

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	FASLODEX ® (Fulvestrant)
Forma farmacéutica:	Solución inyectable IM
Fortaleza:	250 mg / 5 mL
Presentación:	Estuche por dos jeringas precargadas de vidrio incoloro con 5 mL cada una.
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, Chesire, 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 mg
	Alcohol bencílico 500,0 mg
	Aceite de ricino c.s.p. 5,0 mL
	Benzoato de bencilo
Plazo de validez:	48 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Faslodex está indicado para el tratamiento de cáncer de mama avanzado local o metastásico, con receptores de estrógeno positivos, en mujeres posmenopáusicas que:

No fueron tratadas previamente con terapia endocrina o

Presentan una recidiva durante o después del tratamiento antiestrogénico adyuvante o bien una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con un antiestrógeno.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a uno de los excipientes. Embarazo y la lactancia.
Insuficiencia hepática grave.

Precauciones:

Faslodex debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.
Faslodex debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min).

Debido a su vía de administración intramuscular, Faslodex debe usarse con precaución en pacientes con diátesis hemorrágicas o trombocitopenia y en las que reciben un tratamiento anticoagulante.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

En las mujeres con cáncer de mama avanzado son frecuentes los accidentes tromboembólicos y éstos se han registrado en los estudios clínicos de Faslodex. Esto debe tomarse en

cuenta al prescribir Faslodex a pacientes de alto riesgo.

Con la inyección de Faslodex 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).

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.

Interferencia con ensayos de estradiol basados en anticuerpos

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.

Efectos indeseables:

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 reacciones adversas más frecuentes consisten en reacciones en el lugar de la inyección, astenia, náuseas y elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina). Para asignar las siguientes categorías de frecuencia a las reacciones adversas, el cálculo se basó en el grupo de tratamiento con 500 mg de Faslodex de los análisis combinados de seguridad de estudios que comparaban Faslodex 500 mg con Faslodex 250 mg CONFIRM (estudio D6997C00002), FINDER 1 (estudio D6997C00004), FINDER 2 (estudio D6997C00006) y NEWEST (estudio D6997C00003), o del estudio Falcon (estudio D699BC00001) solo que comparaba Faslodex 500 mg con anastrozol 1 mg. Donde hay diferencias de frecuencia entre el análisis de seguridad combinado y Falcon, se presenta la frecuencia mayor. Las frecuencias que figuran en la siguiente tabla se basaron en reacciones adversas notificadas, independientemente de su relación causal con el medicamento según la evaluación del investigador.

Las reacciones adversas se presentan a continuación por frecuencia y por sistema / órgano.

Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$). En cada categoría, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1. Reacciones adversas

Reacciones adversas por órgano, sistema y frecuencia		
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones del aparato urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	frecuentes	Reducción del recuento de plaquetas
Trastornos del sistema inmunológico	Muy Frecuentes	Reacciones de Hipersensibilidad
	Poco frecuentes	Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia ^a
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea

Trastornos vasculares	Muy Frecuentes	Sofocos ^e
	Frecuentes	Tromboembolia venosa ^a
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Frecuentes	Vómitos, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Elevación de enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP) ^a
	Frecuentes	Elevación de bilirrubina ^a
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática ^{c, t} , hepatitis ^f , aumento de gama- GT ^f
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy Frecuentes	Erupción cutánea ^e
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy Frecuentes	Dolor articular y musculoesquelético ^d
	Frecuentes	Dolor de espalda ^a
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Frecuentes	Hemorragia Vaginal ^f
	Poco frecuentes	Moniliasis vaginal, ^f leucorrea, ^f

Trastornos generales y alteraciones en el área de administración	Muy frecuentes	Astenia ^a , reacciones en el área de inyección ^b
	Frecuentes	Neuropatía periférica e, Ciática e
	Poco frecuentes	Hemorragia en el área de inyección, hematoma en el área de inyección,

^a Incluye las reacciones adversas en las que la enfermedad subyacente impide evaluar la contribución exacta de Faslodex.

^b El término “reacciones en el lugar de la inyección” no incluye los términos “hemorragia y hematoma en el lugar de la inyección, ciática, neuralgia y neuropatía periférica.

^c Esta reacción no se observó en los estudios clínicos más importantes (CONFIRM, FINDER1, FINDER2, NEWEST). El cálculo de la frecuencia se basó en el límite superior del intervalo de confianza del 95% de la estimación puntual.

El resultado es 3/560 (donde 560 es el número de pacientes incluidas en los estudios clínicos más importantes), lo que corresponde a la categoría “poco frecuentes”.

^d Incluye: artralgia y, con menor frecuencia, dolor musculoesquelético, mialgia y dolor en las extremidades.

^e La categoría de frecuencia difiere entre el conjunto de datos de seguridad combinado y FALCON.

^f No se observó RAM en FALCON.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Dolor articular y musculoesquelético

En el estudio FALCON, la cantidad de pacientes que informó una reacción adversa de dolor articular y musculoesquelético fue 65 (31,2 %) y 48 (24,1 %) para los grupos de fulvestrant y anastrozol, respectivamente. De los 65 pacientes en el grupo de Faslodex, el 40 % (26/65) de los pacientes informó dolor articular y musculoesquelético en el lapso del primer mes de tratamiento, y el 66,2 % (43/65) de los pacientes en el lapso de los primeros 3 meses de tratamiento. Ningún paciente informó eventos que fueran de grado ≥ 3 según los criterios de terminología común para acontecimientos adversos (CTCAE) o que requirieran una reducción de la dosis, interrupción de la dosis o discontinuación del tratamiento debido a estas reacciones adversas.

Posología y modo de administración:

Mujeres adultas (incluyendo las de edad avanzada):

La dosis recomendada es de 500 mg cada mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos:

Dado que no se han establecido la seguridad y la eficacia de Faslodex en niños y adolescentes, no se recomienda en este grupo de edad.

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (depuración de creatinina ≥ 30 ml/min). Dado que no se han evaluado la seguridad y la eficacia de Faslodex en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min), se recomienda tener precaución en este grupo de pacientes.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada; sin embargo, en vista de que puede aumentar la exposición al fulvestrant, Faslodex debe utilizarse con precaución en estos pacientes. No se dispone de datos en la insuficiencia hepática grave.

Modo de administración:

Faslodex debe administrarse en forma de dos inyecciones intramusculares lentas consecutivas de 5 ml (de 1 a 2 minutos por inyección), una en cada glúteo (zona glútea).

Es necesario tener precaución si se inyecta Faslodex en la zona dorsoglútea debido a la proximidad del nervio ciático subyacente.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Un estudio clínico sobre la interacción con el midazolam (sustrato de la enzima CYP 3A4) demostró que el fulvestrant no inhibe esta enzima. Los estudios clínicos sobre las interacciones con la rifampicina (inductor de la CYP 3A4) y el ketoconazol (inhibidor de la CYP 3A4) no revelaron cambios de importancia clínica en la depuración del fulvestrant. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes que reciben el fulvestrant en forma concomitante con inhibidores o inductores de la 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.

Embarazo

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

Lactancia

La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con Faslodex. El fulvestrant se secreta en la leche de ratas. No se sabe si el fulvestrant se secreta en la leche humana. Tomando en cuenta el riesgo de reacciones adversas graves causadas por el fulvestrant en los lactantes, está contraindicado su uso durante la lactancia.

Fecundidad

No se han estudiado los efectos de Faslodex en la fecundidad humana.

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:

Hay informes aislados de sobredosis con Faslodex en seres humanos. Si hay sobredosis, se recomienda el tratamiento de apoyo sintomático.

Los estudios en animales sugieren que dosis altas de fulvestrant no producen otros efectos aparte de los directa o indirectamente relacionados con la actividad antiestrogénica del medicamento. (consulte la sección Datos de seguridad preclínicos).

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: L02BA03

Grupo farmacoterapéutico: Antiestrógenos

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

El fulvestrant es un antagonista competitivo de los receptores de estrógeno (RE) con una afinidad comparable a la del estradiol. El fulvestrant bloquea las acciones tróficas de los estrógenos sin ejercer una acción agonista parcial (estrogénica). Su mecanismo de acción es la regulación a la baja de la concentración de proteína receptora de estrógeno (RE). Los estudios clínicos en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama primario demostraron que, comparado con un placebo, el fulvestrant produce una regulación a la baja significativa de la proteína RE en tumores con RE positivos. También se observó una disminución significativa de la expresión de receptores de progesterona, lo que confirma que el fulvestrant carece de efectos agonistas estrogénicos intrínsecos. También se ha demostrado que, en el contexto del tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama posmenopáusico, la regulación a la baja de los receptores de estrógeno y del marcador de la proliferación celular Ki67 es mayor con la dosis de 500 mg de fulvestrant que con la de 250 mg.

Seguridad y eficacia clínicas en el cáncer de mama avanzado

Se realizó un estudio clínico de Fase III en 736 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que presentaron una recidiva durante o después del tratamiento endocrino adyuvante, o una progresión de la enfermedad tras el tratamiento endocrino de un cáncer avanzado. El estudio incluyó 423 pacientes con una recidiva o progresión de la enfermedad durante el tratamiento antiestrogénico (subgrupo AE) y 313 pacientes con una recidiva o progresión de la enfermedad durante el tratamiento con un inhibidor de la aromatasa (subgrupo IA). Este estudio comparó la eficacia y la seguridad de las dosis de Faslodex de 500 mg (n = 362) y 250 mg (n = 374). La variable principal fue la supervivencia sin progresión del cáncer (SSP), mientras que las variables secundarias más importantes fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO), la tasa de beneficio clínico (TBC) y la supervivencia total (ST). La Tabla 2 resume los resultados de eficacia del estudio CONFIRM.

**Tabla 2 Resumen de los resultados de la variable principal de eficacia (TTP) y de
las variables secundarias más importantes del estudio CONFIRM**

Variable	Tipo de estimación; comparación entre los tratamientos	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Comparación entre los grupos (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Razón de riesgos	IC del 95%	Valor de p
SSP	Mediana de K-M en meses; razón de riesgos					
Todas las pacientes		6.5	5.5	0.80	0.68, 0.94	0.006
- Subgrupo AE (n=423)		8.6	5.8	0.76	0.62, 0.94	0.013
- Subgrupo IA (n=313) ^a		5.4	4.1	0.85	0.67, 1.08	0.195

Variable	Tipo de estimación; comparación entre los tratamientos	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Comparación entre los grupos (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Razón de riesgos	IC del 95%	Valor de p
ST ^b	Mediana de K-M en meses; razón de					
Todas las		26.4	22.3	0.81	0.69, 0.96	0.16 ^c
- Subgrupo AE (n=423)		30.6	23.9	0.79	0.63, 0.99	0.38 ^c
- Subgrupo IA (n=313) ^a		24.1	20.8	0.86	0.67, 1.11	0.241 ^c

Variable	Tipo de estimación; comparación entre los tratamientos	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Comparación entre los grupos (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Diferencia absoluta (%)	IC del 95%	
TRO ^d	% de pacientes con RO; diferencia					
Todas las		13.8	14.6	-0.8	-5.8, 6.3	
- Subgrupo AE (n=296)		18.1	19.1	-1.0	-8.2, 9.3	
- Subgrupo IA (n=205) ^a		7.3	8.3	-1.0	-5.5, 9.8	
TBC ^e	% de pacientes con BC; diferencia absoluta (%)					
Todas las		45.6	39.6	6.0	-1.1, 13.3	
- Subgrupo AE (n=423)		52.4	45.1	7.3	-2.2, 16.6	
- Subgrupo IA (n=313) ^a		36.2	32.3	3.9	-6.1, 15.2	

^a Faslodex está indicado para pacientes que presentan una recidiva o progresión de la enfermedad mientras reciben un tratamiento antiestrogénico. No fueron concluyentes los resultados del subgrupo AI.

^b Se presenta la supervivencia total (ST) evaluada en los análisis finales de la supervivencia que se efectuaron tras alcanzar un 75% de madurez

de los datos.

^c Valor de p nominal (sin el ajuste correspondiente a comparaciones múltiples) entre los análisis iniciales de la supervivencia total que se efectuaron tras alcanzar un 50% de madurez de los datos y los análisis actualizados que se efectuaron tras alcanzar un 75% de madurez de los datos.

datos.

^d La TRO se evaluó en las pacientes con una respuesta inicial evaluable (es decir, las pacientes cuyo tumor pudo medirse inicialmente: 240 pacientes del grupo de Faslodex 500 mg y 261 pacientes del grupo de Faslodex 250 mg).

^e Pacientes cuya mejor respuesta objetiva fue: respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable \geq 24 semanas.

SSP = Supervivencia sin progresión del cáncer; TRO = Tasa de respuesta objetiva; RO = Respuesta objetiva; TBC = Tasa de beneficio clínico; BC = Beneficio clínico; ST = Supervivencia total; K-M = Kaplan-Meier; IC = Intervalo de confianza. IA = Inhibidor de la aromatasas; AE = Antiestrógeno.

Se realizó un estudio de fase 3, aleatorizado, a doble ciego, de doble enmascaramiento, multicéntrico de Faslodex 500 mg frente a anastrozol 1 mg en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado positivo para el receptor de progesterona (RPG) y/o positivo para RE que no habían recibido tratamiento con terapias hormonales. Se aleatorizó a un total de 462 pacientes en una proporción 1:1 de forma secuencial para recibir fulvestrant 500 mg o anastrozol 1 mg.

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

El criterio de valoración de eficacia primario del estudio fue la supervivencia sin progresión de la enfermedad (SSP) evaluada por el investigador de acuerdo con RECIST 1.1 (Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos). Los criterios de valoración de eficacia secundarios incluyeron supervivencia global (ST) y tasa de respuesta objetiva (TRO).

Los pacientes inscritos en este estudio tenían una mediana de edad de 63 años (intervalo de 36-90). La mayoría de los pacientes (87,0 %) tenían una enfermedad metastásica al inicio. Cincuenta y cinco por ciento (55,0 %) de los pacientes tenían metástasis visceral al inicio. Un total de 17,1

% de pacientes recibieron un régimen de quimioterapia previo para la enfermedad avanzada; 84,2 % de los pacientes tenían enfermedad mensurable.

Se observaron resultados uniformes entre la mayoría de los subgrupos de pacientes previamente especificados. Para el subgrupo de pacientes con enfermedad limitada a metástasis no visceral

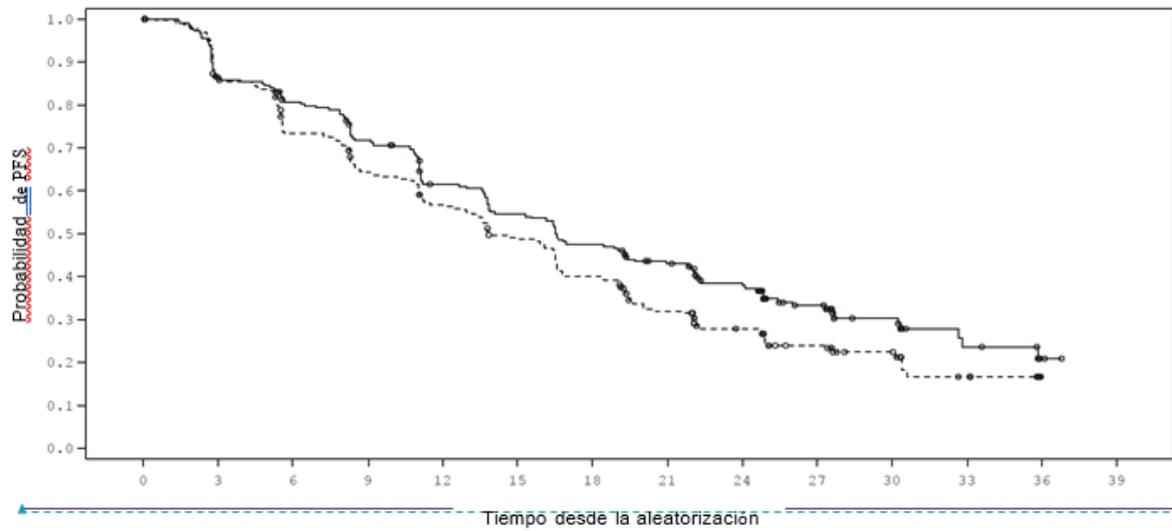
(n = 208), el HR fue 0,592 (IC del 95 %: 0,419, 0,837) para el grupo de Faslodex en comparación con el grupo de anastrozol. Para el subgrupo de pacientes con metástasis visceral (n = 254), el HR fue 0,993 (IC del 95 %: 0,740, 1,331) para el grupo de Faslodex en comparación con el grupo de anastrozol. Los resultados de eficacia del estudio FALCON se presentan en la Tabla 3 y en la Figura 1.

Tabla 3 Resumen de resultados del criterio de valoración de la eficacia primario (SSP) y los criterios de valoración de la eficacia secundarios clave (evaluación del investigador, población de análisis por intención de tratar): Estudio FALCON

	<u>Faslo dex</u> <u>500</u> <u>mg</u>	<u>Anastrozol 1 mg</u> <u>(N = 232)</u>
<u>Supervivencia sin progresión</u>		
<u>Cantidad de eventos</u>	143 (62,2 %)	166 (71,6 %)
<u>Cociente de riesgos</u>	HR 0,797 (0,637 - 0,999) p = 0,0486	
<u>SSP (IC del 95 %) y valor de p</u>		
<u>Mediana de la SSP [en meses]</u>	16,6 (13,8, 21,0)	13,8 (12,0, 16,6)

<u>Cantidad de eventos</u>	<u>67</u>	<u>75 (32,3 %)</u>
<u>Cociente de riesgos de ST (IC del 95 %) y valor de p</u>	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
<u>TRO**</u>	<u>89</u>	<u>88 (44,9 %)</u>
<u>Relación de probabilidades de TRO (IC del 95 %) y valor de P</u>	RO 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
<u>Mediana de DoR (meses)</u>	<u>20.,</u> <u>0</u>	<u>13.,2</u>
<u>TBC</u>	<u>180 (78,3 %)</u>	<u>172 (74,1 %)</u>
<u>Relación de probabilidades de TBC (IC del 95 %) y valor de P</u>	RO 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

Figura 1: Gráfico Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión de la enfermedad (evaluación del investigador, población de análisis por intención de tratar), Estudio FALCON



Cantidad de pacientes en riesgo

FUL500	230	187	171	150	124	110	96	81	63	44	24	11	2	0
ANAS1	232	194	162	139	120	102	84	60	45	31	22	10	0	0

Se llevaron a cabo dos estudios clínicos de Fase 3 en un total de 851 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que presentaron recidivas de la enfermedad durante o después del tratamiento endocrino adyuvante o bien una progresión de la enfermedad después del tratamiento endocrino del cáncer avanzado. El 77% de la población incluida en el estudio tenía cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos. El 77% de la población incluida en el estudio tenía cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos. Dichos estudios compararon la seguridad y la eficacia de 250 mg de Faslodex al mes con respecto a la administración diaria de 1 mg de anastrozol (un inhibidor de la aromatasas). Globalmente, la dosis mensual de Faslodex de 250 mg tuvo efectos por lo menos equivalentes a los del anastrozol en la supervivencia sin progresión del cáncer, la tasa de respuesta objetiva y el tiempo de supervivencia. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en ninguno de estos criterios de valoración. La variable principal fue la supervivencia sin progresión del cáncer. El análisis combinado de los dos estudios reveló que el 83% de las pacientes que recibieron Faslodex mostraron una progresión de la enfermedad, contra el 85% de las pacientes tratadas con el anastrozol. El análisis combinado de los dos estudios mostró que la relación de riesgos entre Faslodex 250 mg y el anastrozol en cuanto a la supervivencia sin progresión del cáncer fue de 0.95 (IC del 95%: 0.82 – 1.10). Se registró un porcentaje de respuesta objetiva del 19.2% con Faslodex 250 mg, frente al 16.5% con el anastrozol. La mediana del tiempo de supervivencia fue de 27.4 meses en las pacientes tratadas con Faslodex y de 27.6 meses en aquellas tratadas con el anastrozol. La relación de riesgos entre Faslodex 250 mg y el anastrozol en cuanto al tiempo de supervivencia fue de 1.01 (IC del 95%: 0.86 – 1.19).

Efectos en el endometrio posmenopáusicas

Los resultados de los estudios preclínicos no indican un efecto estimulante del fulvestrant en el endometrio de las mujeres posmenopáusicas. Un estudio de 2 semanas en voluntarias sanas posmenopáusicas tratadas con 20 µg al día de etinilestradiol demostró que, con respecto a un placebo, el tratamiento previo con 250 mg de Faslodex produjo una reducción significativa de la estimulación del endometrio posmenopáusicas, determinada midiendo el espesor del endometrio por ultrasonido. Se carece de información sobre los efectos a largo plazo del fulvestrant en el endometrio posmenopáusicas. Tampoco se dispone de información sobre la morfología del endometrio.

En dos estudios a corto plazo (1 y 12 semanas) en mujeres premenopáusicas con afecciones ginecológicas benignas, no se observaron diferencias significativas entre los grupos del fulvestrant y del placebo en cuanto al espesor del endometrio medido por ultrasonido.

Efectos en el esqueleto

Se carece de información sobre los efectos a largo plazo del fulvestrant en los huesos.

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 fulvestrant es objeto de una distribución extensa y rápida. Su amplio volumen de distribución aparente en el estado de equilibrio (V_{dss}), de aproximadamente 3 a 5 litros/kg, indica que la distribución es en gran medida extracelular. Es considerable la unión del fulvestrant a las proteínas plasmáticas (99%). Las principales fracciones a las que se une el fulvestrant son las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Por lo tanto, no se efectuaron estudios sobre las posibles interacciones del medicamento causadas por la unión competitiva a las proteínas. No se ha determinado el papel de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

Metabolismo:

No se ha evaluado por completo el metabolismo del fulvestrant pero se sabe que implica combinaciones de varias vías de biotransformación posibles, similares a las de los esteroides endógenos. Los metabolitos identificados (que incluyen los metabolitos 17-cetona, sulfona, 3- sulfato, 3- y 17-glucurónido) muestran una actividad igual o menor que la del fulvestrant en modelos de antiestrógenos. Los estudios con preparaciones de hígado humano y enzimas humanas recombinantes indican que la CYP 3A4 es la única isoenzima del citocromo P450 que interviene en la oxidación del fulvestrant, mientras que, in vivo, parecen predominar otras vías sin relación con el P450. Los datos in vitro sugieren que el fulvestrant no inhibe las isoenzimas del citocromo P450.

Eliminación:

El fulvestrant se elimina principalmente por metabolismo. La principal vía de excreción es la vía fecal y menos del 1% del producto se excreta en la orina. La depuración del fulvestrant es considerable (Cl_r 1.7 ml/min/kg), lo cual sugiere una elevada relación de extracción hepática. La vida media terminal ($t_{1/2}$) después de la administración intramuscular depende de la velocidad de absorción y se estima que es de 50 días.

Grupos de pacientes especiales:

En un análisis farmacocinético poblacional de los resultados de los estudios de Fase III no se detectó ninguna diferencia en el perfil farmacocinético del fulvestrant en función de la edad (de 33 a 89 años), del peso (de 40 a 127 kg) o de la raza.

Insuficiencia renal:

La insuficiencia renal leve a moderada no tiene un efecto de importancia clínica en la farmacocinética del fulvestrant.

Insuficiencia hepática:

La farmacocinética del fulvestrant se evaluó en un estudio clínico de dosis únicas en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada (clases A y B de la escala Child-Pugh). Se empleó una dosis elevada de una formulación de acción más corta administrada por inyección intramuscular.

Con respecto a mujeres sanas, el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (ABC) de las mujeres con insuficiencia hepática aumentó aproximadamente 2.5 veces. En los pacientes que reciben Faslodex, se prevé que un aumento de la exposición de esta magnitud será bien tolerado. No se evaluaron mujeres con insuficiencia hepática grave (clase C de la escala Child-Pugh).

Propiedades toxicológicas

Es baja la toxicidad aguda del fulvestrant.

Faslodex y otras formulaciones del fulvestrant fueron bien tolerados en las especies animales utilizadas en los estudios sobre la administración de dosis múltiples. Aunque las reacciones locales como miositis y granulomatoma en el sitio de inyección se atribuyeron al vehículo, la gravedad de la miositis en conejos aumentó con el fulvestrant con respecto a la administración de una solución salina de control. En los estudios de toxicidad con dosis intramusculares múltiples de fulvestrant en ratas y perros, la actividad antiestrogénica del fulvestrant fue responsable de la mayoría de los efectos observados, en particular en el aparato reproductor de las hembras, pero también en otros órganos sensibles a las hormonas de ambos sexos.

En los estudios en perros después de la administración oral e intravenosa, se observaron efectos en el sistema cardiovascular (ligeras elevaciones del segmento S-T del ECG [vía oral] y paro sinusal en un perro [vía intravenosa]). Ya que estos efectos se presentaron con niveles de exposición mayores que los registrados en pacientes ($C_{max} > 40$ veces), es probable que tengan una importancia limitada para la seguridad de las mujeres tratadas con dosis clínicas.

El fulvestrant no mostró ningún potencial genotóxico.

Con dosis similares a la dosis clínica, los efectos del fulvestrant en la reproducción y el desarrollo embriofetal fueron compatibles con su actividad antiestrogénica. En ratas se observaron una disminución reversible de la fecundidad de las hembras y de la supervivencia de los embriones, así como distocia y un aumento de la incidencia de anomalías fetales tales como flexión tarsal permanente. Conejas tratadas con el fulvestrant abortaron. Se observaron aumentos del peso de la placenta y de la pérdida de fetos después de la implantación y se registró una mayor incidencia de defectos fetales en conejos (desplazamiento hacia atrás de la cintura pélvica y 27 vértebras presacras).

Un estudio de oncogenicidad de dos años en ratas (con la administración intramuscular de Faslodex) mostró un aumento de la incidencia de tumores benignos de las células granulosas ováricas en las ratas hembras tratadas con la dosis alta (10 mg/rata/15 días) y una mayor incidencia de tumores de las células de Leydig testiculares en los machos. La inducción de tales tumores se explica por las alteraciones endocrinas causadas por los efectos farmacológicos del medicamento. Estos hallazgos carecen de importancia clínica para la utilización del fulvestrant en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado.

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.

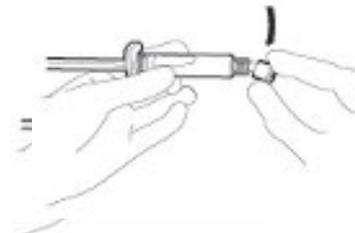
NOTA: Debido a la proximidad del nervio ciático subyacente, se recomienda precaución si se administra Faslodex en la zona de inyección dorsogluteal (véanse Advertencias y precauciones especiales de uso).

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.

Con cada una de las dos jeringas:

1. Extraer de la bandeja el cilindro de vidrio de la jeringa y comprobar que no esté dañado.
2. Abra el envase externo de la aguja de seguridad (*SafetyGlide*™).

Figura 1



3. Las soluciones parenterales deben ser inspeccionadas visualmente para detectar materia de partículas y decoloración antes de la administración.

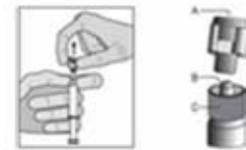
Figura 2



4. Mantenga la aguja en posición vertical, sujetándola por la parte estriada (C). Con la otra mano, sujete la tapa (A) y cuidadosamente incline de atrás hacia adelante hasta que la tapa se desprenda y pueda sacarla, no la gire (véase la Figura 1)

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

6. Enroscar la aguja hasta que se acople firme (véase figura 3)



7. Verifique que la aguja esté acoplada al conector Luer antes de dejar de mantenerlo en el plano vertical.
8. Retirar la funda protectora de la aguja tirando con un movimiento recto para no dañar la punta.
9. Llevar la jeringa llena al lugar de administración.
10. Retirar el capuchón de la aguja.

Figura 3



11. Eliminar el exceso de aire de la Jeringa.
12. Administrar lentamente (1-2 minutos por inyección) por vía intramuscular en el glúteo (Zona glútea). Para mayor comodidad del usuario, el lado de la aguja con el bisel hacia arriba debe dirigirse hacia la palanca.
13. Después de la inyección, dar inmediatamente un impulso a la palanca con un solo dedo para accionar el mecanismo de protección (Vease la Figura 5) **NOTA:** Al accionar el mecanismo, mantener siempre la aguja alejada de sí mismo y de los demás. Tras escuchar un chasquido, comprobar a simple vista que la punta de la aguja esté totalmente cubierta.

Figura 4

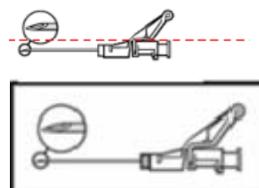


Figura 5



Desecho

Las jeringas prellenadas son para **un solo uso**.
Los restos del producto o de los materiales deben desecharse de acuerdo con la reglamentación local.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de noviembre de 2018.

de 2018

