

FASLODEX® 250mg/5mL

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

FASLODEX®, 250 mg/5 mL, solución para inyección

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

250 mg fulvestrant (250 mg/5 mL). Véanse excipientes en la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inyección. Líquido transparente, incoloro a amarilla, viscoso.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

FASLODEX® está indicado para:

Tratamiento de cáncer de seno receptor hormonal (HR) positivo, localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas de cualquier edad, tratadas previamente con terapia endocrina (terapia antiestrogénica o inhibidor de aromatasas), independientemente de si su estatus posmenopáusico ocurrió en forma natural o si fue inducido artificialmente.

Tratamiento alternativo de cáncer de seno receptor hormonal (HR) positivo, con receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas de cualquier edad, no tratadas previamente con terapia endocrina.

Terapia en combinación con Palbociclib:

En combinación con palbociclib para el tratamiento de cáncer de seno localmente avanzado o metastásico con receptores hormonales (HR) positivos, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, en mujeres con progresión de la enfermedad que recibieron terapia endocrina previa. (ver la sección 4.2 posología y método de administración).

Terapia combinada con Abemaciclib:

FASLODEX® está indicado en combinación con abemaciclib para el tratamiento del cáncer de seno localmente avanzado o metastásico positivo para receptor hormonal (HR), negativo para receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) en mujeres con progresión de la enfermedad después de tratamiento endocrino.

Terapia en combinación con Ribociclib:

FASLODEX® está indicado en combinación con ribociclib para el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptores hormonales (HR) positivos, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, en mujeres posmenopáusicas como terapia endocrina inicial o después de la progresión de la enfermedad después de recibir terapia endocrina.

4.2 Posología y método de administración

Mujeres adultas (incluyendo las ancianas): La dosis recomendada es de 500 mg para ser administrados vía intramuscular en dos inyección de 5 mL, una en cada glúteo (área glútea), en intervalos de 1 mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada 2 semanas después de la dosis inicial. Se recomienda administrar la inyección lentamente (1-2 minutos/inyección).

Se debe tener precaución si se inyecta **FASLODEX®** en el sitio dorso-glúteo debido a la proximidad del nervio ciático subyacente.

Terapia combinada con palbociclib

Cuando **FASLODEX®** se use en combinación con palbociclib, consulte las instrucciones de la dosis recomendada para monoterapia de **FASLODEX®**.

Antes de iniciar el tratamiento con la combinación de fulvestrant más palbociclib, y durante todo el tratamiento, las mujeres pre/perimenopáusicas se deben tratar con agonistas de LHRH de acuerdo con la práctica clínica local.

Terapia combinada con abemaciclib

Cuando se usa **FASLODEX®** en combinación con abemaciclib, consulte las instrucciones de la dosis de monoterapia recomendada para **FASLODEX®**.

Antes de iniciar el tratamiento con la combinación de **FASLODEX®** más abemaciclib, y durante el tiempo y a todo lo largo de su duración, las mujeres pre/perimenopáusicas deben recibir tratamiento con agonistas de LHRH de acuerdo con la práctica clínica local.

Terapia combinada con ribociclib

Cuando **FASLODEX®** se use en combinación con ribociclib, consulte las instrucciones de la dosis recomendada para la monoterapia de **FASLODEX®**.

Niños: No se recomienda su uso en niñas o adolescentes considerando que no se ha establecido la seguridad y efectividad en este grupo de edad.

Pacientes con insuficiencia renal: No se recomienda ajustar la dosis para pacientes con una depuración de creatinina mayor de 30 mL/min. No se ha evaluado adicionalmente la seguridad y eficacia en pacientes con depuración de creatinina menor de 30 mL/min (véase sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática: No se recomienda ajustar la dosis para pacientes con daño hepático categoría A y B de Child-Pugh. No se ha evaluado el uso de **FASLODEX®** en pacientes con daño hepático C de Child-Pugh (véanse secciones 4.4 y 5.2).

Ancianos: No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianos.

Interacciones que requieren ajustes de la dosis: No existen interacciones medicamentosas conocidas que requieran ajuste de la dosis.

4.3 Contraindicaciones

FASLODEX® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

Insuficiencia hepática severa (ver secciones 4.4 y 5.2)

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

Fulvestrant es metabolizado principalmente en el hígado. Se debe tener precaución con **FASLODEX®** en pacientes con daño hepático, dado que la eliminación puede estar reducida (véanse secciones 4.2 y 5.2).

Se debe tener precaución antes de tratar pacientes con depuración de creatinina menor de 30 mL/min (véase sección 5.2).

Se debe tener precaución antes de tratar pacientes con diátesis hemorrágica o trombocitopenia, o pacientes en tratamiento con anticoagulantes, debido a la vía de administración.

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

Se han informado eventos relacionados con el sitio de inyección, incluyendo ciática, neuralgia, dolor neuropático, y neuropatía periférica con la inyección de **FASLODEX®**. Se debe tener precaución mientras se administra la inyección de **FASLODEX®** en el sitio de inyección dorso-glútea debido a la proximidad del nervio ciático subyacente (véanse secciones 4.2 y 4.8).

Terapia combinada con palbociclib

Revisar la información farmacológica de palbociclib para conocer las advertencias y precauciones especiales para el uso.

Terapia combinada con abemaciclib

Revisar la información farmacológica de abemaciclib para conocer las advertencias y precauciones especiales para el uso.

Terapia combinada con ribociclib

Revisar la información farmacológica de ribociclib para conocer las advertencias y precauciones especiales para el uso.

Immunoensayo Medición de suero Estradiol: Debido a la similitud estructural de fulvestrant y estradiol, el fulvestrant puede interferir con la medición de estradiol por immunoensayo, dando como resultado niveles de estradiol falsamente elevados.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Fulvestrant no inhibe significativamente ninguna de las isoenzimas importantes del citocromo P450 (CYP) in vitro, y los resultados de un estudio clínico farmacocinético que incluyó la coadministración de fulvestrant con midazolam, también sugiere que las dosis terapéuticas de fulvestrant no tendrán efectos inhibitorios sobre el CYP3A4. Además, aunque fulvestrant puede ser metabolizado por CYP3A4 in vitro, un estudio clínico con rifampicina mostró que no hubo cambios en la eliminación de fulvestrant como resultado de la inducción de CYP3A4. Los resultados de un estudio clínico con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, también indicaron que no existe cambio clínicamente relevante en la eliminación de fulvestrant. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes que estén recibiendo simultáneamente inhibidores o inductores de CYP3A4.

4.6 Embarazo y lactancia

Como se esperaba con un potente antiestrógeno, los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). El fulvestrant se encuentra en la leche de rata a niveles significativamente superiores a los del plasma de rata. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Por lo tanto, debe evitarse el uso de FASLODEX en mujeres embarazadas o lactantes. Los pacientes en edad fértil deben usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con FASLODEX y durante 2 años después de la última dosis.

4.7 Efectos sobre la habilidad para conducir y operar maquinaria

FASLODEX® no tiene probabilidad de alterar la habilidad de las pacientes para conducir auto u operar maquinaria. Sin embargo, durante el tratamiento con FASLODEX®, se ha informado astenia y se debe tener precaución en las pacientes que experimenten este síntoma cuando conduzcan auto u operen maquinaria.

4.8 Efectos indeseables

Se calcularon las siguientes categorías de frecuencia para las reacciones medicamentosas adversas (ADRs, por su sigla en inglés), con base en el grupo de tratamiento con FASLODEX® 500 mg en análisis combinados de seguridad de estudios que compararon FASLODEX® 500 mg con FASLODEX® 250 mg [CONFIRM (Estudio D6997C00002), FINDER 1 (Estudio D6997C00004), FINDER 2 (Estudio D6997C00006), y NEWEST (Estudio D6997C00003)], o del FALCON (Estudio D699BC00001) solo, que comparó FASLODEX® 500 mg con anastrozol 1 mg. la frecuencia máxima se presenta donde las frecuencias difieren entre el análisis de seguridad combinado y el FALCON. Las frecuencias que se muestran en la siguiente tabla se basaron en todos los eventos informados, independientemente de la evaluación del investigador o causalidad.

Tabla 1 Resumen de ADRs observadas en estudios clínicos con FASLODEX® 500 mg

Descriptor de frecuencia	SOC	RAM
Muy frecuentes (≥10%)	Trastornos generales y condiciones del sitio de administración Trastornos hepatobiliares Trastornos gastrointestinales Trastornos del sistema inmune Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo Trastornos de la piel y tejido subcutáneo Trastornos vasculares	Reacciones en el sitio de inyección ^a , astenia Enzimas hepáticas elevadas (ALT, AST, ALP) ^b Náuseas Reacciones de hipersensibilidad ^e Dolor articular y musculoesquelético ^d Erupción cutánea ^e Oleadas de calor ^e
Frecuentes (≥1 - <10%)	Trastornos del sistema nervioso Trastornos hepatobiliares Sangre y sistema linfático Trastornos gastrointestinales Trastornos del metabolismo y nutrición Infecciones e infestaciones	Dolor de cabeza Bilirrubinas elevadas ^b Recuento plaquetario reducido ^e Vómito, diarrea Anorexia Infecciones del tracto urinario
Infrecuentes (≥0.1% y <1%)	Trastornos hepatobiliares	Falla hepática ^{e,f} , hepatitis ^f , gamma-GT elevada ^f

- ^a Incluyendo ciática más severa relacionada con el sitio de inyección, neuralgia, dolor neuropático, y neuropatía periférica.
- ^b Basadas en cualquier cambio en el grado CTC (criterios comunes de toxicidad) desde el nivel inicial.
- ^c El evento no se observó en estudios clínicos importantes (CONFIRM, FINDER1, FINDER2, NEWEST). Se ha calculado la frecuencia utilizando el límite superior del intervalo de confianza 95% para el cálculo del punto. Este se calcula como 3/560 (donde 560 es el número de pacientes en los estudios clínicos importantes), que equivale a una categoría de frecuencia de ‘infrecuente’.
- ^d Incluye: artralgia, y con menor frecuencia, dolor musculoesquelético, dolor dorsal, mialgia y dolor en la extremidad.
- ^e La categoría de frecuencia difiere entre el conjunto de datos de seguridad combinados y el FALCON.
- ^f En el FALCON no se observó la RAM.

Con base en los datos, no existe evidencia de una relación causal entre FASLODEX® y los eventos infrecuentes y raros reportados en estudios clínicos de FASLODEX®.

4.9 Sobredosis

Hay informes aislados de sobredosis con FASLODEX® en humanos. Si ocurre una sobredosis, se debe manejar sintomáticamente. Los estudios en animales sugieren que no hay

evidencia de efectos diferentes a los relacionados directa o indirectamente con la actividad antiestrogénica, con dosis más altas de fulvestrant.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Clasificación terapéutica

Antiestrógeno antineoplásico, código ATC: LO2BA03

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Los estudios farmacológicos y de modo de acción establecieron que fulvestrant es el primer agente en una clase nueva de antiestrógenos que sub-regula el receptor estrogénico (RE), y, por lo tanto, puede ser descrito como un sub-regulador del RE. Fulvestrant ejerce sus efectos farmacológicos enlazándose con alta afinidad al receptor estrogénico alfa ($RE\alpha$), y tiene un modo de acción novedoso que induce una pérdida rápida de proteína $RE\alpha$ de las células cancerosas mamarias. Fulvestrant es un inhibidor reversible, potente, del crecimiento de las células cancerosas mamarias humanas sensibles a estrógeno in vitro, y tiene una mayor potencia y eficacia que tamoxifeno. Fulvestrant inhibe el crecimiento de xenoinjertos de cáncer mamario humano sensibles a estrógenos en ratones nude, es más efectivo que tamoxifeno para prevenir el establecimiento de tumores de xenoinjertos de células cancerosas mamarias humanas, and suprime el crecimiento de tumores de seno por un tiempo dos veces mayor que tamoxifeno. Fulvestrant inhibe el crecimiento de células cancerosas mamarias resistentes a tamoxifeno in vitro, y de tumores de seno resistentes a tamoxifeno in vivo.

Efectos sobre el tejido canceroso mamario in vivo

Estudios clínicos en mujeres posmenopáusicas con cáncer de seno primario han mostrado que fulvestrant sub-regula significativamente la expresión de RE en tumores positivos para RE, de manera dependiente de la dosis. También hubo una reducción significativa en la expresión de receptor de progesterona (RP) (un marcador de acción estrogénica) consecuente con los datos preclínicos, demostrando que fulvestrant carece de actividad agonista estrogénica intrínseca. Estos cambios en la expresión de RE y RP se acompañaron de reducciones en la expresión de Ki67, un marcador de proliferación celular tumoral, que también se relacionaron con la dosis, donde fulvestrant 500 mg tuvo un efecto significativamente mayor que la dosis de 250 mg.

Efectos sobre el cáncer de seno avanzado

Se completó un Estudio clínico Fase 3 (Estudio D6997C00002; CONFIRM) en 736 mujeres posmenopáusicas con cáncer de seno avanzado, quienes tuvieron recurrencia de la enfermedad mientras recibían o después de recibir terapia endocrina adyuvante, o progreso después de terapia endocrina para enfermedad avanzada. El Estudio incluyó 423 pacientes cuya enfermedad había recurrido o progresado durante terapia antiestrogénica (subgrupo AE), y 313 pacientes cuya enfermedad había recurrido o progresado durante terapia con inhibidor de aromatasas (subgrupo AI). Este Estudio comparó la eficacia y seguridad de **FASLODEX® 500 mg** con **FASLODEX® 250 mg**. La supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) fue el punto final primario; los puntos finales secundarios de eficacia claves incluyeron tasa de respuesta objetiva (ORR, por su sigla en inglés); tasa de

beneficio clínico (CBR, por su sigla en inglés) y supervivencia global (OS, por su sigla en inglés). La PFS con **FASLODEX®** 500 mg fue significativamente más prolongada que con **FASLODEX®** 250 mg. El análisis final de OS a 75% madurez mostró que **FASLODEX®** 500 mg se asoció a un incremento de 4.1 meses en la mediana de la OS y una reducción de 19% en el riesgo de muerte, comparado con **FASLODEX®** 250 mg [HR=0.81; IC 95% 0.69-0.96; p = 0.016 (valor p nominal puesto que no se hizo ajuste para multiplicidad)]. Los resultados de la eficacia se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 2 Resumen de los resultados del punto final primario de eficacia (PFS,) y puntos finales secundarios de eficacia claves en el Estudio CONFIRM

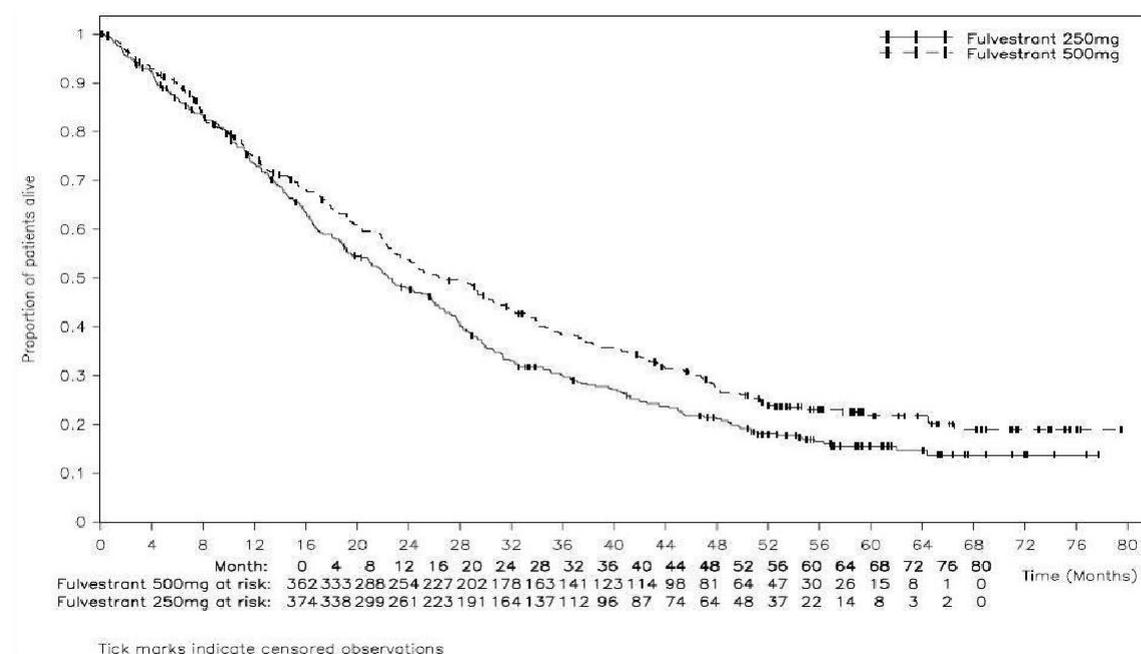
Variable	Tipo de cálculo; comparación del tratamiento	FASLODEX® 500 mg (N=362)	FASLODEX® 250 mg (N=374)	Comparación entre los grupos (FASLODEX® 500 mg/FASLODEX® 250 mg)		
				Índice de riesgo	IC 95%	Valor p
PFS	Mediana de K-M en meses; índice de riesgo					
Todas las pacientes		6.5	5.5	0.80	0.68, 0.94	0.006
-Subgrupo AE (n=423)		8.6	5.8	0.76	0.62, 0.94	0.013
-Subgrupo AI (n=313) ^a		5.4	4.1	0.85	0.67, 1.08	0.195
OS actualizada^b	Mediana de K-M en meses; índice de riesgo					
Todas las 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
Variable	Tipo de cálculo; comparación del tratamiento	FASLODEX® 500 mg (N=362)	FASLODEX® 250 mg (N=374)	Comparación entre los grupos (FASLODEX® 500 mg/FASLODEX® 250 mg)		
				Índice de probabilidad	IC 95%	
ORR^d	% de pacientes con OR; índice de probabilidad					
Todas las pacientes		13.8	14.6	0.94	0.57, 1.55	
- Subgrupo AE (n=296)		18.1	19.1	0.93	0.52, 1.68	
- Subgrupo AI (n=205) ^a		7.3	8.3	0.87	0.30, 2.44	

CBR ^e	% de pacientes con CB; índice de probabilidad				
Todas las pacientes	45.6	39.6	1.28	0.95, 1.71	
- Subgrupo AE (n=423)	52.4	45.1	1.34	0.92, 1.97	
- Subgrupo AI (n=313) ^a	36.2	32.3	1.19	0.74, 1.90	

- ^a FASLODEX® está indicado en pacientes cuya enfermedad hubiera recurrido o progresado mientras recibían una terapia antiestrogénica. Los resultados en el subgrupo AI no son concluyentes.
- ^b La OS se presenta para los análisis de supervivencia actualizados y finales a 75% de madurez.
- ^c Valor p nominal sin ajustes hechos para multiplicidad entre los análisis de supervivencia global inicial 50% de madurez y los análisis de supervivencia actualizados a 75% de madurez (duración mínima de seguimiento de 50 meses).
- ^d El ORR se evaluó en pacientes que eran evaluables en lo referente a respuesta en el nivel inicial (a saber, aquellas con enfermedad medible en el nivel inicial: 240 pacientes en el grupo FASLODEX® 500 mg y 261 pacientes en el grupo FASLODEX® 250 mg).
- ^e Las pacientes con una mejor respuesta objetiva de respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable ≥ 24 semanas.

PFS: Supervivencia libre de progresión (el tiempo entre la aleatorización y lo que ocurra primero, progresión o muerte por cualquier causa). Duración mínima de seguimiento de 18 meses); 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; AI:Inhibidor de aromatasa; AE:Antiestrógeno.

La Figura 1 muestra un gráfico de Kaplan-Meier de los datos actualizados de Supervivencia Global para el Estudio CONFIRM



El FALCON (Estudio D699BC00001) fue un estudio multicéntrico, Fase 3, aleatorizado, doble-ciego, doblemente simulado, de **FASLODEX®** 500 mg versus anastrozol 1 mg, conducido en mujeres posmenopáusicas con cáncer de seno localmente avanzado o metastásico, positivo para RE y/o RPg, quienes no habían sido tratadas previamente con ninguna terapia hormonal. Se aleatorizó un total de 462 pacientes en una proporción 1:1 a recibir **FASLODEX®** 500 mg o anastrozol 1 mg como tratamiento hormonal. Este Estudio comparó la eficacia y seguridad de **FASLODEX®** 500 mg y anastrozol 1 mg.

La aleatorización se estratificó según el contexto de la enfermedad (localmente avanzada o metastásica), quimioterapia previa para enfermedad avanzada, y enfermedad medible.

El punto final primario de eficacia del Estudio fue la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por el investigador de acuerdo con el RECIST 1.1 (sigla en inglés para Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos). Los puntos finales secundarios de eficacia claves incluyeron supervivencia global (OS), tasa de respuesta objetiva (ORR), duración de la respuesta (DoR, por su sigla en inglés), duración esperada de la respuesta (EDoR, por su sigla en inglés), tasa de beneficio clínico (CBR, por su sigla en inglés), duración del beneficio clínico (DoCB, por su sigla en inglés), duración esperada del beneficio clínico (EDoCB, por su sigla en inglés), y Calidad de Vida Relacionada con la Salud (HRQoL, por su sigla en inglés).

Las pacientes incluidas en este Estudio tenían una edad promedio de 63 años (rango 36-90). La mayoría (87.0%) tenía enfermedad metastásica inicialmente. Cincuenta y cinco por ciento (55.0%) de pacientes tenía metástasis viscerales en el nivel inicial. Un total de 17.1% de pacientes recibió un régimen de quimioterapia previo para enfermedad avanzada; 84.2% de pacientes tenía enfermedad medible. Los sitios de metástasis ocurrieron como se indica a continuación: hueso/aparato locomotor 58.7%, nódulos linfáticos 50.2%, sistema respiratorio 40.0%, hígado (incluyendo vesícula biliar) 18.4%, y solo hueso/aparato locomotor 10.4%.

Se observó una mejoría estadísticamente significativa en la PFS en el brazo **FASLODEX®** comparado con el brazo anastrozol [HR=0.797 (IC 95%: 0.637 - 0.999; p bilateral = 0.0486)]. La mediana de PFS fue 16.6 meses (IC 95%: 13.83, 20.99) en el brazo **FASLODEX®** y 13.8 meses (IC 95%: 11.99, 16.59) en el brazo anastrozol. Se observaron resultados consecuentes a través de la mayoría de subgrupos pre-especificados de pacientes. Para el subgrupo de pacientes con enfermedad limitada a metástasis no viscerales (n=208), el HR fue 0.592 (IC 95%: 0.419, 0.837) para el brazo **FASLODEX®** comparado con el brazo anastrozol. Para el subgrupo de pacientes con metástasis viscerales (n=254), el HR fue 0.993 (IC 95%: 0.740, 1.331) para el brazo **FASLODEX®** comparado con el brazo anastrozol.

Tabla 3 Resumen de resultados del punto final primario de eficacia (PFS) y puntos finales secundarios de eficacia claves (Evaluación del Investigador, Población de Intención de Tratar) – Estudio FALCON

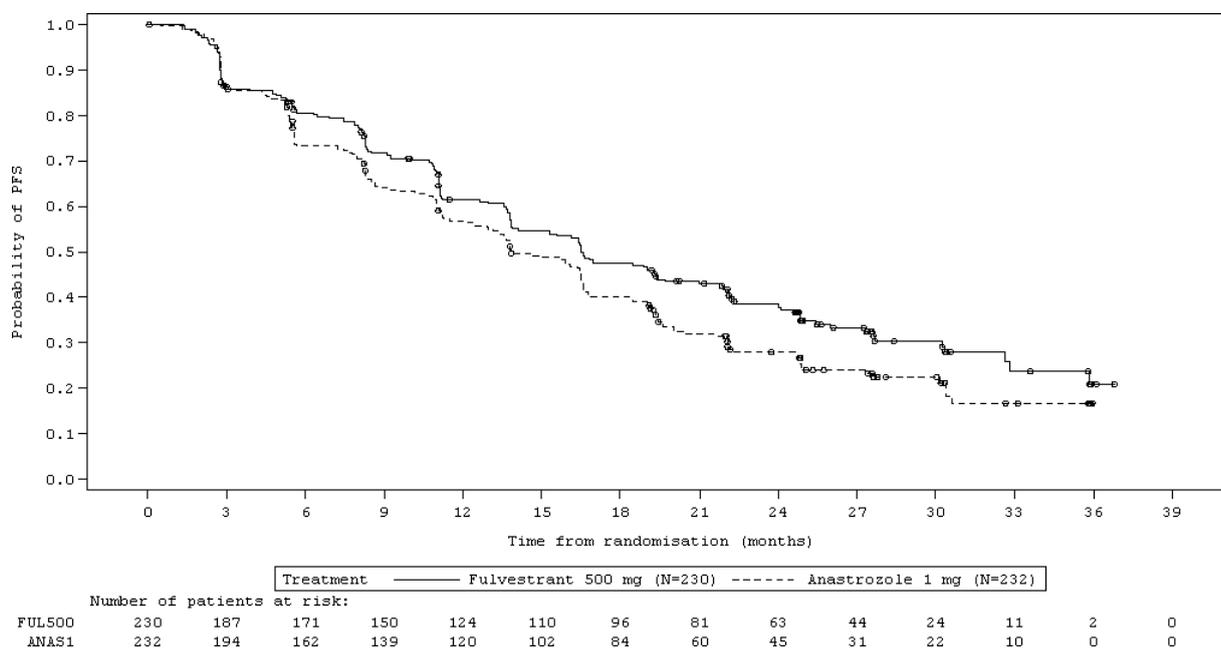
	FASLODEX® 500 mg (N=230)	Anastrozol 1 mg (N=232)
Supervivencia libre de progresión		
Número de eventos de PFS (%)	143 (62.2%)	166 (71.6%)
Índice de Riesgo de PFS (IC 95%) y valor p	HR 0.797 (0.637 - 0.999) p = 0.0486	
Número de eventos de OS*	67 (29.1%)	75 (32.3%)
Índice de Riesgo de OS (IC 95%) y valor p	HR 0.875 (0.629 – 1.217) p = 0.4277	
ORR**	89 (46.1%)	88 (44.9%)
Índice de Probabilidad de ORR (IC 95%) y valor p	OR 1.074 (0.716 – 1.614) p = 0.7290	
Mediana de DoR (meses)	20.0	13.2
CBR	180 (78.3%)	172 (74.1%)
Índice de Probabilidad de CBR (IC 95%) y valor p	OR 1.253 (0.815 – 1.932) p = 0.3045	

*(31% de madurez)-análisis no final de OS

**para pacientes con enfermedad medible

PFS: sobrevida libre de progresión; OS: sobrevida global; ORR: tasa de respuesta objetiva; CBR: tasa de beneficio clínico

Figura 2 Gráfico de Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión (Evaluación del Investigador, Población de Intención de Tratar) – Estudio FALCON



Los estudios clínicos Fase 3 (Estudios 9238IL/0020 y 9238IL/0021) compararon la seguridad y eficacia de **FASLODEX®** 250 mg con un inhibidor de aromatasa de tercera generación, anastrozol. Los dos estudios clínicos Fase 3 se completaron en total de 851 mujeres posmenopáusicas con cáncer de seno avanzado, que habían tenido recurrencia de la enfermedad mientras o después de recibir terapia endocrina adyuvante, o progreso después de terapia endocrina para enfermedad avanzada. En el Estudio 9238IL/0021, el TTP para la comparación de **FASLODEX®** 250 mg vs. anastrozol fue como se indica a continuación: índice de riesgo (95.14% CI) = 0.92 (0.74 a 1.14), p=0.43. En el Estudio 9238IL/0020, el TTP para la comparación de **FASLODEX®** 250 mg vs. anastrozol fue de la siguiente manera: índice de riesgo (95.14% CI) = 0.98 (0.80 a 1.21), p=0.84.

En general, **FASLODEX®** 250 mg fue al menos tan efectivo como anastrozol en lo referente a respuesta objetiva, beneficio clínico, tiempo hasta progresión, tiempo hasta fracaso del tratamiento, y calidad de vida.

FASLODEX® 250 mg mostró respuestas durables en ambos estudios. En el Estudio Norteamericano (Estudio 9238IL/0021), la duración media de respuesta fue 19.3 meses para **FASLODEX®** 250 mg y 10.5 meses para anastrozol. En el resto del Estudio mundial (Estudio 9238IL/0020), la duración media de la respuesta fue 14.3 y 14.0 para **FASLODEX®** 250 mg y anastrozol, respectivamente.

Terapia combinada con palbociclib

PALOMA-3 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y multicéntrico de **FASLODEX®** 500 mg más palbociclib 125 mg versus **FASLODEX®** 500 mg más placebo realizado en mujeres con cáncer de seno localmente avanzado con receptores hormonales (HR) positivos, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo no susceptible de resección ni radioterapia con propósito curativo o cáncer de seno metastásico, independientemente de su estatus menopáusico, cuya enfermedad progresó después de una terapia endocrina previa en el entorno (neo) adyuvante o metastásico.

Un total de 521 mujeres pre/peri y posmenopáusicas que habían progresado en o dentro de 12 meses desde la finalización de la terapia endocrina adyuvante o en o dentro de 1 mes desde una terapia endocrina previa para enfermedad avanzada, fueron aleatorizadas en una proporción 2:1 a **FASLODEX®** más palbociclib o **FASLODEX®** más placebo y estratificadas por la sensibilidad documentada a la terapia hormonal previa, el estatus menopáusico al ingresar al estudio (pre/peri versus posmenopáusico) y la presencia de metástasis viscerales. Las mujeres pre/perimenopáusicas recibieron el agonista de LHRH goserelina. Las pacientes con diseminación visceral sintomática avanzada/metastásica, que estaban en riesgo de complicaciones potencialmente mortales a corto plazo (incluidas pacientes con derrames masivos no controlados [pleural, pericárdico, peritoneal], linfangitis pulmonar y compromiso hepático superior al 50%), no fueron elegibles para ser inscritas en el estudio.

Las pacientes continuaron recibiendo el tratamiento asignado hasta que hubiera progresión objetiva de la enfermedad, deterioro sintomático, toxicidad inaceptable, muerte o retiro del consentimiento, lo que ocurriera primero. No estaba permitido el cruce entre los brazos de tratamiento.

Los pacientes fueron emparejadas según la demografía basal y las características pronósticas entre el brazo **FASLODEX®** más palbociclib y el brazo **FASLODEX®** más placebo. 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 blancas, tenían sensibilidad documentada a la terapia hormonal previa y eran posmenopáusicas.

Aproximadamente el 20% de las pacientes eran pre/perimenopáusicas. Todas las pacientes habían recibido terapia sistémica previa y la mayoría en cada brazo de tratamiento habían recibido un régimen de quimioterapia previo para su diagnóstico primario. Más de la mitad (62%) tenían un ECOG PS de 0, el 60% tenía metástasis viscerales y el 60% había recibido más de 1 régimen hormonal previo para su diagnóstico primario.

El punto final primario del estudio fue la PFS evaluada por el investigador, evaluada de acuerdo con RECIST 1.1. Los análisis de PFS de apoyo se basaron en una Revisión Radiológica Central Independiente. Los puntos finales secundarios incluyeron OS, OR, tasa de beneficio clínico (CBR, por su sigla en inglés), seguridad y tiempo hasta el deterioro (TTD, por su sigla en inglés) en el punto final de dolor.

El estudio cumplió su punto final 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 Haybittle-Peto de eficacia especificado previamente ($\alpha=0,00135$), lo que demuestra una prolongación estadísticamente significativa de la PFS y un efecto clínicamente significativo del tratamiento. En la Tabla 4 se informa una actualización más madura de los datos de eficacia.

Después de un tiempo medio de seguimiento de 45 meses, se realizó el análisis final del OS en base a 310 acontecimientos (60% de los pacientes aleatorizados). Se observó una diferencia de 6,9 meses en la mediana de OS en el grupo de los pacientes tratados con placebo más fulvestrant; este resultado no fue estadísticamente significativo al nivel de significación preespecificado de 0,0235 (1-cara). En el grupo placebo más fulvestrant, el 15,5% de los pacientes aleatorizados recibieron palbociclib y otros inhibidores del CDK como tratamiento posterior a la progresión.

Los resultados de la PFS evaluada por el investigador y los datos finales del OS del estudio PALOMA3 se presentan en la Tabla 4. Las gráficas de Kaplan-Meier pertinentes se muestran en las figuras 3 y 4, respectivamente.

Tabla 4 Resultados de eficacia – Estudio PALOMA-3 (Evaluación del investigador, población de intención de tratar)

	Análisis actualizado (Corte 23 de octubre de 2015)	
	FASLODEX® más palbociclib (N=347)	FASLODEX® más placebo (N=174)
Supervivencia libre de progresión		
Mediana [meses (IC 95%)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Índice de riesgo (95% CI) y valor p	0,497 (0,398, 0,620), p <0,000001	
Puntos finales secundarios*		
OR [% (IC 95%)]	21,0 (16,9, 25,7)	8,6 (4,9, 13,8)
OR (enfermedad medible) [% (IC 95%)]	27,3 (22,1, 33,1)	10,9 (6,2, 17,3)
DOR (enfermedad medible) [meses (IC 95%)]	10,4 (8,3, NE)	9,0 (5,6, NE)
CBR [% (IC 95%)]	66,3 (61,0, 71,2)	39,7 (32,3, 47,3)
Data final de sobrevida global (OS) (Al 13 de abril de 2018)		
Número de eventos (%)	201 (57.9)	109 (62.6)
Mediana [meses (IC 95%)]	34.9 (28.8, 40.0)	28.0 (23.6, 34.6)
Índice de riesgo (95% CI) y valor p†	0.814 (0.644, 1.029) p=0.0857†*	

* Puntos finales de respuesta basados en respuestas confirmadas.

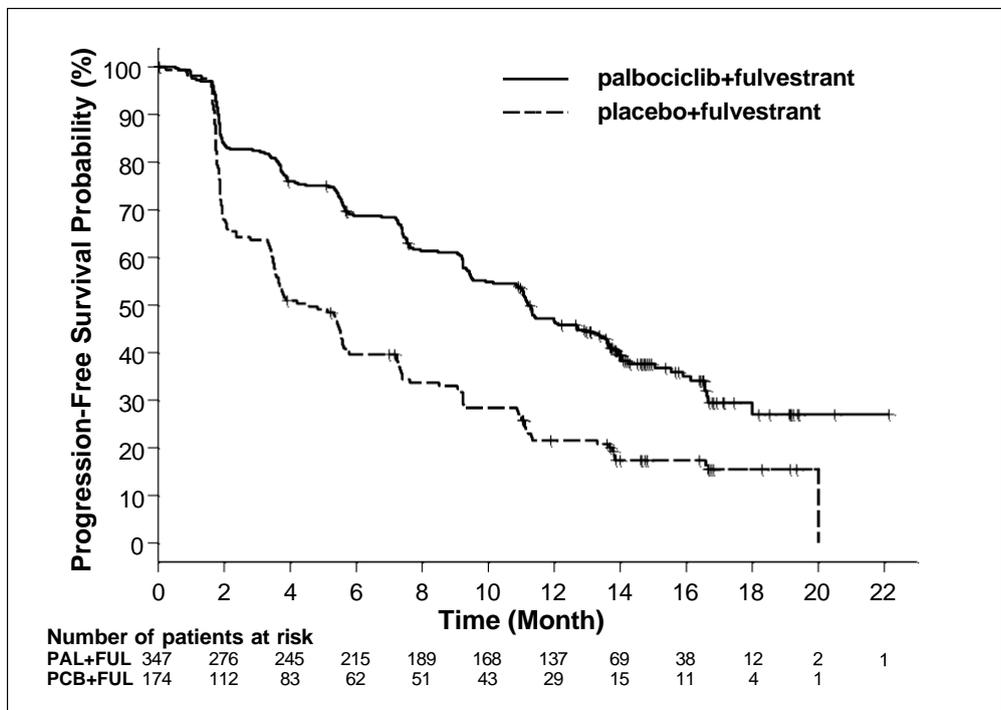
N=número de pacientes; IC=intervalo de confianza; NE=no estimable; OR=respuesta objetiva; CBR=tasa de beneficio clínico; DOR=duración de la respuesta; PFS=supervivencia libre de progresión

Los resultados secundarios de los criterios de valoración se basan en respuestas confirmadas y no confirmadas según RECIST 1.1.

*No es estadísticamente significativo en el nivel alfa preespecificado de 2 caras de 0,047.

† Valor p de 2 colas del test log-rank estratificado por la presencia de metástasis viscerales y sensibilidad al tratamiento endocrino previo por aleatorización.

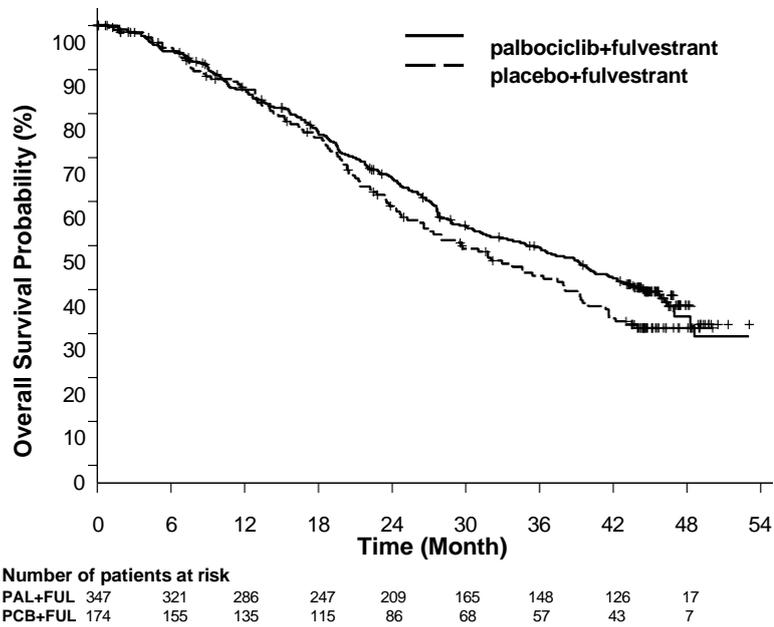
Figura 3. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (evaluación del investigador, población de intención de tratar) – estudio PALOMA-3 (AI 23 de octubre de 2015)



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

Se observó una reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en el brazo de **FASLODEX®** más palbociclib en todos los subgrupos de pacientes individuales definidos por factores de estratificación y características iniciales. Esto fue evidente para mujeres pre/perimenopáusicas (HR de 0,46 [IC 95%: 0,28, 0,75]), mujeres posmenopáusicas (HR de 0,52 [IC 95%: 0,40, 0,66]) y pacientes con sitio visceral de enfermedad metastásica (HR de 0,50 [IC 95%: 0,38; 0,65]) y sitio no visceral de enfermedad metastásica (HR de 0,48 [IC 95%: 0,33, 0,71]). También se observó beneficio independientemente de las líneas de terapia previas en el entorno metastásico, ya sea 0 (HR de 0,59 [IC 95%: 0,37, 0,93]), 1 (HR de 0,46 [IC 95%: 0,32, 0,64]), 2 (HR de 0,48 [IC 95%: 0,30, 0,76]), o ≥ 3 líneas (HR de 0,59 [IC 95%: 0,28, 1,22]).

Figura 4. Gráfica de Kaplan-Meier plot de la sobrevida global (población de la intención a tratar) – Estudio PALOMA3 study (al 13 de abril de 2018)



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

En la Tabla 5 se muestran las medidas de eficacia adicionales (OR y TTR) evaluadas en los subgrupos de pacientes con o sin enfermedad visceral.

Tabla 5 Resultados de eficacia en enfermedad visceral y no visceral del estudio PALOMA-3 (población de intención de tratar)

	Enfermedad visceral		Enfermedad no visceral	
	Faslodex más palbociclib (N=206)	Faslodex más placebo (N=105)	Faslodex más palbociclib (N=141)	Faslodex más placebo (N=69)
OR [% (IC 95%)]	35.0 (28.5, 41.9)	13.3 (7.5, 16.7)	13.5 (8.3, 20.2)	14.5 (7.2, 25.0)
TTR*, Mediana [meses (rango)]	3,8 (3,5, 16,7)	3,6 (3,5, 16,7)	3,7 (1,9, 13,7)	3,6 (3,4, 3,7)

*Resultados de respuesta basados en respuestas confirmadas

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

Los síntomas informados por los pacientes se evaluaron mediante el cuestionario de calidad de vida (QLQ)-C30 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) y su Módulo de Cáncer de Seno (EORTC QLQ-BR23). Un total de 335 pacientes en el brazo **FASLODEX®** más palbociclib plus y 166 pacientes en el brazo **FASLODEX®** más placebo completaron el cuestionario al inicio del estudio y en al menos una visita posterior al inicio del mismo.

El tiempo hasta el deterioro se especificó previamente como el tiempo transcurrido entre el inicio y la primera aparición de un aumento ≥ 10 puntos desde el inicio en los puntajes de síntomas de dolor. La adición de palbociclib a **FASLODEX®** produjo un beneficio sintomático al retrasar significativamente el tiempo hasta el deterioro en los síntomas de dolor en comparación con FASLODEX más placebo (mediana de 8,0 meses versus 2,8 meses, HR de 0,64 [IC 95%: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Terapia combinada con abemaciclib

MONARCH 2 fue un estudio multicéntrico, controlado con placebo, aleatorizado, que se llevó a cabo en mujeres con cáncer de mama metastásico, positivo para HR, negativo para HER2, con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina con FASLODEX más abemaciclib versus FASLODEX más placebo. La aleatorización se estratificó según el lugar de la enfermedad (visceral, solo hueso, y otro) y de acuerdo a la sensibilidad a terapia endocrina previa (resistencia primaria o secundaria). En total, 669 pacientes recibieron una inyección intramuscular de FASLODEX 500 mg los Días 1 y 15 del ciclo, y luego, el Día 1 del ciclo 2 y posteriormente (ciclos de 28 días), más abemaciclib o placebo vía oral dos veces al día. Se enrolaron en el estudio mujeres pre/perimenopáusicas y recibieron el agonista de la hormona liberadora de gonadotropina durante 4 semanas como mínimo antes y todo el tiempo de duración del estudio MONARCH 2. Las pacientes permanecieron recibiendo tratamiento continuo hasta que desarrollaran enfermedad progresiva o toxicidad inmanejable.

La edad promedio de las pacientes fue de 60 años (rango, 32-91 años), y el 37% de las pacientes era mayor de 65 años. La mayoría eran caucásicas(56%), y el 99% de las pacientes tenía un estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group (Grupo Cooperativo Oncológico del Este (ECOG) de 0 o 1. El veinte por ciento (20%) de las pacientes tenía enfermedad metastásica *de novo*, el 27% tenía solo enfermedad ósea, y el 56% tenía enfermedad visceral. El veinticinco por ciento (25%) de las pacientes tenía resistencia

primaria a la terapia endocrina. El diecisiete por ciento (17%) de las pacientes era pre o perimenopáusicas.

En la Tabla 6, Figura 5 se resumen los resultados de eficacia del estudio MONARCH 2. La evaluación de la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés), basada en una revisión radiológica independiente cegada fue acorde con la evaluación del investigador. Se observaron resultados consistentes a través de los subgrupos de estratificación de las pacientes del lugar de la enfermedad y resistencia a la terapia endocrina para la PFS y OS.

Tabla 6 Resultados de eficacia en el estudio MONARCH 2 (Población de intención de tratar)

	FASLODEX plus Abemaciclib	FASLODEX más Placebo
Supervivencia libre de progresión (Evaluación del investigador)	N=446	N=223
Número de pacientes con un evento (n, %)	222 (49,8)	157 (70,4)
Mediana (meses, IC 95%)	16,4 (14,4, 19,3)	9,3 (7,4, 12,7)
Índice de riesgo (IC 95%) ¹	0,553 (0,449, 0,681)	
Valor de p ¹	p<0,0001	
Supervivencia global		
Número de muertes (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
Mediana de la OS en meses (IC 95%)	46,7 (39,2, 52,2)	37,3 (34,4, 43,2)
Índice de riesgo (IC 95%) ¹	0,757 (0,606, 0,945)	
Valor de p ¹	p=0,0137	
Respuesta objetiva en pacientes con enfermedad mensurable	N=318	N=164
Tasa de respuesta objetiva ³ (n, %)	153 (48,1)	35 (21,3)
IC 95%	42,6, 53,6	15,1, 27,6

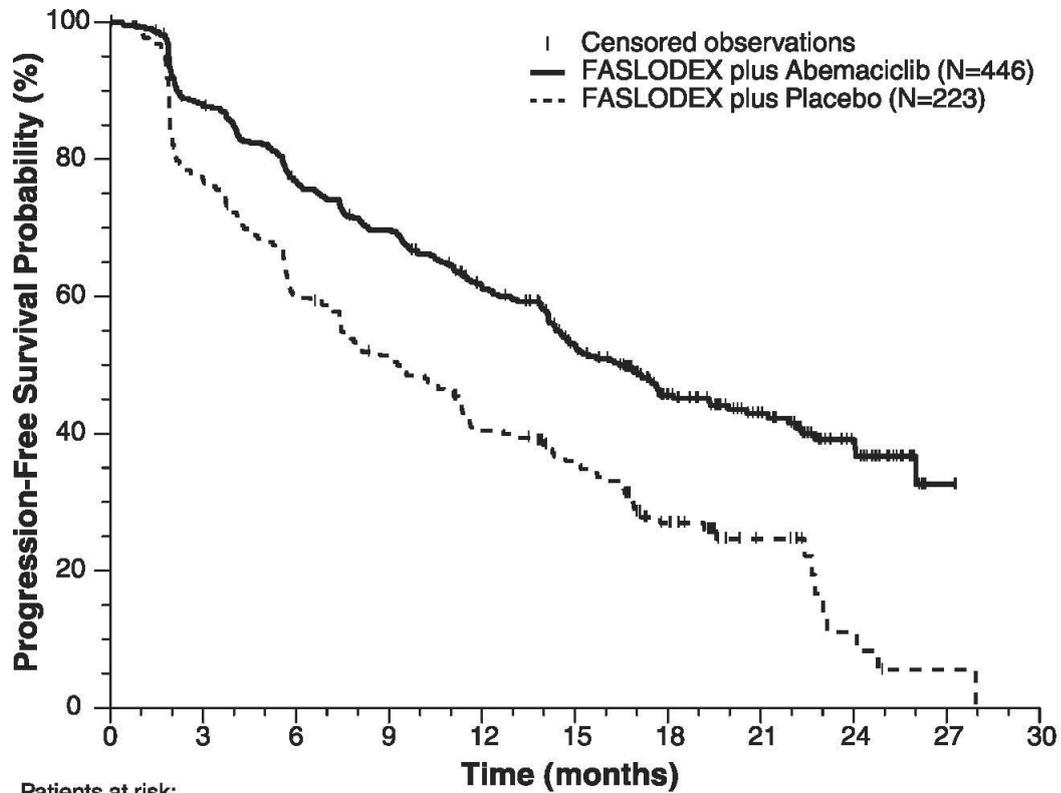
Abreviaturas: IC=intervalo de confianza, OS=siglas en inglés para supervivencia global.

1 Estratificado según el lugar de la enfermedad (metástasis viscerales vs. metástasis óseas vs. otro) y resistencia a la terapia endocrina (resistencia primaria vs. resistencia secundaria)

2 Datos de un análisis provisional preespecificado (77% del número de eventos necesarios para el análisis final planeado) con el valor de p comparado con el alfa asignado de 0,021.

3 Respuesta completa + respuesta parcial.

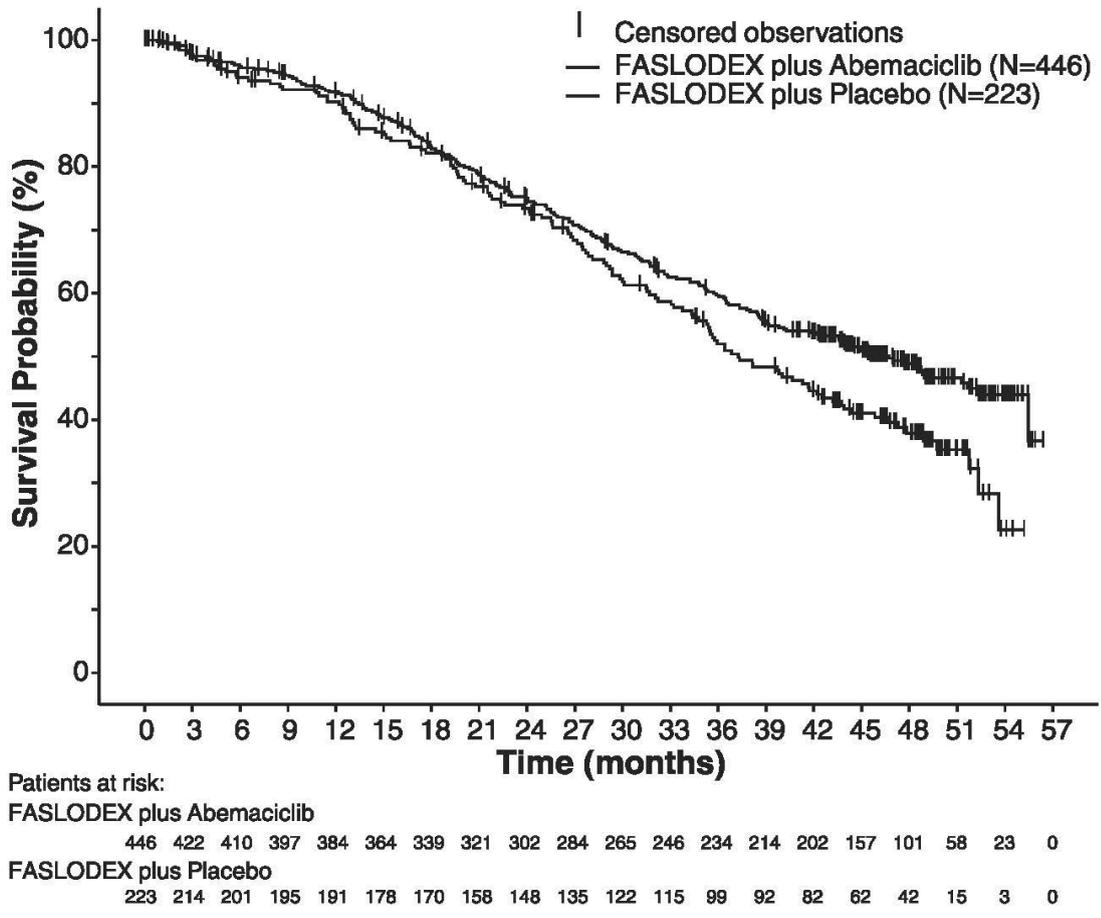
Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión: FASLODEX más Abemaciclib versus FASLODEX más placebo (MONARCH 2)]



Patients at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
FASLODEX plus Abemaciclib	446	367	314	281	234	171	101	65	32	2	0
FASLODEX plus Placebo	223	165	123	103	80	61	32	13	4	1	0

Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia general: FASLODEX más Abemaciclib versus FASLODEX más Placebo (MONARCH 2)



Terapia en combinación con ribociclib

MONALEESA-3 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de FASLODEX más ribociclib versus FASLODEX más placebo realizado en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado positivo, HER2 negativo con receptor hormonal positivo, que no han recibido ninguna o sola una línea de tratamiento endocrino previo.

Un total de 726 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir FASLODEX más ribociclib o FASLODEX más placebo y estratificados según la presencia de metástasis hepáticas y/o pulmonares y terapia endocrina previa para enfermedad avanzada o metastásica. Fulvestrant 500 mg se administró por vía intramuscular los días 1, 15, 29 y una vez al mes a partir de entonces, con ribociclib 600 mg o placebo administrado por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos seguidos de 7 días de descanso hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mayor medida del resultado de eficacia para el estudio fue la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés)

evaluada por el investigador usando los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) v1.1.

Los pacientes inscritos en este estudio tenían una mediana de edad de 63 años (rango de 31 a 89). De los pacientes inscritos, el 47% tenía 65 años o más, incluyendo el 14% de 75 años o más. Los pacientes inscritos fueron principalmente caucásicos (85%), asiáticos (9%) y afrodescendientes (0,7%). Casi todos los pacientes (99,7%) tenían un estado de rendimiento de ECOG de 0 ó 1. Los pacientes de primera y segunda línea fueron inscritos en este estudio (de los cuales 19% tenían enfermedad metastásica *de novo*). El 43% de los pacientes habían recibido quimioterapia en el adyuvante frente al 13% en el entorno neoadyuvante y el 59% habían recibido terapia endocrina en el adyuvante frente al 1% en el entorno neoadyuvante antes de entrar en el estudio. Veintiuno por ciento (21%) de los pacientes tenían enfermedad ósea única y el 61% tenían enfermedad visceral. La demografía y las características basales de la enfermedad fueron equilibradas y comparables entre los brazos estudiados.

Los resultados de eficacia de MONALEESA-3 se resumen en la Tabla 7 y en la Figura 7. Se observaron resultados consistentes en subgrupos del factor de estratificación del sitio de la enfermedad y tratamiento endocrino previo para la enfermedad avanzada.

Table 7 Resultados de eficacia – MONALEESA-3 (Evaluación del Investigador, población de intención de tratar)

	FASLODEX mas Ribociclib	FASLODEX mas Placebo
Supervivencia libre de progresión	N=484	N=242
Eventos (n, %)	210 (43.4%)	151 (62.4%)
Mediana (meses, 95% CI)	20.5 (18.5, 23.5)	12.8 (10.9, 16.3)
Hazard Ratio (95% CI)	0.593 (0.480 to 0.732)	
Valor-p ¹	<0.0001	
Sobrevida global	N=484	N=242
Eventos (n, %)	167 (34.5%)	108 (44.6%)
Mediana (meses, 95% CI)	NR (42.5, NR)	40.0 (37.0, NR)
Hazard Ratio (95% CI)	0.724 (0.568, 0.924)	
Valor-p ¹	0.00455	
Tasa de respuesta general^{2*}	N=379	N=181
Pacientes con enfermedad medible (95% CI)	40.9 (35.9, 45.8)	28.7 (22.1, 35.3)

¹. El valor-p se obtuvo desde el registro de una sola cola

². Basado en respuestas confirmadas

NR = No alcanzado

*evaluación del investigador

Figura 7. Curvas de supervivencia libre de progresión Kaplan-Meier — MONALEESA-3 (Población de la intención a tratar, evaluación del investigador)

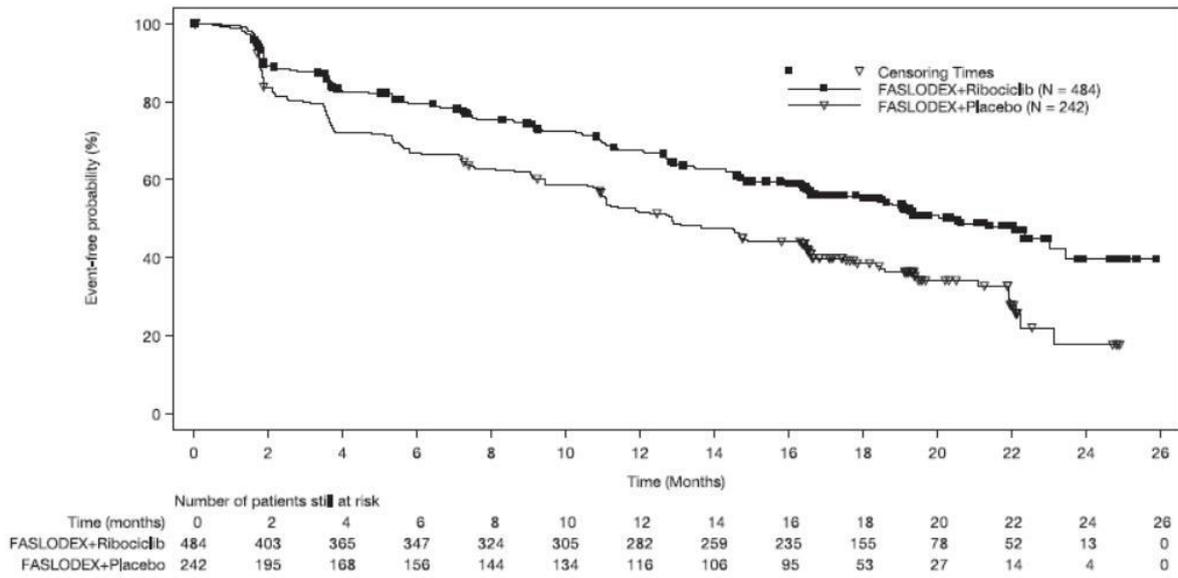
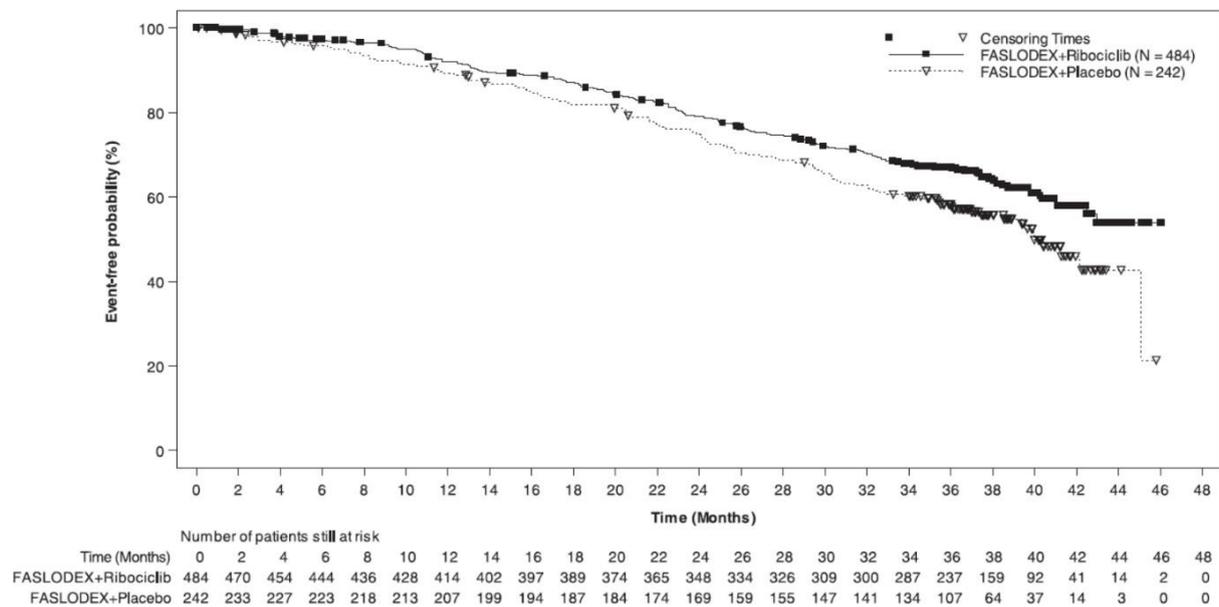


Figura 8. Gráfica de Kaplan-Meier para la sobrevida global – MONALEESA-3 (Población de la intención a tratar)



Efectos sobre el endometrio menopáusico

Los datos preclínicos sobre **FASLODEX®** sugieren que no tendrá un efecto estimulante sobre el endometrio posmenopáusico. Un Estudio en voluntarias posmenopáusicas sanas mostró que, comparado con placebo, el pretratamiento con 250 mg de **FASLODEX®** produjo estimulación significativamente reducida del endometrio posmenopáusico en

voluntarias tratadas con 20 mcg por día de etinil estradiol. Esto demuestra un efecto antiestrogénico potente sobre el endometrio posmenopáusico.

El tratamiento neoadyuvante hasta por 16 semanas en pacientes con cáncer de seno tratadas con fulvestrant 500 mg o 250 mg, no produjo cambios clínicamente significativos en el espesor endometrial, indicando ausencia de efecto agonista. No existe evidencia de efectos adversos endometriales en las pacientes con cáncer de seno estudiadas.

Efectos sobre el hueso

El tratamiento neoadyuvante hasta por 16 semanas en pacientes con cáncer de seno tratadas con **FASLODEX®** 500 mg o 250 mg no produjo cambios clínicamente significativos en los marcadores séricos de recambio óseo. No existe evidencia de efectos adversos óseos en las pacientes con cáncer de seno estudiadas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de administración intravenosa o intramuscular, fulvestrant es eliminado rápidamente a una velocidad que se aproxima a la del flujo sanguíneo hepático (nominalmente 10.5 mL de plasma/min/kg). Sin embargo, la inyección intramuscular de acción prolongada de **FASLODEX®** mantiene 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 **FASLODEX®** 500 mg alcanza niveles de exposición en o cerca del estado estable dentro del primer mes de dosificación (media [CV]): AUC 475 (33.4%) ng.días/mL, $C_{m\acute{a}x}$ 25.1 (35.3%) ng/mL, $C_{m\acute{i}n}$ 16.3 (25.9%) ng/mL, respectivamente).

Los resultados de estudios con dosis única de fulvestrant son predictivos de la farmacocinética de dosis múltiples.

No se detectó diferencia en el perfil farmacocinético de fulvestrant con respecto a la edad (rango 33 a 89 años).

No se detectó diferencia en el perfil farmacocinético de fulvestrant con relación a grupos étnicos.

Absorción

Fulvestrant no se administra vía oral.

Distribución

Fulvestrant experimentó distribución extensa y rápida; el volumen de distribución aparente en estado estable fue grande (aproximadamente 3 a 5 l/kg), lo cual sugiere que la distribución del compuesto es en gran medida extravascular. Fulvestrant se enlazó altamente (99%) a proteínas plasmáticas a concentraciones muy superiores a las que probablemente se podrían alcanzar en el uso clínico. Las fracciones lipoproteicas VLDL, LDL y HDL parecen ser los principales componentes de enlace. El rol de la globulina fijadora de hormona sexual, si es que tiene alguno, no se pudo determinar. No se llevaron a cabo estudios sobre interacciones medicamentosas competitivas de unión a proteína, por cuanto la mayoría de interacciones de este tipo informadas implicaron enlace a albúmina y α -1- glicoproteínas ácidas.

Metabolismo

Se ha determinado la biotransformación y distribución de fulvestrant en humanos después de la administración intramuscular e intravenosa de fulvestrant marcado con ¹⁴C. El metabolismo de fulvestrant parece involucrar combinaciones de varias posibles vías de biotransformación, análogas a las de esteroides endógenos, incluyendo oxidación, hidroxilación aromática, y conjugación con ácido glucurónico y/o sulfato en las posiciones 2-, 3- y 17- del núcleo esteroide, y oxidación del sulfóxido de cadena lateral. El metabolismo de fulvestrant en humanos arroja un perfil de metabolitos similar al encontrado en otras especies. Los metabolitos identificados son menos activos o muestran actividad similar a la de fulvestrant en modelos antiestrogénicos. Estudios utilizando preparaciones hepáticas humanas y enzimas recombinantes humanas indican que el CYP3A4 es la única isoenzima del P450 involucrada en la oxidación de fulvestrant, aunque las rutas ajenas al P450 parecen ser más predominantes in vivo.

Excreción

Fulvestrant fue eliminado rápidamente por la vía hepatobiliar, y la velocidad general fue determinada por el modo de administración. La excreción se llevó a cabo a través de las heces, y la eliminación renal del material relacionado con el medicamento fue insignificante (menor de 1%).

Poblaciones especiales – Insuficiencia hepática

La farmacocinética de fulvestrant se ha evaluado en un Estudio clínico de dosis única realizado en mujeres con daño hepático de categoría A y B de Child-Pugh, a causa de cirrosis, usando una dosis alta de una formación intramuscular de duración más corta. Se produjo una reducción de 1.3 y 2 veces en la eliminación media en mujeres con daño hepático categoría A y B de Child-Pugh, respectivamente, comparadas con mujeres sanas, lo cual condujo a un aumento similar en la AUC. No se evaluaron mujeres con categoría C de Child-Pugh.

Las concentraciones plasmáticas medias modeladas, en estado estable, con administración intramuscular de fulvestrant en mujeres con daño hepático categoría A y B de Child-Pugh, caen dentro del rango superior de concentraciones esperadas para pacientes con función hepática normal que han recibido la formulación intramuscular. Dado el perfil de seguridad conocido de fulvestrant, no se considera necesario ajustar la dosis.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Toxicidad aguda

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

Toxicidad crónica

Fulvestrant fue bien tolerado en todas las especies animales en las cuales fue probado. En estudios de toxicidad de dosis múltiple, intramuscular, en ratas y perros, la actividad

antiestrogénica de fulvestrant fue responsable de la mayoría de los efectos observados, particularmente el sistema reproductor femenino, pero también en otros órganos sensibles a hormonas en ambos sexos. No hubo evidencia de otro tipo de toxicidad sistémica en ratas dosificadas hasta con 10 mg/rata/15 días, por 6 meses, o en perros dosificados hasta con 40 mg/kg/28 días, por 12 meses.

En estudios en perros después de administración oral e intravenosa, se observaron efectos sobre el sistema cardiovascular (elevaciones ligeras del segmento S-T en el ECG [oral], y paro sinusal en un perro [intravenoso]), pero ocurrieron en animales expuestos a niveles de fulvestrant muy superiores a los registrados en pacientes ($C_{m\acute{a}x} >15$ veces) y, por lo tanto, se considera que no tienen significancia para la seguridad humana a la dosis clínica.

Mutagenicidad

Fulvestrant no mostró potencial genotóxico.

Toxicidad reproductiva

Fulvestrant mostró efectos sobre la reproducción y desarrollo embriofetal consistentes con su actividad antiestrogénica, a dosis similares a la dosis clínica. En ratas, fulvestrant causó una reducción reversible en la fertilidad femenina y supervivencia embrionaria a niveles de dosificación de 0.01 mg/kg/día y superiores, distocia, e incidencia aumentada de anomalías fetales, incluyendo flexión tarsiana. Las conejas que recibieron fulvestrant a una dosis ≥ 1 mg/kg/día, no lograron mantener su preñez y, a dosis hasta de 0.25 mg/kg/día, se observaron incrementos en el peso placentario y pérdida post-implantación, pero no hubo efectos sobre el desarrollo fetal.

Carcinogenicidad

Un Estudio de dos años, de oncogenicidad en ratas (administración intramuscular), mostró un aumento en la incidencia de tumores benignos de células de la granulosa del ovario en hembras a dosis alta, 10 mg/rata/15 días. En un Estudio de dos años, de oncogenicidad en ratones, la dosificación oral se asoció a una incidencia aumentada de tumores estromales de los cordones sexuales (tanto benignos como malignos) en el ovario a dosis de 150 y 500 mg/kg/día. El nivel de efecto no observado (NOEL, por su sigla en inglés) para estos hallazgos fue 10 mg/rata/30 días en las ratas, y 20 mg/kg/día en los ratones, respectivamente. La inducción de dichos tumores es consecuente con las alteraciones del feedback endocrino relacionadas con la farmacología en los niveles de gonadotropina, causados por antiestrógenos en animales en ciclos. Por consiguiente, estos hallazgos no se consideran relevantes al uso de fulvestrant en mujeres posmenopáusicas con cáncer de seno avanzado.

6. Detalles farmacéuticos

6.1 Lista de excipientes

Etanol 96%
Benzil alcohol
Benzil benzoato
Aceite de castor

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este producto medicinal no se debe mezclar con otros productos medicinales.

6.3 Tiempo de caducidad

4 años.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Se debe almacenar a una temperatura de 2°C a 8°C (en un refrigerador). Almacenar en el empaque original.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

La presentación en jeringa prellenada consta de:

Dos cilindros de vidrio transparente neutro de 5 mL (Tipo 1), cada uno de los cuales contiene 5 mL de **FASLODEX®** Solución para inyección, y provistos de un cierre evidente para manipularlos.

Las jeringas se presentan en una bandeja con un émbolo de poliestireno y dos agujas de seguridad (SafetyGlide™) para la conexión a cada cilindro.

6.6 Instrucciones para el uso, manejo y eliminación

Véase sección 4.2, Posología y método de administración.

Administrar la inyección de acuerdo con las guías locales para la aplicación de inyecciones intramusculares de volumen grande.

NOTA: Debido a la proximidad del nervio ciático subyacente, se debe tener precaución si se administra **FASLODEX®** en el sitio de inyección dorso-glúteo (véase sección 4.4).

Advertencia- No lleve al autoclave la aguja de seguridad (BD SafetyGlide™ Shielding Hypodermic Needle) antes de su uso. Las manos deben permanecer detrás de la aguja en todo momento durante el uso y eliminación.

Para cada jeringa:

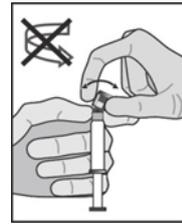
Retire el cilindro de la jeringa de vidrio de la bandeja y revise que no esté deteriorado.

Desprenda para abrir el empaque externo de la jeringa de seguridad (SafetyGlide™).

Las soluciones parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar material de partículas y decoloración previamente a la administración.

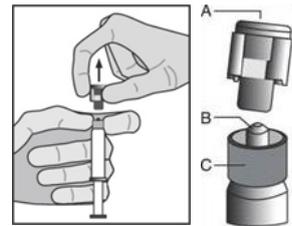
Sostenga la jeringa en forma vertical sobre la parte estriada (C). Con la otra mano, sostenga la tapa (A) y cuidadosamente inclínela hacia atrás y adelante hasta que la tapa se desconecte y se pueda retirar, no la gire (véase Figura 1).

Figure 1



Retire la tapa (A) en una dirección recta hacia arriba. Para mantener la esterilidad, no toque la punta de jeringa (B) (véase Figura 2).

Figure 2



Conecte la aguja de seguridad a la punta de la jeringa (Luer-Lok) y gire hasta que quede firmemente ajustada (véase Figura 3).

Verifique que la aguja esté fijada al conector Luer antes de desplazarla del plano vertical.

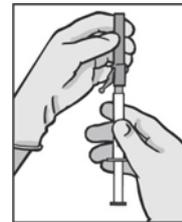
Hale la cubierta en forma recta hacia arriba para retirarla de la aguja con el fin de evitar que se dañe la punta de la aguja.

Lleve la jeringa llena al punto de administración.

Retire la cubierta de la aguja.

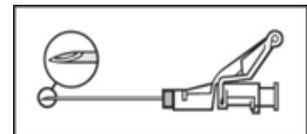
Evacúe el exceso de gas de la jeringa.

Figure 3



Administre vía intramuscular lentamente (1-2 minutos/inyección) en el glúteo (área glútea). Para conveniencia del usuario, la posición del bisel de la aguja está orientada al brazo que hace palanca (véase Figura 4).

Figure 4



Después de la inyección, aplique inmediatamente un golpe con un solo dedo al brazo de palanca asistida de activación para activar el mecanismo de protección (véase Figura 5).

NOTA: Active lejos de sí mismo y los demás. Esté atento a escuchar el clic y confirme visualmente que la punta de la aguja esté completamente cubierta.

Figure 5



Instrucciones de SafetyGlide™ de Becton Dickinson

BD SafetyGlide™ es una marca registrada de Becton Dickinson and Company.

(Incluye la siguiente información de SafetyGlide™ para mercados que estén recibiendo únicamente la aguja de seguridad CE marcada):

Número de Nuevo Pedido **305917**

Representante Autorizado:

Becton Dickinson, Laagstraat 57, B9140 Temse – Bélgica

(Incluye la siguiente información de SafetyGlide™ para mercados que estén recibiendo la aguja de seguridad CE no marcada, por ej., Estados Unidos, Canadá):

Número de Nuevo Pedido 305917

(Incluye la siguiente información de SafetyGlide™ únicamente para el mercado de los Estados Unidos):

ADVERTENCIA

Para ayudar a evitar VIH (SIDA), VHB (Hepatitis) y otras enfermedades infecciosas causadas por pinchazos accidentales con agujas, las agujas contaminadas no se deben volver a cubrir o retirar, a menos que no haya alternativa o que dicha acción sea requerida por un procedimiento médico específico.

Venta con fórmula médica.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Mayor información Departamento Médico de AstraZeneca Colombia S.A.S.
Bogotá, D.C., Colombia.

Documento de referencia: CDS 22 de septiembre de 2020

Información para prescribir Clave 1-2022

Fecha de preparación: Abril de 2022

Texto en Español: Doc ID-003730482 Versión 6.0

Texto en Inglés: Doc ID-003730483 Versión 6.0



AstraZeneca Colombia SAS, Edificio NAOS, Avenida Carrera 9 No. 101-67, Oficina 601, Bogotá, D.C., tel.: 3257200.

FASLODEX 250 mg/ 5mL (Colombia). Registro sanitario: INVIMA 2016M-0004795-R1.

Material dirigido al cuerpo médico. Información aplicable a Colombia.

Mayor información Departamento Médico AstraZeneca Colombia.

En caso de evento adverso repórtelo en Colombia a la línea 018000111561 o el link <https://aereporting.astrazeneca.com> seleccionando el país. Link de Data Privacy para reporte de eventos adversos: <https://bit.ly/2ZsHh5J>.

MATPROM: CO-10655 Prep: 7 - 2023