

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fulvestrant Mylan 250 mg solución inyectable en jeringa precargada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido (por cada 5 ml)

Etanol, anhidro (500 mg)

Alcohol bencílico (500 mg)

Benzoato de bencilo (750 mg)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución viscosa, transparente, de incolora a amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Fulvestrant está indicado:

- en monoterapia para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor de estrógeno positivo:
 - no tratadas previamente con terapia endocrina, o
 - cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante antiestrogénico, o bien cuya enfermedad ha progresado a un tratamiento antiestrogénico.
- en combinación con palbociclib para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico receptor hormonal (HR) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa (ver sección 5.1).

En mujeres pre o perimenopáusicas, el tratamiento en combinación con palbociclib debe ir asociado con un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Mujeres adultas (incluyendo mujeres de edad avanzada)

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

Si utiliza fulvestrant en combinación con palbociclib, por favor consulte la ficha técnica de palbociclib.

Antes de empezar el tratamiento con la combinación de fulvestrant y palbociclib, y a lo largo de toda la duración del mismo, las mujeres pre o perimenopáusicas deben ser tratadas con agonistas de LHRH, de acuerdo a la práctica clínica local.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se recomiendan ajustes de la dosis para las pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min). No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), y, por lo tanto, se recomienda precaución en estas pacientes (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No se recomienda realizar ajustes en la dosis de pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No obstante, fulvestrant debe utilizarse con precaución en estas pacientes ya que puede aumentar la exposición a fulvestrant. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

Se debe tener precaución si se inyecta Fulvestrant Mylan en la zona dorsoglútea debido a la proximidad del nervio ciático.

Para las instrucciones de administración detalladas, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

Insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fulvestrant se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver las secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Fulvestrant se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min).

Dada la vía de administración intramuscular, fulvestrant se debe utilizar con precaución cuando se trate a pacientes con diátesis hemorrágica, trombocitopenia, o en tratamiento con anticoagulantes.

En mujeres con cáncer de mama avanzado se observan frecuentemente accidentes tromboembólicos, como se ha apreciado en los ensayos clínicos con fulvestrant (ver sección 4.8). Debe considerarse este hecho cuando se prescriba fulvestrant a pacientes en riesgo.

Con la inyección de fulvestrant se han comunicado acontecimientos relacionados con el lugar de la administración incluyendo ciática, neuralgia, dolor neuropático y neuropatía periférica. Se debe tener precaución al administrar fulvestrant en el lugar de inyección en la zona dorsoglútea debido a la proximidad del nervio ciático (ver las secciones 4.2 y 4.8).

No existen datos a largo plazo sobre el efecto de fulvestrant sobre el hueso. Debido al mecanismo de acción de este fármaco, existe un riesgo potencial de osteoporosis.

La eficacia y seguridad de fulvestrant (tanto en monoterapia como en combinación con palbociclib) no ha sido estudiada en pacientes con una enfermedad visceral grave.

Si utiliza fulvestrant en combinación con palbociclib, por favor consulte la ficha técnica de palbociclib.

Interferencia con ensayos de anticuerpos anti-estradiol

Debido a la similitud estructural de fulvestrant y estradiol, fulvestrant puede interferir en los ensayos basados en anticuerpos anti-estradiol y puede obtenerse un resultado falsamente elevado de los niveles de estradiol.

Población pediátrica

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

Fulvestrant Mylan contiene 10% p/v de etanol (alcohol)

Este medicamento contiene un 10 % p/v de etanol (alcohol) como excipiente, es decir, 500 mg en cada 5 ml. La cantidad en una dosis de tratamiento (es decir, dos jeringas) de este medicamento equivale a 25 ml de cerveza o 10 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol de este medicamento no tiene ningún efecto observable.

Fulvestrant Mylan contiene alcohol bencílico

Este medicamento contiene 500 mg de alcohol bencílico en cada 5 ml, lo que equivale a 100 mg/ml (10 % p/v). El alcohol bencílico puede causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Un ensayo clínico de interacción con midazolam (sustrato del CYP3A4) demostró que fulvestrant no inhibe el CYP3A4. Ensayos clínicos de interacción con rifampicina (inductor del CYP3A4) y ketoconazol (inhibidor del CYP3A4) no han mostrado un cambio clínicamente importante en la eliminación de fulvestrant. Por consiguiente, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes que están recibiendo de forma concomitante fulvestrant e inhibidores o inductores del CYP3A4.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las pacientes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Fulvestrant Mylan y durante 2 años tras la última dosis.

Embarazo

Fulvestrant está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Fulvestrant ha mostrado que atraviesa la placenta tras dosis únicas intramusculares en ratas y conejos hembra. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo una mayor incidencia de anomalías y muertes fetales (ver sección 5.3). Si se presenta un embarazo mientras se toma fulvestrant, la paciente debe ser informada de los posibles riesgos para el feto y del riesgo potencial de aborto espontáneo.

Lactancia

Durante el tratamiento con fulvestrant se debe interrumpir la lactancia. Fulvestrant se excreta en la leche de las ratas lactantes. No se conoce si fulvestrant se excreta en la leche humana. Teniendo en cuenta las potenciales reacciones adversas graves debidas a fulvestrant en los lactantes, el uso durante la lactancia está contraindicado (ver sección 4.3).

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de fulvestrant sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, debido a que muy frecuentemente se ha comunicado astenia con fulvestrant, las pacientes que experimenten esta reacción adversa cuando conduzcan o utilicen maquinaria deberán proceder con precaución.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Monoterapia

Esta sección proporciona información basada en todas las reacciones adversas de los ensayos clínicos, estudios poscomercialización o notificaciones espontáneas. En el conjunto de datos agrupados de fulvestrant en monoterapia, las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia son reacciones en el lugar de la inyección, astenia, náuseas y elevación de enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP).

En la tabla, las siguientes categorías de frecuencia para reacciones adversas al medicamento (RAMs) fueron calculadas en base al grupo de tratamiento con Fulvestrant 500 mg en los análisis agrupados de seguridad de los estudios que comparaban Fulvestrant 500 mg con Fulvestrant 250 mg [CONFIRM (Estudio D6997C00002), FINDER 1 (Estudio D6997C00004), FINDER 2 (Estudio D6997C00006) y NEWEST (Estudio D6997C00003)] o del FALCON (Estudio D699BC00001) solo, que comparaba Fulvestrant 500 mg con anastrozol 1 mg. Cuando las frecuencias del análisis agrupado de seguridad y del FALCON difieren, se presenta la frecuencia más alta. Las frecuencias en la Tabla 1 se basaron en todos los acontecimientos adversos notificados, independientemente de la valoración del investigador en cuanto a causalidad. La mediana de la duración del tratamiento con fulvestrant 500 mg en el conjunto de datos agrupados (incluyendo los estudios anteriormente mencionados, más FALCON) fue de 6,5 meses.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas en función de la frecuencia y la Clasificación por Órgano y Sistema (SOC). Los grupos de frecuencia están definidos de acuerdo a la siguiente clasificación: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes tratados fulvestrant en monoterapia

| Reacciones adversas por órgano y sistema, y frecuencia | | |
|---|-----------------|--|
| Infecciones e infestaciones | Frecuentes | Infecciones del tracto urinario |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Frecuentes | Reducción del recuento de plaquetas ^e |
| Trastornos del sistema inmunológico | Muy Frecuentes | Reacciones de hipersensibilidad ^c |
| | 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 | Tromboembolismo venoso ^a |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Náuseas |
| | Frecuentes | Vómitos, diarrea |

| | | |
|---|-----------------|--|
| Trastornos hepatobiliares | Muy frecuentes | Enzimas hepáticas elevadas (ALT, AST, ALP) ^a |
| | Frecuentes | Bilirrubina elevada ^a |
| | Poco frecuentes | Fallo hepático ^{c,f} , hepatitis ^f , gamma-GT elevada ^f |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy frecuentes | Erupción ^c |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy frecuentes | Dolor articular y musculoesquelético ^d |
| | Frecuentes | Dolor del espalda ^a |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Frecuentes | Hemorragia vaginal ^c |
| | Poco frecuentes | Moniliasis vaginal ^f , leucorrea ^f |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy frecuentes | Astenia ^a , reacciones en el lugar de la inyección ^b |
| | Frecuentes | Neuropatía periférica ^c , ciática ^c |
| | Poco frecuentes | Hemorragia en el lugar de la inyección ^f , hematoma en el lugar de la inyección ^f , neuralgia ^c |

^a Incluye reacciones adversas al medicamento para las cuales no se puede evaluar la contribución exacta de fulvestrant, debido a la enfermedad subyacente.

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

^c El acontecimiento no se observó en los ensayos clínicos principales (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2 y NEWEST).

La frecuencia se ha calculado empleando el límite superior del intervalo de confianza al 95 % para la estimación puntual. Esto se calcula como 3/560 (donde 560 es el número de pacientes en los ensayos clínicos principales), lo que se equipara a una categoría de frecuencia de "poco frecuente".

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

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

^f No se observó RAM en FALCON.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

Dolor articular y musculoesquelético

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

Terapia combinada con palbociclib

El perfil de seguridad global de fulvestrant cuando se usa en combinación con palbociclib se basa en los datos de 517 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HR positivo, HER2 negativo del estudio aleatorizado PALOMA3 (ver sección 5.1). Las reacciones adversas de cualquier grado más frecuentes ($\geq 20\%$) notificadas en pacientes que recibieron fulvestrant en combinación con palbociclib fueron neutropenia, leucopenia, infecciones, fatiga, náuseas, anemia, estomatitis, diarrea, trombocitopenia y vómitos. Las reacciones adversas de Grado ≥ 3 más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neutropenia, leucopenia, infecciones, anemia, AST elevada, trombocitopenia y fatiga.

La Tabla 2 presenta las reacciones adversas del PALOMA3.

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

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

| Sistema de Clasificación de Órganos Frecuencia Término preferido ^a | Fulvestrant + Palbociclib (N=345) | | Fulvestrant + placebo (N=172) | |
|---|--------------------------------------|--------------------|----------------------------------|--------------------|
| | Todos los grados n (%) | Grado ≥ 3 n (%) | Todos los grados n (%) | Grado ≥ 3 n (%) |
| Infecciones e infestaciones | | | | |
| <i>Muy frecuentes</i> | | | | |
| Infecciones ^b | 188 (54,5) | 19 (5,5) | 60 (34,9) | 6 (3,5) |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | | |
| <i>Muy frecuentes</i> | | | | |
| Neutropenia ^c | 290 (84,1) | 240 (69,6) | 6 (3,5) | 0 |
| Leucopenia ^d | 207 (60,0) | 132 (38,3) | 9 (5,2) | 1 (0,6) |
| Anemia ^e | 109 (31,6) | 15 (4,3) | 24 (14,0) | 4 (2,3) |
| Trombocitopenia ^f | 88 (25,5) | 10 (2,9) | 0 | 0 |
| <i>Poco frecuentes</i> | | | | |
| Neutropenia febril | 3 (0,9) | 3 (0,9) | 0 | 0 |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | | |
| <i>Muy frecuentes</i> | | | | |
| Disminución del apetito | 290 (84,1) | 240 (69,6) | 6 (3,5) | 1 (0,6) |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | |
| <i>Frecuentes</i> | | | | |
| Disgeusia | 27 (7,8) | 0 | 6 (3,5) | 0 |
| Trastornos oculares | | | | |
| <i>Frecuentes</i> | | | | |
| Lagrimo aumentado | 25 (7,2) | 0 | 2 (1,2) | 0 |
| Visión borrosa | 24 (7,0) | 0 | 3 (1,7) | 0 |
| Sequedad ocular | 15 (4,3) | 0 | 3 (1,7) | 0 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | |
| <i>Frecuentes</i> | | | | |
| Epistaxis | 25 (7,2) | 0 | 4 (2,3) | 0 |
| Trastornos gastrointestinales | | | | |
| <i>Muy frecuentes</i> | | | | |
| Náuseas | 124 (35,9) | 2 (0,6) | 53 (30,8) | 1 (0,6) |
| Estomatitis ^g | 104 (30,1) | 3 (0,9) | 24 (14,0) | 0 |
| Diarrea | 94 (27,2) | 0 | 35 (20,3) | 2 (1,2) |
| Vómitos | 75 (21,7) | 2 (0,6) | 28 (16,3) | 1 (0,6) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | |
| <i>Muy frecuentes</i> | | | | |
| Alopecia | 67 (19,4) | NA | 11 (6,4) | NA |
| Erupción ^h | 63 (18,3) | 3 (0,9) | 10 (5,8) | 0 |
| <i>Frecuentes</i> | | | | |

| | | | | |
|--|------------|----------|-----------|---------|
| Sequedad de la piel | 28 (8,1) | 0 | 3 (1,7) | 0 |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | | | |
| <i>Muy frecuentes</i> | | | | |
| Cansancio | 152 (44,1) | 9 (2,6) | 54 (31,4) | 2 (1,2) |
| Pirexia | 47 (13,6) | 1 (0,3) | 10 (5,8) | 0 |
| <i>Frecuentes</i> | | | | |
| Astenia | 27 (7,8) | 1 (0,3) | 13 (7,6) | 2 (1,2) |
| Exploraciones complementarias | | | | |
| <i>Muy frecuentes</i> | | | | |
| AST incrementada | 40 (11,6) | 11 (3,2) | 13 (7,6) | 4 (2,3) |
| <i>Frecuentes</i> | | | | |
| ALT incrementada | 30 (8,7) | 7 (2,0) | 10 (5,8) | 1 (0,6) |

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; N/n = número de pacientes; NA = No aplica.

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

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

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

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

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

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

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

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia

En los pacientes que recibieron fulvestrant en combinación con palbociclib en el estudio PALOMA3, se notificó neutropenia de cualquier grado en 290 (84,1%), siendo notificada neutropenia de Grado 3 en 200 (58,0%) pacientes y neutropenia de Grado 4 en 40 (11,6%) pacientes. En el brazo fulvestrant + placebo (n = 172), se notificó neutropenia de cualquier grado en 6 (3,5%) pacientes. No hubo notificaciones de neutropenia de Grado 3 y 4 en el brazo de fulvestrant + placebo.

En los pacientes que recibieron fulvestrant en combinación con palbociclib, la mediana del tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (rango: 13-512 días) y la mediana de la duración de la neutropenia de Grado ≥ 3 fue de 16 días. Se ha notificado neutropenia febril en el 3 (0,9%) de los pacientes que recibieron fulvestrant en combinación con palbociclib.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Existen notificaciones de casos aislados de sobredosis con fulvestrant en humanos. En caso de sobredosis, se recomienda tratamiento sintomático de soporte. Los estudios en animales sugieren que no se pusieron de manifiesto, con las dosis más altas de fulvestrant, efectos distintos de los relacionados directa o indirectamente con la actividad antiestrogénica (ver sección 5.3).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: terapia endocrina, antiestrógenos, código ATC: L02BA03

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Fulvestrant es un antagonista competitivo del receptor estrogénico (RE) con una afinidad comparable a estradiol. Fulvestrant bloquea las acciones tróficas de los estrógenos sin actividad agonista parcial (de tipo estrógeno). El mecanismo de acción está asociado con la regulación a la baja de los niveles de la proteína del receptor de estrógeno. Los ensayos clínicos en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama primario han mostrado que fulvestrant regula significativamente a la baja la proteína del RE en los tumores RE positivos, en comparación con placebo. Existió además un descenso significativo en la expresión del receptor de progesterona, consecuente con una falta de efectos estrogénicos agonistas intrínsecos. En mujeres posmenopáusicas con tumores de mama, también se ha demostrado que, como tratamiento antineoplásico, 500 mg de fulvestrant regulan a la baja el RE y el marcador de proliferación Ki67 en mayor grado que 250 mg de este medicamento.

Eficacia clínica y seguridad en el cáncer de mama avanzado

Monoterapia

Se llevó a cabo un ensayo clínico fase III en 736 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que presentaban recidiva de la enfermedad durante o después de terapia endocrina auxiliar, o progresión tras terapia endocrina para la enfermedad avanzada. El estudio incluyó 423 pacientes cuya enfermedad había recidivado o progresado durante la terapia con antiestrógeno (subgrupo AE) y 313 pacientes cuya enfermedad había recidivado o progresado durante la terapia con un inhibidor de la aromataasa (subgrupo IA). Este estudio comparó la eficacia y seguridad de Fulvestrant 500 mg (n=362) con Fulvestrant 250 mg (n=374). La variable principal fue la supervivencia libre de progresión (PFS); las variables secundarias clave de eficacia incluyeron tasa de respuesta objetiva (ORR), tasa de beneficio clínico (CBR) y supervivencia global (OS). Los resultados de eficacia del estudio CONFIRM se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3 Resumen de resultados de la variable principal de eficacia (PFS) y variables secundarias clave de eficacia en el estudio CONFIRM

| Variable | Tipo de cálculo; comparación de tratamiento | Fulvestrant 500 mg (N=362) | Fulvestrant 250 mg (N=374) | Comparación entre grupos (Fulvestrant 500 mg/ Fulvestrant 250 mg) | | |
|------------------------------------|--|----------------------------|----------------------------|---|------------|--------------------|
| | | | | “Hazard ratio” | IC al 95 % | Valor de p |
| PFS | Mediana K-M en meses; “hazard ratio” | | | | | |
| 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 |
| OS^b | Mediana K-M en meses; “hazard ratio” | | | | | |
| Todas las pacientes | | 26,4 | 22,3 | 0,81 | 0,69, 0,96 | 0,016 ^c |
| – Subgrupo AE (n=423) | | 30,6 | 23,9 | 0,79 | 0,63, 0,99 | 0,038 ^c |
| – Subgrupo IA (n=313) ^a | | 24,1 | 20,8 | 0,86 | 0,67, 1,11 | 0,241 ^c |
| Variable | Tipo de cálculo; comparación de tratamiento | Fulvestrant 500 mg (N=362) | Fulvestrant 250 mg (N=374) | Comparación entre grupos (Fulvestrant 500 mg/ Fulvestrant 250 mg) | | |
| | | | | Diferencia absoluta en % | IC al 95 % | |
| ORR^d | % de pacientes con OR; diferencia absoluta en % | | | | | |
| Todas las pacientes | | 13,8 | 14,6 | –0,8 | –5,8, 6,3 | |
| – Subgrupo AE (n=296) | | 18,1 | 19,1 | –1,0 | –8,2, 9,3 | |
| – Subgrupo IA (n=205) ^a | | 7,3 | 8,3 | –1,0 | –5,5, 9,8 | |
| CBR^e | % de pacientes con CB; diferencia absoluta en % | | | | | |
| Todas las pacientes | | 45,6 | 39,6 | 6,0 | –1,1, 13,3 | |
| – Subgrupo AE (n=423) | | 52,4 | 45,1 | 7,3 | –2,2, 16,6 | |
| – Subgrupo IA (n=313) ^a | | 36,2 | 32,3 | 3,9 | –6,1, 15,2 | |

^a Fulvestrant está indicado en pacientes cuya enfermedad había recidivado o progresado durante una terapia antiestrogénica. Los resultados en el subgrupo IA no son concluyentes.

^b Se presenta la OS para el análisis final de supervivencia con una madurez del 75 %.

^c Valor nominal de p sin realizar ajustes de multiplicidad entre el análisis inicial de supervivencia global con una madurez del 50 % y el análisis de supervivencia actualizado con un 75 % de madurez.

^d La ORR se calculó en pacientes que eran evaluables para respuesta al inicio (es decir, aquellas con enfermedad medible al inicio: 240 pacientes en el grupo de Fulvestrant 500 mg y 261 pacientes en el grupo de Fulvestrant 250 mg).

^e Pacientes con una mejor respuesta objetiva de respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable \geq 24 semanas.

PFS: supervivencia libre de progresión; ORR: tasa de respuesta objetiva; OR: respuesta objetiva; CBR: tasa de beneficio clínico; CB: beneficio clínico; OS: supervivencia global; K-M: Kaplan-Meier; CI: intervalo de confianza; AI inhibidor de la aromatasas; AE: antiestrogénico.

Se realizó un ensayo de Fase 3, aleatorizado, doble ciego, de doble simulación, multicéntrico, de fulvestrant 500 mg comparado con anastrozol 1 mg en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con ER positivo y/o PgR positivo, que no habían sido tratadas previamente con hormonoterapia. Un total de 462 pacientes fueron aleatorizadas 1:1 secuencialmente para recibir fulvestrant 500 mg o anastrozol 1 mg. La aleatorización fue estratificada por el tipo de enfermedad (localmente avanzada o metastásica), la quimioterapia previa para la enfermedad avanzada y la enfermedad medible.

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

Las pacientes reclutadas en este estudio tenían una mediana de edad de 63 años (rango de 36-90). La mayoría de las pacientes (87,0%) tenían enfermedad metastásica al inicio del estudio. El cincuenta y cinco por ciento (55,0%) de las pacientes tenían metástasis visceral al inicio del estudio. Un total del 17,1% de las pacientes recibieron un régimen previo de quimioterapia para la enfermedad avanzada; el 84,2% de las pacientes tenían enfermedad medible.

En la mayoría de los subgrupos predefinidos de pacientes se observaron resultados consistentes. Para el subgrupo de pacientes con enfermedad limitada a metástasis no visceral (n=208), el HR fue 0,592 (95% IC: 0,419 - 0,837) para el brazo de fulvestrant comparado con el brazo de anastrozol. Para el subgrupo de pacientes con metástasis visceral (n=254), el HR fue 0,993 (95% IC: 0,740 - 1,331) para el brazo de fulvestrant comparado con el brazo de anastrozol. Los resultados de eficacia del estudio FALCON se presentan en la Tabla 3 y en la Figura 1.

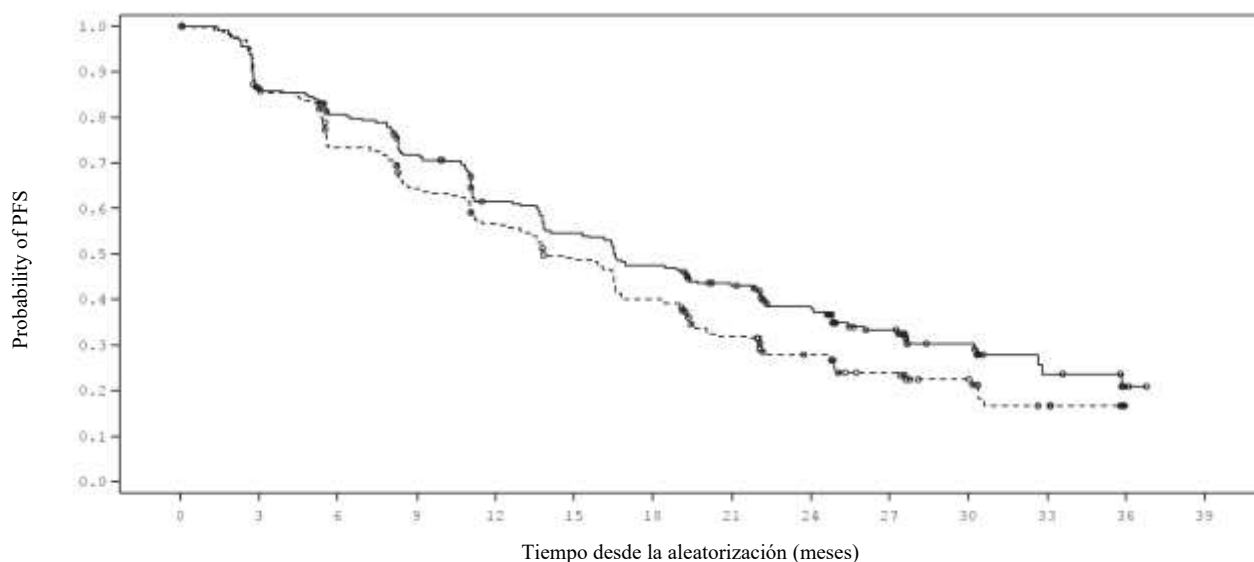
Tabla 4 Resumen de los resultados de la variable principal de eficacia (PFS) y variables clave secundarias de eficacia (Evaluación del investigador, Población por Intención de tratar) – Estudio FALCON

| | Fulvestrant 500 mg (N=230) | Anastrozol 1 mg (N=232) |
|---|---|--|
| Supervivencia Libre de Progresión | | |
| Número de eventos PFS (%) | 143 (62,2%) | 166 (71,6%) |
| Hazard Ratio (HR) PFS (95% IC) y valor-p | HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486 | |
| Mediana PFS [meses (95% IC)] | 16,6 (13,8 - 21,0) | 13,8 (12,0 - 16,6) |
| Número de eventos de OS* | 67 (29,1%) | 75 (32,3%) |
| Hazard Ratio OS (95% IC) y valor-p | HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277 | |
| ORR** | 89 (46,1%) | 88 (44,9%) |
| Odds Ratio ORR (95% IC) y valor-p | OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290 | |
| Mediana DoR (meses) | 20,0 | 13,2 |
| CBR | 180 (78,3%) | 172 (74,1%) |
| Odds Ratio CBR (95% IC) y valor-p | OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045 | |

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

**para pacientes con enfermedad medible

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



| Tratamiento | Fulvestrant 500 mg (N=230) - - - - - Anastrozol 1 mg (N=232) | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

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

Terapia en combinación con palbociclib

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

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

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

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

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

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

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

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

El análisis final de supervivencia global se realizó en base a 310 eventos (60% de los pacientes aleatorizados) tras una mediana de tiempo de seguimiento de 45 meses. Se observó una diferencia de 6,9 meses en la mediana de OS en el brazo de fulvestrant con palbociclib en comparación con el brazo de fulvestrant con placebo; este resultado no fue estadísticamente significativo para un nivel de significación preestablecido de 0,0235 (unilateral (1-sided)). En el brazo de fulvestrant con placebo, el 15,5% de los pacientes aleatorizados recibieron palbociclib y otros inhibidores de CDK como tratamientos posteriores tras progresión.

Los resultados de PFS evaluada por el investigador y los datos finales de OS del estudio PALOMA3 se presentan en la tabla 5. Los gráficos de Kaplan-Meier se muestran en las figuras 2 y 3, respectivamente.

Tabla 5 Resultados de eficacia – Estudio PALOMA-3 (Evaluación del investigador, población por intención de tratar)

| | Análisis actualizado (Corte de datos 23 Octubre 2015) | |
|--|--|---|
| | Faslodex con palbociclib (N=347) | Faslodex con placebo (N=174) |
| Supervivencia Libre de Progresión | | |
| Mediana [meses (95% IC)] | 11,2 (9,5, 12,9) | 4,6 (3,5, 5,6) |
| Cociente de riesgo (95% IC) | 0,497 (0,398, 0,620), p <0,000001 | |

| | | |
|--|--|-------------------|
| y valor-p | | |
| VARIABLES SECUNDARIAS | | |
| OR [% (95% IC)] | 26,2 (21,7, 31,2) | 13,8 (9,0, 19,8) |
| OR (enfermedad medible) [% (95% IC)] | 33,7 (28,1, 39,7) | 17,4 (11,5, 24,8) |
| CBR [% (95% IC)] | 68,0 (62,8, 72,9) | 39,7 (32,3, 47,3) |
| Supervivencia Global (OS) Final (corte de datos del 10 de abril 2018) | | |
| Número de eventos (%) | 201 (57,9) | 109 (62,6) |
| Mediana [meses (95% IC)] | 34,9 (28,8, 40,0) | 28,0 (23,6, 34,6) |
| Hazard Ratio (95% IC) y p-valor [†] | 0,814 (0,644, 1,029) p=0,0429 ^{†*} | |

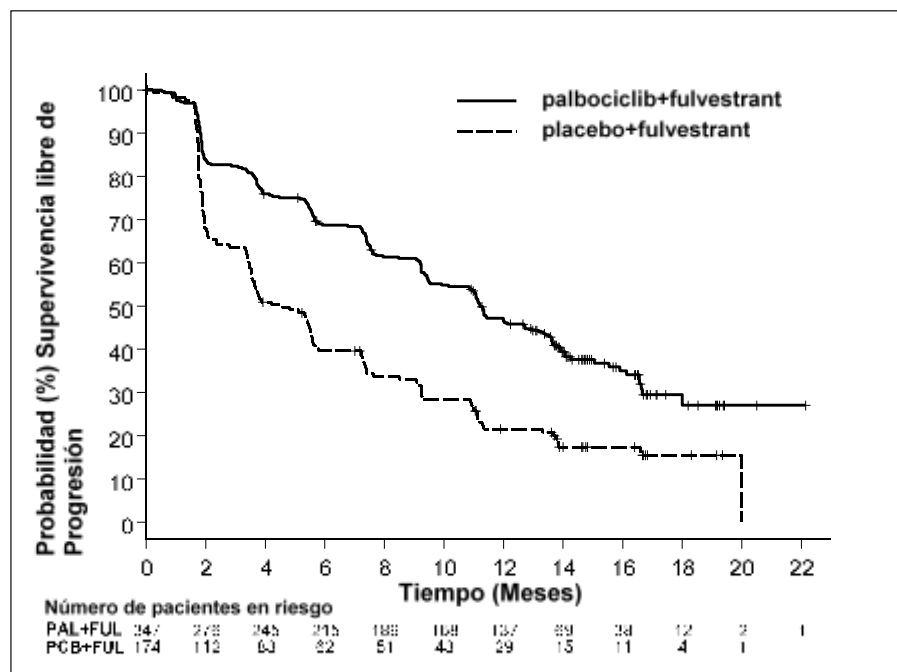
CBR=tasa de beneficio clínico; IC=intervalo de confianza; N=número de pacientes; OR=respuesta objetiva SLP=supervivencia libre de progresión.

Los resultados de las variables secundarias se basan en respuestas confirmadas y no confirmados según RECIST 1.1.

* No estadísticamente significativo.

† p-valor (1-sided) de la prueba de rango logarítmico (log-rank test) estratificado por la presencia de metástasis viscerales y la sensibilidad a la terapia endocrina previa para aleatorización.

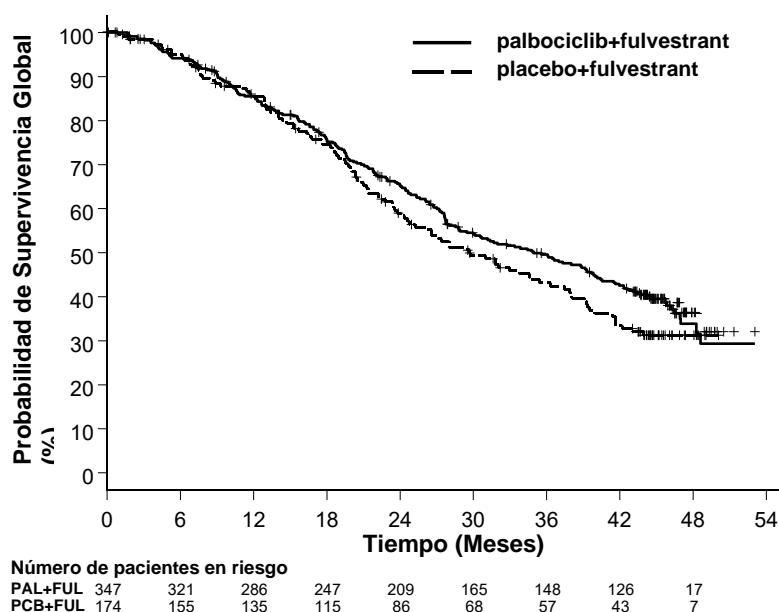
Figura 2. Curva Kaplan-Meier plot de supervivencia libre de progresión (evaluación del investigador, población por intención de tratar) – Estudio PALOMA-3 (punto de corte de datos del 23 octubre 2015)



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

Se observó una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en el brazo de fulvestrant con palbociclib en todos los subgrupos de pacientes individuales definidos por los factores de estratificación y las características basales. Este hecho se evidenció en las mujeres pre/perimenopáusicas (HR de 0,46 [95% IC: 0,28; 0,75]) y para mujeres posmenopáusicas (HR de 0,52 [95% IC: 0,40; 0,66]), y en las pacientes con enfermedad metastásica visceral (HR de 0,50 [95% IC: 0,38; 0,65]) y enfermedad metastásica no visceral (HR de 0,48 [95% IC: 0,33; 0,71]). También se observó un beneficio independientemente de las líneas de terapia previa la enfermedad metastásica, tanto con 0 líneas (HR de 0,59 [95% IC: 0,37; 0,93]), como 1 (HR de 0,46 [95% IC: 0,32; 0,64]), 2 (HR de 0,48 [95% IC: 0,30; 0,76]) o ≥ 3 líneas (HR de 0,59 [95% IC: 0,28; 1,22]).

Figura 3. Curva Kaplan-Meier plot de supervivencia global (población por intención de tratar) – Estudio PALOMA-3 (punto de corte de datos del 13 abril 2018)



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

Las medidas adicionales de eficacia (OR and TTR) evaluadas en los subgrupos de pacientes con o sin enfermedad visceral se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6 Resultados de eficacia en enfermedad visceral y no visceral para el estudio PALOMA-3 (población por intención de tratar)

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

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

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

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

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

Efectos sobre el endometrio después de la menopausia

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

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

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

Efectos sobre el hueso

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

Población pediátrica

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

Un ensayo abierto fase II investigó la seguridad, eficacia y farmacocinética de fulvestrant en 30 niñas de 1 a 8 años con Pubertad Precoz Progresiva asociada con síndrome de McCune Albright (MAS). Las pacientes pediátricas recibieron una dosis intramuscular mensual de fulvestrant de 4 mg/kg. Este estudio de 12 meses investigó una serie de variables de MAS y mostró una reducción en la frecuencia de hemorragia vaginal y en la velocidad de avance de edad ósea. Las concentraciones mínimas de fulvestrant en el estado estacionario en niñas en este estudio fueron coherentes con las de los adultos (ver sección 5.2). No surgieron nuevas cuestiones de seguridad de este pequeño estudio, pero los datos a 5 años no están disponibles todavía.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración de la inyección intramuscular de acción prolongada de fulvestrant, este se absorbe lentamente, y las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) se alcanzan después de unos 5 días. La administración del régimen de Fulvestrant 500 mg alcanza niveles de exposición en, o cerca del, estado estacionario durante el primer mes de tratamiento (media [CV]: AUC 475 [33,4 %] ng.días/ml, C_{max} 25,1 [35,3 %] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9 %] ng/ml, respectivamente). En estado estacionario, las concentraciones plasmáticas de fulvestrant se mantienen en un intervalo relativamente estrecho, con una diferencia aproximadamente de hasta 3 veces entre las concentraciones máxima y mínima. Tras la administración intramuscular, la exposición es aproximadamente proporcional a la dosis en el intervalo posológico de 50 a 500 mg.

Distribución

Fulvestrant está sometido a una distribución rápida y extensa. El gran volumen de distribución aparente en estado estacionario (V_{dss}) de aproximadamente 3 a 5 l/kg indica que la distribución es en gran medida extravascular. Fulvestrant está altamente unido (99 %) a las proteínas plasmáticas. Las fracciones de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y

lipoproteína de alta densidad (HDL) son los componentes de unión principales. No se han realizado estudios de interacción sobre la unión competitiva a proteínas. No se ha determinado el papel de la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG).

Biotransformación

El metabolismo de fulvestrant no se ha evaluado completamente, pero implica combinaciones de un número de posibles vías de biotransformación análogas a las de los esteroides endógenos. Los metabolitos identificados (incluyen los metabolitos 17-cetona, sulfona, 3-sulfato, 3- y 17-glucurónido) son menos activos, o bien muestran una actividad similar a la de fulvestrant en modelos antiestrogénicos. Los estudios que utilizan preparaciones hepáticas humanas y enzimas recombinantes humanas indican que CYP3A4 es la única isoenzima del P450 involucrado en la oxidación de fulvestrant; sin embargo, las vías que no son P450 parecen predominar *in vivo*. Los datos *in vitro* indican que fulvestrant no inhibe las isoenzimas del CYP450.

Eliminación

Fulvestrant se elimina principalmente en forma metabolizada. La vía de excreción principal es la fecal, con menos del 1 % excretado en la orina. Fulvestrant presenta una eliminación elevada, $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, sugiriendo un cociente de extracción hepática elevado. La semivida ($t_{1/2}$) terminal después de la administración intramuscular se rige por la velocidad de absorción y se ha estimado que es de 50 días.

Poblaciones especiales

En un análisis farmacocinético de población de los datos recabados en los ensayos fase III, no se detectó ninguna diferencia en el perfil farmacocinético de fulvestrant por lo que se refiere a la edad (intervalo de 33 a 89 años), el peso (40-127 kg) o la raza.

Insuficiencia renal

La insuficiencia de la función renal leve a moderada no influyó en la farmacocinética de fulvestrant de ninguna forma clínicamente importante.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de fulvestrant se ha evaluado en un ensayo clínico a dosis única realizado en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (grado A y B de Child-Pugh). Se utilizó una dosis elevada en formulación inyectable por vía intramuscular de acción corta. En estos sujetos con insuficiencia hepática se produjo un incremento de hasta aproximadamente 2,5 veces en el AUC en comparación con los individuos sanos. En las pacientes en tratamiento con fulvestrant se espera que un aumento de esta magnitud en la exposición sea bien tolerado. No se han evaluado sujetos con insuficiencia hepática grave (grado C de Child-Pugh).

Población pediátrica

La farmacocinética de fulvestrant se ha evaluado en un ensayo clínico llevado a cabo en 30 niñas con Pubertad Precoz Progresiva asociada con síndrome de McCune Albright (ver sección 5.1). Las pacientes pediátricas tenían de 1 a 8 años y recibieron una dosis intramuscular mensual de fulvestrant de 4 mg/kg. La media geométrica (desviación estándar) de la concentración mínima ($C_{\min,ss}$) y AUC_{ss} en el estado estacionario fue 4,2 (0,9) ng/ml y 3680 (1020) ng*h/ml, respectivamente. Aunque los datos recogidos fueron limitados, las concentraciones mínimas de fulvestrant en el estado estacionario en niñas parecieron ser coherentes con las de los adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad aguda de fulvestrant es baja.

La solución de fulvestrant inyectable y otras formulaciones de fulvestrant fueron bien toleradas en las especies animales empleadas en estudios de dosis múltiples. Las reacciones locales, incluyendo miositis y granulomas en el lugar de la inyección se atribuyeron al vehículo, pero la gravedad de la miositis en conejos aumentó con fulvestrant, en comparación con la solución salina de control. En estudios de toxicidad con dosis múltiples intramusculares de fulvestrant en ratas y perros, la actividad

antiestrogénica de este fármaco fue responsable de la mayoría de los efectos observados, en concreto, sobre el sistema reproductor femenino, pero también en otros órganos sensibles a las hormonas en ambos sexos. Tras un tratamiento crónico (12 meses), en algunos perros se ha observado arteritis que afecta a diferentes tejidos.

En estudios en perros tras la administración oral e intravenosa se observaron efectos sobre el sistema cardiovascular (ligeras elevaciones del segmento S-T del ECG [oral] y parada sinusal en un perro [intravenosa]). Estos tuvieron lugar a niveles de exposición más elevados que en pacientes ($C_{max} > 15$ veces), y es probable que sean de importancia limitada para la seguridad a la dosis clínica en humanos.

Fulvestrant no mostró potencial genotóxico.

Fulvestrant mostró efectos sobre la reproducción y el desarrollo embrionario/fetal consecuentes con su actividad antiestrogénica, a dosis similares a la dosis clínica. En ratas, se observó una reducción reversible de la fertilidad de las hembras y de la supervivencia embrionaria, distocia y una mayor incidencia de anomalías fetales, incluyendo flexión tarsal. Conejos tratados con fulvestrant fracasaron en mantener la gestación. Se apreciaron aumentos en el peso placentario y pérdida fetal tras la implantación. Existió una mayor incidencia de variaciones fetales en conejos (desplazamiento de la cintura pélvica hacia atrás y la vértebra presacra 27).

Un estudio de oncogenicidad a dos años en ratas (administración intramuscular de fulvestrant) reveló una mayor incidencia de tumores ováricos benignos de las células de la granulosa en ratas hembra a la dosis alta de 10 mg/rata/15 días, así como una mayor incidencia de tumores testiculares de las células de Leydig en los machos. En un estudio de oncogenicidad a dos años en ratones (administración oral diaria) existió un aumento de la incidencia de tumores ováricos estromales de los cordones sexuales (tanto benignos como malignos) a dosis de 150 y 500 mg/kg/día. En el nivel de no efecto para estos hallazgos, los niveles de exposición sistémica (AUC) fueron, en ratas, aproximadamente 1,5 veces los niveles de exposición humana esperados en hembras y 0,8 veces en machos, y en ratones, aproximadamente 0,8 veces los niveles de exposición humana esperados tanto en machos como en hembras. La inducción de tales tumores es consecuente con las alteraciones de la retroalimentación endocrina relacionadas con la farmacología en niveles de gonadotropina causados por antiestrógenos en animales en ciclo estrogénico. Por lo tanto, no se considera que estos resultados sean relevantes para el uso de fulvestrant en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado.

Evaluación del riesgo medioambiental (ERM)

Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental han mostrado que fulvestrant puede presentar riesgo potencial de causar efectos adversos al medio acuático (ver sección 6.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Benzoato de bencilo
Alcohol bencílico
Etanol, anhidro
Aceite de ricino, refinado

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Las desviaciones de temperatura fuera del rango de entre 2°C y 8°C deben ser controladas, y que no exceda un periodo de 28 días, durante el cual la temperatura media de conservación del medicamento sea inferior a 25°C (pero por encima de entre 2°C y 8°C). Tras las desviaciones de temperatura, el medicamento debe devolverse de forma inmediata a las condiciones de conservación recomendadas (conservar y transportar en nevera entre 2°C y 8°C).

Las desviaciones de temperatura tienen un efecto acumulativo en la calidad del medicamento, no debiéndose superar el periodo de 28 días por encima de la duración de la caducidad de Fulvestrant Mylan (ver sección 6.3). La exposición a temperaturas inferiores a 2°C no dañará el medicamento, siempre y cuando éste no se conserve por debajo de los -20°C.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje original para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

La presentación de la jeringa precargada consta de:

Una jeringa precargada de vidrio transparente tipo 1 con émbolo de polipropileno, equipada con un cierre a prueba de manipulación, que contiene 5 ml de Fulvestrant Mylan solución inyectable. Se proporciona además una aguja con sistema de seguridad (BD SafetyGlide) para su conexión al cuerpo de la jeringa.

O

Dos jeringas precargadas de vidrio transparente tipo 1 con émbolo de polipropileno, equipadas con un cierre a prueba de manipulación, que contienen cada una 5 ml de Fulvestrant Mylan solución inyectable.

Se proporcionan además agujas con sistema de seguridad (BD SafetyGlide) para su conexión al cuerpo de cada jeringa.

O

Cuatro jeringas precargadas de vidrio transparente tipo 1 con émbolo de polipropileno, equipadas con un cierre a prueba de manipulación, que contienen cada una 5 ml de Fulvestrant Mylan solución inyectable.

Se proporcionan además agujas con sistema de seguridad (BD SafetyGlide) para su conexión al cuerpo de cada jeringa.

O

Seis jeringas precargadas de vidrio transparente tipo 1 con émbolo de polipropileno, equipadas con un cierre a prueba de manipulación, que contienen cada una 5 ml de Fulvestrant Mylan solución inyectable.

Se proporcionan además agujas con sistema de seguridad (BD SafetyGlide) para su conexión al cuerpo de cada jeringa.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de administración

Administrar la inyección de acuerdo con las directrices locales para la inyección intramuscular de grandes volúmenes.

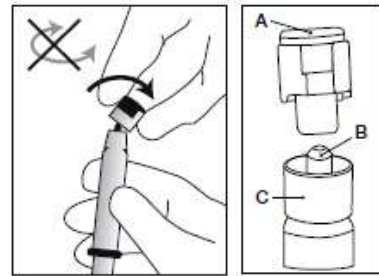
NOTA: Debido a la proximidad del nervio ciático subyacente, se debe tener precaución si se inyecta Fulvestrant Mylan en la zona dorsoglútea (ver sección 4.4).

Advertencia: No esterilizar en autoclave la aguja con sistema de seguridad (aguja hipodérmica protegida BD SafetyGlide) antes de su uso. Las manos deben permanecer por detrás de la aguja en todo momento durante su uso y eliminación.

Para cada una de las dos jeringas:

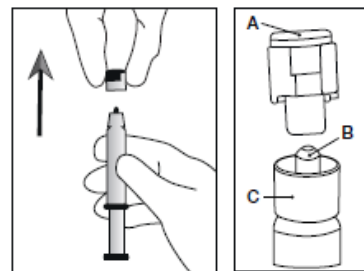
- Retire el cuerpo de vidrio de la jeringa de la bandeja y compruebe que no está dañado.
- Abra el envase exterior de la aguja con sistema de seguridad (SafetyGlide).
- Antes de su administración, se deben inspeccionar visualmente las soluciones parenterales en cuanto al contenido en partículas y a la decoloración.
- Mantenga la jeringa en posición vertical sujetándola por la parte estriada (C). Con la otra mano, sujete el tapón (A) e inclínelo cuidadosamente hacia atrás y adelante hasta que se desprenda la tapa y se pueda sacar, no la gire (ver Figura 1).

Figura 1



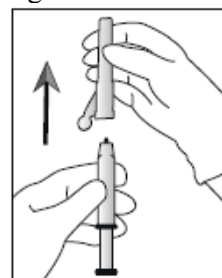
- Retire el tapón (A) tirando hacia arriba. Para mantener la esterilidad evite tocar la punta de la jeringa (B) (ver Figura 2).

Figura 2



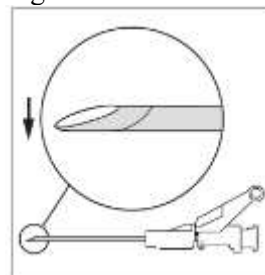
- Acople la aguja con sistema de seguridad al “Luer-Lock” y enrósquela hasta que se acople firmemente (ver Figura 3).
- Compruebe que la aguja está acoplada al conector Luer antes de dejar de mantenerlo en posición vertical.
- Tire del capuchón protector de la aguja en línea recta para no dañar el extremo de la misma.
- Lleve la jeringa cargada al punto de administración.
- Retire el capuchón protector de la aguja.
- Elimine el exceso de gas de la jeringa.

Figura 3



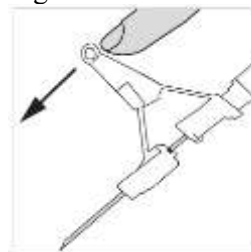
- Administre lentamente por vía intramuscular en el glúteo (zona glútea) (1-2 minutos/inyección). Para una mayor comodidad, la posición de la aguja con el bisel hacia arriba tiene la misma orientación que el brazo de la palanca levantado (ver Figura 4).

Figura 4



- Tras la inyección, dé inmediatamente un solo toque con el dedo en el brazo de la palanca para activar el mecanismo de protección (ver Figura 5).
NOTA: Active el mecanismo alejado de su cuerpo y de los demás. Escuche el clic y confirme visualmente que la punta de la aguja está totalmente protegida.

Figura 5



Eliminación

Las jeringas precargadas solo están destinadas para un **único uso**.

Este medicamento puede presentar riesgo para el medio acuático. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local (ver sección 5.3).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN

MYLAN S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 SAINT-PIEST
FRANCIA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1253/001
EU/1/17/1253/002
EU/1/17/1253/003
EU/1/17/1253/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 08 enero 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Mylan Teoranta
Coill Rua
Inverin
Co. Galway
IRLANDA

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes Periódicos de Seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quarter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fulvestrant Mylan 250 mg solución inyectable en jeringa precargada EFG.
fulvestrant

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Benzoato de bencilo
Alcohol bencílico
Etanol, anhidro
Aceite de ricino, refinado

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.

1 jeringa precargada (5 ml)
1 aguja con sistema de seguridad
2 jeringas precargadas (5 ml cada una)
2 agujas con sistema de seguridad
4 jeringas precargadas (5 ml cada una)
4 agujas con sistema de seguridad
6 jeringas precargadas (5 ml cada una)
6 agujas con sistema de seguridad

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intramuscular.

Destinado a un solo uso.

Para las instrucciones completas sobre la administración de Fulvestrant Mylan y el empleo de la aguja con sistema de seguridad, ver las "Instrucciones de administración" que se incluyen en el envase.

Deben administrarse dos jeringas para recibir la dosis mensual recomendada de 500 mg.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar en nevera.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje original para protegerla de la luz. Consultar el prospecto para información sobre las desviaciones de temperatura.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MYLAN S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
FRANCIA

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1253/001
EU/1/17/1253/002
EU/1/17/1253/003
EU/1/17/1253/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Fulvestrant Mylan 250 mg solución inyectable en jeringa precargada EFG
fulvestrant
Uso IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 ml

6. OTRO

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

Fulvestrant Mylan 250 mg solución inyectable en jeringa precargada EFG fulvestrant

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver Sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Fulvestrant Mylan y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Fulvestrant Mylan
3. Cómo usar Fulvestrant Mylan
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar Fulvestrant Mylan
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Fulvestrant Mylan y para qué se utiliza

Fulvestrant Mylan contiene el principio activo fulvestrant, que pertenece al grupo de bloqueantes de estrógeno. Los estrógenos, un tipo de hormonas sexuales femeninas, pueden estar en algunos casos implicados en el desarrollo del cáncer de mama.

Fulvestrant Mylan se utiliza:

- solo, para tratar mujeres posmenopáusicas con un tipo de cáncer de mama llamado cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo, que es localmente avanzado o que se ha extendido a otras partes del cuerpo (metastásico) o,
- en combinación con palbociclib para tratar a mujeres con un tipo de cáncer de mama llamado cáncer de mama con receptor hormonal positivo, cáncer de mama con receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo, que está localmente avanzado o que se ha extendido a otras partes del cuerpo (metastásico). Las mujeres que no hayan llegado a la menopausia también serán tratadas con un medicamento llamado agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).

Fulvestrant puede ser administrado en combinación con palbociclib. Es importante que usted lea también el prospecto de palbociclib. Si tiene alguna pregunta sobre palbociclib, consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Fulvestrant Mylan

No usar Fulvestrant Mylan

- si es alérgica a fulvestrant o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si está embarazada o en periodo de lactancia
- si presenta problemas hepáticos graves

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Fulvestrant Mylan si alguno de estos casos es aplicable:

- problemas de riñón o hígado
- recuento bajo de plaquetas (que ayudan a la coagulación de la sangre) o trastornos hemorrágicos

- problemas previos de coágulos sanguíneos
- osteoporosis (pérdida de densidad ósea)
- alcoholismo

Niños y adolescentes

Fulvestrant Mylan no está indicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Fulvestrant Mylan

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. En particular, debe decir a su médico si está utilizando anticoagulantes (medicamentos para prevenir los coágulos sanguíneos).

Embarazo y lactancia

No debe utilizar Fulvestrant Mylan si está usted embarazada. Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras se le esté tratando con Fulvestrant Mylan y durante 2 años tras la última dosis.

No debe dar el pecho mientras esté en tratamiento con Fulvestrant Mylan.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que Fulvestrant Mylan afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, si se siente cansada después del tratamiento no conduzca ni utilice máquinas.

Fulvestrant Mylan contiene un 10 % p/v de etanol (alcohol), es decir, 500 mg por dosis, lo que equivale a 25 ml de cerveza u 10 ml de vino por cada dosis de tratamiento (es decir, dos jeringas). La pequeña cantidad de alcohol de este medicamento no tiene ningún efecto observable.

Fulvestrant Mylan contiene alcohol bencílico

Este medicamento contiene 500 mg de alcohol bencílico en cada 5 ml, lo que equivale a 100 mg/ml (10 % p/v). El alcohol bencílico puede causar reacciones alérgicas.

Fulvestrant Mylan contiene benzoato de bencilo

Este medicamento contiene 750 mg de benzoato de bencilo en cada 5 ml, lo que equivale a 150 mg/ml (15 % p/v).

3. Cómo usar Fulvestrant Mylan

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es 500 mg de fulvestrant (dos inyecciones de 250 mg/5 ml) administrada una vez al mes con una dosis adicional de 500 mg administrada 2 semanas después de la dosis inicial.

Su médico o enfermero le administrará Fulvestrant Mylan mediante una inyección intramuscular lenta en cada uno de los glúteos.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Puede necesitar tratamiento médico urgente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad), incluyendo hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, que pueden ser síntomas de reacciones anafilácticas
- Tromboembolismo (aumento del riesgo de coágulos sanguíneos)*
- Inflamación del hígado (hepatitis)
- Fallo hepático

Informe inmediatamente a su médico, farmacéutico o enfermero si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Reacciones en el lugar de la inyección, como dolor y/o inflamación
- Niveles anormales de enzimas hepáticas (en análisis de sangre)*
- Náuseas (sensación de malestar)
- Debilidad, cansancio*
- Dolor articular y musculoesquelético
- Sofocos
- Erupción cutánea
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad), incluyendo hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta

Todos los efectos adversos restantes:

Efectos adversos frecuentes (puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Dolor de cabeza
- Vómitos, diarrea o pérdida del apetito*
- Infecciones de las vías urinarias
- Dolor de espalda*
- Aumento de bilirrubina (un pigmento de la bilis producido por el hígado)
- Tromboembolismo (aumento del riesgo de coágulos sanguíneos)*
- Niveles disminuidos de plaquetas (trombocitopenia)
- Hemorragia vaginal
- Dolor lumbar que se refleja en un lado de la pierna (ciática)
- Debilidad repentina, entumecimiento, hormigueo o pérdida de movimiento en su pierna, especialmente en un solo lado del cuerpo, problemas repentinos para caminar o de equilibrio (neuropatía periférica)

Efectos adversos poco frecuentes (puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- Flujo vaginal espeso, blanquecino y candidiasis (infección)
- Hematoma y hemorragia en el lugar de la inyección
- Aumento de gamma-GT, una enzima hepática que se identifica en un análisis de sangre
- Inflamación del hígado (hepatitis)
- Fallo hepático
- Entumecimiento, hormigueo y dolor
- Entumecimiento, hormigueo y dolor
- Reacciones anafilácticas

*Incluye efectos adversos para los cuales no se puede evaluar el papel exacto de Fulvestrant Mylan debido a la enfermedad subyacente.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Cómo conservar Fulvestrant Mylan

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase o en las etiquetas de las jeringas después de la abreviatura CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar y transportar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Las desviaciones de temperatura fuera del rango de entre 2°C y 8°C deben ser controladas y no exceder un periodo de 28 días, durante el cual la temperatura media de conservación del medicamento sea inferior a 25°C (pero por encima de entre 2°C y 8°C). Tras las desviaciones de temperatura, el medicamento debe devolverse de forma inmediata a las condiciones de conservación recomendadas (conservar y transportar en nevera entre 2°C y 8°C). Las desviaciones de temperatura tienen un efecto acumulativo en la calidad del medicamento y no debe superarse el periodo de 28 días por encima de la duración de la caducidad de Fulvestrant Mylan. La exposición a temperaturas inferiores a 2°C no dañará el medicamento, siempre y cuando éste no se conserve por debajo de los -20°C.

Debe mantenerse la jeringa precargada en el embalaje original para protegerla de la luz.

Su profesional sanitario será el responsable de la conservación, uso y eliminación correctos de Fulvestrant Mylan.

Este medicamento puede presentar un riesgo para el medio acuático. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Qué contiene Fulvestrant Mylan

- El principio activo es fulvestrant. Cada jeringa precargada (5 ml) contiene 250 mg de fulvestrant.
- El resto de ingredientes (excipientes) son: benzoato de bencilo (ver sección 2, 'Fulvestrant Mylan contiene benzoato de bencilo'), alcohol bencílico (ver sección 2, 'Fulvestrant Mylan contiene alcohol bencílico'), etanol anhidro (ver sección 2, 'Fulvestrant Mylan contiene 10 % p/v de etanol (alcohol)') y aceite de ricino refinado.

Aspecto de Fulvestrant Mylan y contenido del envase

Fulvestrant Mylan es una solución viscosa, transparente, de incolora a amarilla en una jeringa precargada equipada con un cierre a prueba de manipulación, que contiene 5 ml de solución inyectable.

Fulvestrant Mylan presenta 4 formatos, bien un envase que contiene 1 jeringa de vidrio precargada o bien un envase que contiene 2 jeringas de vidrio precargadas o bien un envase que contiene 4 jeringas de vidrio precargadas o bien un envase que contiene 6 jeringas de vidrio precargadas. Se proporcionan además agujas con sistema de seguridad (BD SafetyGlide) para su conexión al cuerpo de cada jeringa.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

MYLAN S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 SAINT-PRIEST
FRANCIA

Responsable de la fabricación

MYLAN TEORANTA
Inverin
Co. Galway
IRLANDA

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

MylanHealthcare CZ.s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark

Mylan ABDenmark ApS
Tel: + 45 28 11 69 32
(Sverige)

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: + 49800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan S.A.S
Tel: +33 4 37 25 75 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: 353 (0) 87 1694982

Ísland

Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia

MylanItalia S.r.l. Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanavis Ltd.
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: + 40372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 6318

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan Finland OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Fulvestrant Mylan 500 mg (2 × 250 mg/5 ml de solución inyectable) debe administrarse empleando dos jeringas precargadas, ver sección 3.

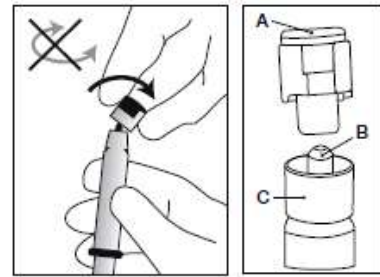
Instrucciones de administración

Advertencia: No esterilizar en autoclave la aguja con sistema de seguridad (aguja hipodérmica protegida BD SafetyGlide) antes de su uso. Las manos deben permanecer por detrás de la aguja en todo momento durante su uso y eliminación.

Para cada una de las dos jeringas:

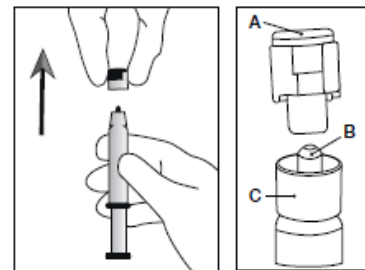
- Retire el cuerpo de vidrio de la jeringa de la bandeja y compruebe que no está dañado.
- Abra el envase exterior de la aguja con sistema de seguridad (SafetyGlide).
- Antes de su administración, se deben inspeccionar visualmente las soluciones parenterales en cuanto al contenido en partículas y a la decoloración.
- Mantenga la jeringa en posición vertical sujetándola por la parte estriada (C). Con la otra mano, sujete el tapón (A) e inclínelo cuidadosamente hacia atrás y adelante hasta que se desprenda la tapa y se pueda sacar, no la gire (ver Figura 1).

Figura 1



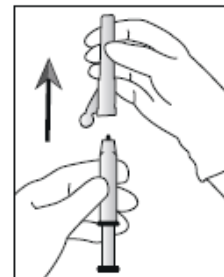
- Retire el tapón (A) tirando hacia arriba. Para mantener la esterilidad evite tocar la punta de la jeringa (B) (ver Figura 2).

Figura 2



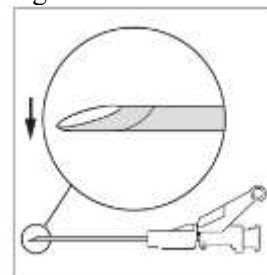
- Acople la aguja con sistema de seguridad al “Luer-Lock” y enrósquela hasta que se acople firmemente (ver Figura 3).
- Compruebe que la aguja está acoplada al conector Luer antes de dejar de mantenerlo en posición vertical.
- Tire del capuchón protector de la aguja en línea recta para no dañar el extremo de la misma.
- Lleve la jeringa cargada al punto de administración.
- Retire el capuchón protector de la aguja.
- Elimine el exceso de gas de la jeringa.

Figura 3



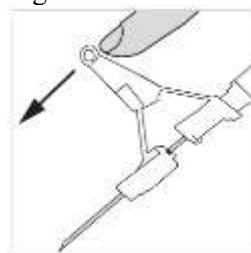
- Administre lentamente por vía intramuscular en el glúteo (zona glútea) (1-2 minutos/inyección). Para una mayor comodidad, la posición de la aguja con el bisel hacia arriba tiene la misma orientación que el brazo de la palanca levantado (ver Figura 4).

Figura 4



- Tras la inyección, dé inmediatamente un solo toque con el dedo en el brazo de la palanca para activar el mecanismo de protección (ver Figura 5).
NOTA: Active el mecanismo alejado de su cuerpo y de los demás. Escuche el clic y confirme visualmente que la punta de la aguja está totalmente protegida.

Figura 5



Eliminación

Las jeringas precargadas solo están destinadas para un **único uso**.

Este medicamento puede presentar un riesgo para el medio acuático. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.