

FASLODEX
fulvestranto

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Solução injetável

250 mg/5 mL

FASLODEX®

fulvestranto

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FASLODEX®

fulvestranto

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 250 mg/5 mL (50 mg/mL) em embalagem com 1 seringa preenchida, contendo 5 mL da solução injetável, acompanhada de uma agulha estéril descartável.

Solução injetável 250 mg/5 mL (50 mg/mL) em embalagem com 2 seringas preenchidas contendo 5 mL cada, acompanhadas de 2 agulhas descartáveis estéreis.

VIA INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida contém 250 mg de fulvestranto.

Excipientes: álcool etílico, álcool benzílico, benzoato de benzila e óleo de rícino.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

FASLODEX é indicado para o tratamento de mulheres de qualquer idade e que estejam na pós-menopausa, portadoras de câncer de mama localmente avançado ou metastático previamente tratadas com um antiestrógeno, independente se o estado pós-menopausal ocorreu naturalmente ou foi induzido artificialmente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Efeitos no tecido de câncer de mama in vivo

Estudos clínicos em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama primário e com tumores com receptor de estrógeno (RE) positivo mostraram que o fulvestranto suprimiu significativamente a expressão dos RE, de modo dose dependente. Houve também diminuição significativa da expressão dos receptores de progesterona (RP – um marcador da ação estrogênica), consistente com os dados pré-clínicos, que demonstraram que fulvestranto não tem atividade estrogênica agonista intrínseca (Howell A et al. J Clin Oncol. 2002;20(16):3396-403, Wakeling AE et al Cancer Res 1991;(51):3867). Estas alterações nas expressões de RE e RP foram acompanhadas de redução na expressão de Ki67, um marcador de proliferação da célula tumoral, que também foi relacionado à dose de **FASLODEX** 500 mg que teve efeito melhor que a dose de 250 mg (Osborne CK et al. J Clin Oncol. 2002;20(16):3386-95).

Efeitos no câncer de mama avançado

Um estudo clínico de fase III (Estudo D6997C00002 - CONFIRM) foi finalizado, com 736 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado que tiveram recorrência da doença ou após terapia endócrina adjuvante ou progrediu após terapia endócrina para doença avançada (Di Leo, A et al. Cancer Res 2009;69(24 Suppl):Abs 25). O estudo incluiu 423 pacientes, que apresentaram recorrência ou progressão da doença durante terapia antiestrogênio (subgrupo AE) e 313 pacientes com recorrência ou progressão durante terapia com inibidor de aromatase (subgrupo AI). Este ensaio comparou a eficácia e segurança de **FASLODEX** 500 mg (n=362) com **FASLODEX** 250 mg (n=374). A sobrevida livre de progressão (SLP) foi o desfecho primário. Os desfechos secundários de eficácia incluíram: taxa de resposta objetiva (ORR), taxa de benefício clínico (CBR) e sobrevida global (SG). A sobrevida livre de progressão para **FASLODEX** 500 mg foi significativamente mais longa que para **FASLODEX** 250 mg (mediana de 6,5 meses para **FASLODEX** 500 mg e 5,5 meses para **FASLODEX** 250 mg; HR=0,80; 95% CI: 0,68 a 0,94; p=0,006).

A análise final da sobrevida global, com 75% de maturidade, demonstrou que **FASLODEX** 500 mg foi associado a um aumento de 4,1 meses na mediana de sobrevida global e a uma redução de 19% no risco de morte, em comparação à **FASLODEX** 250 mg (HR=0,81; 95% CI 0,69 – 0,96; p=0,016

(valor nominal, uma vez que não foi feito ajuste para multiplicidade). Os resultados de eficácia são resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 Resumo dos resultados de desfecho primário (SLP) e desfechos de eficácia secundários no estudo CONFIRM

Variável	Tipo de avaliação; comparação do tratamento	Faslodex 500 mg (n=362)	Faslodex 250 mg (n=374)	Comparação entre grupos (Faslodex 500 mg/ Faslodex 250 mg)		
				Taxa de risco	95% CI	Valor de p
SLP	Mediana de K-M (meses); taxa de risco					
Todas pacientes		6,5	5,5	0,80	0,68, 0,94	0,006
Subgrupo AE (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62, 0,94	0,013
Subgrupo AI (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67, 1,08	0,195
SG atualizada ^b	Mediana de K-M (meses); taxa de risco					
Todas pacientes		26,4	22,3	0,81	0,69, 0,96	0,016 ^c
Subgrupo AE (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63, 0,99	0,038 ^c
Subgrupo AI (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67, 1,11	0,241 ^c
Variável	Tipo de avaliação; comparação do tratamento	Faslodex 500 mg (n=362)	Faslodex 250 mg (n=374)	Comparação entre grupos (Faslodex 500 mg/ Faslodex 250 mg)		
				Diferença absoluta (%)	95% CI	
ORR ^d	% de pacientes com OR; diferença absoluta (%)					
Todas pacientes		13,8	14,6	-0,8	-5,8, 6,3	
Subgrupo AE (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2, 9,3	
Subgrupo AI (n=205) ^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5, 9,8	
CBR ^e	% de pacientes com CB, diferença absoluta (%)					
Todas pacientes		45,6	39,6	6,0	-1,1, 13,3	
Subgrupo AE (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2, 16,6	
Subgrupo AI (n=313) ^a		36,2	32,3	3,9	-6,1, 15,2	

^a Faslodex é indicado para pacientes com recorrência ou progressão da doença com terapia antiestrogênio. Os resultados no subgrupo AI são inconclusivos.

^b SG (Sobrevida global) é apresentada para as análises atualizada e madura de sobrevida (75%)

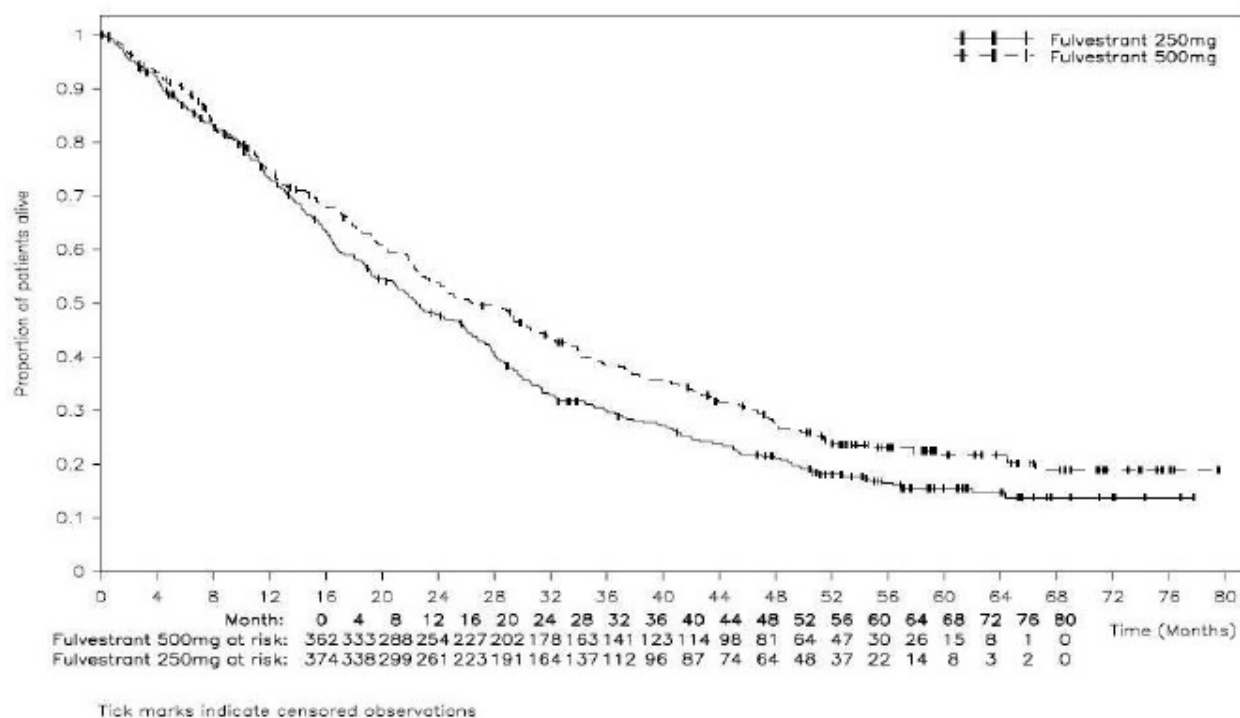
^c Valor nominal de p, sem ajustes para multiplicidade, entre as análises iniciais de SG a 50% de maturidade e as análises atualizadas de sobrevida a 75% de maturidade (acompanhamento mínimo de 50 meses)

^d ORR (taxa de resposta objetiva) foi analisada em pacientes passíveis de avaliação de resposta na linha basal, isto é, aqueles com doença mensurável na linha basal: 240 pacientes no grupo de Faslodex 500 mg e 261 pacientes no grupo de Faslodex 250 mg.

^e Pacientes com a melhor resposta objetiva da resposta completa, resposta parcial ou doença estável \geq 24 semanas

SLP: Sobrevida livre de progressão (tempo entre a randomização e a primeira progressão ou morte por qualquer causa. Duração mínima de acompanhamento de 18 meses); OR: Resposta objetiva; CBR: taxa de benefício clínico; CB: benefício clínico; K-M: Kaplan-Meier; CI: Intervalo de Confiança; AI: inibidor de aromatase; AE: antiestrogênio

A **Figura 1** representa um gráfico Kaplan-Meier dos dados atualizados de SG para o estudo CONFIRM.



Estudos clínicos fase III (9238IL/0020 e 9238IL/0021) compararam a segurança e eficácia de **FASLODEX** 250 mg com um inibidor da aromatase de terceira geração, o anastrozol.

Estes dois estudos clínicos de fase III foram finalizados com um total de 851 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado que tiveram recorrência da doença durante ou após terapia endócrina adjuvante ou progressão após terapia endócrina para doença avançada (Howell A et al. J Clin Oncol. 2002;20(16):3396-403, Kuter I et al. Breast Cancer Res Treat. 2007;106(Suppl 1):Abs 23). No estudo

9238IL/0021 o tempo para progressão (TTP) para a comparação entre o **FASLODEX** 250 mg vs anastrozol foi como se segue: taxa de risco (IC 95,14%) = 0,92 (0,74 a 1,14) p=0,43. No estudo 9238IL/0020 o TTP para a comparação de **FASLODEX** 250 mg vs anastrozol foi como se segue: taxa de risco (IC 95,14%) = 0,98 (0,80 a 1,21), p=0,84 (Howell A et al. J Clin Oncol. 2002;20(16):3396-403, Kuter I et al. Breast Cancer Res Treat. 2007;106(Suppl 1):Abs 23).

Em geral, **FASLODEX** de 250 mg foi, pelo menos, tão eficaz quanto o anastrozol em termos de resposta objetiva, benefício clínico, tempo para progressão, tempo para falha de tratamento e qualidade de vida.

FASLODEX 250 mg mostrou maior duração de resposta em ambos os estudos. No estudo norte-americano (Estudo 9238IL/0021), a duração mediana da resposta foi de 19,3 meses para **FASLODEX** 250 mg e 10,5 meses para anastrozol. No outro estudo (Estudo 9238IL/0020 – resto do mundo), a duração mediana da resposta foi de 14,3 e 14,0 para **FASLODEX** 250 mg e anastrozol, respectivamente (Howell A. et al. J Clin Oncol 2002; 20 (16):3396; Osborne CK et al. J Clin Oncol 2002; 20 (16): 3386).

Efeitos no endométrio na pós-menopausa

Os dados pré-clínicos de fulvestranto sugerem que ele não terá efeito estimulador no endométrio na pós-menopausa (Wakeling AE *et al* Cancer Res 1991; (51): 3867).

Um estudo em voluntárias saudáveis na pós-menopausa mostrou que, em comparação ao placebo, o pré-tratamento com **FASLODEX** 250 mg resultou em significativa redução da estimulação do endométrio na pós-menopausa em voluntárias tratadas com 20 mcg por dia de etinilestradiol. Isso demonstra o potente efeito antiestrogênico no endométrio na pós-menopausa (Addo S, Yates RABr J Cancer. 2002;87(12):1354-9).

Tratamento neoadjuvante de duração de até 16 semanas em pacientes com câncer de mama tratadas tanto com **FASLODEX** 500 mg ou **FASLODEX** 250 mg não resultaram em alterações significativas na espessura do endométrio, indicando falta de efeito agonista (Kuter I et al. Breast Cancer Res Treat.

2007;106(Suppl 1):Abs 23). Não há evidências de efeitos adversos no endométrio das pacientes com câncer de mama estudadas.

Efeitos nos ossos

Tratamento neoadjuvante por até 16 semanas em pacientes com câncer de mama tratadas tanto com **FASLODEX** 500 mg ou **FASLODEX** 250 mg não resultou em alterações clinicamente significativas nos marcadores séricos de recaptção de massa óssea. Não houve evidência de efeitos adversos ósseos nos estudos em pacientes com câncer de mama (Kuter I et al. Breast Cancer Res Treat. 2007;106(Suppl 1):Abs 23).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Estudos de farmacologia e mecanismo de ação estabeleceram que o fulvestranto é o primeiro agente de uma nova classe de antiestrogênicos que leva à supressão dos receptores de estrogênio (RE), e pode, portanto, ser descrito como supressor.

O fulvestranto exerce seus efeitos farmacológicos pela ligação de alta afinidade ao receptor de estrogênio alfa (RE-alfa) e possui um novo mecanismo de ação que induz uma rápida perda de proteína do RE-alfa das células de câncer de mama.

O fulvestranto é um inibidor potente e reversível do crescimento *in vitro* das células de câncer de mama humano sensível ao estrogênio e tem maior potência e eficácia do que o tamoxifeno.

O fulvestranto inibe o crescimento de xenoinxertos do câncer de mama humano sensível ao estrogênio no camundongo nu, é mais efetivo que o tamoxifeno na prevenção do surgimento de tumores das células de câncer de mama humano do xenoinxerto e suprime o crescimento de tumores de mama por

até duas vezes mais do que o tamoxifeno. O fulvestranto inibe o crescimento *in vitro* de células de câncer de mama resistentes ao tamoxifeno e *in vivo* de tumores de mama resistentes ao tamoxifeno.

Propriedades Farmacocinéticas

Após administração intravenosa ou intramuscular, fulvestranto é rapidamente depurado a uma taxa próxima do fluxo sanguíneo hepático (nominalmente 10,5 mL de plasma/min/kg).

Entretanto, a injeção intramuscular de longa ação de **FASLODEX** mantém as concentrações plasmáticas de fulvestranto em uma faixa estreita (de até 3 vezes) por um período de pelo menos 28 dias após a injeção.

A administração de **FASLODEX** 500 mg alcança níveis de exposição no ou perto do estado de equilíbrio dentro do primeiro mês de dose (média [CV]: AUC 475 (33,4%) ng.dias/mL C_{max} 25,1 (35,3%) ng/mL, C_{min} 16,3 (25,9%) ng/mL, respectivamente).

Os resultados dos estudos de fulvestranto em dose única são preditivos da farmacocinética com múltiplas doses.

Nenhuma diferença no perfil farmacocinético de fulvestranto foi detectada com relação à idade (faixa de 33 a 89 anos).

Nenhuma diferença no perfil farmacocinético de fulvestranto foi detectada com relação aos grupos étnicos.

Absorção

Fulvestranto não é administrado oralmente.

Distribuição

O fulvestranto mostrou distribuição rápida e extensiva e o volume aparente de distribuição no estado de equilíbrio foi extenso (de aproximadamente 3 a 5 L/kg), o que sugere que a distribuição do

composto é, em sua maior parte, extravascular. O fulvestranto teve alta ligação às proteínas plasmáticas (99%) quando em concentrações maiores do que aquelas para uso clínico.

Frações lipoproteicas de VLDL, LDL e HDL parecem ser os principais componentes ligantes.

O papel da globulina de ligação do hormônio sexual, se existente, não pôde ser determinado. Nenhum estudo foi conduzido sobre interações fármaco-fármaco de ligação protéica competitiva, como a maioria das interações relatadas deste tipo, envolvendo a ligação de albumina e alfa-1-glicoproteína ácida.

Metabolismo

A biotransformação e a disponibilidade de fulvestranto em humanos foram determinadas após administração intramuscular e intravenosa de fulvestranto marcado com ^{14}C . O metabolismo de fulvestranto parece envolver combinações de uma série de possíveis vias análogas de biotransformação às dos esteroides endógenos, incluindo oxidação, hidroxilação aromática e conjugação com ácido glicurônico e/ou sulfato nas posições 2-, 3- e 17- dos núcleos esteroidais e oxidação da cadeia sulfóxido. O metabolismo de fulvestranto em humanos apresenta um perfil similar de metabólitos aos encontrados em outras espécies. Os metabólitos identificados são menos ativos ou exibem atividade similar ao fulvestranto em modelos antiestrogênicos. Estudos usando preparações hepáticas humanas e enzimas humanas recombinadas indicam que a CYP3A4 é a única isoenzima do citocromo P450 envolvida na oxidação de fulvestranto, entretanto, as vias não-P450 parecem ser mais predominantes *in vivo*.

Excreção

O fulvestranto foi rapidamente depurado pelas vias hepatobiliares, sendo a taxa global determinada pelo modo de administração. A excreção foi por via fecal e a eliminação renal do material fármaco-relacionado foi desprezível (menor que 1%).

Populações especiais – insuficiência hepática

A farmacocinética do fulvestranto foi avaliada em estudos clínicos de dose única conduzidos em indivíduos com insuficiência hepática categoria A e B de Child-Pugh devido à cirrose, usando uma alta dose de uma formulação de curta duração de injeção intramuscular.

Houve uma redução 1,3 e 2 vezes na média da depuração em indivíduos com insuficiência hepática categoria A e B de Child-Pugh, respectivamente, comparado com indivíduos saudáveis, a qual conduziu a um similar aumento na AUC. Não foram avaliados pacientes com categoria C de Child-Pugh.

Concentrações plasmáticas médias do estado de equilíbrio de modelos intramusculares do fulvestranto em indivíduos com insuficiência hepática categoria A e B de Child-Pugh estão dentro da maior taxa de concentração esperada para pacientes com função hepática normal que receberam formulação intramuscular. Devido ao perfil de segurança conhecido do fulvestranto, o ajuste de dose não é considerado necessário.

Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda

A toxicidade aguda de fulvestranto é baixa. Em roedores, a dose letal mediana foi maior que 70 mg/kg após administração intramuscular (mais que 400 vezes a dose clínica), maior que 50 mg/kg após administração intravenosa e maior que 2000 mg/kg após administração oral.

Toxicidade crônica

O fulvestranto foi bem tolerado em todas as espécies animais nas quais foi testado. Nos estudos de toxicidade com doses intramusculares múltiplas em ratos e cachorros, a atividade antiestrogênica de fulvestranto foi responsável pela maioria dos efeitos observados, particularmente no sistema reprodutor das fêmeas, mas também em outros órgãos sensíveis a hormônios em ambos os sexos. Não houve evidência de outra toxicidade sistêmica em ratos com doses de até 10 mg/rato a cada 15 dias por 6 meses ou em cachorros com doses de até 40 mg/kg a cada 28 dias por 12 meses.

Em estudos com cachorros, após administração oral e intravenosa, foram observados efeitos no sistema cardiovascular (elevações discretas do segmento S-T no ECG com dose oral e parada sinusal em um cachorro com dose intravenosa), mas esses efeitos ocorreram em animais expostos a doses bem

mais altas de fulvestranto do que aquelas administradas em pacientes ($C_{max} > 15$ vezes) e foram, então, consideradas insignificantes para a segurança da dose clínica em humanos.

Mutagenicidade

O fulvestranto não mostrou potencial genotóxico.

Toxicologia reprodutiva

O fulvestranto mostrou efeitos sobre a reprodução e o desenvolvimento embrionário/fetal consistentes com sua atividade antiestrogênica, em doses similares à dose clínica. Em ratos, o fulvestranto causou redução reversível da fertilidade das fêmeas e da sobrevivência do embrião em doses de 0,01 mg/kg/dia e acima, distócia e incidência aumentada de anormalidades fetais, incluindo curvatura do tarso. As coelhas que receberam fulvestranto em dose ≥ 1 mg/kg/dia não mantiveram a gravidez e, em doses de até 0,25 mg/kg/dia, foram observados aumento do peso placentário e perda pós-implantação, mas sem efeito no desenvolvimento fetal.

Carcinogenicidade

Um estudo de carcinogenicidade em ratos, por dois anos (administração intramuscular), mostrou aumento da incidência de células tumorais granulosas benignas de ovário em fêmeas que receberam altas doses, 10 mg/rato/15 dias.

Em um estudo de oncogenicidade de dois anos em camundongos, a administração oral foi associada a aumento da incidência de tumores do estroma do cordão sexual no ovário (tanto benignos, quanto malignos) com doses de 150 mg/kg/dia e 500 mg/kg/dia. Os níveis de exposição sem efeitos adversos observados (NOEL) para estes achados foram de 10 mg/rato/30 dias em ratos e 20 mg/kg/dia em camundongos, respectivamente.

A indução nestes tumores é consistente com as alterações do mecanismo regulador (*feedback*) endócrino farmacológico-relacionado a níveis gonadotrópicos causados por antiestrogênico nos ciclos dos animais. Portanto, estes achados não são considerados relevantes para o uso de fulvestranto em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

FASLODEX é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade ao fulvestranto ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O fulvestranto é metabolizado primariamente no fígado.

Deve-se ter cuidado ao usar **FASLODEX** em pacientes com insuficiência hepática, pois a depuração pode ser reduzida (ver itens “Posologia e Modo de Usar” e “Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas”).

Deve-se ter cuidado antes de tratar os pacientes que tenham depuração de creatinina menor que 30 mL/min (ver item “Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas”).

Deve-se ter cuidado antes de tratar pacientes com sangramento ou trombocitopenia ou em uso de anticoagulante, devido à via de administração.

Eventos relacionados ao local da injeção, incluindo dor ciática, neuralgia, dor neuropática, e neuropatia periférica têm sido relatados com a injeção de **FASLODEX**. Deve-se tomar cuidado ao administrar **FASLODEX** na região dorsoglútea devido à proximidade ao nervo ciático subjacente (ver itens: “Posologia e Modo de Usar” e “Reações Adversas”).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: é improvável que **FASLODEX** interfira na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Entretanto, durante o tratamento com **FASLODEX** foi relatada astenia, e deve-se observar com cuidado os pacientes que apresentam esse sintoma ao dirigir veículos ou operar máquinas.

Este medicamento pode causar doping.

Uso durante a gravidez e a lactação:**Categoria de risco na gravidez: D**

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Como esperado com um antiestrogênico potente, estudos em animais têm mostrado toxicidade reprodutiva (ver item “Características Farmacológicas - Toxicologia reprodutiva”). O fulvestranto é encontrado no leite de ratas em níveis significativamente maiores do que os níveis plasmáticos. O risco potencial para humanos é desconhecido. Portanto, o uso de **FASLODEX** deve ser evitado em gestantes ou lactantes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O fulvestranto não inibe significativamente quaisquer isoenzimas principais do citocromo P450 (CYP) *in vitro*, e resultados de um estudo de farmacocinética clínica envolvendo coadministração de fulvestranto com midazolam também sugerem que doses terapêuticas de fulvestranto não terão efeito inibitório no CYP3A4. Em adição, embora o fulvestranto possa ser metabolizado pelo CYP3A4 *in vitro*, um estudo clínico com rifampicina não mostrou alterações na depuração de fulvestranto como um resultado da indução da CYP3A4. Resultados de um estudo clínico com cetoconazol, um potente inibidor do CYP3A4, também indicaram que não há alterações clinicamente relevantes na depuração de fulvestranto. Não é necessário ajuste de dose em pacientes recebendo inibidores ou indutores do CYP3A4.

Devido à similaridade estrutural entre o fulvestranto e o estradiol, o fulvestranto pode interferir nos ensaios de doseamento de estradiol baseados em anticorpo, podendo resultar em nível de estradiol falsamente elevado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

FASLODEX deve ser conservado sob refrigeração (2°C a 8°C) e protegido da luz.

FASLODEX tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

FASLODEX é apresentado em seringas preenchidas contendo solução injetável, um líquido viscoso claro de cor amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Mulheres adultas (incluindo idosas): a dose recomendada de **FASLODEX** é de 500 mg, a ser administrada por via intramuscular em duas injeções de 5 mL, uma em cada nádega (área dos glúteos), no intervalo de 1 mês com uma dose adicional de 500 mg dada 2 semanas após a dose inicial. É recomendado que a injeção seja administrada lentamente.

Deve-se tomar cuidado com a injeção de **FASLODEX** na região dorsoglútea devido à proximidade ao nervo ciático subjacente.

Crianças: não é recomendado o uso em crianças ou adolescentes, já que a segurança e a eficácia não foram estabelecidas nestes grupos etários.

Pacientes com insuficiência renal: não é recomendado ajuste de dose para pacientes com depuração de creatinina maior que 30 mL/min. A segurança e a eficácia não foram avaliadas em pacientes com depuração de creatinina menor que 30 mL/min (ver item “Advertências e Precauções”).

Pacientes com insuficiência hepática: não é recomendado ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática categoria A e B de Child-Pugh.

O uso do **FASLODEX** não foi avaliado em pacientes com insuficiência hepática categoria C de Child-Pugh (ver itens “Advertências e Precauções” e “Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas”).

Idosos: não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos.

Interações que necessitam ajuste de dose: não existem interações medicamento-medicamento conhecidas que necessitem ajuste de dose.

Modo de usar

FASLODEX deve ser administrado por via intramuscular nas nádegas, por um profissional de saúde, sob supervisão médica. É recomendado que a injeção seja administrada lentamente.

Administrar a injeção de acordo com as diretrizes locais para a realização de injeções de grande volume intramuscular.

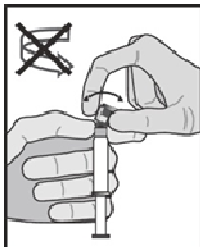
NOTA: Devido à proximidade do nervo ciático subjacente, deve-se tomar cuidado ao administrar **FASLODEX** na região dorsoglútea (ver item “Advertências e Precauções”).

Atenção: não autoclavar a agulha com dispositivo de segurança antes do uso (BD SafetyGlide™ – Agulha Hipodérmica Blindada). As mãos devem permanecer atrás da agulha em todos os momentos durante o uso e descarte.

Para cada seringa:

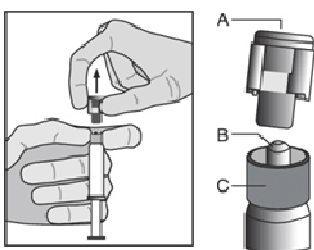
- Remova a seringa de vidro da embalagem e verifique se não está danificada.
- Retire a agulha com dispositivo de segurança (SafetyGlide™) da embalagem.
- Soluções parenterais devem ser inspecionadas visualmente quanto à presença de partículas e descoloração antes da administração.
- Segure a seringa na posição vertical na parte que possui nervuras (C). Com a outra mão segure a tampa (A) e cuidadosamente movimente para trás e para frente até que a tampa se desconecte e possa ser retirada, não torcer (ver Figura 2).

Figura 2



Retire a tampa (A) verticalmente. Para manter a esterilidade, não toque na ponta da seringa (B) (Ver Figura 3).

Figura 3



- Coloque a agulha com dispositivo de segurança no conector Luer-Lok e gire até que fique firmemente fixado (ver Figura 4).
- Verifique se a agulha está travada ao conector Luer-Lok antes de mover a seringa da posição vertical.
- Puxe o envoltório até o final da agulha para evitar danificar a ponta da agulha.
- Transporte a seringa preenchida até o ponto de administração.
- Retire o envoltório da agulha.
- Retire o excesso de ar da seringa.
- Administrar lentamente por via intramuscular (1-2 minutos/injeção) na nádega (área do glúteo). Para uso conveniente, o bisel deve ser orientado para cima, como mostra a Figura 5.

Figura 4

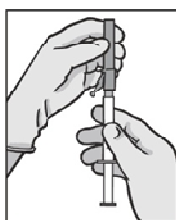
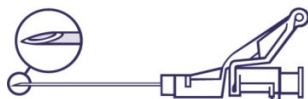
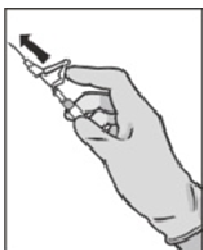


Figura 5



- Após injeção, ative imediatamente o sistema de proteção da agulha após a aplicação, empurrando a alavanca para ativar o mecanismo de cobertura (ver Figura 6).

Figura 6



NOTA: ativar o sistema de proteção da agulha longe de si e dos outros. Ouça um clique e confirme visualmente que o dispositivo está protegendo completamente a agulha.

FASLODEX deve ser utilizado até o médico definir quando deve ser interrompido uso deste medicamento.

Se por alguma razão o paciente não puder comparecer na data marcada para fazer uso da medicação, **FASLODEX** pode ser administrado 3 dias antes ou 3 dias depois dessa data.

Para segurança e eficácia do medicamento, **FASLODEX** não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser feita somente pela via intramuscular.

Na ausência de estudos de incompatibilidade, este medicamento não deve ser misturado a outros produtos medicinais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As categorias de frequências de reações adversas a medicamentos (RAM) a seguir foram calculadas com base no grupo de tratamento de **FASLODEX** 500 mg em análises conjuntas de segurança do estudo CONFIRM (Estudo D6997C00002), do FINDER 1 (Estudo D6997C00004), do FINDER 2 (Estudo D6997C00006), e do NEWEST (Estudo D6997C00003) estudos que compararam **FASLODEX** 500 mg com **FASLODEX** 250 mg. As frequências na tabela a seguir foram baseadas em todos os eventos relatados, independentemente da avaliação do investigador da causalidade.

Tabela 2 Resumo das Reações Adversas observadas em ensaios clínicos para FASLODEX 500 mg.

Frequência	Sistema de Classificação de Órgãos	Reação Adversa
Muito comum ($\geq 10\%$)	Distúrbios gerais do local de administração	Reações no local de administração ^a , astenia
	Distúrbios hepatobiliares	Aumento das enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP) ^b
	Distúrbios gastrointestinais	Náusea
Comum ($\geq 1 - < 10\%$)	Distúrbios vasculares	Ondas de calor
	Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia
	Distúrbios hepatobiliares	Bilirrubina elevada ^b
	Distúrbios gastrointestinais	Vômito e diarreia
	Distúrbios de metabolismo e nutrição	Anorexia
	Afecções da pele e tecido subcutâneo	<i>Rash</i>
	Infecções e infestações	Infecção urinária
	Distúrbios do sistema imune	Reações de hipersensibilidade
Incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)	Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia, dorsalgia
	Distúrbios hepatobiliares	Insuficiência hepática ^c , hepatite ^c , gama-GT elevada
	Sangue e sistema linfático	Contagem reduzida de plaquetas

^a Incluindo reação ciática mais grave, neuralgia e dor neuropática e neuropatia periférica relacionada com o local da injeção.

^b baseado em qualquer alteração grau CTC a partir da linha basal

^c A reação adversa não foi observada nos estudos clínicos principais (CONFIRM, FINDER1, FINDER2, NEWEST). A frequência foi calculada usando o limite superior do intervalo de confiança de 95% para a estimativa pontual. Frequência calculada como 3/563 (onde 563 é o número de pacientes nos estudos clínicos principais), o que equivale à categoria "Incomum".



Com base nos dados obtidos dos estudos clínicos, não há nenhuma evidência de uma relação causal entre FASLODEX e eventos relatados como incomuns ou raros.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há experiência de superdosagem em humanos. Estudos em animais não mostram outros efeitos além daqueles relacionados direta ou indiretamente à atividade antiestrogênica, que foram evidentes com doses altas de fulvestranto. Caso ocorra superdosagem, as pacientes devem ser tratadas sintomaticamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0114

Farm. Resp.: Dra. Gisele H. V. C. Teixeira - CRF-SP nº 19.825

Fabricado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG – Schützenstraße – Ravensburg – Alemanha

Embalado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG – Mooswiesen – Ravensburg – Alemanha

Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

OU



Fabricado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG – Schützenstraße – Ravensburg – Alemanha

Embalado por: AstraZeneca UK Limited – Macclesfield – Cheshire - Reino Unido

Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca, com exceção da marca SafetyGlide™, de propriedade de Becton Dickinson and Company.

Representação autorizada por Becton Dickinson, Laagstraat 57, B-9140 Temse - Bélgica

FAS016

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/05/2016.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	0513645148	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	0513645148	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	Adequação à RDC 47/2009 Cuidados de armazenamento do medicamento Reações adversas	VP e VPS	Seringa preenchida com solução injetável de 250 mg/5mL
12/08/2014	0658093149	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2014	0658093149	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2014	Dizeres Legais	VP e VPS	Seringa preenchida com solução injetável de 250 mg/5mL
29/08/2014	0719869148	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/06/2013	0457218131	10227 – MEDICAMENTO NOVO - Alteração de posologia	25/08/2014	Posologia e Modo de Usar	VP e VPS	Seringa preenchida com solução injetável de 250 mg/5mL
10/10/2014	0908310143	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2014	0908310143	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2014	Dizeres Legais	VP e VPS	Seringa preenchida com solução injetável de 250 mg/5mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/07/2015	0600475150	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/06/2013	0457194131	10222 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de Nova Apresentação Comercial	25/08/2014	Apresentações	VP e VPS	Seringa preenchida com solução injetável de 250 mg/5mL
18/03/2016	1373189/16-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2016	1373189/16-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/03/2016	Interações medicamentosas Modo de Usar	VP e VPS	Seringa preenchida com solução injetável de 250 mg/5mL
25/05/2016	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2016	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2016	Advertências e Precauções Posologia e modo de usar Reações adversas Dizeres Legais	VP e VPS	Seringa preenchida com solução injetável de 250 mg/5mL