

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fulvestrant Mylan 250 mg solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma seringa pré-cheia contém 250 mg de fulvestrant em 5 ml de solução.

Excipientes com efeito conhecido (por cada 5 ml)

Etanol anidro (500 mg)

Álcool benzílico (500 mg)

Benzoato de benzilo (750 mg)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida, viscosa, incolor a amarela.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O fulvestrant é indicado:

- em monoterapia para o tratamento de cancro da mama, localmente avançado ou metastático, positivo para o recetor de estrogénio, em mulheres pós-menopáusicas:
 - sem tratamento prévio com terapêutica endócrina ou
 - com doença recidivada durante ou após terapêutica antiestrogénica adjuvante ou em progressão com terapêutica antiestrogénica.
- em associação com palbociclib para o tratamento de cancro da mama, localmente avançado ou metastático, positivo para recetores hormonais (HR) e negativo para o recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), em mulheres que receberam previamente terapêutica endócrina (ver secção 5.1).

Em mulheres pré- ou peri-menopáusicas, o tratamento em associação com palbociclib deve ser associado a um agonista da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Mulheres adultas (incluindo idosas)

A dose recomendada é de 500 mg em intervalos de um mês, com uma dose adicional de 500 mg administrada duas semanas após a dose inicial.

Quando o fulvestrant é utilizado em associação com palbociclib, por favor consultar também o Resumo das Características do Medicamento de palbociclib.

Antes de iniciar o tratamento com a associação de fulvestrant mais palbociclib, e durante a sua duração, as mulheres pré/peri-menopáusicas devem ser tratadas com agonistas da LHRH, de acordo com a prática clínica local.

Populações especiais

Compromisso renal

Não se recomenda efetuar ajustes de dose nas doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina ≥ 30 ml/min). A segurança e eficácia não foram avaliadas em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min), e como tal, recomenda-se precaução nestas doentes (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Não se recomenda efetuar ajustes de dose nas doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Contudo, a exposição ao fulvestrant pode estar aumentada, pelo que deve ser utilizado com precaução nestas doentes. Não existem dados em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de fulvestrant em crianças desde o nascimento até 18 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 5.1 e 5.2, mas não é possível fazer uma recomendação de posologia.

Modo de administração

Fulvestrant Mylan deve ser administrado em duas injeções consecutivas de 5 ml por injeção intramuscular lenta (1–2 minutos/injeção), uma em cada nádega (área glútea).

Recomenda-se precaução se Fulvestrant Mylan for injetado no local dorsoglúteo devido à proximidade do nervo ciático subjacente.

Para instruções de administração mais detalhadas, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6).

Compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O fulvestrant deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

O fulvestrant deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min).

Devido à administração por via intramuscular, o fulvestrant deve ser utilizado com precaução no caso de tratamento de doentes com diátese hemorrágica, trombocitopenia ou que estejam a tomar anticoagulantes.

Os acontecimentos tromboembólicos são frequentemente observados em mulheres com cancro da mama avançado e foram observados nos estudos clínicos com fulvestrant (ver secção 4.8). Este facto deverá ser considerado quando fulvestrant é prescrito a doentes de risco.

Têm sido notificados acontecimentos, incluindo ciática, neuralgia, dor neuropática e neuropatia periférica, relacionados com a injeção de fulvestrant. Recomenda-se precaução durante a administração de fulvestrant no local de injeção dorsogluteal devido à proximidade do nervo ciático subjacente (ver secções 4.2 e 4.8).

Não existem dados a longo prazo sobre o efeito de fulvestrant no osso. Devido ao mecanismo de ação de fulvestrant, existe um risco potencial de osteoporose.

A eficácia e segurança de fulvestrant (quer em monoterapia ou em associação com palbociclib) não foram estudadas em doentes com doença visceral crítica.

Quando o fulvestrant é associado a palbociclib, por favor consultar também o Resumo das Características do Medicamento de palbociclib.

Interferência em ensaios com anticorpos de estradiol

Devido à semelhança estrutural entre fulvestrant e estradiol, o fulvestrant pode interferir nos ensaios com anticorpos baseados em estradiol e pode resultar em níveis aumentados de estradiol falsos.

População pediátrica

O fulvestrant não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes dado que a segurança e eficácia não foram estabelecidas neste grupo de doentes (ver secção 5.1).

Fulvestrant Mylan contém 10% p/v de álcool (etanol)

Este medicamento contém 500 mg de álcool (etanol) por cada 5 ml, que é equivalente a 10% p/v. A quantidade numa dose de tratamento (ou seja, duas seringas) deste medicamento é equivalente a menos de 25 ml de cerveja ou 10 ml de vinho. A pequena quantidade de álcool neste medicamento não terá quaisquer efeitos significativos.

Fulvestrant Mylan contém álcool benzílico

Este medicamento contém 500 mg de álcool benzílico por cada 5 ml, que é equivalente a 100 mg/ml (10% p/v). O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

Fulvestrant Mylan contém benzoato de benzilo

Este medicamento contém 750 mg de benzoato de benzilo por cada 5 ml, que é equivalente a 150 mg/ml (15% p/v).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Um estudo de interação clínica com midazolam (substrato do CYP3A4) demonstrou que fulvestrant não inibe o CYP3A4. Os estudos de interação clínica com rifampicina (indutor do CYP3A4) e cetoconazol (inibidor do CYP3A4) não demonstraram uma alteração clinicamente relevante na depuração de fulvestrant. Assim, não é necessário um ajuste da dose em doentes que recebem fulvestrant e inibidores ou indutores do CYP3A4 concomitantemente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As doentes com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com Fulvestrant Mylan e durante 2 anos após a última dose.

Gravidez

O fulvestrant está contraindicado na gravidez (ver secção 4.3). O fulvestrant demonstrou atravessar a placenta após a administração de doses únicas por via intramuscular no rato e coelho. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, incluindo um aumento da incidência de malformações fetais e mortes (ver secção 5.3). Se a gravidez ocorrer durante o tratamento com fulvestrant, a doente deve ser informada do risco potencial para o feto e do risco potencial de perda da gravidez.

Amamentação

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com fulvestrant. O fulvestrant é excretado no leite dos ratos lactantes. Desconhece-se se o fulvestrant é excretado no leite humano. Considerando o potencial para reações adversas graves em crianças lactentes devido ao fulvestrant, o uso durante o aleitamento está contraindicado (ver secção 4.3).

Fertilidade

Os efeitos de fulvestrant na fertilidade em seres humanos não foram estudados.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de fulvestrant sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, como a astenia foi muito frequentemente notificada com fulvestrant, deve-se ter precaução em doentes que apresentem esta reação adversa durante a condução ou a utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Monoterapia

Esta secção fornece informação baseada em todas as reações adversas dos estudos clínicos, estudos de pós-comercialização ou notificações espontâneas. Nos dados agrupados de fulvestrant em monoterapia, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram reações no local de injeção, astenia, náuseas e enzimas hepáticas aumentadas (ALT, AST, ALP).

Na Tabela 1, as seguintes categorias de frequência para reações adversas medicamentosas (RAMs) foram calculadas com base no grupo de tratamento de fulvestrant 500 mg em análises conjuntas de segurança dos estudos que compararam fulvestrant 500 mg com fulvestrant 250 mg [estudos CONFIRM (Estudo D6997C00002), FINDER 1 (Estudo D6997C00004), FINDER 2 (Estudo D6997C00006) e NEWEST (Estudo D6997C00003)] ou isoladamente do FALCON (Estudo D699BC00001) que comparou fulvestrant 500 mg com anastrozol 1 mg. Onde as frequências diferem entre a análise de segurança agrupada e FALCON, é apresentada a frequência mais elevada. As frequências na Tabela 1 foram baseadas em todas as reações adversas medicamentosas notificadas, independentemente da avaliação de causalidade efetuada pelo investigador. A duração mediana de tratamento com fulvestrant 500 mg em todos os dados agrupados (incluindo os estudos mencionados acima mais FALCON) foi de 6,5 meses.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas abaixo listadas estão classificadas de acordo com a frequência e Classes de Sistemas de Órgãos (CSO). As frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1 Reações adversas medicamentosas notificadas em doentes tratados com fulvestrant em monoterapia

Reações adversas por classes de sistemas de órgãos e frequência		
Infeções e infestações	Frequentes	Infeções das vias urinárias
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Número de plaquetas diminuído ^e
Doenças do sistema imunitário	Muito frequentes	Reações de hipersensibilidade ^e
	Pouco frequentes	Reações anafiláticas
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Anorexia ^a
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleia
Vasculopatias	Muito frequentes	Afrontamentos ^e
	Frequentes	Tromboembolismo venoso ^a
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas
	Frequentes	Vômitos, diarreia
Afeções hepatobiliares	Muito frequentes	Enzimas hepáticas elevadas (ALT, AST, ALP) ^a
	Frequentes	Bilirrubina elevada ^a
	Pouco frequentes	Insuficiência hepática ^{c,f} , hepatite ^f , gama-GT elevada ^f
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea ^e
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor articular e musculoesquelética ^d
	Frequentes	Dorsalgia ^a
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Hemorragia vaginal ^e
	Pouco frequentes	Monilíase vaginal ^f , leucorreia ^f
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Astenia ^a , reações no local de injeção ^b
	Frequentes	Neuropatia periférica ^e , ciática ^e
	Pouco frequentes	Hemorragia no local de injeção ^f , hematoma no local de injeção ^f , neuralgia ^{c,f}

^a Inclui reações adversas medicamentosas para as quais a extensão exata da contribuição de fulvestrant não pode ser avaliada devido à doença subjacente.

^b O termo reações no local de injeção não inclui os termos hemorragia no local de injeção e hematoma no local de injeção, ciática, neuralgia e neuropatia periférica.

- ^c Este acontecimento não foi observado nos estudos clínicos principais (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST).
A frequência foi calculada utilizando o limite superior do intervalo de confiança de 95% para o valor estimado. Isto é calculado como 3/560 (em que 560 é o número de doentes dos ensaios clínicos principais), o que corresponde a uma categoria de frequência de «pouco frequentes».
- ^d Inclui: artralgia e, menos frequentemente, dor musculoesquelética, mialgia e dor nas extremidades.
- ^e A categoria da frequência difere entre o conjunto de dados de segurança agrupados e FALCON.
- ^f RAM não observada no FALCON.

Descrição de reações adversas seleccionadas

As descrições incluídas abaixo são baseadas na análise de segurança conjunta de 228 doentes que receberam pelo menos uma (1) dose de fulvestrant e 232 doentes que receberam pelo menos uma (1) dose de anastrozol, respetivamente, no estudo de Fase 3 FALCON.

Dor articular e musculoesquelética

No estudo FALCON, o número de doentes que notificou uma reação adversa de dor articular e musculoesquelética foi 65 (31,2%) e 48 (24,1%) nos braços fulvestrant e anastrozol, respetivamente. Das 65 doentes no braço de fulvestrant, 40% (26/65) das doentes notificaram dor articular e musculoesquelética no primeiro mês de tratamento e 66,2% (43/65) das doentes nos primeiros 3 meses de tratamento. Nenhuma das doentes notificou acontecimentos que foram Grau CTCAE ≥ 3 ou que exigiram uma redução de dose, interrupção de dose ou descontinuação do tratamento devido a essas reações adversas.

Associação terapêutica com palbociclib

O perfil de segurança global de fulvestrant quando utilizado em associação com palbociclib baseia-se em dados de 517 doentes com cancro da mama HR-positivo, HER2-negativo avançado ou metastático no estudo aleatorizado PALOMA3 (ver secção 5.1). As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) de qualquer grau notificadas em doentes a receber fulvestrant em associação com palbociclib foram neutropenia, leucopenia, infeções, fadiga, náuseas, anemia, estomatite, diarreia, trombocitopenia e vómitos. As reações adversas mais frequentes ($\geq 2\%$) de Grau ≥ 3 foram neutropenia, leucopenia, infeções, anemia, AST aumentada, trombocitopenia e fadiga.

A Tabela 2 apresenta as reações adversas do PALOMA3.

A duração mediana de exposição ao fulvestrant foi de 11,2 meses no braço fulvestrant + palbociclib e 4,8 meses no braço fulvestrant + placebo. A duração mediana de exposição ao palbociclib no braço de fulvestrant + palbociclib foi de 10,8 meses.

Tabela 2 Reações adversas baseadas no estudo PALOMA3 (N=517)

Classe de sistemas de órgãos Frequência Termo preferido ^a	Fulvestrant + Palbociclib (N=345)		Fulvestrant + placebo (N=172)	
	Todos os graus n (%)	Grau ≥ 3 n (%)	Todos os graus n (%)	Grau ≥ 3 n (%)
Infeções e infestações				
Muito frequentes				
Infeções ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Doenças do sangue e do sistema linfático				
Muito frequentes				
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>Pouco frequentes</i>				
Neutropenia febril	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Doenças do metabolismo e da nutrição				
<i>Muito frequentes</i>				
Apetite diminuído	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Doenças do sistema nervoso				
<i>Frequentes</i>				
Disgeusia	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Afeções oculares				
<i>Frequentes</i>				
Hipersecreção lacrimal	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Visão turva	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Olho seco	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
<i>Frequentes</i>				
Epistaxe	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Doenças gastrointestinais				
<i>Muito frequentes</i>				
Náuseas	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Estomatite ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Diarreia	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Vômitos	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
<i>Muito frequentes</i>				
Alopecia	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
Erupção cutânea ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Frequentes</i>				
Pele seca	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
<i>Muito frequentes</i>				
Fadiga	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Pirexia	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Frequentes</i>				
Astenia	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Exames complementares de diagnóstico				
<i>Muito frequentes</i>				
AST aumentada	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Frequentes</i>				
ALT aumentada	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALT= alanina aminotransferase; AST= aspartato aminotransferase; N/n= número de doentes;

N/A= Não aplicável

^a Os Termos Preferidos (TP) estão listados de acordo com o MedDRA 17.1.

^b Infecções inclui todos os TP que fazem parte da Classe de Sistemas de Órgãos «Infeções e infestações».

^c Neutropenia inclui os seguintes TP: Neutropenia, Número de neutrófilos diminuído.

^d Leucopenia inclui os seguintes TP: Leucopenia, Número de leucócitos diminuído.

^e Anemia inclui os seguintes TP: Anemia, Concentração de hemoglobina diminuída, Hematócrito diminuído.

^f Trombocitopenia inclui os seguintes TP: Trombocitopenia, Número de plaquetas diminuído.

^g Estomatite inclui os seguintes TP: Estomatite aftosa, Queilite, Glossite, Glossodinia, Ulceração da boca, inflamação das mucosas, Dor na boca, Mal-estar orofaríngeo, Dor orofaríngea, Estomatite.

^h Erupção cutânea inclui os seguintes TP: Erupção cutânea, Erupção maculopapulosa, Erupção pruriginosa, Erupção eritematosa, Erupção papulosa, Dermatite, Dermatite acneiforme, Erupção cutânea tóxica.

Descrição de reações adversas selecionadas

Neutropenia

Em doentes a receber fulvestrant em associação com palbociclib no estudo PALOMA3, foi notificada neutropenia de qualquer grau em 290 doentes (84,1%), foi notificada neutropenia de Grau 3 em 200 doentes (58,0%) e foi notificada neutropenia de Grau 4 em 40 doentes (11,6%). No braço fulvestrant + placebo (n=172), foi notificada neutropenia de qualquer grau em 6 doentes (3,5%). Não houve notificações de neutropenia de Grau 3 e 4 no braço fulvestrant + placebo.

Em doentes a receber fulvestrant em associação com palbociclib, a mediana do tempo até à ocorrência do primeiro episódio de neutropenia de qualquer grau foi de 15 dias (intervalo: 13-512 dias) e a mediana da duração de neutropenia de Grau ≥ 3 foi de 16 dias. Foi notificada neutropenia febril em 3 (0,9%) das doentes a receber fulvestrant em associação com palbociclib.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Existem notificações isoladas de sobredosagem com fulvestrant em humanos. Em caso de sobredosagem, recomenda-se tratamento de suporte sintomático. Os estudos em animais sugerem que não foram evidentes quaisquer outros efeitos com as doses mais altas de fulvestrant para além dos, que se encontram, direta ou indiretamente, relacionados com a respetiva atividade antiestrogénica (ver secção 5.3).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Terapêutica endócrina, Antiestrogénio, código ATC: L02BA03

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O fulvestrant é um antagonista competitivo do recetor de estrogénio (RE) com uma afinidade comparável à do estradiol. O fulvestrant bloqueia as ações tróficas dos estrogénios sem qualquer atividade agonista parcial (do tipo estrogénio). O mecanismo de ação está associado à diminuição (*down-regulation*) dos níveis do recetor de estrogénio. Os estudos clínicos em mulheres pós-menopáusicas com carcinoma da mama primário demonstraram que o fulvestrant

diminui (*down-regulates*) de um modo significativo o RE em tumores positivos para o RE em comparação com placebo. Houve igualmente uma redução significativa da expressão do recetor de progesterona consistente com a ausência de efeitos intrínsecos agonistas do estrogénio. Também foi demonstrado que, no contexto do tratamento neoadjuvante de tumores da mama na pós-menopausa, o fulvestrant 500 mg diminui (*down-regulates*) o RE e o marcador de proliferação Ki67 em maior grau do que o fulvestrant 250 mg.

Eficácia e segurança clínicas no cancro da mama avançado

Monoterapia

Um estudo clínico de fase 3 foi concluído em 736 mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado que apresentaram recorrência da doença, durante ou após uma terapêutica endócrina adjuvante, ou progressão após terapêutica endócrina na doença avançada. O estudo incluiu 423 doentes que apresentaram recidiva ou progressão durante a terapêutica com um antiestrogénio (subgrupo AE) e 313 doentes que apresentaram recidiva ou progressão durante a terapêutica com um inibidor da aromatase (subgrupo IA). Este estudo comparou a eficácia e segurança de fulvestrant 500 mg (n = 362) com fulvestrant 250 mg (n = 374). A sobrevivência livre de progressão (PFS) foi o objetivo primário; os principais objetivos secundários de eficácia incluíram taxa de resposta objetiva (ORR), taxa de benefício clínico (CBR) e sobrevivência global (OS). Os resultados de eficácia do estudo CONFIRM encontram-se resumidos na Tabela 3.

Tabela 3 Resumo dos resultados do objetivo primário de eficácia (PFS) e dos principais objetivos secundários de eficácia do estudo CONFIRM

Variável	Tipo de estimativa; comparação de tratamento	Fulvestrant 500 mg (N = 362)	Fulvestrant 250 mg (N = 374)	Comparação entre grupos (Fulvestrant 500 mg/ Fulvestrant 250 mg)		
				Taxa de risco	IC 95%	Valor-p
PFS	Mediana K-M em meses; taxa de risco					
Todas as doentes		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 em meses; taxa de risco					
Todas as doentes		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

Variável	Tipo de estimativa; comparação de tratamento	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Comparação entre grupos (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg)	
				Diferença absoluta em %	IC 95%
ORR^d	% de doentes com OR; diferença absoluta em %				
Todas as doentes		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 doentes com CB; diferença absoluta em %				
Todas as doentes		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 O fulvestrant é indicado em doentes que apresentaram recidiva ou progressão durante a terapêutica com um antiestrogénio. Os resultados do subgrupo IA são inconclusivos.

^b Apresenta-se OS para a análise final de sobrevivência com uma maturidade de 75%.

^c Valor nominal de p sem realizar ajustes para multiplicidade entre a análise inicial de sobrevivência global, com uma maturidade de 50% e a análise de sobrevivência atualizada aos 75% de maturidade.

^d ORR foi determinada em doentes avaliáveis em termos de resposta no início do tratamento (i.e., doentes com doença mensurável na linha de base: 240 doentes no grupo de fulvestrant 500 mg e 261 doentes no grupo de fulvestrant 250 mg).

^e Doentes tendo como melhor resposta objetiva: resposta completa, resposta parcial ou doença estável ≥ 24 semanas.

PFS: Sobrevivência livre de progressão; ORR: Taxa de resposta objetiva; OR: Resposta objetiva; CBR: Taxa de benefício clínico; CB: Benefício clínico; OS: Sobrevivência global; K-M: Kaplan-Meier; IC: Intervalo de confiança; IA: Inibidor da aromatase; AE: Antiestrogénio.

Um estudo multicêntrico de Fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação e dupla simulação de fulvestrant 500 mg *versus* anastrozol 1 mg foi realizado em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado ou metastático, positivo para o recetor de estrogénio (ER positivo) e/ou positivo para o recetor de progesterona (PgR positivo) que não tinham sido previamente tratadas com qualquer terapêutica hormonal. Um total de 462 doentes foram aleatorizadas sequencialmente 1:1 para receber 500 mg de fulvestrant ou 1 mg de anastrozol. A aleatorização foi estratificada por estadios da doença (localmente avançada ou metastática), quimioterapia prévia para doença avançada, e doença mensurável.

O objetivo primário de eficácia do estudo foi a sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliada pelo investigador de acordo com RECIST 1.1 (Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos). Os principais objetivos secundários de eficácia incluíram sobrevivência global (OS), e taxa de resposta objetiva (ORR).

As doentes incluídas neste estudo tinham uma idade média de 63 anos (intervalo 36-90). A maioria das doentes (87,0%) apresentava doença metastática no início do estudo. Cinquenta e cinco por cento (55,0%) das doentes apresentava metástases viscerais no início do estudo. Um total de 17,1% das doentes receberam previamente um regime de quimioterapia para doença avançada; 84,2% das doentes tinha doença mensurável.

Foram observados resultados consistentes na maioria dos subgrupos pré-definidos de doentes. Para o subgrupo de doentes com doença limitada a metástases não viscerais (n = 208), a probabilidade de risco (HR) foi de 0,592 (IC 95%: 0,419; 0,837) no braço de fulvestrant em comparação com o braço de anastrozol. Para o subgrupo de doentes com metástases viscerais (n = 254), a probabilidade de risco (HR) foi 0,993 (IC 95%: 0,740; 1,331) no braço de fulvestrant em comparação com o braço de anastrozol. Os resultados de eficácia do estudo FALCON são apresentados na Tabela 3 e na Figura 1.

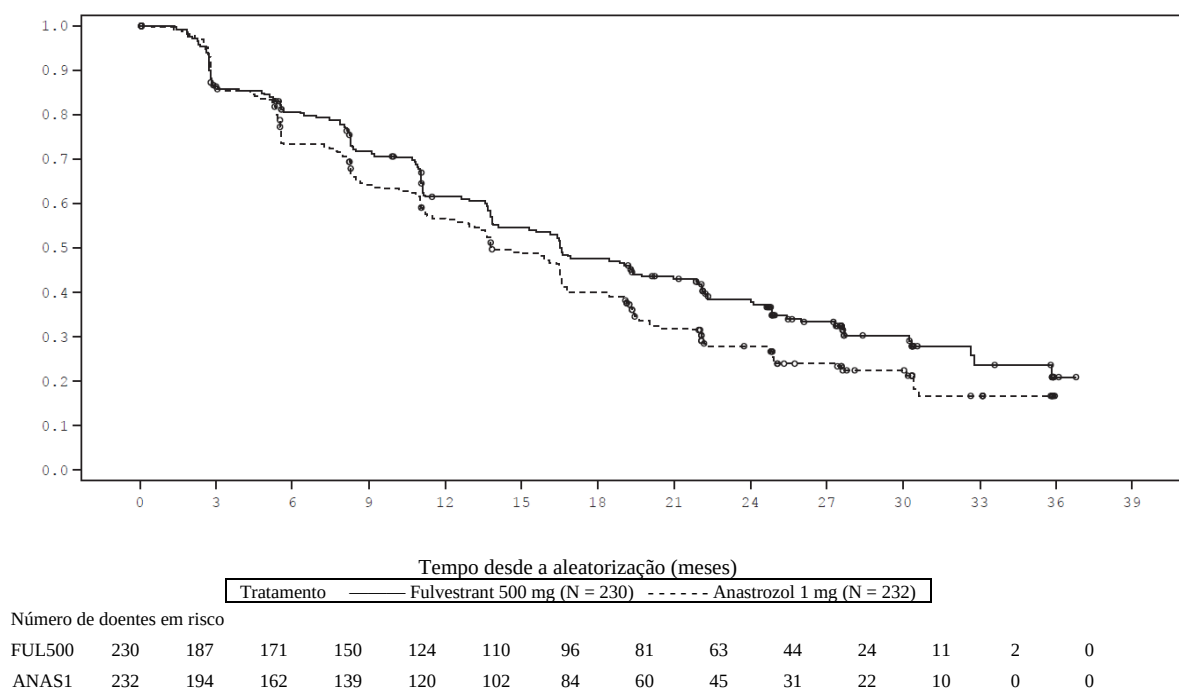
Tabela 4 Resumo dos resultados do objetivo primário de eficácia (PFS) e dos principais objetivos secundários de eficácia (Avaliação pelo Investigador, População Intenção de tratar) – estudo FALCON

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

*(maturidade 31%)-análise OS não é final

**para doentes com doença mensurável

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier de Sobrevivência Livre de Progressão (Avaliação pelo Investigador, População Intenção de Tratar) – Estudo FALCON



Completaram-se dois estudos clínicos de fase 3 num total de 851 mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado que apresentavam recorrência da doença, durante ou após uma terapêutica endócrina adjuvante, ou progressão após terapêutica endócrina para doença avançada. Setenta e sete por cento (77%) da população estudada apresentava cancro da mama positivo para o recetor de estrogénio. Estes estudos compararam a segurança e eficácia da administração mensal de fulvestrant 250 mg versus a administração diária de 1 mg de anastrozol (inibidor da aromatase). Globalmente, o fulvestrant numa dose mensal de 250 mg foi, pelo menos, tão eficaz como anastrozol em termos de sobrevivência livre de progressão, resposta objetiva e tempo até à morte. Não houve uma diferença estatisticamente significativa em qualquer destes objetivos entre os dois grupos de tratamento. A sobrevivência livre de progressão foi o objetivo primário. A análise combinada de ambos os estudos demonstrou que 83% das doentes tratadas com fulvestrant progrediram, em comparação com 85% das doentes tratadas com anastrozol. A análise combinada de ambos os estudos mostrou que a taxa de risco (HR) de fulvestrant 250 mg em relação ao anastrozol para a sobrevivência livre de progressão foi de 0,95 (IC 95%, 0,82 a 1,10). A taxa de resposta objetiva para o fulvestrant 250 mg foi de 19,2% em comparação com 16,5% para o anastrozol. O tempo mediano até à morte foi de 27,4 meses para doentes tratadas com fulvestrant e de 27,6 meses para as doentes tratadas com anastrozol. A taxa de risco (HR) de fulvestrant 250 mg em relação ao anastrozol para o tempo até à morte foi de 1,01 (IC 95%, 0,86 a 1,19).

Terapêutica de associação com palbociclib

Um estudo multicêntrico de Fase 3, internacional, aleatorizado, em dupla ocultação, de grupos paralelos, de fulvestrant 500 mg mais palbociclib 125 mg versus fulvestrant 500 mg mais placebo foi realizado em mulheres com cancro da mama localmente avançado HR positivo, HER2 negativo não passível de ressecção ou radioterapia com intenção curativa ou cancro da mama metastático, independentemente do seu estado menopáusico, cuja doença tinha progredido após terapêutica endócrina anterior no contexto (neo) adjuvante ou metastático.

Um total de 521 mulheres pré/peri- e pós-menopáusicas cuja doença tinha progredido durante ou no prazo de 12 meses a contar da conclusão da terapêutica endócrina adjuvante ou durante ou no prazo de 1 mês a contar da terapêutica endócrina prévia para doença avançada, foram aleatorizadas segundo uma proporção 2:1 para receberem fulvestrant mais palbociclib ou fulvestrant mais placebo e estratificadas por sensibilidade documentada à terapêutica hormonal prévia, estado menopáusico à entrada no estudo (pré/peri- versus pós-menopáusicas), e presença de metástases viscerais. As mulheres pré/peri-menopáusicas receberam o agonista da LHRH, goserrelina. As doentes com doença avançada/metástica, sintomatologia, proliferação visceral, que estavam em risco de ter complicações potencialmente fatais num curto espaço de tempo (incluindo doentes com enormes derrames não controlados [pleural, pericárdico, peritoneal], linfagite pulmonar e acima de 50% de envolvimento hepático), não foram elegíveis para participação no estudo.

As doentes continuaram a receber o tratamento atribuído até progressão objetiva da doença, deterioração sintomática, toxicidade inaceitável, morte ou retirada do consentimento, o que ocorresse primeiro. Não era permitido mudar de braço de tratamento.

As doentes estavam bem emparelhadas em termos demográficos iniciais e características de prognóstico entre o braço de fulvestrant mais palbociclib e o braço fulvestrant mais placebo. Neste estudo, a mediana de idade das doentes incluídas era de 57 anos (intervalo 29-88). Em cada braço de tratamento, a maioria das doentes era caucasiana, tinha sensibilidade documentada à terapêutica hormonal prévia e era pós-menopáusica. Aproximadamente 20% das doentes eram pré/peri-menopáusicas. Todas as doentes tinham recebido previamente terapêutica sistémica e a maioria das doentes em cada braço de tratamento tinha recebido anteriormente um regime de quimioterapia para o seu diagnóstico primário. Mais de metade (62%) tinha um

estado funcional de desempenho 0 segundo ECOG PS, 60% tinha metástases viscerais e 60% tinha recebido previamente mais do que 1 regime hormonal para o seu diagnóstico primário.

O objetivo primário do estudo foi a PFS avaliada pelo investigador de acordo com RECIST 1.1. As análises de suporte da PFS foram baseadas numa Revisão Radiológica Central Independente. Os objetivos secundários incluíram a OR, CBR, sobrevivência global (OS), segurança e o tempo até deterioração (TTD) no parâmetro de avaliação da dor.

O estudo alcançou o seu objetivo primário de prolongar a PFS avaliada pelo investigador na análise interina realizada com 82% de acontecimentos de PFS planeados; os resultados cruzaram a fronteira de eficácia de Haybittle-Peto pré-definida ($\alpha=0,00135$), demonstrando um prolongamento da PFS estatisticamente significativo e um efeito de tratamento clinicamente significativo. Na Tabela 5 é apresentada uma atualização mais madura dos dados de eficácia.

Após um tempo médio de acompanhamento de 45 meses, a análise de OS final foi realizada com base em 310 acontecimentos (60% dos doentes aleatorizados). Foi observada uma diferença de 6,9 meses de OS mediana no braço de palbociclib mais fulvestrant em comparação com o braço de placebo mais fulvestrant; este resultado não foi estatisticamente significativo no nível de significância pré-especificado de 0,0235 (unilateral). No braço de placebo mais fulvestrant, 15,5% dos doentes aleatorizados receberam palbociclib e outros inibidores da Cinase Dependente de Ciclina (CDK) como tratamentos subsequentes pós-progressão.

Os resultados da PFS avaliada pelo investigador e dos dados finais da OS do estudo PALOMA3 são apresentados na Tabela 5. As curvas de Kaplan-Meier são mostradas nas Figuras 2 e 3, respetivamente.

Tabela 5 Resultados de eficácia – estudo PALOMA3 (Avaliação pelo investigador, população de intenção de tratar)

	Análise atualizada (término a 23 de outubro de 2015)	
	Fulvestrant mais palbociclib (N=347)	Fulvestrant mais placebo (N=174)
Sobrevivência livre de progressão		
Mediana [meses (IC 95%)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Probabilidade de risco (IC 95%) e valor-p	0,497 (0,398, 0,620), p<0,000001	
Objetivos secundários		
OR [% (IC 95%)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (doença mensurável) [% (IC 95%)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
CBR [% (IC 95%)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
Sobrevivência global (OS) final (término a 13 de abril de 2018)		
Número de acontecimentos (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana [meses (IC 95%)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Probabilidade de risco (IC 95%) e valor-p [†]	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

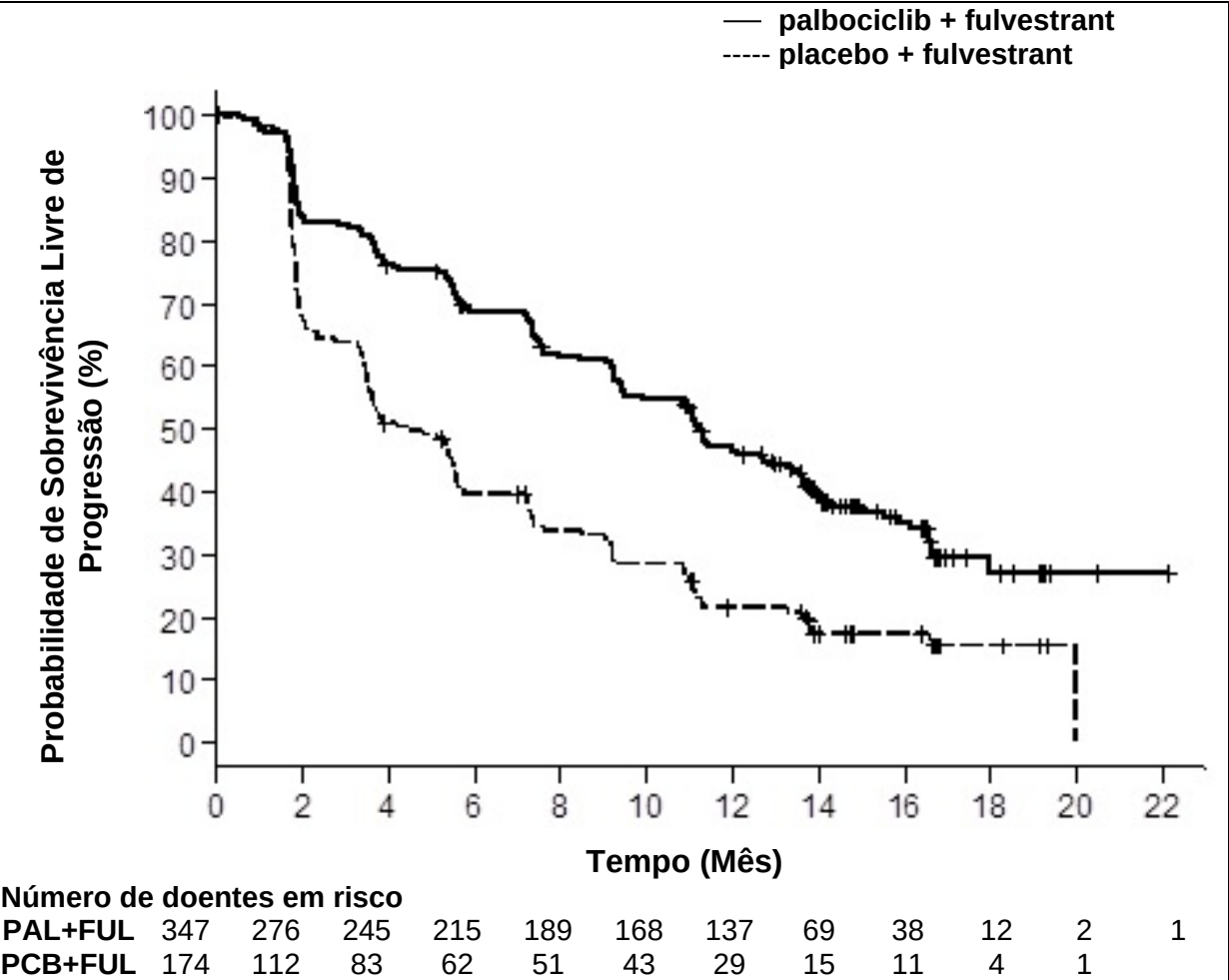
CBR=resposta do benefício clínico; IC=intervalo de confiança; N=número de doentes; OR=resposta objetiva.

Os resultados de objetivos secundários são baseados em respostas confirmadas e não confirmadas de acordo com RECIST 1.1.

* Não é estatisticamente significante.

† valor-p unilateral do teste de Log-rank estratificado pela presença de metástases viscerais e sensibilidade à terapia endócrina prévia por aleatorização.

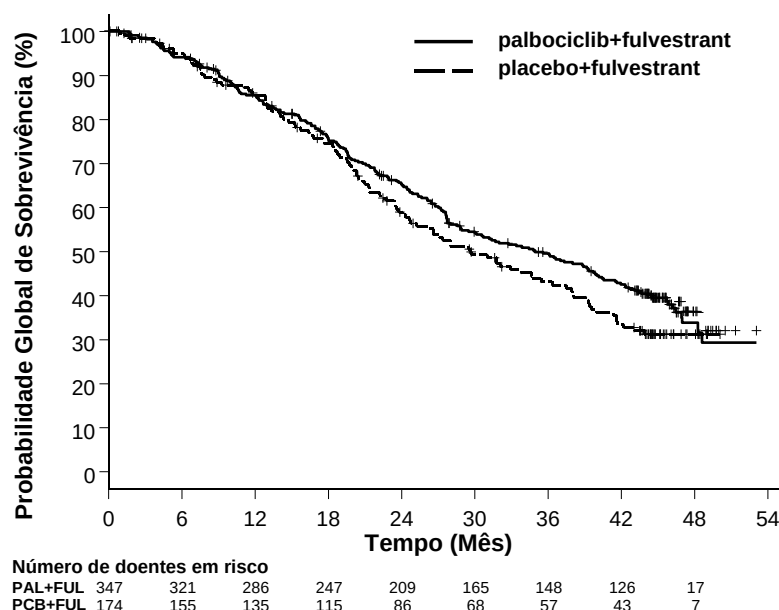
Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão (avaliação pelo investigador, população de intenção de tratar) – estudo PALOMA3 (término a 23 de outubro de 2015)



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

Foi observada uma redução do risco de progressão da doença ou de morte no braço de fulvestrant mais palbociclib em todos os subgrupos individuais de doentes, definidos por fatores de estratificação e características basais. Isto foi evidente para as mulheres pré/peri-menopáusicas (HR de 0,46 [IC 95%: 0,28; 0,75] e para as mulheres pós-menopáusicas (HR de 0,52 [IC 95%: 0,40; 0,66]) e para doentes com doença visceral metastática (HR de 0,50 [IC 95%: 0,38; 0,65]) e para doentes com doença metastática não visceral (HR de 0,48 [IC 95%: 0,33; 0,71]). No contexto metastático foi igualmente observado benefício independentemente das linhas de terapêutica anteriores, quer fossem 0 (HR de 0,59 [IC 95%: 0,37; 0,93]), 1 (HR de 0,46 [IC 95%: 0,32; 0,64]), 2 (HR de 0,48 [IC 95%: 0,30; 0,76]) ou ≥ 3 linhas (HR de 0,59 [IC 95%: 0,28; 1,22]).

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de sobrevivência global (população intenção de tratar) – estudo PALOMA3 (término a 13 abril de 2018)



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

As medidas adicionais de eficácia (OR e TTR) avaliadas nos subgrupos de doentes com e sem doença visceral são apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6 Resultados de eficácia em doença visceral e não visceral do estudo PALOMA3 (população de intenção de tratar)

	Doença visceral		Doença não visceral	
	Fulvestrant mais palbociclib (N=206)	Fulvestrant mais placebo (N=105)	Fulvestrant mais palbociclib (N=141)	Fulvestrant mais placebo (N=69)
OR [% (IC 95%)]	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 (intervalo)]	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 resposta baseados em respostas confirmadas e não confirmadas.

N=número de doentes; IC=intervalo de confiança; OR=resposta objetiva; TTR=tempo para a primeira resposta tumoral.

Sintomas notificados pelas doentes foram avaliados através da utilização do questionário sobre qualidade de vida (QLQ)-C30 da Organização Europeia para a Pesquisa e Tratamento do Cancro (EORTC) e o seu Módulo Cancro da Mama (EORTC QLQ-BR23). Um total de 335 doentes no braço de fulvestrant mais palbociclib e 166 doentes no braço de fulvestrant mais placebo responderam ao questionário no início do estudo (*baseline*) e, pelo menos, uma vez após consulta do início do estudo (*baseline*).

O Tempo até Deterioração foi pré-definido como sendo o tempo entre a *baseline* e a primeira ocorrência de um aumento ≥ 10 pontos em relação ao momento basal nas escalas de pontuação da dor. A adição de palbociclib ao fulvestrant resultou num benefício a nível dos sintomas ao

atrasar de forma significativa o Tempo até Deterioração do sintoma dor em comparação com fulvestrant mais placebo (mediana de 8,0 meses versus 2,8 meses; HR de 0,64 [IC 95%: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Efeitos sobre o endométrio após a menopausa

Os dados pré-clínicos não sugerem um efeito estimulador de fulvestrant sobre o endométrio após a menopausa (ver secção 5.3). Um estudo de 2 semanas em voluntárias saudáveis pós-menopáusicas tratadas com 20 µg de etinilestradiol por dia revelou que o pré-tratamento com fulvestrant 250 mg resultou numa redução significativa da estimulação do endométrio após a menopausa, em comparação com o pré-tratamento com placebo, a avaliar pela medição ecográfica da espessura do endométrio.

O tratamento neoadjuvante, durante um período de até 16 semanas, em doentes com cancro da mama tratadas com fulvestrant 500 mg ou fulvestrant 250 mg, não resultou em alterações clinicamente significativas da espessura do endométrio, indicando uma ausência de efeito agonista. Não existe evidência de efeitos adversos endometriais nas doentes estudadas com cancro da mama. Não existem dados disponíveis relativamente à morfologia do endométrio.

Em dois estudos de curto prazo (1 e 12 semanas) efetuados em doentes pré-menopáusicas com doença ginecológica benigna, não foram observadas diferenças significativas na espessura do endométrio (pela medição ecográfica) entre os grupos de fulvestrant e de placebo.

Efeitos sobre o osso

Não existem dados a longo prazo sobre o efeito de fulvestrant no osso. O tratamento neoadjuvante, durante um período de até 16 semanas, em doentes com cancro da mama tratadas com fulvestrant 500 mg ou fulvestrant 250 mg, não resultou em alterações clinicamente significativas nos marcadores séricos de turnover ósseo.

População pediátrica

O fulvestrant não é indicado para utilização em crianças. A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com fulvestrant em todos os subgrupos da população pediátrica no cancro da mama (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Um estudo aberto de fase 2 investigou a segurança, a eficácia e a farmacocinética de fulvestrant em 30 raparigas com idade entre 1 a 8 anos com Puberdade Precoce Progressiva associada à Síndrome de McCune-Albright (MAS). Os doentes pediátricos receberam mensalmente uma dose intramuscular de 4 mg/kg de fulvestrant. Este estudo de 12 meses investigou um conjunto de objetivos MAS e evidenciou uma redução na frequência de hemorragia vaginal e uma redução na taxa de idade óssea avançada. Neste estudo, as concentrações de vale de fulvestrant no estado estacionário em crianças foram consistentes com as dos adultos (ver secção 5.2). Deste pequeno estudo, não surgiram novas preocupações de segurança, embora não estejam ainda disponíveis os dados a 5 anos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração intramuscular de fulvestrant, como uma injeção de ação prolongada, o fulvestrant é lentamente absorvido e as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) são atingidas após cerca de 5 dias. A administração do regime de fulvestrant 500 mg atinge níveis de exposição de, ou perto do, estado estacionário durante o primeiro mês de tratamento (média [CV]: AUC 475 [33,4%] ng.dias/ml, C_{max} 25,1 [35,3%] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9%] ng/ml, respetivamente). No estado de estacionário, as concentrações plasmáticas de fulvestrant são mantidas dentro de um intervalo relativamente estreito, com aproximadamente uma diferença de

até 3 vezes entre as concentrações máximas e vale. Após administração intramuscular, a exposição é aproximadamente proporcional à dose no intervalo de dose de 50 a 500 mg.

Distribuição

O fulvestrant é submetido a uma rápida e extensa distribuição. O grande volume de distribuição aparente no estado estacionário (V_{dss}) de aproximadamente 3 a 5 l/kg sugere que a distribuição é largamente extravascular. O fulvestrant tem uma elevada ligação (99%) às proteínas plasmáticas. As frações de lipoproteínas de muita baixa densidade (VLDL), de baixa densidade (LDL) e de alta densidade (HDL) são os principais componentes de ligação. Não se realizaram estudos de interação medicamentosa sobre a ligação competitiva às proteínas. Não foi determinado o papel da globulina de ligação à hormona sexual (SHBG).

Biotransformação

O metabolismo de fulvestrant não foi completamente avaliado, mas envolve combinações de diversas vias de biotransformação possíveis, análogas às dos esteroides endógenos. Os metabolitos identificados (incluem os metabolitos 17-cetona, sulfona, 3-sulfato, 3- e 17-glucuronido) ou são menos ativos, ou apresentam uma atividade semelhante à de fulvestrant em modelos de antiestrogénios. Os estudos em que foram utilizadas preparações de fígado humano e enzimas humanas recombinantes indicam que o CYP3A4 é a única isoenzima P450 envolvida na oxidação de fulvestrant; contudo, as vias não P450 parecem ser mais predominantes *in vivo*. Os dados *in vitro* sugerem que o fulvestrant não inibe as isoenzimas do CYP450.

Eliminação

O fulvestrant é eliminado principalmente na forma metabolizada. A principal via de excreção é a via fecal, com menos de 1% excretado na urina. O fulvestrant tem uma depuração elevada, de $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, sugerindo um rácio de extração hepática elevado. A semivida terminal ($t_{1/2}$) depois da injeção intramuscular é determinada pela taxa de absorção, e foi estimada em 50 dias.

Populações especiais

Numa análise farmacocinética populacional de dados provenientes dos estudos de fase 3 não foi detetada qualquer diferença no perfil farmacocinético de fulvestrant no que respeita à idade (intervalo de 33 a 89 anos), peso (40 – 127 kg) ou raça.

Compromisso renal

Um compromisso renal ligeiro a moderado não influenciou a farmacocinética de fulvestrant em qualquer extensão clinicamente relevante.

Compromisso hepático

A farmacocinética de fulvestrant foi avaliada num estudo clínico de dose única realizado em mulheres com compromisso hepático ligeiro a moderado (classe A e B da classificação de Child-Pugh). Foi utilizada uma formulação com dose elevada de fulvestrant de mais curta duração via injeção intramuscular. Verificou-se um aumento da AUC até cerca de 2,5 vezes nas mulheres com compromisso hepático comparativamente a indivíduos saudáveis. Em doentes sob terapêutica com fulvestrant é esperado que um aumento desta magnitude na exposição seja bem tolerado. Não foram avaliadas mulheres com compromisso hepático grave (classe C da classificação Child-Pugh).

População pediátrica

A farmacocinética do fulvestrant foi avaliada em estudos clínicos conduzidos em 30 raparigas com Puberdade Precoce Progressiva associada à Síndrome de McCune-Albright (ver secção 5.1). Os doentes pediátricos com idade entre 1 a 8 anos receberam mensalmente uma dose intramuscular de 4 mg/kg de fulvestrant. No estado estacionário, a média geométrica (desvio padrão) da concentração de vale ($C_{min,ss}$) e da AUC_{ss} foi respetivamente de 4,2 (0,9) ng/ml e de 3680 (1020) ng.hr/ml. Apesar dos dados serem limitados, as concentrações

de vale de fulvestrant em estado estacionário nas crianças parecem consistentes com as dos adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade aguda de fulvestrant é baixa.

A solução injetável de fulvestrant e outras formulações de fulvestrant foram bem toleradas nas espécies animais utilizadas nos estudos com doses múltiplas. As reações locais, incluindo miosite e granuloma, no local de injeção, foram atribuídas ao veículo, mas a gravidade da miosite no coelho aumentou com fulvestrant, em comparação com o controlo de soro fisiológico. Nos estudos de toxicidade com doses múltiplas intramusculares de fulvestrant, em ratos e cães, a atividade antiestrogénica de fulvestrant foi responsável pela maioria dos efeitos observados, particularmente a nível do sistema reprodutor da fêmea, mas também noutros órgãos sensíveis às hormonas em ambos os sexos. Foi observada artrite envolvendo uma variedade de diferentes tecidos nalguns cães após administração crónica (12 meses).

Nos estudos efetuados no cão, e após administração oral e intravenosa, observaram-se efeitos sobre o sistema cardiovascular (elevações ligeiras do segmento S-T no ECG [oral] e bloqueio sinusal num cão [intravenosa]). Estes efeitos ocorreram com níveis de exposição superiores aos das doentes ($C_{max} > 15$ vezes) e têm, provavelmente, uma importância limitada para a segurança humana na dose clínica.

O fulvestrant não demonstrou qualquer potencial genotóxico.

O fulvestrant demonstrou efeitos na reprodução e no desenvolvimento embrio/fetal consistentes com a atividade antiestrogénica, em doses semelhantes à dose clínica. Nos ratos, foi observado uma redução reversível da fertilidade da fêmea e da sobrevivência embrionária, distocia e um aumento da incidência de malformações fetais, incluindo flexão do tarso. Os coelhos, aos quais se administrou fulvestrant, não conseguiram manter a gravidez. Observaram-se aumentos do peso placentário e perda de fetos pós-implantação. Verificou-se um aumento na incidência de alterações fetais nos coelhos (transposição postero-anterior da cintura pélvica e 27ª vértebra pré-sagrada).

Um estudo de oncogenicidade de dois anos em ratos (administração intramuscular de fulvestrant) revelou um aumento na incidência de tumores benignos de células granulosas do ovário nos ratos fêmea com a dose mais alta, 10 mg/rato/15 dias, e um aumento na incidência de tumores das células testiculares de Leydig nos machos. No estudo de oncogenicidade de dois anos em ratinhos (administração diária oral) ocorreu um aumento da incidência de tumores do estroma dos cordões sexuais do ovário (tanto benignos como malignos) em doses de 150 e 500 mg/kg/dia. No nível sem efeitos para estes resultados, os níveis de exposição sistémica (AUC) foram, nos ratos, aproximadamente 1,5 vezes os níveis esperados de exposição humana nas fêmeas e 0,8 vezes nos machos e, nos murganhos, aproximadamente 0,8 vezes os níveis de exposição humana esperados, quer nos machos quer nas fêmeas. A indução deste tipo de tumores é consistente com alterações do feedback endócrino, relacionadas com a farmacologia, nos níveis de gonadotrofinas causados pelos antiestrogénios em animais com cio. Portanto, estes dados não são considerados relevantes para a utilização de fulvestrant em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado.

Avaliação do risco ambiental (ARA)

Estudos de avaliação do risco ambiental mostraram que o fulvestrant pode ter potencial para causar efeitos adversos no ambiente aquático (ver secção 6.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Benzoato de benzilo
Álcool benzílico
Etanol anidro
Óleo de rícino refinado

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar refrigerado (2°C – 8°C).

Os desvios de temperatura fora do intervalo de 2°C – 8°C devem ser limitados e não exceder o período de 28 dias em que a temperatura média de conservação do medicamento seja inferior a 25°C (mas acima de 2°C – 8°C). Após os desvios de temperatura, o medicamento deve ser imediatamente colocado nas condições de conservação recomendadas (conservar e transportar no frigorífico entre 2°C – 8°C).

Os desvios de temperatura têm um efeito cumulativo na qualidade do medicamento e o período de 28 dias não deve ser excedido durante o prazo de validade de Fulvestrant Mylan (ver secção 6.3). A exposição a temperaturas inferiores a 2°C não danificam o medicamento, desde que não seja conservado abaixo dos –20°C.

Conservar a seringa pré-cheia na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

A tamanho de embalagem de seringa pré-cheia consiste em:

Uma seringa pré-cheia de vidro tipo 1 incolor com um êmbolo de polipropileno, provido de uma tampa de integridade, contendo 5 ml de solução injetável de Fulvestrant Mylan.

É igualmente fornecida uma agulha de segurança (BD SafetyGlide) para ligação ao respetivo corpo.

Ou

Duas seringas pré-cheias de vidro tipo 1 incolor com um êmbolo de polipropileno, provido de uma tampa de integridade, contendo 5 ml de solução injetável de Fulvestrant Mylan.

São igualmente fornecidas agulhas de segurança (BD SafetyGlide) para ligação ao respetivo corpo.

Ou

Quatro seringas pré-cheias de vidro tipo 1 incolor com um êmbolo de polipropileno, provido de uma tampa de integridade, contendo 5 ml de solução injetável de Fulvestrant Mylan.

São igualmente fornecidas agulhas de segurança (BD SafetyGlide) para ligação ao respetivo corpo.

Ou

Seis seringas pré-cheias de vidro tipo 1 incolor com um êmbolo de polipropileno, provido de uma tampa de integridade, contendo 5 ml de solução injetável de Fulvestrant Mylan. São igualmente fornecidas agulhas de segurança (BD SafetyGlide) para ligação ao respetivo corpo.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de administração

Administrar a injeção de acordo com as normas locais para a realização de injeções intramusculares de grande volume.

NOTA: Devido à proximidade do nervo ciático subjacente, recomenda-se precaução se Fulvestrant Mylan for administrado no local de injeção dorsogluteal (ver secção 4.4).

Aviso – Não submeter a autoclavagem a agulha de segurança (Agulha Hipodérmica com Proteção BD SafetyGlide) antes da utilização. As mãos nunca devem tocar na agulha durante a sua utilização e eliminação.

Para cada uma das duas seringas:

- Retirar o corpo da seringa de vidro do suporte e verificar se esta não está danificada.
- Abrir a embalagem exterior da agulha de segurança (SafetyGlide).
- As soluções parentéricas têm que ser inspecionadas visualmente no que respeita a partículas estranhas e alteração da cor antes da administração.
- Segurar a seringa na vertical na parte rugosa (C). Com a outra mão, segurar a tampa (A) e cuidadosamente inclinar para trás e para a frente até a tampa se desconectar e poder ser puxada para fora, não rodar (ver Figura 1).
- Retirar a tampa (A) para cima em direção vertical. Para manter a esterilidade, não tocar na ponta da seringa (B) (ver Figura 2).

Figura 1

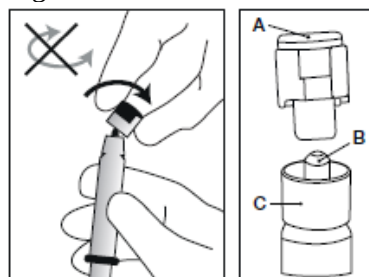
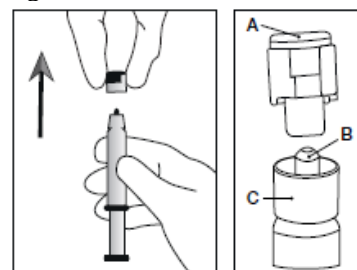
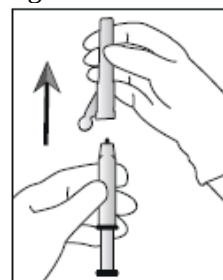


Figura 2



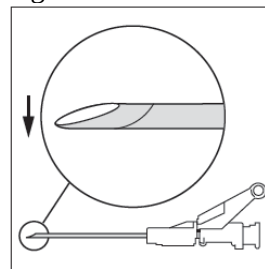
- Encaixar a agulha de segurança no *Luer-Lok* e rodar até fixar firmemente (ver Figura 3).
- Verificar se a agulha está fixa no adaptador *Luer* antes de sair da posição vertical.
- Desencaixar a proteção da agulha a direito para evitar danificar a ponta da agulha.
- Transportar a seringa cheia até ao local de administração.
- Remover a proteção da agulha.
- Expelir o excesso de ar da seringa.

Figura 3



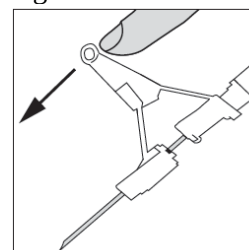
- Administrar lentamente (1 – 2 minutos/injeção) por via intramuscular na nádega (área glútea). Para comodidade do utilizador, a posição do bisel da agulha está alinhada com a posição da alavanca (ver Figura 4).

Figura 4



- Após a injeção, empurrar imediatamente com um dedo a alavanca para ativação do mecanismo do dispositivo de proteção (ver Figura 5).
NOTA: Ativar o dispositivo mantendo-o afastado de si e dos outros. Escutar o clique e confirmar visualmente que a ponta da agulha ficou completamente coberta.

Figura 5



Eliminação

As seringas pré-cheias são **apenas** para uma única utilização.

Este medicamento pode representar um risco para o ambiente aquático. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais (ver secção 5.3).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 de janeiro de 2018

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Mylan Teoranta
Coil Rua
Inverin
Co. Galway
IRLANDA

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
ALEMANHA

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fulvestrant Mylan 250 mg solução injetável em seringa pré-cheia
fulvestrant

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia contém 250 mg de fulvestrant em 5 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Benzoato de benzilo
Álcool benzílico
Etanol anidro
Óleo de rícino refinado

Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 seringa pré-cheia (5 ml)
1 agulha de segurança
2 seringas pré-cheias (5 ml cada)
2 agulhas de segurança
4 seringas pré-cheias (5 ml cada)
4 agulhas de segurança
6 seringas pré-cheias (5 ml cada)
6 agulhas de segurança

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intramuscular.

Apenas para uma única utilização.

Para obter instruções completas sobre a administração de Fulvestrant Mylan e utilização da agulha de segurança, ver as Instruções de administração no interior.

Duas seringas devem ser administradas para receber a dose mensal recomendada de 500 mg.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado.

Conservar a seringa pré-cheia na embalagem de origem para proteger da luz. Para informações sobre os desvios de temperatura ver folheto informativo.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Fulvestrant Mylan 250 mg solução injetável em seringa pré-cheia
fulvestrant
Via IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Fulvestrant Mylan 250 mg solução injetável em seringa pré-cheia fulvestrant

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Fulvestrant Mylan e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Fulvestrant Mylan
3. Como utilizar Fulvestrant Mylan
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Fulvestrant Mylan
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Fulvestrant Mylan e para que é utilizado

Fulvestrant Mylan contém a substância ativa fulvestrant, que pertence ao grupo dos bloqueadores de estrogénio. Os estrogénios, um tipo de hormonas sexuais femininas, podem em alguns casos estar envolvidos no crescimento do cancro da mama.

Fulvestrant Mylan é utilizado quer:

- em monoterapia, para tratar mulheres pós-menopáusicas com um tipo de cancro da mama chamado cancro da mama positivo para o recetor de estrogénio que é localmente avançado ou que se espalhou para outras partes do corpo (metastático), ou
- em associação com palbociclib para tratar mulheres com um tipo de cancro da mama chamado cancro da mama positivo para recetores hormonais, negativo para o recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano, que é localmente avançado ou que se espalhou para outras partes do corpo (metastático). As mulheres que não chegaram à menopausa serão também tratadas com um medicamento chamado agonista da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH).

Quando o fulvestrant é administrado em associação com palbociclib, é importante que também leia o folheto informativo de palbociclib. Se tiver alguma dúvida sobre palbociclib, pergunte ao seu médico.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Fulvestrant Mylan

Não utilize Fulvestrant Mylan

- se tem alergia ao fulvestrant ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se está grávida ou a amamentar
- se tem problemas graves de fígado

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Fulvestrant Mylan se alguma destas situações se aplica a si:

- problemas de rins ou fígado
- baixo número de plaquetas (que ajudam na coagulação do sangue) ou perturbações hemorrágicas
- problemas prévios com coágulos sanguíneos
- osteoporose (perda de densidade óssea)
- alcoolismo

Crianças e adolescentes

Fulvestrant Mylan não é indicado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Fulvestrant Mylan

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Em particular, deve informar o seu médico se estiver a utilizar anticoagulantes (medicamentos para prevenir a formação de coágulos sanguíneos).

Gravidez e amamentação

Não pode utilizar Fulvestrant Mylan se estiver grávida. Se houver probabilidade de engravidar, deve utilizar um método contraceptivo eficaz enquanto estiver em tratamento com Fulvestrant Mylan e durante 2 anos após a sua última dose.

Não pode amamentar durante o tratamento com Fulvestrant Mylan.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é esperado que Fulvestrant Mylan afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, se se sentir cansada após o tratamento, não conduza nem utilize máquinas.

Fulvestrant Mylan contém 10% p/v de álcool (etanol), ou seja, 500 mg por cada 5 ml, equivalente a menos de 25 ml de cerveja ou 10 ml de vinho por uma dose de tratamento (ou seja, duas seringas). A pequena quantidade de álcool neste medicamento não terá quaisquer efeitos significativos.

Fulvestrant Mylan contém álcool benzílico

Este medicamento contém 500 mg de álcool benzílico por cada 5 ml, que é equivalente a 100 mg/ml (10% p/v). Álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

Fulvestrant Mylan contém benzoato de benzilo

Este medicamento contém 750 mg de benzoato de benzilo por cada 5 ml, que é equivalente a 150 mg/ml (15% p/v).

3. Como utilizar Fulvestrant Mylan

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de 500 mg de fulvestrant (duas injeções de 250 mg/5 ml) administrada uma vez por mês, com uma dose adicional de 500 mg administrada 2 semanas após a dose inicial.

O seu médico ou enfermeiro irá administrar Fulvestrant Mylan como injeção intramuscular lenta, uma em cada nádega.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pode necessitar de tratamento médico imediato se experienciar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

- Reações alérgicas (hipersensibilidade), incluindo inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta, que podem ser sinais de reações anafiláticas
- Tromboembolismo (aumento do risco de coágulos sanguíneos)*
- Inflamação do fígado (hepatite)
- Insuficiência do fígado

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver quaisquer dos seguintes efeitos indesejáveis:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Reações no local de injeção, tais como dor e/ou inflamação
- Níveis anormais das enzimas do fígado (em análises ao sangue)*
- Náuseas (sentir-se doente)
- Fraqueza, cansaço*
- Dor nas articulações e musculoesquelética
- Afrontamentos
- Erupção cutânea (na pele)
- Reações alérgicas (hipersensibilidade), incluindo inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta

Todos os outros efeitos indesejáveis:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Dor de cabeça
- Vômitos, diarreia ou perda de apetite*
- Infecções das vias urinárias
- Dor nas costas*
- Aumento da bilirrubina (pigmento da biliar produzido pelo fígado)
- Tromboembolismo (aumento do risco de coágulos sanguíneos)*
- Diminuição dos níveis de plaquetas (trombocitopenia)
- Hemorragia vaginal
- Dor lombar com irradiação para um lado da perna (ciática)
- Fraqueza súbita, adormecimento, formigamento ou perda de movimento da sua perna, especialmente apenas num dos lados do seu corpo, problemas súbitos com o andar ou de equilíbrio (neuropatia periférica)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Corrimento esbranquiçado e espesso, e candidíase (infecção)
- Nódoa negra e hemorragia no local de injeção
- Aumento da gama-GT, uma enzima do fígado observada em análises ao sangue
- Inflamação do fígado (hepatite)
- Insuficiência do fígado
- Adormecimento, formigamento e dor

- Reações anafiláticas
- * Inclui os efeitos indesejáveis para os quais o papel exato de Fulvestrant Mylan não pode ser avaliado devido à doença subjacente.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do [sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Fulvestrant Mylan

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior ou no rótulo da seringa, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar e transportar refrigerado (2°C – 8°C).

Os desvios de temperatura fora do intervalo de 2°C – 8°C devem ser limitados e não exceder o período de 28 dias em que a temperatura média de conservação do medicamento seja inferior a 25°C (mas acima de 2°C – 8°C). Após os desvios de temperatura, o medicamento deve ser imediatamente colocado nas condições de conservação recomendadas (conservar e transportar no frigorífico entre 2°C – 8°C). Os desvios de temperatura têm um efeito cumulativo na qualidade do medicamento e o período de tempo de 28 dias não deve ser excedido durante o prazo de validade de Fulvestrant Mylan. A exposição a temperaturas inferiores a 2°C não danificam o medicamento, desde que não seja conservado abaixo dos –20°C.

Conservar a seringa pré-cheia na embalagem de origem para proteger da luz.

O seu profissional de saúde será responsável pela correta conservação, utilização e eliminação de Fulvestrant Mylan.

Este medicamento pode representar um risco para o ambiente aquático. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Fulvestrant Mylan

- A substância ativa é o fulvestrant. Cada seringa pré-cheia (5 ml) contém 250 mg de fulvestrant.
- Os outros componentes (excipientes) são benzoato de benzilo (ver secção 2 “Fulvestrant Mylan contém benzoato de benzilo”), álcool benzílico (ver secção 2 “Fulvestrant Mylan contém álcool benzílico”), etanol anidro (ver secção 2 “Fulvestrant Mylan contém 10% p/v de álcool [etanol]”), óleo de rícino refinado.

Qual o aspeto de Fulvestrant Mylan e conteúdo da embalagem

Fulvestrant Mylan é uma solução límpida, viscosa, incolor a amarela numa seringa pré-cheia, provida de uma tampa de integridade, contendo 5 ml de solução injetável. Duas seringas devem ser administradas para receber a dose mensal recomendada de 500 mg.

Fulvestrant Mylan tem 4 apresentações, uma embalagem contendo 1 seringa de vidro pré-cheia ou uma embalagem contendo 2 seringas de vidro pré-cheias ou uma embalagem contendo 4 seringas de vidro pré-cheias ou uma embalagem contendo 6 seringas de vidro pré-cheias. São igualmente fornecidas agulhas de segurança (BD SafetyGlide) para ligação ao respetivo corpo.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Irlanda

Fabricante

MYLAN TEORANTA

Inverin

Co. Galway

IRLANDA

MYLAN GERMANY GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1

Bad Homburg v. d. Hoehe

Hessen, 61352

ALEMANHA

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl

Tel/Tél: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft

Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS

Tlf: + 45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnayas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatis AS
Tlf: + 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 00

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Fulvestrant Mylan 500 mg (2 × 250 mg/5 ml solução injetável) deve ser administrado utilizando duas seringas pré-cheias, ver secção 3.

Instruções de administração

Aviso – Não submeter a autoclavagem a agulha de segurança (Agulha Hipodérmica com Proteção BD SafetyGlide) antes da utilização. As mãos nunca devem tocar na agulha durante a sua utilização e eliminação.

Para cada uma das duas seringas:

- Retirar o corpo da seringa de vidro do suporte e verificar se esta não está danificada.
- Abrir a embalagem exterior da agulha de segurança (SafetyGlide).
- As soluções parentéricas têm que ser inspecionadas visualmente no que respeita a partículas estranhas e alteração da cor antes da administração.
- Segurar a seringa na vertical na parte rugosa (C). Com a outra mão, segurar a tampa (A) e cuidadosamente inclinar para trás e para a frente até a tampa se desconectar e poder ser puxada para fora, não rodar (ver Figura 1).
- Retirar a tampa (A) para cima em direção vertical. Para manter a esterilidade, não tocar na ponta da seringa (B) (ver Figura 2).

Figura 1

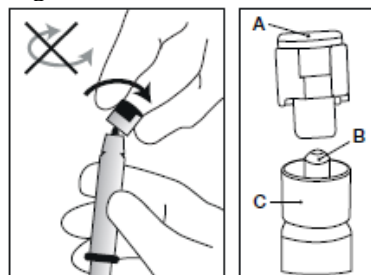
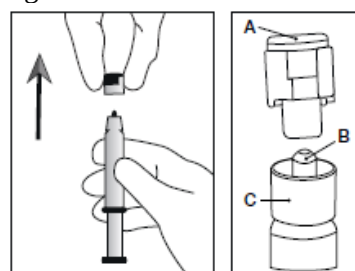


Figura 2



- Encaixar a agulha de segurança no *Luer-Lok* e rodar até fixar firmemente (ver Figura 3).
- Verificar se a agulha está fixa no adaptador *Luer* antes de sair da posição vertical.
- Desencaixar a proteção da agulha a direito para evitar danificar a ponta da agulha.
- Transportar a seringa cheia até ao local de administração.
- Remover a proteção da agulha.
- Expelir o excesso de ar da seringa.
- Administrar lentamente (1 – 2 minutos/injeção) por via intramuscular na nádega (área glútea). Para comodidade do utilizador, a posição do bisel da agulha está alinhada com a posição da alavanca (ver Figura 4).

Figura 3

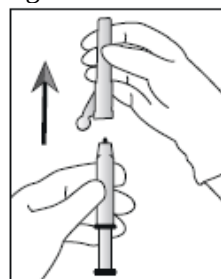
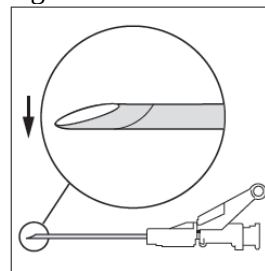
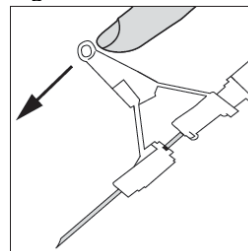


Figura 4



- Após a injeção, empurrar imediatamente com um dedo a alavanca para ativação do mecanismo do dispositivo de proteção (ver Figura 5).
NOTA: Ativar o dispositivo mantendo-o afastado de si e dos outros. Escutar o clique e confirmar visualmente que a ponta da agulha ficou completamente coberta.

Figura 5



Eliminação

As seringas pré-cheias são **apenas** para uma única utilização.

Este medicamento pode representar um risco para o ambiente aquático. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.