supervivencia embrionaria, efectos considerados consistentes con la actividad antiestrogénica del fármaco.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 4. INDICACIONES

Tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico en mujeres postmenopáusicas en quienes la enfermedad ha progresado durante o después de un tratamiento con fármacos antiestrógenos.

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

#### Adultos

500 mg cada 15 días por 3 dosis, seguido por 500 mg 1 vez al mes.

### 5.2. Dosis máxima

La dosis recomendada. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia leve a moderada no se requieren ajustes de dosificación. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia severa (depuración de creatinina < 30 mL/min). Se recomienda usar con precaución en tales casos.

#### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada no se requieren ajustes de la dosificación, sin embargo, se recomienda usar con precaución. En pacientes con insuficiencia severa, el uso está contraindicado.

#### Edad avanzada ( $\geq 65$ años)

No es necesario el ajuste de la dosis.

#### Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de fulvestrant en pacientes pediátricos.

### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

Jeringa prellenada de 250 mg/5 mL.

Administrar lentamente (en 1 a 2 minutos) mediante inyección IM en el cuadrante superior externo del glúteo. Aplicar 2 inyecciones consecutivas de 250 mg/5 mL (una en cada glúteo) para lograr la dosis de 500 mg.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

## **Infecciones e infestaciones**

Frecuentes: Infecciones del tracto urinario.

## **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Poco frecuentes: Reducción de la cuenta plaquetaria.

## **Trastornos del sistema inmunológico**

Frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad (incluidas angioedema y urticaria).

Poco frecuentes: Reacciones anafilácticas.

## **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Frecuentes: Anorexia.

## **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Cefalea.

## **Trastornos vasculares**

Muy frecuentes: Sofocos.

Frecuentes: Tromboembolismo venoso.

## **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Frecuentes: Tos, disnea.

## **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Náuseas.

Frecuentes: Vómitos, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento.

## **Trastornos hepatobiliares**

Muy frecuentes: Elevación de las enzimas hepáticas (AST, ALT y ALP).

Frecuentes: Aumentos de bilirrubina.

Poco frecuentes: Aumentos de gamma glutaril transpeptidasa (GGTP), hepatitis, falla hepática.

## **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Erupción.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Frecuentes: Dolor de espalda, mialgias, artralgia, dolor en los huesos, dolor en las extremidades.

## **Trastornos renales y urinarios**

Frecuentes: Infección del tracto urinario.

## **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Poco frecuentes: Candidiasis vaginal, leucorrea, hemorragia vaginal, moniliasis vaginal.

## **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Muy frecuentes: Astenia, dolor en el sitio de la inyección.

Frecuentes: Fatiga, neuropatía periférica, ciática.

Poco frecuentes: Hematoma en el sitio de la inyección, hemorragia en el sitio de la inyección.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: [http://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)”.

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

No se han descrito interacciones clínicamente importantes.

En estudios *in vitro* el fulvestrant no inhibió en forma significativa las principales isoenzimas del citocromo P-450 (incluyendo: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4). En los estudios con voluntarios sanos la farmacocinética del fulvestrant no se alteró con la administración conjunta con rifampicina (inductor de CYP3A4) o ketoconazol (inhibidor de CYP3A4). Tampoco se observaron cambios importantes en la cinética del midazolam (sustrato de CYP3A4) cuando se coadministró con fulvestrant.

Debido a la similitud estructural de fulvestrant y estradiol, fulvestrant puede interferir con los ensayos basados en anticuerpos de estradiol y puede resultar en falsos niveles elevados de estradiol.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

La eficacia del fulvestrant en el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres premenopáusicas no ha sido establecida.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min) o con insuficiencia hepática leve a moderada.

Aunque en los estudios a largo plazo con fulvestrant no se han observado cambios clínicamente significativos en los marcadores séricos de recambio óseo, se debe considerar el riesgo potencial de osteoporosis en razón a su mecanismo de acción.

Debido a su administración por vía intramuscular, se recomienda usar con precaución en pacientes con diátesis hemorrágica, trombocitopenia o en tratamiento con anticoagulantes.

Dado que en mujeres con cáncer de mama avanzado es frecuente la ocurrencia de tromboembolismo y que se han reportado casos con el uso de fulvestrant, se debe considerar dicha posibilidad al prescribir fulvestrant en pacientes con factores de riesgo.

Fulvestrant se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Con la inyección de fulvestrant se han comunicado acontecimientos relacionados con el lugar de la administración incluyendo ciática, neuralgia, dolor neuropático y neuropatía periférica. Se debe tener precaución al administrar fulvestrant en el lugar de inyección en la zona del cuadrante superior externo del glúteo (dorso-glútea) debido a la proximidad del nervio ciático.

Debido a la similitud estructural de fulvestrant y estradiol, fulvestrant puede interferir en los ensayos basados en anticuerpos anti-estradiol y puede obtenerse un resultado falsamente elevado de los niveles de estradiol.

### 8.2. Embarazo

El producto está indicado sólo para mujeres postmenopáusicas.

### 8.3. Lactancia

El producto está indicado sólo para mujeres postmenopáusicas.

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

Fulvestrant no tiene influencia en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

embargo, como se han observado casos muy frecuentes de astenia con fulvestrant, deben tener precaución las pacientes que presenten esta reacción adversa al conducir o utilizar máquinas.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.  
Insuficiencia hepática severa.  
Embarazo y lactancia.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

No se han descrito casos clínicos de sobredosificación con fulvestrant. Los estudios en animales con dosis superiores a las recomendadas en humanos no mostraron efectos distintos a los relacionados directa o indirectamente con la actividad antiestrogénica del fármaco.

### 10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte, según necesidad.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Intramuscular.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe administrarse bajo estricta vigilancia médica.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Septiembre de 2023