

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fulvestrant solución inyectable 250 mg/ 5 mL

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una jeringa precargada contiene 250 mg de fulvestrant en 5 ml de

solución. Excipientes con efecto conocido

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable. Líquido viscoso transparente, de incoloro a amarillo

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Fulvestrant está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor estrogénico positivo, cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos o bien cuya enfermedad ha progresado durante un tratamiento antiestrogénico.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### *Posología*

*Mujeres adultas (incluyendo mujeres de edad avanzada)*

La dosis recomendada es 500 mg una vez al 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 las dosis para los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  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. (ver sección 4.4).

##### *Insuficiencia hepática*

Se recomienda una dosis de 250 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de 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. Fulvestrant no ha sido evaluado en pacientes con insuficiencia hepática severa (clase C de la escala Child Pugh)

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Fulvestrant en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles se incluyen en las secciones 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

### ***Forma de administración***

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

Se debe tener precaución en caso de inyectar Fulvestrant en la zona glútea debido a la cercanía del nervio ciático subyacente.

Para las instrucciones de administración detalladas, ver sección 6.6.

Para las instrucciones sobre medicamento previo a la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección

6.1. Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

Insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.4 y 5.2).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

El Fulvestrant se metaboliza principalmente en el hígado. Fulvestrant se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2) ya que el Clearance podría encontrarse reducido.

Fulvestrant 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, Fulvestrant 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 apreciado en los ensayos clínicos con Fulvestrant (ver sección 4.8). 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.

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 momento de administrar Fulvestrant en el sitio de inyección dorso glútea debido a la cercanía del nervio ciático subyacente (ver sección 4.2 y 4.8).

En combinación con palbociclib

Antes del inicio del tratamiento con la combinación de fulvestrant mas palbociclib y durante toda su duración, las mujeres pre / perimenopausicas deben ser tratadas con agonistas de LHRH de acuerdo con la práctica clínica local.

La eficacia y seguridad de fulvestrant (ya sea en monoterapia o en combinación con palbociclib) no se han estudiado en pacientes con enfermedad visceral crítica.

Cuando fulvestrant se combina con palbociclib, consulte también el Resumen de las características del producto de palbociclib.

Interferencia con los ensayos de anticuerpos contra el estradiol

Debido a la similitud estructural de fulvestrant y estradiol, fulvestrant puede interferir con los ensayos de

estradiol basados en anticuerpos y puede dar lugar a niveles falsamente elevados de estradiol.

#### Población pediátrica

Fulvestrant no está recomendado para uso en niños y adolescentes puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de pacientes (ver sección 5.1).

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Fulvestrant no inhibe de manera significativa, in vitro, ninguna de las principales isoenzimas del citocromo p450 (CYP), y los resultados provenientes de un estudio clínico farmacocinético, que incluyó la administración concomitante de fulvestrant con midazolam, también sugieren que dosis terapéuticas de fulvestrant no tendrán efectos inhibitorios sobre la CYP3A4. Además, aunque el fulvestrant puede ser metabolizado por CYP3A4, in vitro, un estudio clínico con rifampicina no mostró cambio en el clearance del fulvestrant como resultado de la inducción de la CYP3A4. Los resultados provenientes de un estudio clínico con ketoconazol, un potente inhibidor de la CYP 3A4, también indicó que no existe un cambio clínicamente relevante en el Clearance del fulvestrant.

Por consiguiente, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes que están recibiendo de forma concomitante fulvestrant e inhibidores o inductores del CYP3A4.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil

Los pacientes en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con fulvestrant y durante 2 años después de la última dosis.

#### Embarazo

Fulvestrant está contraindicado durante el embarazo. En ratas y conejos se demostró que el fulvestrant atraviesa la barrera placentaria después de la administración de dosis única por vía intramuscular. Los estudios en animales mostraron efectos tóxicos en la reproducción, por ejemplo, un aumento de la frecuencia de anomalías y muertes fetales. Si una paciente se embaraza durante el tratamiento con Fulvestrant, debe recibir información sobre los posibles riesgos de aborto y para el feto.

#### Lactancia

Durante el tratamiento con Fulvestrant se debe interrumpir la lactancia. 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 (ver sección 4.3).

#### Fertilidad

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

### **4.7 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 comunicado astenia con fulvestrant, los pacientes que experimenten esta reacción adversa cuando conduzcan o utilicen maquinaria deberán proceder con precaución.

### **4.8 Reacciones adversas**

FOLLETO PROFESIONAL  
FULVESTRANT 250 mg /5 mL

Resumen del perfil de seguridad.

*Monoterapia*

Esta sección proporciona información basada en todas las reacciones adversas de los estudios clínicos, estudios post-comercialización o notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia son reacciones en el lugar de la inyección, astenia, náuseas y elevación de enzimas hepáticos (ALT, AST, ALP).

Las siguientes categorías de frecuencia para reacciones adversas a medicamentos (RAM) se calcularon con base en el grupo de tratamiento con fulvestrant 500 mg en análisis de seguridad agrupados de estudios que compararon fulvestrant 500 mg con fulvestrant 250 mg [CONFIRMAR (Estudio D6997C00002), FINDER 1 (Estudio D6997C00004), FINDER 2 (Estudio D6997C00006) y los estudios MÁS NUEVOS (Estudio D6997C00003)], o de FALCON (Estudio D699BC00001) solo que compararon fulvestrant 500 mg con anastrozol 1 mg. Cuando las frecuencias difieren entre el análisis de seguridad agrupado y FALCON, se presenta la frecuencia más alta. Las frecuencias en la siguiente lista se basaron en todas las reacciones adversas a medicamentos informadas, independientemente de la evaluación de causalidad del investigador.

La mediana de duración del tratamiento con fulvestrant 500 mg en el conjunto de datos agrupados (incluidos los estudios mencionados anteriormente más FALCON) fue de 6,5 meses.

Lista de reacciones adversas

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.

**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	Frecuentes	Reducción del recuento de plaquetas <sup>e</sup>
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad <sup>e</sup>
	Frecuentes	Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia <sup>a</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Sofocos <sup>e</sup>
	Frecuentes	Tromboembolismo venoso <sup>a</sup>
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Frecuentes	Vómitos, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Elevación de enzimas hepáticos (ALT, AST, ALP) <sup>a</sup>
	Frecuentes	Bilirrubina elevada <sup>a</sup>
	Poco frecuentes	Fallo hepático <sup>c,f</sup> , hepatitis <sup>f</sup> , gamma-GT elevada <sup>f</sup>

**FOLLETO PROFESIONAL**  
**FULVESTRANT 250 mg /5 mL**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción <sup>e</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor articular y musculoesquelético <sup>d</sup>
	Frecuentes	Dolor de espalda <sup>a</sup>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Hemorragia vaginal <sup>e</sup>
	Poco frecuentes	Moniliasis vaginal <sup>f</sup> , leucorrea <sup>f</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia, reacciones en el lugar de la inyección <sup>b</sup>
	Frecuentes	Ciática <sup>e</sup> , neuropatía periférica <sup>e</sup>
	Poco frecuentes	Hemorragia en el lugar de la inyección <sup>f</sup> , hematoma en el lugar de la inyección <sup>f</sup> , neuralgia <sup>c,f</sup>

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, hematoma en el lugar de la inyección, ciática, neuralgia y neuropatía periférica.

c El acontecimiento no se observó en los estudios clínicos principales (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). La frecuencia se ha calculado empleando el límite superior del intervalo de confianza al 95% para la estimación puntual. Esto se calcula como 3/560 (donde 560 es el número de pacientes en los estudios clínicos principales), lo que se equipara a una categoría de frecuencia de “poco frecuente”.

d Incluye: artralgia, y menos frecuentemente dolor musculoesquelético, mialgia y dolor en las extremidades.

e La categoría de frecuencias difiere entre el análisis de seguridad agrupado y el del FALCON.

f No se observó RAM en FALCON

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las descripciones incluidas a continuación están basadas en el análisis de seguridad de los datos de 228 pacientes que recibieron al menos una (1) dosis de fulvestrant y de 232 pacientes que recibieron al menos una (1) dosis de anastrozol, respectivamente, en el ensayo Fase 3 FALCON.

#### *Dolor articular y musculoesquelético*

En el estudio FALCON, el número de pacientes que comunicaron la reacción adversa de dolor articular y musculoesquelético fue 65 (31,2%) y 48 (24,1%) para los brazos de fulvestrant y anastrozol, respectivamente. De las 65 pacientes en el brazo de fulvestrant, el 40% (26/65) de las pacientes comunicó dolor articular y musculoesquelético durante el primer mes de tratamiento, y el 66,2% (43/65) de las pacientes durante los primeros 3 meses de tratamiento. Ninguna paciente comunicó acontecimientos de Grado CTCAE  $\geq 3$  o que requirieran reducción de la dosis, interrupción de la dosis o suspensión del tratamiento debido a estas reacciones adversas.

#### *Terapia combinada con palbociclib*

El perfil de seguridad global de fulvestrant cuando se usa en combinación con palbociclib se basa en los datos de 517 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HR positivo, HER2 negativo del estudio aleatorizado PALOMA3 (ver Propiedades farmacodinámicas). Las reacciones adversas, de cualquier grado, más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) notificadas en pacientes que recibieron fulvestrant en combinación con palbociclib fueron neutropenia, leucopenia, infecciones, fatiga, náuseas, anemia, estomatitis, diarrea y trombocitopenia. Las reacciones adversas de Grado  $\geq 3$  más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron neutropenia, leucopenia, anemia, infecciones, AST elevada, trombocitopenia y fatiga.

La Tabla 2 presenta las reacciones adversas del PALOMA3.

La mediana de la duración de la exposición a fulvestrant fue de 11,2 meses en el brazo de fulvestrant + palbociclib y de 4,9 meses en el brazo de fulvestrant + placebo. La mediana de la duración de la exposición a palbociclib en el brazo de fulvestrant + palbociclib fue de 10,8 meses.

**Tabla 2 Reacciones adversas basadas en el estudio PALOMA3 (N=517)**

Sistema de Clasificación de Órganos Frecuencia Término preferente <sup>a</sup>	Fulvestrant + Palbociclib (N=345)		Fulvestrant + placebo (N=172)	
	Todos los grados n (%)	Grado ≥3 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado ≥3 n (%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
<i>Muy frecuentes</i>				
Infecciones <sup>b</sup>	163 (47,2)	11 (3,2)	54 (31,4)	5 (2,9)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
<i>Muy frecuentes</i>				
Neutropenia <sup>c</sup>	287 (83,2)	228 (66,1)	7 (4,1)	1 (0,6)
Leucopenia <sup>d</sup>	183 (53,0)	105 (30,4)	9 (5,2)	2 (1,2)
Anemia <sup>e</sup>	102 (29,6)	12 (3,5)	22 (12,8)	3 (1,7)
Trombocitopenia <sup>f</sup>	78 (22,6)	8 (2,3)	0 (0,0)	0
<i>Poco frecuentes</i>				
Neutropenia febril	3 (0,9)	3 (0,9)	1 (0,6)	1 (0,6)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
<i>Muy frecuentes</i>				
Disminución del apetito	55 (15,9)	3 (0,9)	14 (8,1)	1 (0,6)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
<i>Frecuentes</i>				
Disgeusia	23 (6,7)	0	5 (2,9)	0
<b>Trastornos oculares</b>				
<i>Frecuentes</i>				
Lagrimo aumentado	22 (6,4)	0	2 (1,2)	0
Visión borrosa	20 (5,8)	0	3 (1,7)	0
Sequedad ocular	13 (3,8)	0	3 (1,7)	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
<i>Frecuentes</i>	23 (6,7)	0	3 (1,7)	0
Epistaxis				
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
<i>Muy frecuentes</i>				
Náuseas	117 (33,9)	0	48 (27,9)	1 (0,6)
Estomatitis <sup>g</sup>	97 (28,1)	2 (0,6)	22 (12,8)	0
Diarrea	81 (23,5)	0	33 (19,2)	2 (1,2)
Vómitos	65 (18,8)	2 (0,6)	26 (15,1)	1 (0,6)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
<i>Muy frecuentes</i>				
Alopecia	62 (18,0)	0	11 (6,4)	0
Erupción <sup>h</sup>	58 (16,8)	2 (0,6)	11 (6,4)	0
<i>Frecuentes</i>				
Sequedad de la piel	21 (6,1)	0	2 (1,2)	0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
<i>Muy frecuentes</i>				
Cansancio	142 (41,2)	8 (2,3)	50 (29,1)	2 (1,2)

**FOLLETO PROFESIONAL**  
**FULVESTRANT 250 mg /5 mL**

Pirexia	44 (12,8)	1 (0,3)	9 (5,2)	0
<i>Frecuentes</i>				
Astenia	26 (7,5)	0	9 (5,2)	1 (0,6)
<b>Exploraciones complementarias</b>				
<i>Frecuentes</i>				
AST incrementada	26 (7,5)	10 (2,9)	9 (5,2)	3 (1,7)
ALT incrementada	20 (5,8)	6 (1,7)	6 (3,5)	0

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; N/n = número de pacientes

a Los Términos Preferidos (TPs) se enumeran de acuerdo con MedDRA 17.1.

b Infecciones incluye todos los TPs que forman parte de las Infecciones e infestaciones del Sistema de Clasificación de Órganos.

c Neutropenia incluye los siguientes TPs: Neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos.

d Leucopenia incluye los siguientes TPs: Leucopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos.

e Anemia incluye los siguientes TPs: Anemia, disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito.

f Trombocitopenia incluye los siguientes TPs: Trombocitopenia, disminución del recuento de plaquetas.

g Estomatitis incluye los siguientes TPs: Estomatitis aftosa, Queilitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración bucal, Inflamación de la mucosa, Dolor oral, Malestar orofaríngeo, Dolor orofaríngeo, Estomatitis.

h Erupción incluye los siguientes TPs: Erupción, Erupción maculo-papular, Erupción prurítica, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme, Erupción cutánea tóxica.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### *Neutropenia*

En los pacientes que recibieron fulvestrant en combinación con palbociclib en el estudio PALOMA3, se notificó neutropenia de cualquier grado en 287 pacientes (83,2%), siendo notificada neutropenia de Grado 3 en 191 (55,4%) pacientes y neutropenia de Grado 4 en 37 (10,7%) pacientes. En el brazo fulvestrant + placebo (n= 172), se notificó neutropenia de cualquier grado en 7 (4,1%) pacientes, con neutropenia de Grado 3 notificada en 1 (0,6%) paciente. No hubo notificaciones de neutropenia de Grado 4 en el brazo de fulvestrant + placebo.

En los pacientes que recibieron fulvestrant en combinación con palbociclib, la mediana del tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (rango: 13-317) y la mediana de la duración de la neutropenia de Grado  $\geq 3$  fue de 7 días. Se ha notificado neutropenia febril en el 0,9% de los pacientes que recibieron fulvestrant en combinación con palbociclib.

## **4.9 Sobredosis**

Existen notificaciones de casos aislados de sobredosis con fulvestrant en humanos. Los estudios en animales 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 (ver sección 5.3). En caso de sobredosis, se recomienda tratamiento sintomático de soporte.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico:, Antiestrógenos, código ATC: L02BA03

#### 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. Existió además 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, 500 mg de fulvestrant regulan a la baja el RE y el marcador de proliferación Ki67 en mayor grado que 250 mg de este medicamento.

Eficacia clínica y seguridad en el cáncer de mama avanzado

Se llevó a cabo un ensayo clínico fase III en 736 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que presentaban recurrencia de la enfermedad durante o después de terapia endocrina adyuvante, o progresión tras terapia endocrina para la enfermedad avanzada. El estudio incluyó 423 pacientes cuya enfermedad había recurrido o progresado durante la terapia con antiestrógeno (subgrupo AE) y 313 pacientes cuya enfermedad había recurrido o progresado durante la terapia con un inhibidor de la aromataasa (subgrupo IA). Este ensayo comparó la eficacia y seguridad de Fulvestrant 500 mg (n=362) con Fulvestrant 250 mg (n=374). El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión (PFS); los criterios secundarios claves de eficacia incluyeron tasa de respuesta objetiva (ORR), tasa de beneficio clínico (CBR) y supervivencia global (OS). Los resultados de eficacia del estudio CONFIRM se resumen en la Tabla 2.

**Tabla 2: Resumen de resultados de la variable principal de eficacia (PFS) y variables secundarias claves de eficacia en el estudio CONFIRM**

Variable	Tipo de estimado; comparación de tratamiento	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Comparación entre grupos (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg)		
				Cociente de riesgo	IC 95%	Valor de p
PFS	Mediana K-M en meses; cociente de riesgo					
Todas las 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 IA (n=313) <sup>a</sup>		5,4	4,1	0,85	0,67, 1,08	0,195
OS <sup>b</sup>	Mediana K-M en meses; cociente de riesgo					
Todas las pacientes		26,4	22,3	0,81	0,69, 0,96	0,016 <sup>c</sup>
					0,016 <sup>c</sup>	
-Subgrupo AE (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63, 0,99	0,038 <sup>c</sup>
					0,038 <sup>c</sup>	
-Subgrupo IA (n=313) <sup>a</sup>		24,1	20,8	0,86	0,67, 1,11	0,241 <sup>c</sup>
					0,241 <sup>c</sup>	
Variable	Tipo de estimado; comparación de tratamiento	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Comparación entre grupos (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg)		
				Cociente de riesgo	IC 95%	Valor de p



FOLLETO PROFESIONAL  
FULVESTRANT 250 mg /5 mL

ORR <sup>d</sup>	% de pacientes con OR; diferencia absoluta en %					
Todas las 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 IA (n=205) <sup>a</sup>	7,3	8,3	-1,0	-5,5, 9,8		
CBR <sup>e</sup>	% de pacientes con OR; diferencia absoluta en %					
Todas las 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 IA (n=313) <sup>a</sup>	36,2	32,3	3,9	-6,1, 15,2		

- <sup>a</sup> Fulvestrant está indicado en pacientes cuya enfermedad había recurrido o progresado durante una terapia antiestrogénica. Los resultados en el subgrupo IA no son concluyentes.
- <sup>b</sup> Se presenta la OS para el análisis final de supervivencia con una madurez del 75%.
- <sup>c</sup> Valor nominal de p sin realizar ajustes de multiplicidad entre el análisis inicial de supervivencia global con una madurez del 50% y el análisis de supervivencia actualizado con un 75% de madurez.
- <sup>d</sup> La ORR se calculó en pacientes que eran evaluables para respuesta al inicio (es decir, aquellas con enfermedad medible al inicio; 240 pacientes en el grupo de Fulvestrant 500 mg y 261 pacientes en el grupo de Fulvestrant 250 mg).
- <sup>e</sup> Pacientes con una mejor respuesta objetiva de respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable  $\geq 24$  semanas.

PFS: Supervivencia libre de progresión; ORR: Tasa de respuesta objetiva; OR: Respuesta objetiva; CBR: Tasa de beneficio clínico; CB: Beneficio clínico; OS: Supervivencia global; K-M: Kaplan-Meier; IC: Intervalo de confianza; IA: Inhibidor de la aromatasa; AE: Antiestrógeno.

Se realizó un ensayo de Fase 3, aleatorizado, doble ciego, de doble simulación, multicéntrico, de fulvestrant 500 mg comparado con anastrozol 1 mg en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con ER positivo y/o PgR positivo, que no habían sido tratadas previamente con hormonoterapia. Un total de 462 pacientes fueron aleatorizadas 1:1 secuencialmente para recibir fulvestrant 500 mg o anastrozol 1 mg.

La aleatorización fue estratificada por el tipo de enfermedad (localmente avanzada o metastásica), la quimioterapia previa para la enfermedad avanzada y la enfermedad medible.

La variable principal de eficacia del estudio fue la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por el investigador según RECIST 1.1 (Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos). Las variables clave secundarias de eficacia incluían supervivencia global (OS) y tasa de respuesta objetiva (ORR).

Las pacientes reclutadas en este estudio tenían una mediana de edad de 63 años (rango de 36-90). La mayoría de las pacientes (87,0%) tenían enfermedad metastásica al inicio del estudio. El cincuenta y cinco por ciento (55,0%) de las pacientes tenían metástasis visceral al inicio del estudio. Un total del 17,1% de

las pacientes recibieron un régimen previo de quimioterapia para la enfermedad avanzada; el 84,2% de las pacientes tenían enfermedad medible.

En la mayoría de los subgrupos predefinidos de pacientes se observaron resultados consistentes. Para el subgrupo de pacientes con enfermedad limitada a metástasis no visceral (n=208), el HR fue 0,592 (95% IC: 0,419 - 0,837) para el brazo de fulvestrant comparado con el brazo de anastrozol. Para el subgrupo de pacientes con metástasis visceral (n=254), el HR fue 0,993 (95% IC: 0,740 - 1,331) para el brazo de fulvestrant comparado con el brazo de anastrozol. Los resultados de eficacia del estudio FALCON se presentan en la Tabla 4 y en la Figura 1.

**Tabla 4: Resumen de los resultados de la variable principal de eficacia (PFS) y variables clave secundarias de eficacia (Evaluación del investigador, Población con Intención de tratar) – Estudio FALCON**

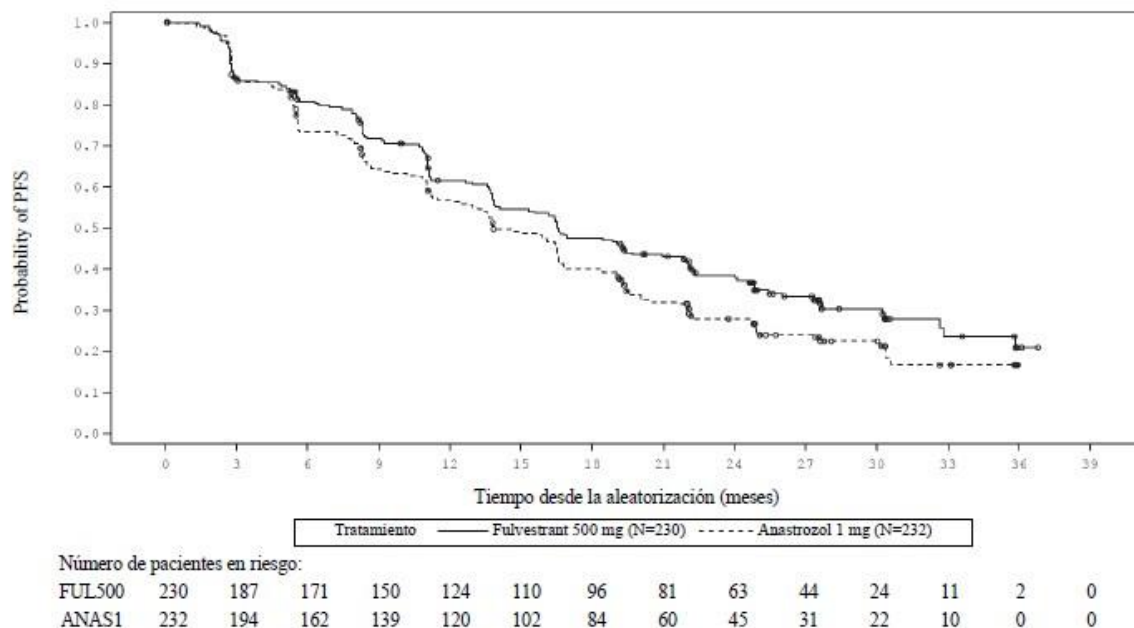
	<b>Fulvestrant 500 mg (N=230)</b>	<b>Anastrozol 1 mg (N=232)</b>
<b>Supervivencia Libre de Progresión</b>		
<b>Número de eventos PFS (%)</b>	143 (62,2%)	166 (71,6%)
<b>Hazard Ratio PFS (95% IC) y valor-p</b>	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
<b>Mediana PFS [meses (95% IC)]</b>	16,6 (13,8 -	13,8 (12,0 - 16,6)
<b>Número de acontecimientos de OS *</b>	67 (29,1%)	75 (32,3%)
<b>Hazard Ratio OS (95% IC) y valor-p</b>	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
<b>ORR**</b>	89 (46,1%)	88 (44,9%)
<b>Odds Ratio ORR (95% IC) y valor-p</b>	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
<b>Mediana DoR (meses)</b>	20,0	13,2
<b>CBR</b>	180 (78,3%)	172 (74,1%)
<b>Odds Ratio CBR (95% IC) y valor-p</b>	OR 1,253 (0,815 - 1,932) p = 0,3045	

\*(madurez del 31%) – análisis no final de OS

\*\*para pacientes con enfermedad medible

**Figura 1: Curva Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión (Evaluación por el investigador, Población por Intención de Tratar) – Estudio FALCON**

FOLLETO PROFESIONAL  
FULVESTRANT 250 mg /5 mL



Se completaron dos ensayos clínicos fase-III en un total de 851 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que presentaban recurrencia de la enfermedad durante o después de terapia endocrina adyuvante, o progresión tras terapia endocrina para la enfermedad avanzada. El 77% de la población bajo estudio presentaba cáncer de mama receptor estrogénico positivo. Estos ensayos compararon la seguridad y la eficacia de la administración mensual de Fulvestrant 250 mg frente a la administración diaria de 1 mg de anastrozol (inhibidor de la aromatasas). Globalmente, Fulvestrant a la dosis mensual de 250 mg fue al menos tan eficaz como anastrozol en términos de supervivencia libre de progresión, respuesta objetiva y tiempo hasta el fallecimiento. No se produjeron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de estas variables entre los dos grupos de tratamiento. La supervivencia libre de progresión fue la variable principal. El análisis combinado de ambos ensayos mostró que el 83% de las pacientes que recibieron Fulvestrant experimentó progresión, en comparación con el 85% de las tratadas con anastrozol. El análisis combinado de ambos ensayos mostró un cociente de riesgo entre Fulvestrant 250 mg y anastrozol para la supervivencia libre de progresión de 0,95 (IC al 95% 0,82 a 1,10). La tasa de respuesta objetiva para Fulvestrant 250 mg fue del 19,2%, en comparación con el 16,5% para anastrozol. La mediana del tiempo hasta el fallecimiento fue de 27,4 meses en las pacientes tratadas con Fulvestrant y de 27,6 meses en las tratadas con anastrozol. El cociente de riesgo entre Fulvestrant 250 mg y anastrozol para el tiempo hasta el fallecimiento fue de 1,01 (IC al 95% 0,86 a 1,19).

#### Terapia en combinación con palbociclib

Se realizó un estudio Fase 3, internacional, aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos, multicéntrico de fulvestrant 500 mg con palbociclib 125 mg frente a fulvestrant 500 mg con placebo, en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado HR positivo, HER2 negativo, no susceptible de resección o radioterapia con intención curativa o con cáncer de mama metastásico, independientemente de su estado menopáusico, cuya enfermedad había progresado después de la hormonoterapia previa en el contexto (neo) adyuvante o metastásico.

Un total de 521 mujeres pre, peri y postmenopáusicas, cuya enfermedad había progresado durante o en los 12 meses siguientes a la finalización de la hormonoterapia adyuvante o en el mes siguiente a la hormonoterapia previa para la enfermedad avanzada, fueron aleatorizadas 2:1 al brazo de fulvestrant con palbociclib o al de fulvestrant con placebo y estratificadas según la sensibilidad documentada a la hormonoterapia previa, el estado menopáusico a la entrada del estudio (pre/perimenopáusica frente a

postmenopáusicas) y la presencia de metástasis viscerales. Las mujeres pre/perimenopáusicas recibieron el agonista de la LHRH goserelina. Las pacientes con afectación visceral avanzada/metastásica, sintomática, con riesgo de complicaciones potencialmente mortales a corto plazo (incluyendo pacientes con derrames masivos no controlados [pleural, pericárdico, peritoneal], linfangitis pulmonar y afectación hepática superior al 50%), no fueron aptos para el reclutamiento del estudio.

Las pacientes continuaron recibiendo el tratamiento asignado hasta la progresión objetiva de la enfermedad, el empeoramiento sintomático, la toxicidad inaceptable, la muerte o la revocación del consentimiento, lo que ocurriera primero. No se permitió el cruce entre los grupos de tratamiento.

Las pacientes estaban bien distribuidas entre el brazo de fulvestrant con palbociclib y el brazo de fulvestrant con placebo según las características demográficas y los factores pronósticos basales. La mediana de edad de las pacientes incluidas en este estudio fue de 57 años (rango 29, 88). En cada brazo de tratamiento la mayoría de las pacientes eran de raza blanca, tenían sensibilidad documentada a la hormonoterapia previa y eran postmenopáusicas.

Aproximadamente el 20% de las pacientes eran pre/perimenopáusicas. Todas las pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo y la mayoría de las pacientes en cada brazo de tratamiento habían recibido un régimen de quimioterapia previo para su diagnóstico primario. Más de la mitad (62%) tuvieron una capacidad funcional ECOG de 0, el 60% tenía metástasis viscerales y el 60% habían recibido más de un régimen de hormonoterapia previo para su diagnóstico primario.

La variable principal del estudio fue la PFS evaluada por el investigador según RECIST 1.1. Los análisis de apoyo de la PFS se basaron en la Revisión Radiológica Central Independiente. Las variables secundarias incluían OR, CBR, OS, seguridad y tiempo hasta deterioro (TTD) en la variable de dolor.

El estudio alcanzó su objetivo primario de prolongar la PFS evaluada por el investigador, en el análisis intermedio realizado en el 82% de los eventos de PFS planificados; los resultados cruzaron el límite de eficacia previamente especificado de Haybittle-Peto ( $\alpha = 0,00135$ ), lo que demuestra una prolongación estadísticamente significativa de la PFS y un efecto clínicamente significativo del tratamiento. En la tabla 5 se presenta una actualización con datos más maduros de eficacia.

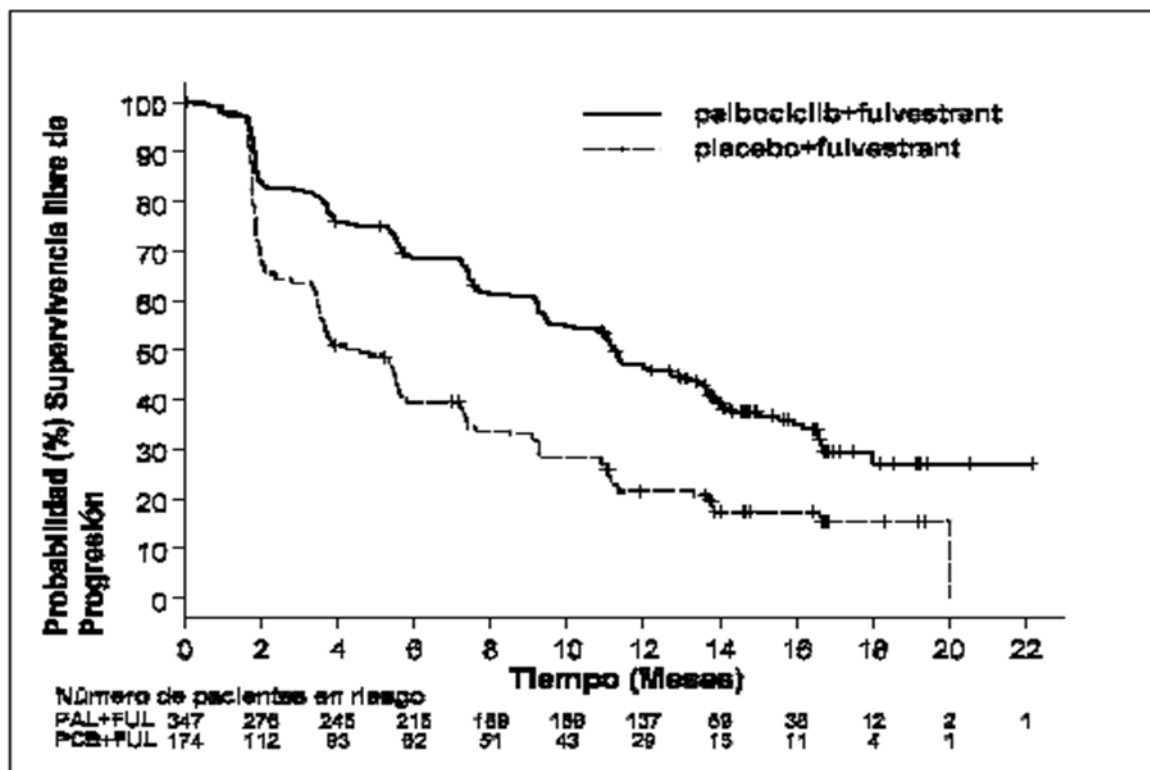
**Tabla 5: Resultados de eficacia – Estudio PALOMA3 (Evaluación del investigador, población con intención de tratar)**

	Análisis actualizado (Límite 23 Octubre 2015)	
	Fulvestrant con palbociclib (N=347)	Fulvestrant con placebo (N=174)
<b>Supervivencia Libre de Progresión</b>		
Mediana [meses (95% IC)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5,
Cociente de riesgo (95% IC) y valor-p	0,497 (0,398, 0,620), p<0,000001	
<b>Variables secundarias*</b>		
OR [% (95% IC)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (enfermedad medible) [% (95% IC)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
DOR (enfermedad medible) [meses (95%	9,2 (7,2, 10,4)	7,4 (3,9, NE)
CBR [% (95% IC)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)

\* Criterios de valoración de respuesta basados en respuestas confirmadas y sin confirmar.

N= número de pacientes; IC= intervalo de confianza; NE= no estimable; OR= respuesta objetiva; CBR= tasa de beneficio clínico; DOR=duración de respuesta

Figura 2. Curva Kaplan-Meier plot de supervivencia libre de progresión (evaluación del investigador, población con intención de tratar) – Estudio PALOMA3



FUL=fulvestrant; PAL=palbociclib; PCB=placebo.

Se observó una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en el brazo de fulvestrant con palbociclib en todos los subgrupos de pacientes individuales definidos por los factores de estratificación y las características basales. Esto fue evidente para las mujeres pre/perimenopáusicas (HR de 0,46 [95% IC: 0,28; 0,75]) y para mujeres postmenopáusicas (HR de 0,52 [95% IC: 0,40; 0,66]), y en las pacientes con enfermedad metastásica visceral (HR de 0,50 [95% IC: 0,38; 0,65]) y enfermedad metastásica no visceral (HR de 0,48 [95% IC: 0,33; 0,71]). También se observó un beneficio independientemente de las líneas de terapia previa en la enfermedad metastásica, tanto con 0 líneas (HR de 0,59 [95% IC: 0,37; 0,93]), como 1

(HR de 0,46 [95% IC: 0,32; 0,64]), 2 (HR de 0,48 [95% IC: 0,30; 0,76]) o  $\geq 3$  líneas (HR de 0,59 [95% IC: 0,28; 1,22]). En la tabla 6 se presentan medidas adicionales de eficacia (OR y TTR) evaluadas en subgrupos de pacientes con o sin enfermedad visceral.

Tabla 6: Resultados de eficacia en enfermedad visceral y no visceral para el estudio PALOMA3 (población con intención de tratar)

	Enfermedad visceral		Enfermedad no visceral	
	Fulvestrant con palbociclib (N=206)	Fulvestrant con placebo (N=105)	Fulvestrant con palbociclib (N=141)	Fulvestrant con placebo (N=69)
OR [% (95% IC)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
TTR*, Mediana [meses (rango)]	3,8 (3,5, 16,7)	5,4 (3,5, 16,7)	3,7 (1,9, 13,7)	3,6 (3,4, 3,7)

FOLLETO PROFESIONAL  
FULVESTRANT 250 mg /5 mL

\* Resultados de respuesta basados en respuestas confirmadas y sin confirmar.

N= número de pacientes; IC =intervalo de confianza; OR= respuesta objetiva; TTR= tiempo hasta la primera respuesta tumoral

Los síntomas notificados por las pacientes fueron evaluados utilizando el cuestionario de calidad de vida (QLQ)-C30 de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y su módulo de Cáncer de Mama (EORTC QLQ-BR23). Un total de 335 pacientes en el brazo de fulvestrant con palbociclib y de 166 pacientes en el brazo de fulvestrant con placebo completaron el cuestionario al inicio del estudio y al menos una visita posterior al inicio del estudio.

El tiempo hasta deterioro se definió de antemano como el tiempo transcurrido entre el inicio del estudio y la primera aparición de  $\geq 10$  puntos de incremento en la puntuación de los síntomas de dolor respecto al valor basal. La adición de palbociclib a fulvestrant dio lugar a una mejora de los síntomas al retrasar significativamente el tiempo hasta el deterioro de los síntomas de dolor en comparación con el tratamiento con fulvestrant con placebo (mediana de 8,0 meses frente a 2,8 meses, HR de 0,64 [IC del 95%: 0,49; 0,85]  $p < 0,001$ ).

#### *Efectos sobre el endometrio después de la menopausia*

Los datos preclínicos no sugieren un efecto estimulante de fulvestrant sobre el endometrio postmenopáusico (ver sección 5.3). Un estudio durante 2 semanas en voluntarias postmenopáusicas sanas tratadas con 20  $\mu\text{g}$  de etinilestradiol al día mostró que el tratamiento previo con Fulvestrant 250 mg tuvo por resultado una disminución significativa de la estimulación del endometrio postmenopáusico en comparación con el tratamiento previo con placebo, como se valoró mediante la determinación ecográfica del grosor del endometrio.

El tratamiento neoadyuvante de hasta 16 semanas en pacientes con cáncer de mama tratadas tanto con Fulvestrant 500 mg como con Fulvestrant 250 mg no dio lugar a cambios clínicamente significativos del grosor endometrial, indicando una ausencia de efecto agonista. No hay evidencia de efectos adversos endometriales en las pacientes estudiadas con cáncer de mama. No hay datos disponibles respecto a la morfología del endometrio.

En dos estudios a corto plazo (1 y 12 semanas) en pacientes premenopáusicas con enfermedad ginecológica benigna, no se observaron diferencias significativas en el grosor endometrial determinado por ecografía entre los grupos de fulvestrant y placebo.

#### *Efectos sobre el hueso*

No existen datos a largo plazo sobre el efecto de fulvestrant sobre el hueso. El tratamiento neoadyuvante de hasta 16 semanas en pacientes con cáncer de mama tratadas tanto con Fulvestrant 500 mg como con Fulvestrant 250 mg no dio lugar a cambios clínicamente significativos en los marcadores séricos de recambio óseo.

#### Población pediátrica

Fulvestrant no está indicado para uso en niños. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Fulvestrant en los diferentes grupos de la población pediátrica en cáncer de mama (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Un estudio abierto fase II investigó la seguridad, eficacia y farmacocinética de fulvestrant en 30 niñas de 1 a 8 años con Pubertad Precoz Progresiva asociada con Síndrome de McCune Albright (MAS). Las pacientes pediátricas recibieron una dosis intramuscular mensual de fulvestrant de 4 mg/kg. Este estudio de 12 meses investigó una serie de variables de MAS y mostró una reducción en la frecuencia de hemorragia vaginal y en la velocidad de avance de edad ósea. Las concentraciones mínimas de fulvestrant en el estado estacionario en niñas en este estudio fueron coherentes con las de los adultos (ver sección

5.2). No surgieron nuevas cuestiones de seguridad de este pequeño estudio, pero los datos a 5 años no están disponibles todavía.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Luego de la administración intravenosa o intramuscular, fulvestrant es rápidamente eliminado a una velocidad que se aproxima al flujo sanguíneo hepático (nominalmente 10,5 mL de plasma/min/kg). Sin embargo, Fulvestrant como inyección intramuscular de acción prolongada mantiene las concentraciones plasmáticas de fulvestrant dentro de un rango estrecho (hasta 3 veces) durante un período de al menos 28 días después de la inyección. La administración de fulvestrant 500 mg alcanza niveles de exposición en o cercanos al estado estacionario, dentro del primer mes de administración (CV promedio): AUC 475 (33.4%) ng días/mL, C<sub>max</sub> 25,1 (35,3%) ng/mL, C<sub>min</sub> 16,3 (25,9%) ng/mL, respectivamente).

Los resultados obtenidos a partir de estudios con dosis única de fulvestrant son predictivos de la farmacocinética con dosis múltiple.

No se observó ninguna diferencia en el perfil farmacocinético del fulvestrant en relación con la edad (rango 33 a 89 años).

No se observó ninguna diferencia en el perfil farmacocinético del fulvestrant en relación con los grupos étnicos.

### Absorción

Fulvestrant no se administra por vía oral.

### Distribución

Fulvestrant está sometido a una distribución rápida y extensa. El gran volumen de distribución aparente en estado estacionario (V<sub>d,ss</sub>) 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).

### Biotransformación

Se ha determinado la biotransformación y eliminación del fulvestrant en seres humanos luego de la administración intramuscular e intravenosa de fulvestrant marcado con <sup>14</sup>C. El metabolismo del fulvestrant parece incluir combinaciones de algunas posibles rutas de biotransformación análogas a aquellas de los esteroides endógenos, que incluyen la oxidación, hidroxilación aromática y conjugación con ácido glucurónico y/o sulfato en las posiciones 2-, 3- y 17- del núcleo esteroide, ya la oxidación de la cadena lateral sulfóxido. El metabolismo del fulvestrant en seres humanos produce un perfil de metabolitos similar al encontrado en otras especies. Los metabolitos son menos activos, o bien exhiben una actividad similar al fulvestrant en modelos antiestrogénicos. Estudios que usan preparaciones hepáticas humanas y enzimas humanas recombinantes, indican que la CYP3A4 es la única isoenzima del P450 involucrada en la oxidación del fulvestrant. Sin embargo, las rutas que no incluyen el P450 parecen ser más predominantes in vivo.

### Eliminación

Se ha evaluado la farmacocinética del fulvestrant en un estudio clínico con dosis única conducido en sujetos con una insuficiencia hepática de categoría A y B según Child Pugh debido a cirrosis, usando una dosis alta de una formulación de acción corta para inyección intramuscular. Hubo una reducción de 1,3 y 2 veces en el Clearance promedio en sujetos con insuficiencia hepática de categoría A y B según Child-Pugh, respectivamente, comparado con sujetos sanos, lo que condujo a un incremento de similar cuantía en el AUC. No se evaluaron sujetos con categoría C según Child-Pugh.

Las concentraciones plasmáticas promedio en el estado estacionario con el modelo intramuscular de

fulvestrant en sujetos con una insuficiencia hepática de categoría A y B según Child-Pugh caen dentro del rango superior de concentraciones esperadas en el caso de pacientes con función hepática normal dado en la formulación intramuscular.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

#### Toxicidad aguda

La toxicidad aguda del fulvestrant es baja. En roedores, la mediana de la dosis letal fue mayor que 70 mg/kg luego de la administración intramuscular (más de 400 veces la dosis clínica), mayor que 50 mg/kg luego de la administración intravenosa y mayor que 2000 mg/kg luego de la administración oral.

#### Toxicidad crónica

El fulvestrant resultó bien tolerado en todas las especies animales en que se probó. En estudios de toxicidad con dosis múltiples intramusculares en ratas y perros, la actividad antiestrogénica del fulvestrant fue responsable de la mayoría de los efectos observados, especialmente en el aparato reproductor femenino, pero también en otros órganos sensibles a las hormonas en ambos sexos. No hubo evidencia de otra toxicidad sistémica en ratas que recibieron hasta 10 mg/rata/15 días durante 6 meses o en perros que recibieron hasta 40 mg/kg/28 días durante 12 meses.

En estudios en perros, luego de la administración oral e intravenosa, se observaron efectos sobre el aparato cardiovascular (leves alzas del segmento S-T en el ECG (oral) y paro sinusal en 1 perro (intravenosa)), pero estos ocurrieron en animales expuestos a niveles de fulvestrant muy por encima de aquellos registrados en pacientes ( $C_{max} > 15$  veces) y, por tanto, no se considera que sean importantes para la seguridad humana con la dosis clínica.

#### Mutagenicidad

El fulvestrant no mostró potencial genotóxico.

#### Toxicidad sobre la reproducción

El fulvestrant mostró efectos sobre la reproducción y el Desarrollo embrionario/fetal concordantes con su actividad antiestrogénica, en dosis similares a la dosis clínica. En ratas, el fulvestrant provocó una reducción reversible de la fertilidad femenina y la supervivencia embrionaria a niveles de dosis de 0,01 mg/kg/día y más, dystocia, y un aumento en la incidencia de anomalías fetales, que incluyó la flexión del tarso. Conejas que recibieron fulvestrant en dosis  $> 1$  mg/kg/día fueron incapaces de retener el embarazo y, con dosis de hasta 0,25 mg/kg/día se observaron aumentos en el peso de la placenta y el número de pérdidas posterior a la implantación, aunque sin efectos sobre el Desarrollo fetal.

#### Carcinogenicidad

Un estudio de oncogenicidad en rata de dos años de duración (administración intramuscular) mostró un aumento en la incidencia de tumores benignos de las células de la granulosa ovárica en hembras con la dosis alta, 10 mg/rata/15 días. En un estudio de oncogenicidad en ratón, de 2 años de duración, la administración oral se asoció con un aumento en la incidencia de tumores estromales de los cordones sexuales (tanto benignos como malignos) en el ovario con dosis de 150 y 500 mg/kg/día. El nivel sin efecto observado (NOEL) para estos hallazgos fue de 10 mg/rata/30 días en las ratas y 20 mg/kg/día en el ratón, respectivamente. La inducción de estos tumores concuerda con las alteraciones de la retroalimentación endocrina relacionadas con la farmacología, en los niveles de gonadotropina provocados por los antiestrógenos en los animales en ciclo. Por lo tanto, estos hallazgos no se consideran relevantes para el uso de fulvestrant en mujeres postmenopáusicas en cáncer de mama Avanzado.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS



## 6.1 Lista de excipientes

Etanol  
Alcohol bencílico  
Benzoato de  
bencilo  
Aceite de ricino

## 6.2 Incompatibilidades

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

## 6.3 Periodo de eficacia

24 meses

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar en nevera (entre 2°C y 8°C).  
Conservar la jeringa precargada en el embalaje original para protegerla de la luz.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

La presentación de la jeringa precargada consta de:

Una jeringa precargada de vidrio transparente tipo 1 con émbolo de poliestireno, equipada con un cierre a prueba de manipulación, que contiene 5 ml de [A ser completado localmente] solución inyectable.

Se proporciona además una aguja con sistema de seguridad (“BD SafetyGlide<sup>TM</sup>”) para su conexión al cuerpo de la jeringa.

O

Dos jeringas precargadas de vidrio transparente tipo 1 con émbolo de poliestireno, equipadas con un cierre a prueba de manipulación, que contienen cada una 5 ml de fulvestrant solución inyectable. Se proporcionan además las agujas con sistema de seguridad (“BD SafetyGlide<sup>TM</sup>”) para su conexión al cuerpo de cada jeringa.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

### Instrucciones de administración

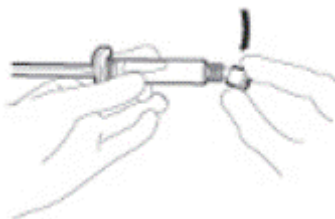
Advertencia – No esterilizar en autoclave la aguja con sistema de seguridad (Aguja Hipodérmica Protegida “BD SafetyGlide<sup>TM</sup>”) antes de su uso. Las manos deben permanecer por detrás de la aguja en todo momento durante su uso y eliminación.

Para cada una de las dos jeringas:

- Retire el cuerpo de vidrio de la jeringa de la bandeja y compruebe que no está dañado.

Figura 1

FOLLETO PROFESIONAL  
FULVESTRANT 250 mg /5 mL



- Rompa el sello de la cubierta de plástico blanco en el conector Luer de la jeringa Luer-Lok para retirar la cubierta con la tapa de jebes de la punta (ver Figura 1).
- Rasgue el envase externo de la aguja de seguridad (BD SafetyGlide). Ajuste la aguja de seguridad al Luer-Lok (ver figura 2).

Figura 2



- Enrosque hasta que se acople firmemente.
- Gire hasta que se acople la aguja al conector Luer.
- Tire del capuchón protector de la aguja en línea recta para no dañar el extremo de la misma.
- Lleve la jeringa cargada al punto de administración.
- Retire el capuchón protector de la aguja.
- Antes de su administración, se deben inspeccionar visualmente las soluciones parenterales en cuanto al contenido en partículas y a la decoloración.
- Elimine el exceso de gas de la jeringa.

Figura 3



- Administre lentamente por vía intramuscular en el glúteo (1-2 minutos/inyección). Para una mayor comodidad, la posición de la aguja con el bisel hacia arriba tiene la misma orientación que el brazo de la palanca levantado (ver Figura 3).

Figura 4

FOLLETO PROFESIONAL  
FULVESTRANT 250 mg /5 mL



- Tras la inyección, dé inmediatamente un solo toque con el dedo en el brazo de la palanca para activar el mecanismo de protección (ver Figura 4).  
NOTA: Active alejado de su cuerpo y de los demás. Escuche el clic y confirme visualmente que la punta de la aguja está totalmente protegida.

Eliminación

Las jeringas precargadas 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 realizará de acuerdo con la normativa local.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Folleto Profesional Fulvestrant 250 mg\_5 mL Res. 16900 de 10-07-2020