

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	FASLODEX ® (Fulvestrant)
Forma farmacéutica:	Solución para inyección IM
Fortaleza:	250 mg / 5 mL
Presentación:	Caja con una o dos jeringas prellenadas de vidrio incoloro con 5mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	ASTRAZENECA UK LIMITED, Chesire, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte.
Fabricante, país:	1. VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO. KG, Ravensburg, Alemania. Producto terminado y envase primario. 2. ASTRAZENECA UK LIMITED, Cheshire, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte. Envase secundario.
Número de Registro Sanitario:	M-09-040-L01
Fecha de Inscripción:	26 de febrero de 2009
Composición:	
Cada jeringa prellenada contiene:	
Fulvestrant	250,0 mg
Etanol al 96 %	500,0
Alcohol bencílico	500,0
Aceite de ricino	c.s.p. 5,0 mL
Benzoato de bencilo	750 mg
Plazo de validez:	48 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. Proteger el producto de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

FASLODEX está indicado como monoterapia, para el tratamiento de: Cáncer de mama avanzado con receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo y receptor hormonal (HR) positivo en mujeres posmenopáusicas que no han sido tratadas previamente con terapia endocrina, o Cáncer de mama avanzado con HR positivo en mujeres posmenopáusicas con progresión de la enfermedad luego de terapia endocrina.

Y como terapia combinada, FASLODEX está indicado para el tratamiento de: Cáncer de mama metastásico o avanzado HR positivo, y HER2 negativo en mujeres posmenopáusicas en combinación con ribociclib como terapia endocrina inicial o luego de progresión de la enfermedad con terapia endocrina. Y en Cáncer de mama metastásico o avanzado HR-positivo y HER2-negativo en combinación con palbociclib o abemaciclib en mujeres con progresión de la enfermedad luego de terapia endocrina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a uno de los excipientes.

Embarazo y la lactancia.

Insuficiencia hepática grave.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Riesgo de sangrado: En virtud de que FASLODEX se administra intramuscularmente, debe usarse con cuidado en pacientes con diátesis sangrante, trombocitopenia o uso anticoagulante.

Reacción en el sitio de la inyección: Se han informado acontecimientos relacionados con el área de inyección, incluyendo ciática, neuralgia, dolor neuropático y neuropatía periférica. Se recomienda precaución mientras se administra Faslodex en el sitio de inyección en la zona

dorsogluteal, debido a la proximidad del nervio ciático subyacente (véanse las Secciones Método de administración y Efectos adversos).

Medición de inmunoensayo de estradiol sérico: Debido a la similitud estructural de fulvestrant y estradiol, fulvestrant puede interferir con los ensayos de estradiol basados en anticuerpos y puede dar como resultado niveles falsamente elevados de estradiol.

Toxicidad embriofetal: Con base en hallazgos provenientes de estudios en animales y su mecanismo de acción, FASLODEX puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas. En estudios sobre reproducción animal, la administración de fulvestrant en ratas y conejos gestantes durante la organogénesis condujo a toxicidad embriofetal con dosis diarias que son significativamente menores a la dosis máxima recomendada en seres humanos. Debe advertirse a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para un feto. Recomiende a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con FASLODEX y por un año después de la última dosis.

Aumento de exposición en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada a una dosis de 250 mg. FASLODEX no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C según Child-Pugh). Faslodex debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min).

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 de alto riesgo.

Se carece de información sobre los efectos a largo plazo del fulvestrant en los huesos. En vista del mecanismo de acción del fulvestrant, existe un posible riesgo de osteoporosis.

Efectos indeseables:

Monoterapia: Comparación entre FASLODEX 500 mg y FASLODEX 250 mg (CONFIRM): La información presentada en esta sección se basa en todas las reacciones adversas registradas durante los estudios clínicos y los estudios de farmacovigilancia, o bien, notificadas espontáneamente. Las siguientes reacciones adversas (AR) fueron calculadas con base en el análisis de seguridad de CONFIRM que comparó la administración de FASLODEX 500 mg de forma intramuscular una vez al mes con FASLODEX 250 mg de forma intramuscular una vez al mes. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia en el grupo con FASLODEX 500 mg fueron dolor en el sitio de la inyección, náuseas y dolor en los huesos; las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia en el grupo con FASLODEX 250 mg fueron náuseas, dolor de espalda y dolor en el sitio de la inyección. Y del estudio Falcon que comparaba Faslodex 500 mg con anastrozol 1 mg, donde las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) de cualquier grado reportadas en pacientes en el brazo con FASLODEX fueron artralgia, sofocos, fatiga y náuseas.

La Tabla 1 lista las reacciones adversas reportadas con una incidencia igual o mayor al 5%, con independencia de la causalidad analizada, derivada de CONFIRM.

Tabla 1: Reacciones adversas en CONFIRM ($\geq 5\%$ en cualquier grupo de tratamiento)

Reacciones adversas	FASLODEX 500 mg N=361 %	FASLODEX 250 mg N=374 %
Cuerpo como un todo		
Dolor en el sitio de la inyección ¹	12	9
Cefalea	8	7
Dolor de espalda	8	11
Fatiga	8	6
Dolor en las extremidades	7	7
Astenia	6	6

Sistema vascular		
Sofocos	7	6
Sistema digestivo		
Náuseas	10	14
Vómitos	6	6
Anorexia	6	4
Estreñimiento	5	4
Sistema musculoesquelético		
Dolor en los huesos	9	8
Artralgia	8	8
Dolor musculoesquelético	6	3
Sistema respiratorio		
Tos	5	5
Disnea	4	5

¹ Incluyendo ciática, neuralgia, dolor neuropático y neuropatía periférica más graves relacionados con el sitio de la inyección.

En la población de seguridad agrupada (N=1127) proveniente de ensayos clínicos que comparaban FASLODEX 500 mg con FASLODEX 250 mg, se observaron aumentos posbasales grado CTC ≥ 1 en AST, ALT o en fosfatasa alcalina en $>15\%$ de pacientes que recibían FASLODEX. Se observaron aumentos grado 3-4 en 1-2% de las pacientes. La incidencia y gravedad del aumento en las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP) no difirió entre los brazos con 250 mg y 500 mg de FASLODEX.

Comparación de FASLODEX 500 mg y Anastrozol 1 mg (FALCON): La seguridad de FASLODEX 500 mg versus anastrozol 1 mg fue evaluada en FALCON. Los datos descritos más adelante reflejan la exposición a FASLODEX en 228 de 460 pacientes con cáncer de mama avanzado y HR-positivo en mujeres posmenopáusicas que no fueron tratadas previamente con terapia endocrina y que recibieron al menos una (1) dosis de tratamiento en el FALCON.

La discontinuación permanente asociada con una reacción adversa ocurrió en 4 de 228 (1,8%) pacientes que recibían FASLODEX y en 3 de 232 (1,3%) pacientes que recibían anastrozol. Entre las reacciones adversas que conducían a discontinuación para pacientes que recibían FASLODEX se incluyen hipersensibilidad al fármaco (0,9%), hipersensibilidad en el sitio de la inyección (0,4%) y enzimas hepáticas elevadas (0,4%).

Las reacciones adversas reportadas en pacientes que recibieron FASLODEX en FALCON a una incidencia de $\geq 5\%$ en cualquiera de los brazos de tratamiento se listan en la Tabla 2, y las anomalías en exámenes de laboratorio se listan en la Tabla 3.

Tabla 2: Reacciones adversas en el FALCON

Reacciones adversas	FASLODEX 500 mg N=228		Anastrozol 1 mg N=232	
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
Trastornos vasculares				
Sofoco	11	0	10	0
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	11	0	10	<1
Diarrea	6	0	6	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia	17	0	10	0
Mialgia	7	0	3	0
Dolor en las extremidades	6	0	4	0

Dolor de espalda	9	<1	6	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Fatiga	11	<1	7	<1

Tabla 3: Anomalías en exámenes de laboratorio en el FALCON¹

Parámetros de laboratorio	FASLODEX 500 mg N=228		Anastrozol 1 mg N=232	
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
Aumento de alanina aminotransferasa (ALT)	7	1	3	0
Aumento de aspartato aminotransferasa (AST)	5	1	3	<1

¹ En el FALCON, se observaron aumentos posbasales grado CTC ≥ 1 en AST, ALT, o en la fosfatasa alcalina en >10% de las pacientes que recibían FASLODEX. Se observaron aumentos Grado 3-4 en el 1%-3% de las pacientes.

Comparación entre FASLODEX 250 mg y Anastrozol 1 mg en ensayos combinados (estudios 0020 y 0021):

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia en los grupos de tratamiento con FASLODEX y anastrozol fueron síntomas gastrointestinales (incluyendo náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, y dolor abdominal), cefalea, dolor de espalda, vasodilatación (sofocos) y faringitis.

Se observaron reacciones en el sitio de la inyección con dolor transitorio leve e inflamación con FASLODEX y ocurrieron en el 7% de los pacientes que recibieron la inyección única de 5 mL (estudio 0020) y en el 27% de los pacientes que recibieron las inyecciones de 2 x 2.5 mL (estudio 0021) en los dos ensayos clínicos que compararon FASLODEX 250 mg y anastrozol 1 mg.

La Tabla 4 lista las reacciones adversas reportadas con una incidencia igual o superior al 5%, con independencia de la causalidad analizada, proveniente de los dos ensayos clínicos controlados que compararon la administración de FASLODEX 250 mg intramuscularmente una vez al mes con anastrozol 1 mg oralmente una vez al día.

Tabla 4: Reacciones adversas en los estudios 0020 y 0021 ($\geq 5\%$ derivado de datos combinados)

Reacciones adversas	FASLODEX 250 mg N=423 %	Anastrozol 1 mg N=423 %
Cuerpo como un todo	68	68
Astenia	23	27
Dolor	19	20
Cefalea	15	17
Dolor de espalda	14	13
Dolor abdominal	12	12
Dolor en el sitio de la inyección ¹	11	7
Dolor pélvico	10	9
Dolor en el pecho	7	5
Síndrome de la gripe (<i>flu</i>)	7	6
Fiebre	6	6
Lesión accidental	5	6
Sistema cardiovascular	30	28
Vasodilatación	18	17
Sistema digestivo	52	48
Náuseas	26	25
Vómitos	13	12

Estreñimiento	13	11
Diarrea	12	13
Anorexia	9	11
Sistemas hemático y linfático	14	14
Anemia	5	5
Trastornos metabólicos y nutricionales	18	18
Edema periférico	9	10
Sistema musculoesquelético	26	28
Dolor en los huesos	16	14
Artritis	3	6
Sistema nervioso	34	34
Mareos	7	7
Insomnio	7	9
Parestesia	6	8
Depresión	6	7
Ansiedad	5	4
Sistema respiratorio	39	34
Faringitis	16	12
Disnea	15	12
Aumento de la tos	10	10
Piel y anejos cutáneos	22	23
Sarpullido	7	8
Sudoración	5	5
Sistema urogenital	18	15
Infección del tracto urinario	6	4

¹ Incluyendo ciática, neuralgia, dolor neuropático y neuropatía periférica más graves relacionados con el sitio de la inyección. Todos los pacientes con FASLODEX recibieron inyecciones, pero solo los pacientes con anastrozol que se encontraban en el Estudio 0021 recibieron inyecciones con placebo.

Terapia de combinación: Terapia de combinación con Palbociclib (PALOMA-3)

La seguridad de FASLODEX 500 mg más palbociclib 125 mg/día versus FASLODEX más placebo se evaluó en el PALOMA-3. Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a FASLODEX más palbociclib en 345 de 517 pacientes con cáncer de mama metastásico o avanzado con HR-positivo y HER2-negativo que recibieron al menos 1 dosis del tratamiento en el PALOMA-3. La mediana de duración del tratamiento para FASLODEX más palbociclib fue de 10.8 meses mientras que la mediana de duración del tratamiento para el brazo de FASLODEX más placebo fue de 4.8 meses.

No se permitió reducción de dosis para FASLODEX en el PALOMA-3. Las reducciones de dosis de palbociclib debido a una reacción adversa de cualquier grado ocurrieron en el 36% de los pacientes que recibían FASLODEX más palbociclib.

La discontinuación permanente asociada con una reacción adversa ocurrió en 19 de 345 (6%) pacientes que recibían FASLODEX más palbociclib, y en 6 de 172 (3%) pacientes que recibían FASLODEX más placebo. Las reacciones adversas que llevaron a discontinuación para pacientes que recibían FASLODEX más palbociclib incluyeron fatiga (0,6%), infecciones (0,6%) y trombocitopenia (0,6%).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) de cualquier grado reportadas en pacientes en el brazo con FASLODEX más palbociclib por frecuencia descendente fueron neutropenia, leucopenia, infecciones, fatiga, náuseas, anemia, estomatitis, diarrea, trombocitopenia, vómitos, alopecia, sarpullido, pérdida de apetito y pirexia.

Las reacciones adversas grado ≥ 3 reportadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) en pacientes que recibían FASLODEX más palbociclib en frecuencia descendente fueron neutropenia y leucopenia.

Las reacciones adversas ($\geq 10\%$) reportadas en pacientes que recibieron FASLODEX más palbociclib o FASLODEX más placebo en el PALOMA-3 se listan en la Tabla 5, y las anomalías en exámenes de laboratorio se listan en la Tabla 6.

Tabla 5: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en el PALOMA-3

Reacciones adversas	FASLODEX más Palbociclib N=345				FASLODEX más Placebo N=172			
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %		
Infecciones e infestaciones								
Infecciones ¹	47 ²	3	1	31	3	0		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático								
Neutropenia	83	55	11	4	1	0		
Leucopenia	53	30	1	5	1	1		
Anemia	30	4	0	13	2	0		
Trombocitopenia	23	2	1	0	0	0		
Metabolismo y trastornos nutricionales								
Pérdida del apetito	16	1	0	8	1	0		
Trastornos gastrointestinales								
Náuseas	34	0	0	28	1	0		
Estomatitis ³	28	1	0	13	0	0		
Diarrea	24	0	0	19	1	0		
Vómitos	19	1	0	15	1	0		
Trastornos dermatológicos y del tejido subcutáneo								
Alopecia	18 ⁴	N/A	N/A	65	N/A	N/A		
Sarpullido ⁶	17	1	0	6	0	0		
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración								
Fatiga	41	2	0	29	1	0		
Pirexia	13	<1	0	5	0	0		

Gradación de acuerdo con CTCAE v.4.0.

CTCAE=Criterios comunes de terminología para eventos adversos; N=número de pacientes; N/A=no aplicable.

¹ Entre las infecciones se incluyen todos los términos preferidos reportados (PT) que son parte de Infecciones e infestaciones de la Clase de sistemas de órganos.

² Entre las infecciones más frecuentes ($\geq 1\%$) se incluyen: nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, influenza, bronquitis, rinitis, conjuntivitis, neumonía, sinusitis, cistitis, herpes oral, infección del tracto respiratorio, gastroenteritis, infección dental, faringitis, infección ocular, herpes simplex, paroniquia.

³ La estomatitis incluye: estomatitis aftosa, queilitis, glositis, glosodinia, ulceración bucal, inflamación de la mucosa, dolor oral, incomodidad orofaríngea, dolor orofaríngeo, estomatitis.

⁴ Eventos grado 1 – 17%; eventos grado 2 – 1%.

⁵ Eventos grado 1 – 6%.

⁶ El sarpullido incluye: sarpullido, sarpullido maculopapular, sarpullido prurítico, sarpullido eritematoso, sarpullido papular, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción dermatológica tóxica.

Las reacciones adversas adicionales que ocurren a una incidencia global de $<10,0\%$ de las pacientes que reciben FASLODEX más palbociclib en el PALOMA-3 incluían astenia (7,5%), aumento de aspartato aminotransferasa (7,5%), disgeusia (6,7%), epistaxis (6,7%), aumento del lagrimeo (6,4%), piel seca (6,1%), aumento de alanina aminotransferasa (5,8%), visión borrosa (5,8%), ojo seco (3,8%) y neutropenia febril (0,9%).

Tabla 6: Anomalías en exámenes de laboratorio en el PALOMA-3

	FASLODEX más Palbociclib N=345	FASLODEX más Placebo N=172
--	-----------------------------------	-------------------------------

Parámetros de laboratorio	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Disminución de los GB	99	45	1	26	0	1
Disminución de los neutrófilos	96	56	11	14	0	1
Anemia	78	3	0	40	2	0
Disminución de las plaquetas	62	2	1	10	0	0
Aumento de aspartato aminotransferasa	43	4	0	48	4	0
Aumento de alanina aminotransferasa	36	2	0	34	0	0

N=número de pacientes; GB=glóbulos blancos.

Terapia de combinación con Abemaciclib (MONARCH 2): La seguridad de FASLODEX (500 mg) más abemaciclib (150 mg dos veces al día) versus FASLODEX más placebo se evaluó en el MONARCH 2. Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a FASLODEX en 664 pacientes con cáncer de mama avanzado HR-positivo y HER2-negativo que recibieron al menos una dosis de FASLODEX más abemaciclib o placebo en el MONARCH 2.

La mediana de duración del tratamiento fue de 12 meses para pacientes que recibían FASLODEX más abemaciclib y de 8 meses para pacientes que recibían FASLODEX más placebo.

Las reducciones de dosis debido a una reacción adversa ocurrieron en el 43% de las pacientes que recibían FASLODEX más abemaciclib. Las reacciones adversas que conducían a reducciones de dosis $\geq 5\%$ de las pacientes eran diarrea y neutropenia. La reducción de dosis de abemaciclib debido a diarrea de cualquier grado ocurrió en el 19% de las pacientes que recibían FASLODEX más abemaciclib comparado con el 0,4% de las pacientes que recibían FASLODEX más placebo. Las reducciones de dosis de abemaciclib debido a neutropenia de cualquier grado ocurrieron en el 10% de las pacientes que recibían FASLODEX más abemaciclib comparado con las pacientes que no recibían FASLODEX más placebo.

Se reportó discontinuación permanente del tratamiento del estudio debido a un evento adverso en el 9% de las pacientes que recibían FASLODEX más abemaciclib y en el 3% de las pacientes que recibían FASLODEX más placebo. Las reacciones adversas que condujeron a discontinuación permanente para pacientes que recibían FASLODEX más abemaciclib fueron infección (2%), diarrea (1%), hepatotoxicidad (1%), fatiga (0,7%), náuseas (0,2%), dolor abdominal (0,2%), lesión renal aguda (0,2%), e infarto cerebral (0,2%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días, con independencia de la causalidad, en 18 casos (4%) de pacientes tratadas con FASLODEX más abemaciclib versus 10 casos (5%) de pacientes tratadas con FASLODEX más placebo. Las causas de muerte para pacientes que recibían FASLODEX más abemaciclib incluyeron: 7 (2%) muertes de pacientes debido a enfermedad subyacente, 4 (0,9%) debido a sepsis, 2 (0,5%) debido a neumonitis, 2 (0,5%) debido a hepatotoxicidad, y una (0,2%) debido a infarto cerebral.

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas ($\geq 20\%$) en el brazo con FASLODEX más abemaciclib fueron diarrea, fatiga, neutropenia, náuseas, infecciones, dolor abdominal, anemia, leucopenia, pérdida del apetito, vómitos y cefalea (Tabla 7). Las reacciones adversas grado 3 o 4 reportadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

Tabla 7: Reacciones adversas $\geq 10\%$ de pacientes que recibían FASLODEX más Abemaciclib y $\geq 2\%$ mayor que FASLODEX más Placebo en el MONARCH 2

Reacciones adversas	FASLODEX más Abemaciclib N=441			FASLODEX más Placebo N=223		
	Todos los grados%	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	86	13	0	25	<1	0
Náuseas	45	3	0	23	1	0
Dolor abdominal ¹	35	2	0	16	1	0
Vómitos	26	<1	0	10	2	0
Estomatitis	15	<1	0	10	0	0
Infecciones e infestaciones						
Infecciones ²	43	5	<1	25	3	<1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Neutropenia ³	46	24	3	4	1	<1
Anemia ⁴	29	7	<1	4	1	0
Leucopenia ⁵	28	9	<1	2	0	0
Trombocitopenia ⁶	16	2	1	3	0	<1
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración						
Fatiga ⁷	46	3	0	32	<1	0
Edema periférico	12	0	0	7	0	0
Pirexia	11	<1	<1	6	<1	0
Trastornos metabólicos y nutricionales						
Pérdida del apetito	27	1	0	12	<1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales						
Tos	13	0	0	11	0	0
Trastornos dermatológicos y del tejido subcutáneo						
Alopecia	16	0	0	2	0	0
Prurito	13	0	0	6	0	0
Sarpullido	11	1	0	4	0	0
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	20	1	0	15	<1	0
Disgeusia	18	0	0	3	0	0
Mareos	12	1	0	6	0	0
Investigaciones						
Aumento de alanina aminotransferasa	13	4	<1	5	2	0
Aumento de aspartato aminotransferasa	12	2	0	7	3	0
Aumento de creatinina	12	<1	0	<1	0	0

Pérdida de peso	10	<1	0	2	<1	0
-----------------	----	----	---	---	----	---

1. Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, incomodidad abdominal, sensibilidad abdominal.

2. Incluye infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, sinusitis, infección vaginal, sepsia.

3. Incluye neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos.

4. Incluye anemia, disminución de los hematocritos, disminución de hemoglobina, disminución del recuento de glóbulos rojos.

5. Incluye leucopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos.

6. Incluye disminución del recuento de plaquetas, trombocitopenia.

7. Incluye astenia, fatiga.

Entre las reacciones adversas adicionales en el MONARCH 2 se incluyen eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis de senos venosos cerebrales, trombosis de la vena subclavia, trombosis venosa axilar, y TVP en la vena cava inferior), las cuales se reportaron en el 5% de las pacientes tratadas con FASLODEX más abemaciclib comparado con el 0,9% de las pacientes tratadas con FASLODEX más placebo.

Tabla 8: Anomalías en exámenes de laboratorio $\geq 10\%$ en pacientes que recibían FASLODEX más Abemaciclib y $\geq 2\%$ mayor que FASLODEX más Placebo en el MONARCH 2

Parámetros de laboratorio	Fulvestrant más Abemaciclib N=441			Fulvestrant más Placebo N=223		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Aumento de creatinina	98	1	0	74	0	0
Disminución del recuento de glóbulos blancos	90	23	<1	33	<1	0
Disminución del recuento de neutrófilos	87	29	4	30	4	<1
Anemia	84	3	0	33	<1	0
Disminución del recuento de linfocitos	63	12	<1	32	2	0
Disminución del recuento de plaquetas	53	<1	1	15	0	0
Aumento de alanina aminotransferasa	41	4	<1	32	1	0
Aumento de aspartato aminotransferasa	37	4	0	25	4	<1

Terapia de combinación con Ribociclib (MONALEESA-3): La seguridad de FASLODEX 500 mg más ribociclib 600 mg versus FASLODEX más placebo se evaluó en el MONALEESA-3. Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a FASLODEX más ribociclib en 483 de 724 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico con HR-positivo y HER2-negativo para terapia endocrina inicial o después de progresión de la enfermedad bajo terapia endocrina que recibieron al menos una dosis de FASLODEX más ribociclib o placebo en el MONALEESA-3. La mediana de duración de tratamiento fue de 15.8 meses para FASLODEX más ribociclib y de 12 meses para FASLODEX más placebo. Ocurrieron reducciones de dosis debido a reacciones adversas en el 32% de las pacientes que recibían FASLODEX más ribociclib y en el 3% de las pacientes que recibían FASLODEX más placebo. Entre las pacientes que recibían FASLODEX más ribociclib, el 8% reportó haber discontinuado de forma permanente FASLODEX más ribociclib, y el 9%

reportó haber descontinuado ribociclib solamente debido a AR. Entre las pacientes que recibían FASLODEX más placebo, se reportó que el 4% habían descontinuado de forma permanente tanto FASLODEX como placebo y el 2% reportó haber descontinuado placebo solamente debido a AR.

Las reacciones adversas que conducen a la descontinuación del tratamiento de FASLODEX más ribociclib (comparado con FASLODEX más placebo) fueron el aumento de ALT (5% vs. 0%), aumento de AST (3% vs. 0,6%), y vómitos (1% vs. 0%).

Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas a una frecuencia $\geq 20\%$ en el brazo de FASLODEX más ribociclib y $\geq 2\%$ mayor que FASLODEX más placebo) fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, tos, náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, prurito, y sarpullido. Las reacciones adversas Grado 3-4 reportadas con mayor frecuencia (reportadas a una frecuencia $\geq 5\%$) en pacientes que recibían FASLODEX más ribociclib en frecuencia descendente fueron neutropenia, leucopenia, infecciones, y pruebas anormales de función hepática.

En las Tablas 9 y 10 se listan las reacciones adversas y anomalías en exámenes de laboratorio, respectivamente, que ocurrieron en pacientes en el MONALEESA-3.

Tabla 9: Reacciones adversas que ocurrieron en el brazo $\geq 10\%$ y $\geq 2\%$ mayor que FASLODEX más Placebo en el MONALEESA-3 (todos los grados).

Reacciones adversas	FASLODEX más Ribociclib N=483			FASLODEX más Placebo N=241		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Infecciones e infestaciones						
Infecciones ¹	42	5	0	30	2	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Neutropenia	69	46	7	2	0	0
Leucopenia	27	12	<1	<1	0	0
Anemia	17	3	0	5	2	0
Trastornos metabólicos y nutricionales						
Perdida del apetito	16	<1	0	13	0	0
Trastornos del sistema nervioso						
Mareos	13	<1	0	8	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales						
Tos	22	0	0	15	0	0
Disnea	15	1	<1	12	2	0
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas	45	1	0	28	<1	0
Diarrea	29	<1	0	20	<1	0
Vómitos	27	1	0	13	0	0
Estreñimiento	25	<1	0	12	0	0
Dolor abdominal	17	1	0	13	<1	0
Trastornos dermatológicos y del tejido subcutáneo						
Alopecia	19	0	0	5	0	0
Prurito	20	<1	0	7	0	0
Sarpullido	23	<1	0	7	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración						
Edema periférico	15	0	0	7	0	0
Pirexia	11	<1	0	7	0	0

Investigaciones						
Aumento de alanina aminotransferasa	15	7	2	5	<1	0
Aumento de aspartato aminotransferasa	13	5	1	5	<1	0

Gradación de acuerdo con CTCAE 4.03.

CTCAE=Criterios de terminología común para eventos adversos; N=número de pacientes

1. Infecciones; infecciones del tracto urinario; infecciones del tracto respiratorio; gastroenteritis; sepsia (<1%).

Las reacciones adversas adicionales en el MONALEESA-3 para pacientes que recibían FASLODEX más ribociclib incluyeron astenia (14%), dispepsia (10%), trombocitopenia (9%), piel seca (8%), disgeusia (7%), prolongación de QT en electrocardiograma (6%), boca seca (5%), vértigo (5%), ojo seco (5%), aumento del lagrimeo (4%), eritema (4%), hipocalcemia (4%), aumento de la bilirrubina en la sangre (1%) y síncope (1%).

Tabla 10: Anomalías en exámenes de laboratorio que ocurrieron en ≥10% de los pacientes en el MONALEESA-3

Parámetros de laboratorio	FASLODEX más Ribociclib N=483			FASLODEX más Placebo N=241		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hematología						
Disminución del recuento de leucocitos	95	25	<1	26	<1	0
Disminución del recuento de neutrófilos	92	46	7	21	<1	0
Disminución de hemoglobina	60	4	0	35	3	0
Disminución del recuento de linfocitos	69	14	1	35	4	<1
Disminución del recuento de plaquetas	33	<1	1	11	0	0
Química						
Aumento de la creatinina	65	<1	<1	33	<1	0
Aumento de la gamma-glutamyl transferasa	52	6	1	49	8	2
Aumento de aspartato aminotransferasa	49	5	2	43	3	0
Aumento de alanina aminotransferasa	44	8	3	37	2	0
Disminución de glucosa sérica	23	0	0	18	0	0
Disminución de fósforo	18	5	0	8	<1	0
Disminución de albúmina	12	0	0	8	0	0

Posología y modo de administración:

Dosis recomendada

Monoterapia: La dosis recomendada de FASLODEX es 500 mg para ser administrada intramuscularmente en los glúteos (área glútea) de forma lenta (1 - 2 minutos por inyección) como dos inyecciones de 5 mL, una en cada glúteo, en los Días 1, 15, 29 y una vez al mes en lo sucesivo.

Terapia de combinación: Cuando se usa FASLODEX en combinación con palbociclib, abemaciclib o ribociclib, la dosis recomendada de FASLODEX es 500 mg para ser administrada intramuscularmente en los glúteos (área glútea) de forma lenta (1 - 2 minutos por inyección) como dos inyecciones de 5 mL, una en cada glúteo, en los Días 1, 15, 29 y una vez al mes en lo sucesivo.

Cuando se usa FASLODEX en combinación con palbociclib, la dosis recomendada de palbociclib es una cápsula de 125 mg tomada oralmente una vez al día por 21 días consecutivos seguida por 7 días sin tratamiento para abarcar un ciclo completo de 28 días. Palbociclib debe tomarse con alimentos. Consulte la Información para Prescribir Completa de palbociclib.

Cuando se usa FASLODEX en combinación con abemaciclib, la dosis recomendada de abemaciclib es 150 mg oralmente, dos veces al día. Abemaciclib puede tomarse con o sin alimentos. Consulte la Información para Prescribir Completa de abemaciclib.

Cuando se usa FASLODEX en combinación con ribociclib, la dosis recomendada de ribociclib es 600 mg tomado oralmente, una vez al día por 21 días consecutivos seguido por 7 días sin tratamiento que llevan a un ciclo completo de 28 días. Ribociclib puede tomarse con o sin alimentos. Consulte la Información para Prescribir Completa de ribociclib.

Modificación de dosis

Monoterapia:

Insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis de 250 mg para pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B según Child-Pugh) para administrarse intramuscularmente en el glúteo (área glútea) de forma lenta (1 - 2 minutos) como una inyección de 5 mL en los Días 1, 15, 29 y una vez al mes de ahí en adelante.

FASLODEX no ha sido evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C según Child-Pugh)

Terapia de combinación: Cuando se usa FASLODEX en combinación con palbociclib, abemaciclib o ribociclib, consulte las instrucciones sobre modificación de la dosis en monoterapia de FASLODEX.

Consulte la Información para Prescribir Completa de coadministración de palbociclib, abemaciclib o ribociclib para los lineamientos sobre modificación de dosis en caso de toxicidades, para su uso con medicamentos concomitantes y otra información de seguridad relevante.

Las mujeres pre/perimenopáusicas tratadas con la combinación de FASLODEX más palbociclib, abemaciclib o ribociclib, deben ser tratadas con agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) de acuerdo con los estándares vigentes de la práctica clínica.

Las indicaciones de terapia de combinación antes mencionadas serán aplicables únicamente en los mercados donde Palbociclib, Ribociclib y Abemaciclib estén registrados.

Modo de administración:

Técnica de administración: Administre la inyección de acuerdo con las guías locales para realizar inyecciones intramusculares de gran volumen. Debido a la proximidad del nervio ciático de forma subyacente, debe tenerse cuidado si se administra FASLODEX en el sitio de inyección dorsoglútea.

FASLODEX, una inyección para administración intramuscular, se suministra en jeringas precargadas de una sola dosis de 5-mL que contienen 250 mg/5 mL de fulvestrant.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No existen interacciones farmacológicas conocidas. A pesar de que fulvestrant es metabolizado por CYP 3A4 in vitro, estudios sobre interacciones farmacológicas con ketoconazol o rifampicina no alteraron la farmacocinética de fulvestrant. No se requiere ajuste de dosis en pacientes a quienes se prescribieron conjuntamente inhibidores o inductores de CYP 3A4.

Uso en Embarazo y lactancia:

Mujeres en edad de procrear: Se debe aconsejar a las pacientes en edad de procrear que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y por un año luego de la última dosis.

Embarazo: Faslodex está contraindicado durante el embarazo. En ratas y conejos gestantes se demostró que la administración del fulvestrant durante la organogénesis ocasionó toxicidad embriofetal, incluyendo malformaciones esqueléticas y pérdida del feto, en dosis diarias que eran el 6% y 30% de la dosis máxima recomendada en humanos basada en mg/m², respectivamente. Asesore a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para un feto.

Lactancia: Faslodex está contraindicado durante la lactancia. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con Faslodex. El fulvestrant se secreta en la leche de ratas. En virtud del potencial de reacciones adversas graves en niños lactantes derivado de FASLODEX, debe advertirse a la mujer lactante que no debe amamantar durante el tratamiento con FASLODEX y por un año después de la dosis final.

Infertilidad: Con base en estudios en animales, FASLODEX pudiera afectar la fertilidad en hembras y machos con capacidad reproductiva. Los efectos de fulvestrant sobre la fertilidad eran reversibles en ratas hembras.

Uso pediátrico: La seguridad y efectividad en pacientes pediátricos no se han demostrado.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Faslodex no tiene influencia, o sólo una insignificante, en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, como se han observado casos muy frecuentes de astenia con Faslodex, deben tener precaución las pacientes que presenten esta reacción adversa al conducir o utilizar máquinas.

Sobredosis:

La experiencia humana de sobredosis con FASLODEX es limitada. Existen informes aislados de sobredosis con FASLODEX en seres humanos. No se observaron reacciones adversas en voluntarios sanos de sexo masculino y femenino que recibieron fulvestrant intravenoso, lo que resultó en concentraciones plasmáticas pico al final de la infusión, que eran aproximadamente 10 a 15 veces las observadas luego de la inyección intramuscular. Se desconoce la potencial toxicidad de fulvestrant en estas concentraciones o en otras más altas en pacientes con cáncer que pudieran presentar comorbilidades adicionales. No existe tratamiento específico en caso de sobredosis de fulvestrant, y los síntomas de sobredosis no se han establecido. En caso de una sobredosis, los médicos deben seguir las medidas de apoyo generales y deben tratar de forma sintomática.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: L02BA03.

Grupo farmacoterapéutico: Terapia endocrina, Antagonistas de hormonas y agentes relacionados, Antiestrógenos.

Mecanismo de acción: Muchos cánceres de mama tienen receptores de estrógeno (ER) y el crecimiento de estos tumores pueden estimularse por la acción de estrógenos. Fulvestrant es un antagonista del receptor de estrógeno que se une al receptor de estrógeno de forma competitiva con afinidad comparable a la de estradiol y que regula a la baja la proteína de ER en las células de cáncer de mama en seres humanos. Estudios *in vitro* demostraron que fulvestrant es un inhibidor reversible del crecimiento de líneas de células humanas de cáncer de mama resistente a tamoxifeno, así como sensible a estrógenos (MCF-7). En estudios con tumores *in vivo*, fulvestrant demoró el establecimiento de tumores derivados de xenoinjertos de células MCF-7 humanas de cáncer de mama en ratones atímicos. Fulvestrant inhibió el crecimiento de xenoinjertos establecidos de MCF-7 y de xenoinjertos de tumor de mama resistentes a tamoxifeno. Fulvestrant no demostró efectos de tipo agonista en ensayos uterotróficos *in vivo* en ratones y ratas inmaduros u ovariectomizados. En estudios *in vivo* en ratas inmaduras y en monos ovariectomizados, fulvestrant bloqueó la acción uterotrófica de estradiol. En mujeres posmenopáusicas, la ausencia de cambios en las concentraciones plasmáticas de FSH y LH en respuesta al tratamiento con fulvestrant (250 mg mensuales) sugieren la ausencia de efectos esteroideos periféricos.

En un estudio clínico en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama primario tratadas

con dosis únicas de FASLODEX 15-22 días antes de la cirugía, hubo evidencia de aumento en la regulación a la baja de los ER con una dosis incremental. Esto estuvo asociado con una disminución relacionada con la dosis en la expresión del receptor de progesterona, una proteína regulada por estrógeno. Estos efectos sobre la vía de los ER también estuvieron asociados con una disminución en el índice marcador Ki67, un marcador de proliferación celular.

La eficacia de FASLODEX 500 mg versus FASLODEX 250 mg se comparó en CONFIRM. La eficacia de FASLODEX 250 mg se comparó con 1 mg de anastrozol en los Estudios 0020 y 0021. La eficacia de FASLODEX 500 mg se comparó con 1 mg de anastrozol en el FALCON. La eficacia de FASLODEX 500 mg en combinación con palbociclib 125 mg se comparó con FASLODEX 500 mg más placebo en el PALOMA-3. La eficacia de FASLODEX 500 mg en combinación con abemaciclib 150 mg se comparó con FASLODEX 500 mg más placebo en MONARCH 2. La eficacia de FASLODEX 500 mg en combinación con ribociclib 600 mg se comparó con FASLODEX 500 mg más placebo en el MONALEESA-3.

Monoterapia: Comparación de FASLODEX 500 mg y FASLODEX 250 mg (CONFIRM)

Un ensayo clínico aleatorizado, con doble cegamiento y controlado (CONFIRM, NCT00099437) se culminó en 736 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que tenían recurrencia de la enfermedad durante o después de la terapia endocrina adyuvante o progresión luego de la terapia endocrina para enfermedad avanzada. Este ensayo comparó la eficacia y seguridad de FASLODEX 500 mg (n=362) con FASLODEX 250 mg (n=374). FASLODEX 500 mg se administró como dos inyecciones de 5 mL que contenían cada una FASLODEX 250 mg/5 mL, una en cada glúteo, en los Días 1, 15, 29 y cada 28 (+/- 3) días en lo sucesivo. FASLODEX 250 mg se administró como dos inyecciones de 5 mL (una que contiene FASLODEX 250 mg/5 mL inyección más una inyección de placebo), una en cada glúteo, en los Días 1, 15 (2 inyecciones de placebo únicamente), 29 y cada 28 (+/- 3) días en lo sucesivo.

La mediana de edad de los participantes del estudio era 61 años. Todos los pacientes tenían cáncer de mama avanzado con ER+. Aproximadamente el 30% de los sujetos no tenían enfermedad medible. Aproximadamente el 55% de los pacientes tenían enfermedad visceral.

Los resultados del CONFIRM se resumen en la Tabla 12. La eficacia de FASLODEX 500 mg se comparó con la de FASLODEX 250 mg. La Figura 6 muestra un diagrama de Kaplan-Meier de los datos de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) luego de una duración mínima de seguimiento de 18 meses demostrando una superioridad estadísticamente significativa de FASLODEX 500 mg vs. FASLODEX 250 mg. En el análisis inicial de Supervivencia Global (SG) luego de una duración mínima de seguimiento de 18 meses, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la SG entre los dos grupos de tratamiento. Luego de una duración mínima de seguimiento de 50 meses, se realizó un análisis actualizado de SG. La Figura 7 muestra un diagrama de Kaplan-Meier de los datos actualizados de SG.

Tabla 12: Resultados de eficacia en el CONFIRM (población con intención de tratar (ITT))

Criterio de valoración	FASLODEX 500 mg (N=362)	FASLODEX 250 mg (N=374)
SLP ¹ Mediana (meses)	6.5	5.4
Razón de riesgo ² (95% CI ³)	0.80 (0.68-0.94)	
Valor p	0.006	
Análisis actualizado ⁵ de SG ⁴ (% de pacientes que murieron)	261 (72.1%)	293 (78.3%)
Mediana de SG (meses)	26.4	22.3
Razón de riesgo ² (95% CI ³) ⁶	0.81 (0.69-0.96)	
ORR ⁷ (95% CI ³)	13.8% (9.7%, 18.8%) (33/240)	14.6% (10.5%, 19.4%) (38/261)

¹ SLP (Supervivencia libre de progresión) =el tiempo entre la aleatorización y la progresión o muerte por

cualquier causa, lo que ocurra primero. Duración mínima de seguimiento de 18 meses.

2. Razón de riesgo <1 favorece a FASLODEX 500 mg.

3. CI=Intervalo de confianza

4. SG=Supervivencia global

5. Duración mínima de seguimiento de 50 meses.

6. No estadísticamente significativa ya que no se hicieron ajustes por multiplicidad.

7. ORR (tasa de respuesta objetiva), definida como el número (%) de pacientes con respuesta completa o respuesta parcial, se analizó en los pacientes evaluables con enfermedad medible en basal (fulvestrant 500 mg N=240; fulvestrant 250 mg N=261). Duración mínima de seguimiento de 18 meses.

Figura 6 SLP en Kaplan-Meier: Población con ITT del CONFIRM

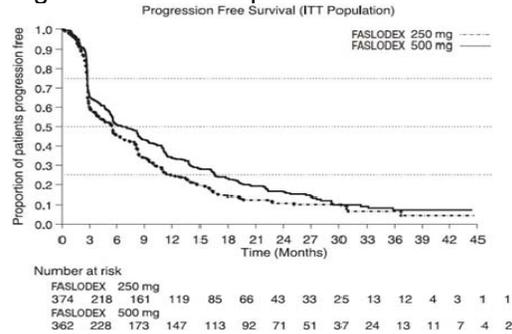
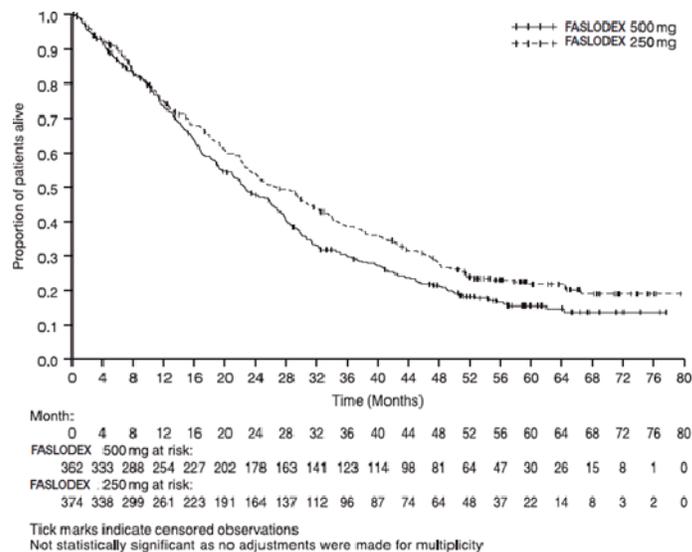


Figura 7 SG en Kaplan-Meier (Duración mínima de seguimiento de 50 meses): Población con ITT del CONFIRM



Comparación de FASLODEX 500 mg y Anastrozol 1 mg (FALCON)

Un estudio aleatorizado, con doble cegamiento, con doble simulación, y multicéntrico (FALCON, NCT01602380) de FASLODEX 500 mg versus anastrozol 1 mg se realizó en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con ER-positivo y/o PgR-positivo, HER2-negativo que no habían sido tratadas previamente con ninguna terapia hormonal. Un total de 462 pacientes fueron aleatorizadas en proporción 1:1 para recibir la administración de FASLODEX 500 mg como una inyección intramuscular en los Días 1, 15, 29, y cada 28 (+/- 3) días en lo sucesivo, o la administración diaria de 1 mg de anastrozol oralmente. Este estudio comparó la eficacia y seguridad de FASLODEX 500 mg y anastrozol 1 mg.

La aleatorización se estratificó en función del entorno de la enfermedad (localmente avanzado o metastásico), uso de quimioterapia previa para enfermedad avanzada, y la presencia o ausencia de enfermedad medible.

La medición del desenlace primario de eficacia del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) analizada por investigador (PFS) evaluada de acuerdo con RECIST v.1.1 (Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos). Las mediciones claves del desenlace secundario de eficacia incluyeron supervivencia global (SG), tasa de respuesta objetiva (ORR), y duración de respuesta (DoR).

Las pacientes reclutadas en este estudio tenían una mediana de edad de 63 años (rango de 36-90). La mayoría de las pacientes (87%) tenían enfermedad metastásica en basal. El cincuenta y cinco por ciento (55%) de las pacientes tenían metástasis visceral en basal. Un total de 17% de las pacientes había recibido un régimen previo de quimioterapia para enfermedad avanzada; el 84% de las pacientes tenían enfermedad medible. Los sitios de metástasis eran los siguientes: musculoesquelético 59%, ganglios linfáticos 50%, respiratorio 40%, hígado (incluyendo vesícula biliar) 18%. Los resultados de eficacia del FALCON se presentan en la Tabla 13 y en la Figura 8.

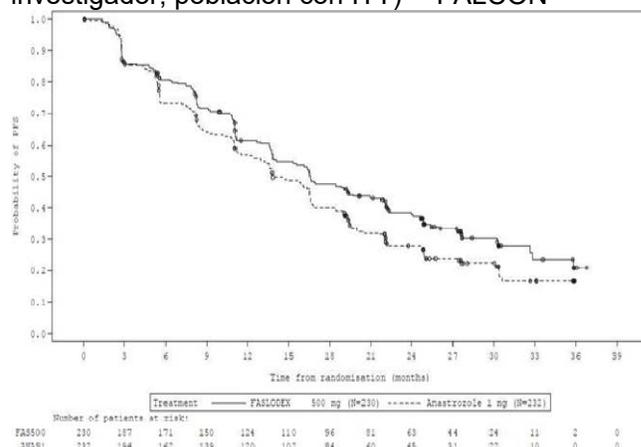
Tabla 13: Resultados de eficacia en el FALCON (análisis del investigador, población con ITT)

	FASLODEX 500 mg N=230	Anastrozol 1 mg N=232
Supervivencia libre de progresión		
Número de eventos de SLP (%)	143 (62.2%)	166 (71.6%)
Mediana de SLP (meses)	16.6	13.8
Razón de riesgo de SLP (95% CI)	0.797 (0.637 - 0.999)	
Valor p	0.049	
Supervivencia global¹		
Número de eventos de SG	67 (29.1%)	75 (32.3%)
Mediana de SG (meses)	NR	NR
Razón de riesgo de SG (95% CI)	0.874 (0.629 – 1.216)	
Respuesta objetiva para pacientes con enfermedad medible	N=193	N=196
Tasa de respuesta objetiva (%; 95% CI)	46.1% (38.9%, 53.4%)	44.9% (37.8%, 52.1%)
Mediana de DoR (meses)	20.0	13.2

NR: No alcanzada

¹ Análisis interino de SG con 61% del número total de eventos requeridos para el análisis final de SG.

Figura 8 Diagrama de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (Análisis del investigador, población con ITT) – FALCON



Comparación de FASLODEX 250 mg y Anastrozol 1 mg en datos combinados (Estudios

0020 y 0021)

La eficacia de FASLODEX se estableció por comparación con el inhibidor selectivo de aromataasa anastrozol en dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados (uno realizado en Norteamérica, Estudio 0021, NCT00635713; el otro predominantemente en Europa, Estudio 0020) en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado metastásico. Todas las pacientes habían progresado luego de terapia previa con un antiestrógeno o progestina para el cáncer de mama en el entorno adyuvante o de enfermedad avanzada.

La mediana de edad de los participantes en el estudio fue de 64 años. El 81,6% de las pacientes tenían tumores ER+ y/o PgR+. Las pacientes con tumores ER-/PgR- o desconocidos tenían que haber demostrado una respuesta previa a la terapia endocrina. Los sitios de metástasis ocurrieron de la siguiente forma: visceral solamente 18,2%; afectación de las vísceras – hígado 23,0%; afectación de los pulmones 28,1%; huesos solamente 19,7%; tejidos blandos solamente 5,2%; piel y tejidos blandos 18,7%.

En ambos ensayos, los pacientes elegibles con enfermedad medible y/o evaluable fueron aleatorizados para recibir FASLODEX 250 mg intramuscularmente una vez al mes (28 días \pm 3 días) o bien anastrozol 1 mg oralmente una vez al día. Todos los pacientes fueron analizados mensualmente por los primeros tres meses y cada tres meses de ahí en adelante. El Estudio 0021 fue un ensayo con doble cegamiento y aleatorizado en 400 mujeres posmenopáusicas. El Estudio 0020 fue un ensayo abierto y aleatorizado realizado en 451 mujeres posmenopáusicas. Las pacientes en el brazo con FASLODEX del Estudio 0021 recibieron dos inyecciones separadas (2 x 2.5 mL), mientras que las pacientes con FASLODEX recibieron una única inyección (1 x 5 mL) en el Estudio 0020. En ambos ensayos las pacientes fueron asignadas inicialmente de forma aleatoria también a una dosis de 125 mg al mes, pero el análisis interino demostró una tasa de respuesta muy baja, y se descartaron los grupos de dosis baja.

En la Tabla 14 se resumen los resultados de los ensayos luego de una duración mínima de seguimiento de 14.6 meses. La efectividad de FASLODEX 250 mg se determinó al comparar los resultados de la Tasa de Respuesta Objetiva (ORR) y de Tiempo hasta Progresión (TTP) con anastrozol 1 mg, el control activo. Los dos estudios descartaron (por un límite unilateral de confianza del 97,7%) la inferioridad de FASLODEX frente a anastrozol de 6,3% y 1,4% en términos de la ORR. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global (SG) entre los dos grupos de tratamiento luego de una duración de seguimiento de 28.2 meses en el Estudio 0021 y de 24.4 meses en el Estudio 0020.

Tabla 14: Resultados de eficacia en los Estudios 0020 y 0021 (Tasa de Respuesta Objetiva (ORR) y Tiempo hasta Progresión (TTP)).

	Estudio 0021 (Doble cegamiento)		Estudio 0020 (Abierto)	
	FASLODEX 250 mg N=206	Anastrozol 1 mg N=194	FASLODEX 250 mg N=222	Anastrozol 1 mg N=229
Criterio de valoración				
Respuesta tumoral objetiva Número (%) de sujetos con CR ¹ + PR ²	35 (17.0)	33 (17.0)	45 (20.3)	34 (14.9)
Diferencia % en la tasa de respuesta tumoral (FAS ³ -ANA ⁴) CI bilateral al 95,4% ⁵	0.0 (-6.3, 8.9)		5.4 (-1.4, 14.8)	
Tiempo hasta Progresión (TTP) Mediana de TTP (día)	165	103	166	156
Razón de riesgo ⁶ CI bilateral al 95,4%	0.9 (0.7, 1.1)		1.0 (0.8, 1.2)	

Enfermedad estable por ≥ 24 semanas (%)	26.7	19.1	24.3	30.1
Supervivencia global (SG)				
N que murieron (%)	152 (73,8%)	149 (76,8%)	167 (75,2%)	173 (75,5%)
Mediana de supervivencia (días)	844	913	803	736
Razón de riesgo ⁶ (CI bilateral al 95%)	0.98 (0.78, 1.24)		0.97 (0.78, 1.21)	

¹ CR=Respuesta completa

² PR=Respuesta parcial

³ FAS=FASLODEX

⁴ ANA=anastrozol

⁵ CI=Intervalo de confianza

⁶ Razón de riesgo < 1 favorece a FASLODEX

Terapia de combinación: Las pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico HR-positivo, HER2-negativo que habían tenido progresión de enfermedad durante o después de terapia endocrina adyuvante o metastásica previa

FASLODEX 500 mg en combinación con Palbociclib 125 mg (PALOMA-3): PALOMA-3 (NCT-1942135) fue un estudio internacional, aleatorizado, con doble cegamiento en grupos paralelos, multicéntrico de FASLODEX más palbociclib versus FASLODEX más placebo realizado en mujeres con cáncer de mama avanzado HR- positivo, HER2-negativo, con independencia de su estado menopáusico, cuya enfermedad progresó durante o después de la terapia endocrina previa.

Un total de 521 mujeres pre/posmenopáusicas fueron asignadas aleatoriamente en proporción 2:1 a FASLODEX más palbociclib o FASLODEX más placebo y estratificadas en función de la sensibilidad documentada a la terapia hormonal previa, estado menopáusico en ingresar al estudio (pre/peri versus posmenopáusico), y presencia de metástasis visceral. Palbociclib se administró oralmente a una dosis de 125 mg diariamente durante 21 días consecutivos seguido por 7 días libres de tratamiento. Fulvestrant 500 mg se administró como dos inyecciones de 5 mL cada una de las cuales contenía fulvestrant 250 mg/5 mL, una en cada glúteo, en los Días 1, 15, 29 y cada 28 (+/- 3) días en lo sucesivo. Las mujeres pre/perimenopáusicas fueron reclutadas en el estudio y recibieron el agonista de LHRH goserelina durante al menos 4 semanas previas al estudio PALOMA-3 y por toda la duración del mismo.

Los pacientes continuaron recibieron el tratamiento asignado hasta la progresión objetiva de la enfermedad, deterioro sintomático, toxicidad inaceptable, muerte o retiro del consentimiento, lo que hubiere ocurrido primero. El desenlace primario de eficacia del estudio fue la SLP analizada por investigador evaluada de acuerdo con RECIST v.1.1.1.

Las pacientes reclutadas en este estudio tuvieron una mediana de edad de 57 años (rango de 29 a 88). La mayoría de las pacientes en el estudio eran Blancas (74%), todas las pacientes tenían un ECOG PS de 0 o 1, y el 80% eran posmenopáusicas. Todas las pacientes habían recibido terapia sistémica previa y el 75% de las pacientes habían recibido un régimen previo de quimioterapia. Veinticinco por ciento de las pacientes no habían recibido terapia previa en el entorno metastásico de la enfermedad, el 60% tenían metástasis viscerales, y el 23% tenían solamente enfermedad en los huesos.

Los resultados provenientes de la SLP analizada por investigador y de los datos finales de SG provenientes del PALOMA-3 se resumen en la Tabla 15. Los diagramas relevantes de Kaplan-Meier se muestran en las Figuras 9 y 10, respectivamente. Se observaron resultados consistentes de SLP en todos los subgrupos de pacientes de sitio de la enfermedad, sensibilidad a terapia hormonal previa, y estado menopáusico. Luego de una mediana de tiempo de seguimiento de 45 meses, los resultados finales de SG no eran estadísticamente significativos.

Tabla 15: Resultados de eficacia en el PALOMA-3 (Análisis del investigador, población con ITT)

	FASLODEX más Palbociclib N=347	FASLODEX más Placebo N=174
Supervivencia libre de progresión para ITT	N=347	N=174
Número de eventos de SLP (%)	145 (41.8%)	114 (65.5%)
Mediana de SLP (meses) (95% CI)	9.5 (9.2-11.0)	4.6 (3.5-5.6)
Razón de riesgo (95% CI) y valor p	0.461 (0.360-0.591) p <0.0001	
Tasa objetiva para pacientes con enfermedad medible	N=267	N=138
Tasa de respuesta objetiva ¹ (% , 95% CI)	24.6 (19.6-30.2)	10.9 (6.2-17.3)
Supervivencia global para población con ITT	N=347	N=174
Número de eventos de SG (%)	201 (57.9)	109 (62.6)
Mediana de SG (meses) (95% CI)	34.9 (28.8, 40.0)	28.0 (23.6, 34.6)
Razón de riesgo (95% CI) y valor p	0.814 (0.644, 1.029), p=0.0857 ^{2,3}	

N=número de pacientes; SLP=supervivencia libre de progresión; CI=intervalo de confianza; ITT=intención de tratar; SG=supervivencia global.

¹. Las respuestas se basan en respuestas confirmadas.

² No estadísticamente significativo en el nivel alfa bilateral preespecificado de 0.047.³ Valor p bilateral derivado de la prueba de rango logarítmico estratificada por la presencia de metástasis viscerales y sensibilidad a la terapia endocrina previa de acuerdo con aleatorización.

Figura 9 Diagrama de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (análisis del investigador, población con ITT) – PALOMA-3

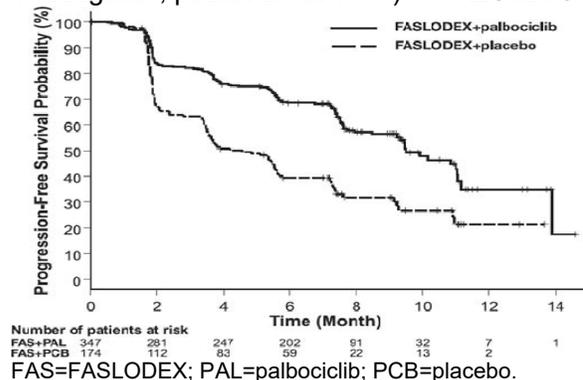
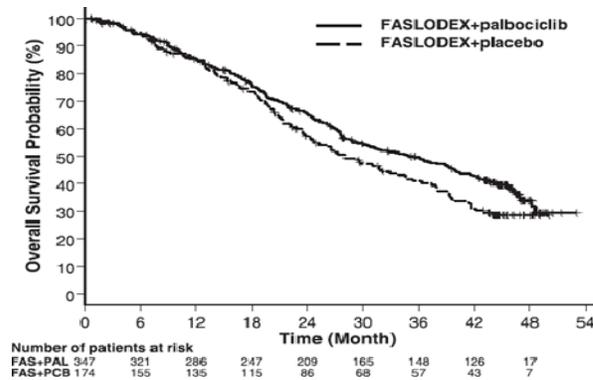


Figura 10 Diagrama de Kaplan-Meier de supervivencia global (población con ITT) – PALOMA-3



FASLODEX 500 mg en combinación con Abemaciclib 150 mg (MONARCH 2)

MONARCH 2 (NCT02107703) fue un estudio aleatorizado, controlado por placebo, multicéntrico realizado en mujeres con cáncer de mama metastásico HR-positivo, HER2-negativo con progresión de enfermedad luego de terapia endocrina tratados con FASLODEX más abemaciclib versus FASLODEX más placebo.

La aleatorización se estratificó en función del sitio de la enfermedad (visceral, solo en huesos, u otro) y por sensibilidad a la terapia endocrina previa (resistencia primaria o secundaria). Un total de 669 pacientes recibieron inyección intramuscular de FASLODEX 500 mg en los Días 1 y 15 del ciclo 1 y posteriormente en el Día 1 del ciclo 2 y más allá (ciclos de 28 días), más abemaciclib o placebo oralmente dos veces al día. Se reclutaron mujeres pre/perimenopáusicas en el estudio y recibieron el agonista de la hormona liberadora de gonadotropina goserelina durante al menos 4 semanas antes del estudio MONARCH 2 y durante el mismo. Las pacientes permanecieron bajo tratamiento continuo hasta el desarrollo de enfermedad progresiva o toxicidad inmanejable.

La mediana de edad de las pacientes era de 60 años (rango, 32-91 años), y el 37% de las pacientes eran mayores de 65. La mayoría eran de raza blanca (56%), y el 99% de las pacientes tenían un estado funcional según la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1. El veinte por ciento (20%) de las pacientes tenían enfermedad metastásica *de novo*, el 27% tenía enfermedad solo en huesos, y el 56% tenía enfermedad visceral. El veinticinco por ciento (25%) de las pacientes tenían resistencia a terapia endocrina primaria. El diecisiete por ciento (17%) de las pacientes eran pre- o perimenopáusicas.

Los resultados de eficacia derivados del estudio MONARCH 2 se resumen en la Tabla 16, la Figura 11, y la Figura 12. El análisis de SLP basado en una revisión radiológica independiente con cegamiento fue consistente con el análisis del investigador. Se observaron resultados consistentes en todos los subgrupos de estratificación de pacientes de sitio de la enfermedad y resistencia a la terapia endocrina para SLP y SG.

Tabla 16: Resultados de eficacia en el MONARCH 2 (población con intención de tratar)

	FASLODEX plus Abemaciclib	FASLODEX más Placebo
Supervivencia libre de progresión (análisis del investigador)	N=446	N=223
Número de pacientes con un evento (n, %)	222 (49.8)	157 (70.4)
Mediana (meses, 95% CI)	16.4 (14.4, 9.3)	9.3 (7.4, 12.7)
Razón de riesgo (95% CI) ¹	0.553 (0.449, 0.681)	
Valor p ¹	p<0.0001	
Supervivencia global ²		

Número de muertes (n, %)	211 (47.3)	127 (57.0)
Mediana de SG en meses (95% CI)	46.7 (39.2, 2.2)	37.3 (34.4, 3.2)
Razón de riesgo (95% CI) ¹	0.757 (0.606, 0.945)	
Valor p ¹	p=0.0137	
Respuesta objetiva para pacientes con enfermedad medible	N=318	N=164
Tasa de respuesta objetiva ³ (n, %)	153 (48.1)	35 (21.3)
95% CI	42.6, 53.6	15.1, 27.6

Abreviaturas: CI=intervalo de confianza, SG=supervivencia global.

¹ Estratificado en función del sitio de la enfermedad (metástasis viscerales vs. metástasis solo en huesos vs. otros) y resistencia a la terapia endocrina (resistencia primaria vs. resistencia secundaria)

² Datos derivados de un análisis interino preespecificado (77% del número de eventos eran necesarios para el análisis final planificado) con el valor p comparado con el alfa asignado de 0.021.

³ Respuesta completa + respuesta parcial.

Figura 11 Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión: FASLODEX más Abemaciclib versus FASLODEX más Placebo (MONARCH 2)

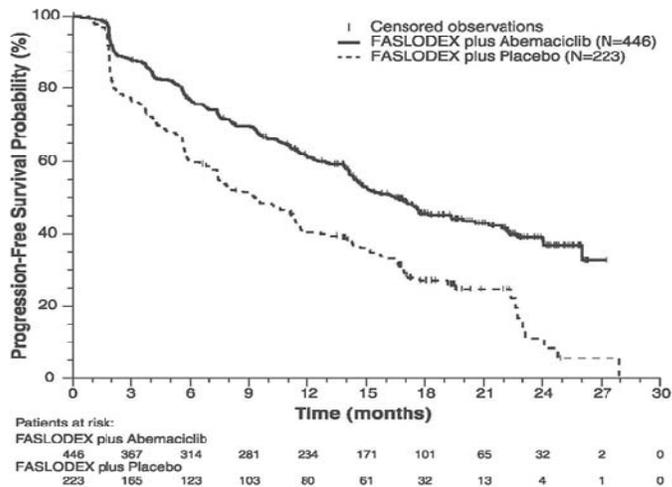
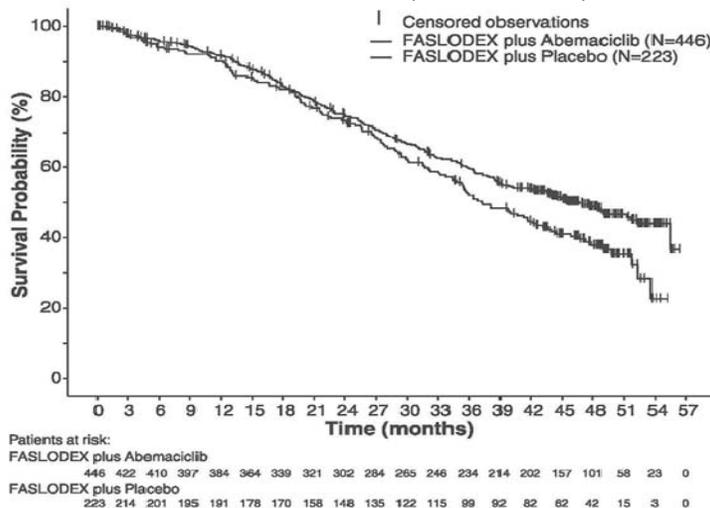


Figura 12 Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global: FASLODEX más Abemaciclib versus FASLODEX más Placebo (MONARCH 2)



Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HR-positivo, HER2-negativo para terapia endocrina inicial o luego de progresión de enfermedad o durante terapia endocrina

FASLODEX 500 mg en combinación con Ribociclib 600 mg (MONALEESA-3): MONALEESA-3 (NCT 02422615) fue un estudio aleatorizado con doble cegamiento, controlado por placebo de FASLODEX más ribociclib versus FASLODEX más placebo realizado en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptor de hormona positivo, y HER2-negativo que no han recibido tratamiento endocrino previo o solo una línea de dicho tratamiento previo. Un total de 726 pacientes fueron aleatorizadas en una proporción de 2:1 para recibir FASLODEX más ribociclib o FASLODEX más placebo y fueron estratificadas de acuerdo con la presencia de metástasis en el hígado y/o pulmón y terapia endocrina previa para enfermedad avanzada o metastásica. Fulvestrant 500 mg se administró intramuscularmente en los Días 1, 15, 29 y una vez al mes de ahí en adelante, bien con ribociclib 600 mg o con placebo administrado oralmente una vez al día durante 21 días consecutivos seguido por 7 días sin medicamento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La medición del desenlace primario de eficacia para el estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) analizada por investigador usando Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) v1.1.

Las pacientes reclutadas en este estudio tenían una mediana de edad de 63 años (rango de 31 a 89). De las pacientes reclutadas, el 47% tenían 65 años de edad en adelante, incluyendo 14% con 75 años de edad en adelante. Las pacientes reclutadas eran principalmente Caucásicas (85%), Asiáticas (9%), y Negras (0,7%). Casi todas las pacientes (99,7%) tenían un estado funcional según ECOG de 0 o 1. Las pacientes en primera y segunda línea fueron reclutadas en este estudio (de las cuales el 19% tenía enfermedad metastásica *de novo*). El cuarenta y tres por ciento (43%) de las pacientes había recibido quimioterapia en el entorno adyuvante vs. el 13% en el entorno neoadyuvante y el 59% había recibido terapia endocrina en el entorno adyuvante vs. el 1% en el entorno neoadyuvante antes del ingreso al estudio. El veintiún por ciento (21%) de las pacientes tenía enfermedad solo en los huesos y el 61% tenía enfermedad visceral. Las características demográficas y basales de la enfermedad eran balanceadas y comparables entre los brazos del estudio. Los resultados de eficacia provenientes del MONALEESA-3 se resumen en la Tabla 17, Figura 13, y Figura 14. Se observaron resultados consistentes en los subgrupos del factor de estratificación del sitio de la enfermedad y tratamiento endocrino previo para enfermedad avanzada.

Tabla 17: Resultados de eficacia – MONALEESA-3 (análisis del investigador, población con intención de tratar)

	FASLODEX más Ribociclib	FASLODEX más 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)
Razón de riesgo (95% CI)	0.593 (0.480 a 0.732)	
Valor p ¹	<0.0001	
Supervivencia 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)
Razón de riesgo (95% CI)	0.724 (0.568, 0.924)	
Valor p ¹	0.00455	
Tasa de respuesta global ^{2*}	N=379	N=181
Pacientes con enfermedad medible (95% CI)	40.9 (35.9, 45.8)	28.7 (22.1, 35.3)

Abreviatura: NR, no alcanzada

¹ el valor p se obtiene del rango logarítmico unilateral

² Basado en respuestas confirmadas
¹ Análisis del investigador

Figura 13 Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión – MONALEESA-3 (población con intención de tratar, análisis del investigador)

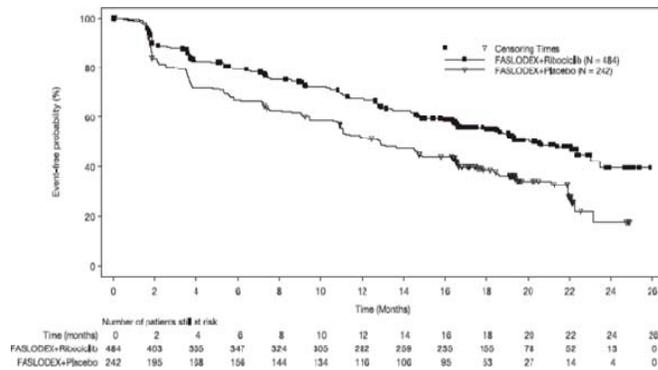
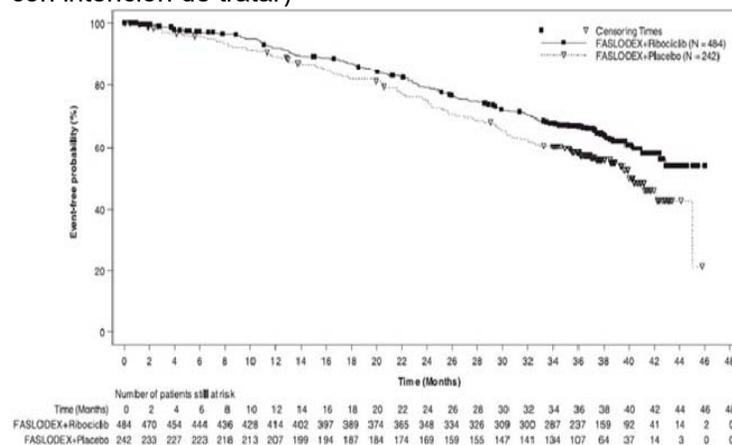


Figura 14 Diagrama de Kaplan-Meier de supervivencia global – MONALEESA-3 (población con intención de tratar)



Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción: Después de la administración de una inyección intramuscular de acción prolongada de Faslodex, el fulvestrant se absorbe lentamente y alcanza sus concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) después de aproximadamente 5 días. El tratamiento con 500 mg de Faslodex permite alcanzar grados de exposición equivalentes o cercanos al estado de equilibrio desde el primer mes (media [CV]: ABC 546 [33.4%] ng.días/ml, C_{max} = 25.1 [35.1%] ng/ml, C_{min} = 16.3 [25.9%] ng/ml, respectivamente. En el estado de equilibrio, las concentraciones plasmáticas de fulvestrant se mantienen en un intervalo relativamente estrecho, con una diferencia de hasta aproximadamente 3 veces entre las concentraciones máximas y mínimas. Después de la administración intramuscular, la exposición es aproximadamente proporcional a la dosis entre 50 y 500 mg.

Distribución: El volumen aparente de distribución en estado estable es de aproximadamente 3 a 5 L/kg. Esto sugiere que la distribución es en gran medida extravascular. Fulvestrant está altamente unido (99%) a las proteínas de plasma; las fracciones de lipoproteína VLDL, LDL y HDL parecieran ser los componentes de unión principales. No pudo determinarse el rol de globulina fijadora de hormonas sexuales.

Metabolismo: La biotransformación y disposición de fulvestrant en humanos ha sido determinada siguiente administración intramuscular e intravenosa de fulvestrant marcado con ¹⁴C. El metabolismo de fulvestrant pareciera involucrar combinaciones de una cantidad

de posibles vías de biotransformación análogas a las de los esteroides endógenos, incluyendo oxidación, hidroxilación aromática, conjugación con ácido glucurónico y/o sulfato en las posiciones 2, 3 y 17 del núcleo esteroideo, y oxidación de sulfóxido de cadena lateral. Los metabolitos identificados son menos activos o bien presentan actividad similar a fulvestrant en modelos antiestrógeno. Estudios que usan preparaciones de hígado en humanos y enzimas humanas recombinantes indican que el citocromo P-450 3A4 (CYP 3A4) es la única isoenzima P-450 involucrada en la oxidación de fulvestrant; no obstante, se desconoce la contribución relativa de P-450 y de las rutas distintas a P-450 *in vivo*.

Eliminación: Fulvestrant se depuró rápidamente por ruta hepatobiliar con excreción principalmente a través de las heces (aproximadamente el 90%). La eliminación renal fue insignificante (menos del 1%). Luego de una inyección intramuscular de 250 mg, la depuración (Media \pm SD) fue 690 \pm 226 mL/min con una aparente semivida cercana a los 40 días.

Poblaciones especiales:

Geriátrica: En pacientes con cáncer de mama no hubo diferencia en el perfil farmacocinético de fulvestrant relacionado con la edad (rango de 33 a 89 años).

Los datos provenientes de un ensayo clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante cuando se coadministra fulvestrant con palbociclib, abemaciclib o ribociclib.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

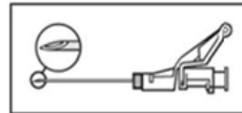
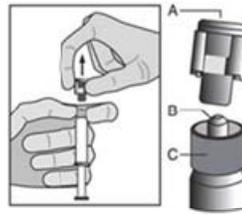
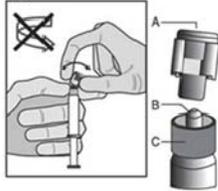
Administrar la inyección de acuerdo con las guías locales de inyecciones intramusculares de grandes volúmenes.

El método apropiado de administración de FASLODEX para uso intramuscular se encuentra descrito en las siguientes instrucciones. Para cada jeringa precargada de uso único:

1. Extraiga la jeringa con cilindro de vidrio de la bandeja y verifique que no esté dañada.
2. Extraiga de la jeringa la etiqueta perforada de registro de paciente.
3. Inspeccione el producto farmacéutico en la jeringa de vidrio para detectar cualquier materia particulada visible o decoloración previa a su uso. Deseche en caso de haber presencia de materia particulada o decoloración.
4. Desprenda para abrir el empaque externo de la aguja de seguridad (SafetyGlide™).
5. Sostenga la jeringa de forma vertical en la parte estriada (C). Con la otra mano sujete la tapa (A) y cuidadosamente incline la tapa hacia atrás y hacia adelante (NO GIRE LA TAPA) hasta que la tapa se desconecte para su extracción (consulte la Figura 1).
6. Quite la tapa (A) en dirección vertical y hacia arriba. NO TOQUE LA PUNTA DE LA JERINGA ESTÉRIL (Luer-Lok) (B) (consulte la Figura 2).
7. Adjunte la aguja de seguridad a la punta de la jeringa (Luer-Lok). Gire la aguja hasta que se encuentre colocada firmemente (consulte la Figura 3). Confirme que la aguja se encuentra unida al conector Luer antes de mover o inclinar la jeringa fuera del plano vertical para evitar derrame del contenido de la jeringa.
8. Quite la cubierta protectora de la jeringa de forma recta para evitar dañar la punta de la jeringa.
9. Extraiga la funda de la jeringa.
10. Expulse el exceso de gas de la jeringa (pudiera permanecer una pequeña burbuja de gas).
11. Administre intramuscularmente y de forma lenta (1-2 minutos/inyección) en el glúteo (área glútea). Para mayor conveniencia del usuario, la posición de bisel hacia arriba o 'bevel up' está orientada al brazo de la palanca, según se muestra en la Figura 4.
12. Luego de la inyección, active inmediatamente el brazo de la palanca para desplegar la cubierta protectora de la aguja aplicando un único golpe con el dedo al brazo de palanca de activación asistida con el fin de empujar el brazo de la palanca completamente hacia adelante. Debe escuchar un sonido de clic. Confirme que la cubierta protectora de la aguja ha cubierto completamente la aguja (consulte la Figura 5). NOTA: Actívela a distancia de usted y de otras personas.

13. Deseche la jeringa vacía en un recolector aprobado para objetos punzantes de conformidad con las regulaciones y política institucional vigentes.
14. Repita los pasos 1 al 13 para la segunda jeringa.

Figure 1



Para el empaque de jeringa de 2 x 5 mL, el contenido de ambas jeringas debe ser inyectado para recibir la dosis recomendada de 500 mg.

Advertencia: la aguja de seguridad (aguja hipodérmica de seguridad *SafetyGlide* de BD™ con funda protectora) no debe esterilizarse en la autoclave antes de usarla. Mantener en todo momento las manos detrás de la aguja durante su uso y desecho.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de septiembre de 2021.