

fulvestranto

Mylan Laboratórios Ltda.

solução injetável

250 mg/5 mL [50 mg/mL]

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

fulvestranto

Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 250 mg/5 mL (50 mg/mL) em embalagem com 2 seringas preenchidas contendo 5 mL de solução injetável cada, acompanhadas de duas agulhas estéreis descartáveis com sistema de segurança.

VIA INTRAMUSCULAR USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida com 5 mL de solução injetável contém:

fulvestranto 250 mg

excipientes 5 mL

(álcool etílico, álcool benzílico, benzoato de benzila e óleo de rícino).

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O fulvestranto é indicado para o tratamento de mulheres de qualquer idade e que estejam na pós-menopausa, portadoras de câncer de mama localmente avançado ou metastático previamente tratadas com um antiestrogênio, independente se o estado pós-menopausal ocorreu naturalmente ou foi induzido artificialmente.

Terapia em combinação com palbociclibe

O fulvestranto é indicado em combinação com palbociclibe para o tratamento de mulheres portadoras de câncer de mama localmente avançado ou metastático positivo para o receptor hormonal (RH) e negativo para o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2) previamente tratadas com terapia endócrina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Efeitos no tecido de câncer de mama *in vivo*

Estudos clínicos em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama primário e com tumores com receptor de estrogênio (RE) positivo mostraram que o fulvestranto suprimiu significativamente a expressão dos RE, de modo dose dependente. Houve também diminuição significativa da expressão dos receptores de progesterona (RP – um marcador da ação estrogênica), consistente com os dados pré-clínicos, que demonstraram que fulvestranto não tem atividade estrogênica agonista intrínseca (Howell A et al. J Clin Oncol. 2002;20(16):3396-403, Wakeling AE et al Cancer Res 1991;(51):3867). Estas alterações nas expressões de RE e RP foram acompanhadas de redução na expressão de Ki67, um marcador de proliferação da célula tumoral, que também foi relacionado à dose de fulvestranto 500 mg que teve efeito melhor que a dose de 250 mg (Osborne CK et al. J Clin Oncol. 2002;20(16):338695).

Efeitos no câncer de mama avançado

Um estudo clínico de fase III (Estudo D6997C00002 - CONFIRM) foi finalizado, com 736 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado que tiveram recorrência da doença ou após terapia endócrina adjuvante ou progrediu após terapia endócrina para doença avançada (Di Leo, A et al. Cancer Res 2009;69(24 Suppl):Abs 25). O estudo incluiu 423 pacientes, que apresentaram recorrência ou progressão da doença durante terapia antiestrogênio (subgrupo AE) e 313 pacientes com recorrência ou progressão durante terapia com inibidor de aromatase (subgrupo AI). Este ensaio comparou a eficácia e segurança de fulvestranto 500 mg (n=362) com fulvestranto 250 mg (n=374). A sobrevida livre de progressão (SLP) foi o desfecho primário. Os desfechos secundários de eficácia incluíram: taxa de resposta objetiva (ORR), taxa de benefício clínico (CBR) e sobrevida global (SG). A sobrevida livre de progressão para fulvestranto 500 mg foi significativamente mais longa que para fulvestranto 250 mg (mediana de 6,5 meses para fulvestranto 500 mg e 5,5 meses para fulvestranto 250 mg; HR=0,80; 95% CI: 0,68 a 0,94; p=0,006).

A análise final da sobrevida global, com 75% de maturidade, demonstrou que fulvestranto 500 mg foi associado a um aumento de 4,1 meses na mediana de sobrevida global e a uma redução de 19% no risco de morte, em comparação à fulvestranto 250 mg (HR=0,81; 95% CI 0,69 – 0,96; p=0,016 (valor nominal, uma vez que não foi feito ajuste para multiplicidade). Os resultados de eficácia são resumidos na Tabela 1.

Tabela 1. Resumo dos resultados de desfecho primário (SLP) e desfechos de eficácia secundários no estudo CONFIRM.

Variável	Tipo de avaliação; comparação do tratamento	fulvestranto 500 mg (n=362)	fulvestranto 250 mg (n=374)	Comparação entre grupos (fulvestranto 500 mg/ fulvestranto 250 mg)		
				Taxa de risco	IC 95%	Valor de p
SLP	Mediana de K-M (meses); taxa de risco					
Todas pacientes		6,5	5,5	0,80	0,68, 0,94	0,006
Subgrupo AE (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62, 0,94	0,013
Subgrupo AI (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67, 1,08	0,195
SG atualizada ^b	Mediana de K-M (meses); taxa de risco					
Todas pacientes		26,4	22,3	0,81	0,69, 0,96	0,016 ^c
Subgrupo AE (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63, 0,99	0,038 ^c
Subgrupo AI (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67, 1,11	0,241 ^c
ORR ^d	% de pacientes com OR; diferença absoluta (%)					
Todas 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 AI (n=205) ^a		7,3	8,3	-1,0		-5,5, 9,8
CBR ^e	% de pacientes com CB, diferença absoluta (%)					
Todas 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 AI (n=313) ^a		36,2	32,3	3,9		-6,1, 15,2

^a O fulvestranto é indicado para pacientes com recorrência ou progressão da doença com terapia antiestrogênio. Os resultados no subgrupo AI são inconclusivos.

^b SG (Sobrevida global) é apresentada para as análises atualizada e madura de sobrevida (75%).

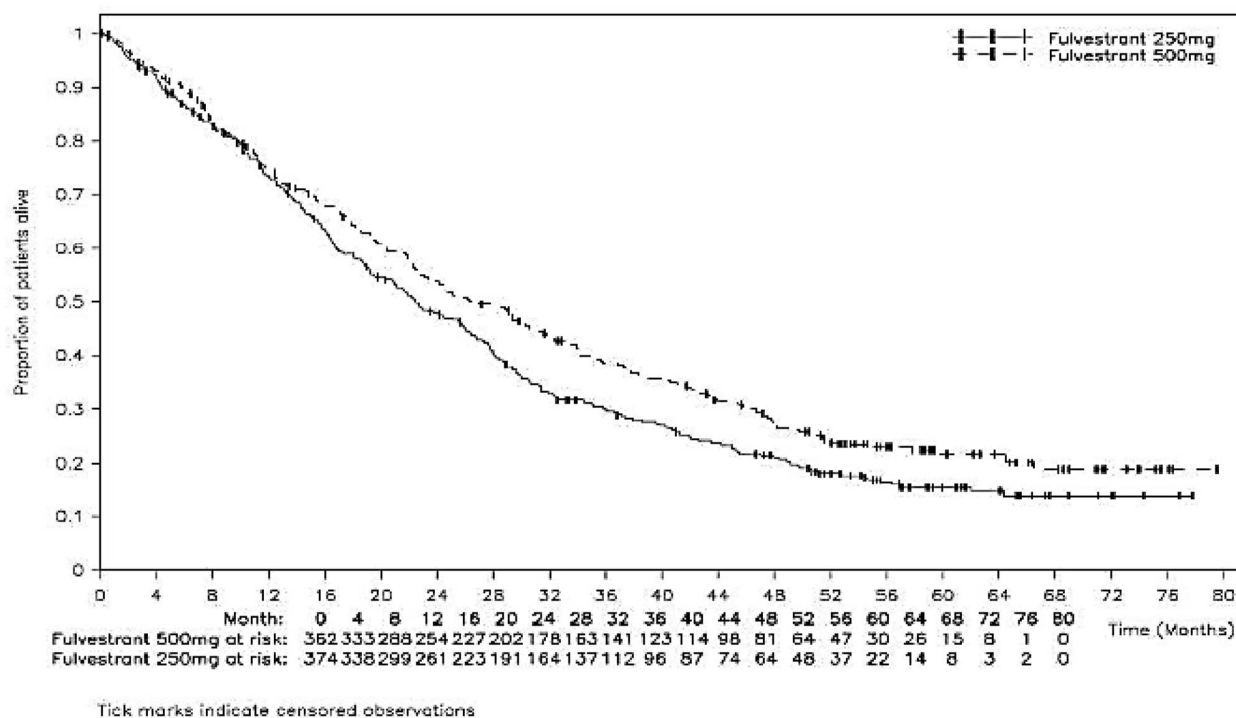
^c Valor nominal de p, sem ajustes para multiplicidade, entre as análises iniciais de SG a 50% de maturidade e as análises atualizadas de sobrevida a 75% de maturidade (acompanhamento mínimo de 50 meses).

^d ORR (taxa de resposta objetiva) foi analisada em pacientes passíveis de avaliação de resposta na linha basal, isto é, aqueles com doença mensurável na linha basal: 240 pacientes no grupo de fulvestranto 500 mg e 261 pacientes no grupo de fulvestranto 250 mg.

^e Pacientes com a melhor resposta objetiva da resposta completa, resposta parcial ou doença estável \geq 24 semanas.

SLP: Sobrevida livre de progressão (tempo entre a randomização e a primeira progressão ou morte por qualquer causa. Duração mínima de acompanhamento de 18 meses); OR: Resposta objetiva; CBR: taxa de benefício clínico; CB: benefício clínico; K-M: Kaplan-Meier; CI: Intervalo de Confiança; AI: inibidor de aromatase; AE: antiestrogênio.

A **Figura 1** representa um gráfico Kaplan-Meier dos dados atualizados de SG para o estudo CONFIRM.



Estudos clínicos fase III (9238IL/0020 e 9238IL/0021) compararam a segurança e eficácia de fulvestranto 250 mg com um inibidor da aromatase de terceira geração, o anastrozol.

Estes dois estudos clínicos de fase III foram finalizados com um total de 851 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado que tiveram recorrência da doença durante ou após terapia endócrina adjuvante ou progressão após terapia endócrina para doença avançada (Howell A et al. J Clin Oncol. 2002;20(16):3396-403, Kuter I et al. Breast Cancer Res Treat. 2007;106(Suppl 1):Abs 23). No estudo 9238IL/0021 o tempo para progressão (TTP) para a comparação entre o fulvestranto 250 mg vs anastrozol foi como se segue: taxa de risco (IC 95,14%) = 0,92 (0,74 a 1,14) p=0,43. No estudo 9238IL/0020 o TTP para a comparação de fulvestranto 250 mg vs anastrozol foi como se segue: taxa de risco (IC 95,14%) = 0,98 (0,80 a 1,21), p=0,84 (Howell A et al. J Clin Oncol. 2002;20(16):3396-403, Kuter I et al. Breast Cancer Res Treat. 2007;106(Suppl 1):Abs 23).

Em geral, fulvestranto de 250 mg foi, pelo menos, tão eficaz quanto o anastrozol em termos de resposta objetiva, benefício clínico, tempo para progressão, tempo para falha de tratamento e qualidade de vida.

O fulvestranto 250 mg mostrou maior duração de resposta em ambos os estudos. No estudo norte-americano (Estudo 9238IL/0021), a duração mediana da resposta foi de 19,3 meses para fulvestranto 250 mg e 10,5 meses para anastrozol. No outro estudo (Estudo 9238IL/0020 – resto do mundo), a duração mediana da resposta foi de 14,3 e 14,0 para fulvestranto 250 mg e anastrozol, respectivamente (Howell A. et al. J Clin Oncol 2002; 20 (16):3396; Osborne CK et al. J Clin Oncol 2002; 20 (16): 3386).

Terapia em combinação com palbociclib

PALOMA-3 foi um estudo randomizado, duplo-cego, de grupo paralelos e multicêntrico de fulvestranto 500 mg com palbociclibe 125 mg versus fulvestranto 500 mg com placebo, conduzido em mulheres portadoras de câncer de mama positivo para o receptor hormonal (RH), negativo para o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2) e localmente avançado não passível de ressecção ou terapia de radiação com intenção curativa ou metastático, independentemente do estado menopausal, cuja doença progrediu após terapia endócrina prévia no cenário (neo) adjuvante ou metastático (Cristofanilli M. et al. Lancet 2016; 17 (4):425).

Um total de 521 mulheres pré/peri e pós-menopáusicas que progrediram em ou dentro de 12 meses após a conclusão da terapia endócrina adjuvante ou em ou dentro de 1 mês após a terapia endócrina prévia para doença avançada foram randomizadas 2:1 BULA_Profissional_fulvestranto_AR.02.03.19 3

para fulvestranto com palbociclibe ou fulvestranto com placebo e estratificadas por sensibilidade documentada à terapia hormonal prévia, estado menopausal ao entrar no estudo (pré/peri versus pós-menopausa), e presença de metástases viscerais. As mulheres pré/peri-menopáusicas receberam goserrelina, agonista da LHRH. Pacientes com disseminação visceral, sintomática, avançada/metastática que corriam o risco de complicações com risco à vida no curto prazo [incluindo pacientes com derrames maciços não controlados (pleural, pericárdico, peritoneal), linfangite pulmonar e mais de 50% de envolvimento hepático] não eram elegíveis para a inclusão no estudo.

As pacientes continuaram a receber o tratamento atribuído até a progressão objetiva da doença, deterioração sintomática, toxicidade inaceitável, morte ou retirada do consentimento, o que ocorreu primeiro. Não foi permitido o cruzamento entre os braços de tratamento.

As pacientes foram bem balanceadas para dados demográficos basais e características prognósticas entre o braço de fulvestranto com palbociclibe e o braço fulvestranto com placebo. A idade mediana das pacientes incluídas neste estudo foi de 57 anos (faixa entre 29 e 88). Em cada braço de tratamento a maioria das pacientes era branca, tinha sensibilidade documentada à terapia hormonal prévia e estava na pós-menopausa.

Aproximadamente 20% das pacientes eram pré/perimenopáusicas. Todas as pacientes receberam terapia sistêmica prévia e a maioria das pacientes em cada grupo de tratamento receberam um regime de quimioterapia prévio para seu diagnóstico primário. Mais da metade (62%) apresentaram PSECOG igual a 0, das quais 60% apresentaram metástases viscerais, e 60% receberam mais de 1 regime hormonal prévio para o diagnóstico primário.

O objetivo primário do estudo foi a SLP avaliada pelo investigador e analisada de acordo com o RECIST 1.1. As análises de suporte da SLP foram baseadas em uma Revisão Radiológica Central Independente. Os desfechos secundários incluíram SG, OR, resposta de benefício clínico (CBR), segurança e tempo para a deterioração no desfecho de dor.

O estudo atingiu o seu objetivo primário de prolongar a SLP avaliada pelo investigador na análise interina realizada com 82% dos eventos da SLP planejados; os resultados cruzaram o limite de eficácia pré-especificado de Haybittle-Peto (alfa=0,00135), demonstrando um prolongamento estatisticamente significativo na SLP e um efeito de tratamento clinicamente significativo. Uma atualização mais madura dos dados de eficácia é relatada na Tabela 2.

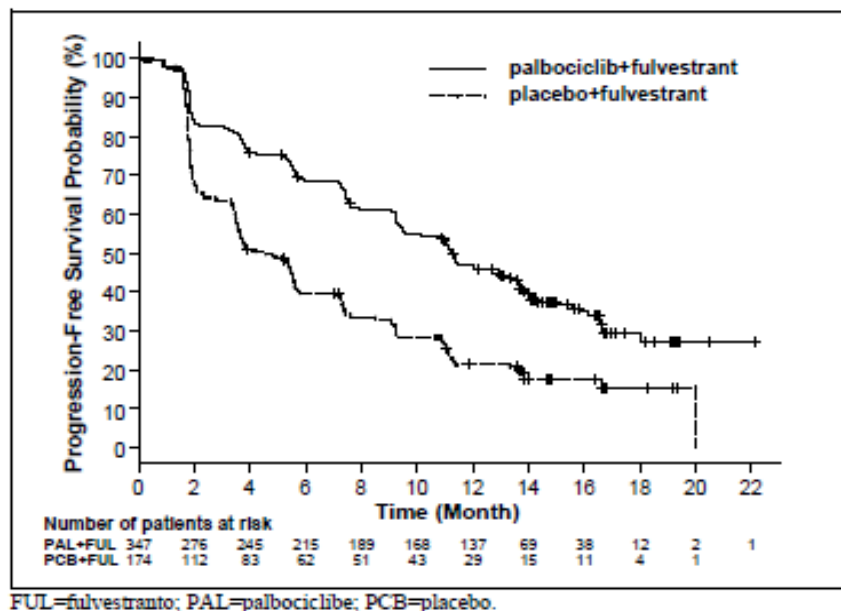
Tabela 2. Resultados da eficácia - Estudo PALOMA-3 (avaliação do investigador, população com intenção de tratar)

	Análise atualizada (<i>cutoff</i> de 23 de outubro 2015)	
	fulvestranto com palbociclibe (N=347)	fulvestranto com placebo (N=174)
Sobrevida Livre de Progressão		
Mediana [meses (IC 95%)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Taxa de Risco (IC 95%) e valor p	0,497 (0,398; 0,620), p <0,000001	
Desfechos secundários*		
OR [% (IC 95%)]	21,0 (16,9; 25,7)	8,6 (4,9; 13,8)
OR (doença mensurável) [% (IC 95%)]	27,3 (22,1; 33,1)	10,9 (6,2; 17,3)
DDR (doença mensurável) [meses (IC 95%)]	10,4 (8,3; NE)	9,0 (5,6; NE)
CBR [% (IC 95%)]	66,3 (61,0; 71,2)	39,7 (32,3; 47,3)

*Desfechos de resposta baseados nas respostas confirmadas.

N=número de pacientes; IC=intervalo de confiança; NE=não estimável; OR=resposta objetiva; CBR=resposta de benefício clínico; DDR=duração da resposta; SLP=sobrevida livre de progressão.

Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão (avaliação do investigador, população com intenção de tratar) – Estudo PALOMA-3



Foi observada uma redução no risco de progressão da doença ou de morte no braço de fulvestranto com palbociclibe em todos os subgrupos individuais de pacientes definidos por fatores de estratificação e características de linha de base. Isso foi evidente para as mulheres pré/perimenopáusicas (HR de 0,46 [IC 95%: 0,28; 0,75]) e mulheres pós-menopáusicas [HR de 0,52 (IC 95%: 0,40; 0,66)] e pacientes com localização visceral de doença metastática [HR de 0,50 (IC 95%: 0,38; 0,65)] e sítio não visceral de doença metastática [HR de 0,48 (IC 95%: 0,33; 0,71)]. O benefício também foi observado independentemente das linhas de terapia prévias no grupo metastático, seja 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)]. As medidas de eficácia adicionais (OR e TTR) avaliadas nos subgrupos de pacientes com ou sem doença visceral são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 Resultados de eficácia em doenças viscerais e não viscerais do estudo PALOMA-3 (população com intenção de tratar)

	Doença visceral		Doença não visceral	
	fulvestranto com palbociclibe (N=206)	fulvestranto com placebo (N=105)	fulvestranto com palbociclibe (N=141)	fulvestranto com placebo (N=69)
OR [% (IC 95%)]	28,0 (21,7; 34,3)	6,7 (2,7; 13,3)	11,3 (6,6; 17,8)	11,6 (5,1; 21,6)
TTR*, Mediana [meses (variação)]	3,8 (3,5; 14,0)	3,6 (3,5; 7,4)	3,7 (1,9; 5,7)	3,6 (3,4; 3,7)

*Resultados de resposta baseados nas respostas confirmadas.

N=número de pacientes; IC=intervalo de confiança; OR= resposta objetiva; TTR= tempo para a primeira resposta do tumor.

Os sintomas relatados pelo paciente foram avaliados utilizando-se o questionário de Qualidade de Vida (QLQ)-C30 da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) e seu módulo para câncer de mama (EORTC QLQ-BR23). Um total de 335 pacientes no braço de fulvestranto com palbociclibe e 166 pacientes no braço fulvestranto com placebo completaram o questionário na linha de base e em pelo menos 1 visita pós linha de base.

O tempo para deterioração foi pré-especificado como o tempo entre a linha de base e a primeira ocorrência de ≥ 10 pontos de aumento a partir da linha de base na pontuação de sintomas de dor. A adição de palbociclibe ao fulvestranto resultou em um benefício de sintoma ao atrasar significativamente o tempo para deterioração do sintoma de dor em comparação ao fulvestranto com placebo [mediana de 8,0 meses *versus* 2,8 meses, HR de 0,64 (IC 95%: 0,49; 0,85); $p < 0,001$].

Efeitos no endométrio na pós-menopausa

Os dados pré-clínicos de fulvestranto sugerem que ele não terá efeito estimulador no endométrio na pós-menopausa (Wakeling AE *et al* Cancer Res 1991; (51): 3867).

Um estudo em voluntárias saudáveis na pós-menopausa mostrou que, em comparação ao placebo, o pré-tratamento com fulvestranto 250 mg resultou em significativa redução da estimulação do endométrio na pós-menopausa em voluntárias tratadas com 20 mcg por dia de etinilestradiol. Isso demonstra o potente efeito antiestrogênico no endométrio na pós-menopausa (Addo S, Yates RABr J Cancer. 2002;87(12):1354-9).

Tratamento neoadjuvante de duração de até 16 semanas em pacientes com câncer de mama tratadas tanto com fulvestranto 500 mg ou fulvestranto 250 mg não resultaram em alterações significativas na espessura do endométrio, indicando falta de efeito agonista (Kuter I et al. Breast Cancer Res Treat. 2007;106(Suppl 1):Abs 23). Não há evidências de efeitos adversos no endométrio das pacientes com câncer de mama estudadas.

Efeitos nos ossos

Tratamento neoadjuvante por até 16 semanas em pacientes com câncer de mama tratadas tanto com fulvestranto 500 mg ou fulvestranto 250 mg não resultou em alterações clinicamente significativas nos marcadores séricos de recaptção de massa óssea. Não houve evidência de efeitos adversos ósseos nos estudos em pacientes com câncer de mama (Kuter I et al. Breast Cancer Res Treat. 2007;106(Suppl 1):Abs 23).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Estudos de farmacologia e mecanismo de ação estabeleceram que o fulvestranto é o primeiro agente de uma nova classe de antiestrogênicos que leva à supressão dos receptores de estrogênio (RE), e pode, portanto, ser descrito como supressor.

O fulvestranto exerce seus efeitos farmacológicos pela ligação de alta afinidade ao receptor de estrogênio alfa (RE alfa) e possui um novo mecanismo de ação que induz uma rápida perda de proteína do RE-alfa das células de câncer de mama.

O fulvestranto é um inibidor potente e reversível do crescimento *in vitro* das células de câncer de mama humano sensível ao estrogênio e tem maior potência e eficácia do que o tamoxifeno.

O fulvestranto inibe o crescimento de xenoinxertos do câncer de mama humano sensível ao estrogênio no camundongo nu, é mais efetivo que o tamoxifeno na prevenção do surgimento de tumores das células de câncer de mama humano do xenoinxerto e suprime o crescimento de tumores de mama por até duas vezes mais do que o tamoxifeno. O fulvestranto inibe o crescimento *in vitro* de células de câncer de mama resistentes ao tamoxifeno e *in vivo* de tumores de mama resistentes ao tamoxifeno.

Propriedades Farmacocinéticas

Após administração intravenosa ou intramuscular, fulvestranto é rapidamente depurado a uma taxa próxima do fluxo sanguíneo hepático (nominalmente 10,5 mL de plasma/min/kg).

Entretanto, a injeção intramuscular de longa ação de fulvestranto mantém as concentrações plasmáticas de fulvestranto em uma faixa estreita (de até 3 vezes) por um período de pelo menos 28 dias após a injeção.

A administração de fulvestranto 500 mg alcança níveis de exposição no ou perto do estado de equilíbrio dentro do primeiro mês de dose (média [CV]: AUC 475 (33,4%) ng.dias/mL Cmax 25,1 (35,3%) ng/mL, Cmin 16,3 (25,9%) ng/mL, respectivamente).

Os resultados dos estudos de fulvestranto em dose única são preditivos da farmacocinética com múltiplas doses.

Nenhuma diferença no perfil farmacocinético de fulvestranto foi detectada com relação à idade (faixa de 33 a 89 anos).

Nenhuma diferença no perfil farmacocinético de fulvestranto foi detectada com relação aos grupos étnicos.

Absorção

O fulvestranto não é administrado oralmente.

Distribuição

O fulvestranto mostrou distribuição rápida e extensiva e o volume aparente de distribuição no estado de equilíbrio foi extenso (de aproximadamente 3 a 5 L/kg), o que sugere que a distribuição do composto é, em sua maior parte, extravascular. O fulvestranto teve alta ligação às proteínas plasmáticas (99%) quando em concentrações maiores do que aquelas para uso clínico.

Frações lipoproteicas de VLDL, LDL e HDL parecem ser os principais componentes ligantes.

O papel da globulina de ligação do hormônio sexual, se existente, não pôde ser determinado. Nenhum estudo foi conduzido sobre interações fármaco-fármaco de ligação protéica competitiva, como a maioria das interações relatadas deste tipo, envolvendo a ligação de albumina e alfa-1-glicoproteína ácida.

Metabolismo

A biotransformação e a disponibilidade de fulvestranto em humanos foram determinadas após administração intramuscular e intravenosa de fulvestranto marcado com ^{14}C . O metabolismo de fulvestranto parece envolver combinações de uma série de possíveis vias análogas de biotransformação às dos esteroides endógenos, incluindo oxidação, hidroxilação aromática e conjugação com ácido glicurônico e/ou sulfato nas posições 2-, 3- e 17- dos núcleos esteroidais e oxidação da cadeia sulfóxido. O metabolismo de fulvestranto em humanos apresenta um perfil similar de metabólitos aos encontrados em outras espécies. Os metabólitos identificados são menos ativos ou exibem atividade similar ao fulvestranto em modelos antiestrogênicos. Estudos usando preparações hepáticas humanas e enzimas humanas recombinadas indicam que a CYP3A4 é a única isoenzima do citocromo P450 envolvida na oxidação de fulvestranto, entretanto, as vias não-P450 parecem ser mais predominantes *in vivo*.

Excreção

O fulvestranto foi rapidamente depurado pelas vias hepatobiliares, sendo a taxa global determinada pelo modo de administração. A excreção foi por via fecal e a eliminação renal do material fármaco-relacionado foi desprezível (menor que 1%).

Populações especiais – insuficiência hepática

A farmacocinética do fulvestranto foi avaliada em estudos clínicos de dose única conduzidos em indivíduos com insuficiência hepática categoria A e B de Child-Pugh devido à cirrose, usando uma alta dose de uma formulação de curta duração de injeção intramuscular.

Houve uma redução 1,3 e 2 vezes na média da depuração em indivíduos com insuficiência hepática categoria A e B de Child-Pugh, respectivamente, comparado com indivíduos saudáveis, a qual conduziu a um similar aumento na AUC. Não foram avaliados pacientes com categoria C de Child-Pugh.

Concentrações plasmáticas médias do estado de equilíbrio de modelos intramusculares do fulvestranto em indivíduos com insuficiência hepática categoria A e B de Child-Pugh estão dentro da maior taxa de concentração esperada para pacientes com função hepática normal que receberam formulação intramuscular. Devido ao perfil de segurança conhecido do fulvestranto, o ajuste de dose não é considerado necessário.

Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda

A toxicidade aguda de fulvestranto é baixa. Em roedores, a dose letal mediana foi maior que 70 mg/kg após administração intramuscular (mais que 400 vezes a dose clínica), maior que 50 mg/kg após administração intravenosa e maior que 2000 mg/kg após administração oral.

Toxicidade crônica

O fulvestranto foi bem tolerado em todas as espécies animais nas quais foi testado. Nos estudos de toxicidade com doses intramusculares múltiplas em ratos e cachorros, a atividade antiestrogênica de fulvestranto foi responsável pela maioria dos efeitos observados, particularmente no sistema reprodutor das fêmeas, mas também em outros órgãos sensíveis a hormônios em ambos os sexos. Não houve evidência de outra toxicidade sistêmica em ratos com doses de até 10 mg/rato a cada 15 dias por 6 meses ou em cachorros com doses de até 40 mg/kg a cada 28 dias por 12 meses.

Em estudos com cachorros, após administração oral e intravenosa, foram observados efeitos no sistema cardiovascular (elevações discretas do segmento S-T no ECG com dose oral e parada sinusal em um cachorro com dose intravenosa), mas esses efeitos ocorreram em animais expostos a doses bem mais altas de fulvestranto do que aquelas administradas em pacientes ($C_{max} > 15$ vezes) e foram, então, consideradas insignificantes para a segurança da dose clínica em humanos.

Mutagenicidade

O fulvestranto não mostrou potencial genotóxico.

Toxicologia reprodutiva

O fulvestranto mostrou efeitos sobre a reprodução e o desenvolvimento embrionário/fetal consistentes com sua atividade antiestrogênica, em doses similares à dose clínica. Em ratos, o fulvestranto causou redução reversível da fertilidade das fêmeas e da sobrevivência do embrião em doses de 0,01 mg/kg/dia e acima, distócia e incidência aumentada de anormalidades fetais, incluindo curvatura do tarso. As coelhas que receberam fulvestranto em dose ≥ 1 mg/kg/dia não mantiveram a gravidez e, em doses de até 0,25 mg/kg/dia, foram observados aumento do peso placentário e perda pós-implantação, mas sem efeito no desenvolvimento fetal.

Carcinogenicidade

Um estudo de carcinogenicidade em ratos, por dois anos (administração intramuscular), mostrou aumento da incidência de células tumorais granulosa benignas de ovário em fêmeas que receberam altas doses, 10 mg/rato/15 dias.

Em um estudo de oncogenicidade de dois anos em camundongos, a administração oral foi associada a aumento da incidência de tumores do estroma do cordão sexual no ovário (tanto benignos, quanto malignos) com doses de 150 mg/kg/dia e 500 mg/kg/dia. Os níveis de exposição sem efeitos adversos observados (NOEL) para estes achados foram de 10 mg/rato/30 dias em ratos e 20 mg/kg/dia em camundongos, respectivamente.

A indução nestes tumores é consistente com as alterações do mecanismo regulador (*feedback*) endócrino farmacológico-relacionado a níveis gonadotrópicos causados por antiestrogênico nos ciclos dos animais. Portanto, estes achados não são considerados relevantes para o uso de fulvestranto em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O fulvestranto é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade ao fulvestranto ou a qualquer componente da fórmula.

Terapia em combinação com palbociclib: vide bula do palbociclib.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O fulvestranto é metabolizado primariamente no fígado.

Deve-se ter cuidado ao usar fulvestranto em pacientes com insuficiência hepática, pois a depuração pode ser reduzida (ver itens “Posologia e Modo de Usar” e “Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas”).

Deve-se ter cuidado antes de tratar os pacientes que tenham depuração de creatinina menor que 30 mL/min (ver item “Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas”).

Deve-se ter cuidado antes de tratar pacientes com sangramento ou trombocitopenia ou em uso de anticoagulante, devido à via de administração.

Eventos relacionados ao local da injeção, incluindo dor ciática, neuralgia, dor neuropática, e neuropatia periférica têm sido relatados com a injeção de fulvestranto. Deve-se tomar cuidado ao administrar fulvestranto na região dorsoglútea devido à proximidade ao nervo ciático subjacente (ver itens: “Posologia e Modo de Usar” e “Reações Adversas”).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: é improvável que fulvestranto interfira na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Entretanto, durante o tratamento com fulvestranto foi relatada astenia, e deve-se observar com cuidado os pacientes que apresentam esse sintoma ao dirigir veículos ou operar máquinas.

Este medicamento pode causar doping.

Uso durante a gravidez e a lactação:

Categoria de risco na gravidez: D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Como esperado com um antiestrogênico potente, estudos em animais têm mostrado toxicidade reprodutiva (ver item “Características Farmacológicas - Toxicologia reprodutiva”). O fulvestranto é encontrado no leite de ratas em níveis significativamente maiores do que os níveis plasmáticos. O risco potencial para humanos é desconhecido. Portanto, o uso de fulvestranto deve ser evitado em gestantes ou lactantes.

Terapia em combinação com palbociclib: vide bula do palbociclibe.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O fulvestranto não inibe significativamente quaisquer isoenzimas principais do citocromo P450 (CYP) *in vitro*, e resultados de um estudo de farmacocinética clínica envolvendo coadministração de fulvestranto com midazolam também sugerem que doses terapêuticas de fulvestranto não terão efeito inibitório no CYP3A4. Em adição, embora o fulvestranto possa ser metabolizado pelo CYP3A4 *in vitro*, um estudo clínico com rifampicina não mostrou alterações na depuração de fulvestranto como um resultado da indução da CYP3A4. Resultados de um estudo clínico com cetoconazol, um potente inibidor do CYP3A4, também indicaram que não há alterações clinicamente relevantes na depuração de fulvestranto. Não é necessário ajuste de dose em pacientes recebendo inibidores ou indutores do CYP3A4.

Devido à similaridade estrutural entre o fulvestranto e o estradiol, o fulvestranto pode interferir nos ensaios de doseamento de estradiol baseados em anticorpo, podendo resultar em nível de estradiol falsamente elevado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O fulvestranto deve ser conservado sob refrigeração (2°C a 8°C).

O fulvestranto tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

O fulvestranto é apresentado em seringas preenchidas contendo solução injetável, um líquido viscoso límpido incolor a amarelo, livre de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Monoterapia

Mulheres adultas (incluindo idosas): a dose recomendada de fulvestranto é de 500 mg, a ser administrada por via intramuscular em duas injeções de 5 mL, uma em cada nádega (área dos glúteos), no intervalo de 1 mês com uma dose adicional de 500 mg dada 2 semanas após a dose inicial. É recomendado que a injeção seja administrada lentamente.

Terapia em combinação com palbociclibe

Quando fulvestranto for usado em combinação com palbociclibe, para fulvestranto, seguir as instruções de dose recomendadas para a monoterapia. Para palbociclibe, seguir a bula do palbociclibe.

Antes de iniciarem o tratamento com a combinação de fulvestranto com palbociclibe e ao longo de sua duração as mulheres pré/perimenopáusicas devem ser tratadas com agonistas de LHRH de acordo com a prática clínica local.

Deve-se tomar cuidado com a injeção de fulvestranto na região dorso-glútea devido à proximidade ao nervo ciático subjacente.

Crianças: não é recomendado o uso em crianças ou adolescentes, já que a segurança e a eficácia não foram estabelecidas nestes grupos etários.

Pacientes com insuficiência renal: não é recomendado ajuste de dose para pacientes com depuração de creatinina maior que 30 mL/min. A segurança e a eficácia não foram avaliadas em pacientes com depuração de creatinina menor que 30 mL/min (ver item “Advertências e Precauções”).

Pacientes com insuficiência hepática: não é recomendado ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática categoria A e B de Child-Pugh. O uso de fulvestranto não foi avaliado em pacientes com insuficiência hepática categoria C de Child-Pugh (ver itens “Advertências e Precauções” e “Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas”).

Idosos: não é necessário ajuste de dose para pacientes idosas.

Interações que necessitam ajuste de dose: não existem interações medicamento-medicamento conhecidas que necessitem ajuste de dose.

Modo de usar

O fulvestranto deve ser administrado por via intramuscular nas nádegas, por um profissional de saúde, sob supervisão médica. É recomendado que a injeção seja administrada lentamente.

Administrar a injeção de acordo com as diretrizes locais para a realização de injeções de grande volume intramuscular.

NOTA: Devido à proximidade do nervo ciático subjacente, deve-se tomar cuidado ao administrar fulvestranto na região dorso-glútea (ver item “Advertências e Precauções”).

Atenção: não autoclavar a agulha com dispositivo de segurança antes do uso (BD SafetyGlide™ – Agulha Hipodérmica Blindada). As mãos devem permanecer atrás da agulha em todos os momentos durante o uso e descarte.

Para cada seringa:

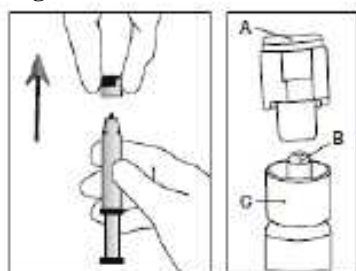
- Remova a seringa de vidro da embalagem e verifique se não está danificada.
- Retire a agulha com dispositivo de segurança (SafetyGlide™) da embalagem.
- Soluções parenterais devem ser inspecionadas visualmente quanto à presença de partículas e descoloração antes da administração.
- Segure a seringa na posição vertical na parte que possui nervuras (C). Com a outra mão segure a tampa (A) e cuidadosamente movimente para trás e para frente até que a tampa se desconecte e possa ser retirada, não torcer (ver Figura 3).

Figura 3



Retire a tampa (A) verticalmente. Para manter a esterilidade, não toque na ponta da seringa (B) (Ver Figura 4).

Figura 4



- Coloque a agulha com dispositivo de segurança no conector Luer-Lok e gire até que fique firmemente fixado (ver Figura 5).
- Verifique se a agulha está travada ao conector Luer-Lok antes de mover a seringa da posição vertical.
- Puxe o envoltório até o final da agulha para evitar danificar a ponta da agulha.
- Transporte a seringa preenchida até o ponto de administração.
- Retire o envoltório da agulha.
- Retire o excesso de ar da seringa.
- Administrar lentamente por via intramuscular (1-2 minutos/injeção) na nádega (área do glúteo). Para uso conveniente, o bisel deve ser orientado para cima, como mostra a Figura 6.

Figura 5

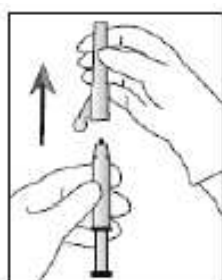
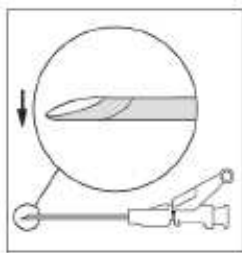
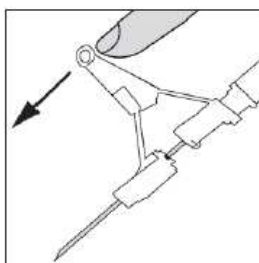


Figura 6


- Após injeção, ative imediatamente o sistema de proteção da agulha após a aplicação, empurrando a alavanca para ativar o mecanismo de cobertura (ver Figura 7).

Figura 7


NOTA: ativar o sistema de proteção da agulha longe de si e dos outros. Ouça um clique e confirme visualmente que o dispositivo está protegendo completamente a agulha.

O fulvestranto deve ser utilizado até o médico definir quando deve ser interrompido uso deste medicamento.

Se por alguma razão o paciente não puder comparecer na data marcada para fazer uso da medicação, fulvestranto pode ser administrado 3 dias antes ou 3 dias depois dessa data.

Para segurança e eficácia do medicamento, fulvestranto não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser feita somente pela via intramuscular.

Na ausência de estudos de incompatibilidade, este medicamento não deve ser misturado a outros produtos medicinais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Monoterapia

As categorias de frequências de reações adversas a medicamentos (RAMs) a seguir foram calculadas com base no grupo de tratamento de fulvestranto 500 mg em uma análise conjunta de segurança dos estudos que compararam fulvestranto 500 mg com fulvestranto 250 mg [estudos CONFIRM (Estudo D6997C00002), FINDER 1 (Estudo D6997C00004), FINDER 2 (Estudo D6997C00006) e NEWEST (Estudo D6997C00003)]; ou do estudo FALCON (Estudo D699BC00001) isolado, que comparou fulvestranto 500 mg com anastrozol 1 mg. Quando as frequências diferem entre a análise conjunta de segurança e o FALCON, a maior frequência é apresentada. As frequências na tabela a seguir foram baseadas em todos os eventos relatados, independentemente da avaliação do investigador sobre a causalidade.

Tabela 4. Resumo das Reações Adversas observadas em estudos clínicos para fulvestranto 500 mg.

Frequência	Sistema de Classificação de Órgãos	Reação Adversa
------------	------------------------------------	----------------

Muito comum (≥ 10%)	Distúrbios gerais do local de administração Distúrbios hepatobiliares Distúrbios gastrointestinais Distúrbios do sistema imune Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Afecções da pele e tecido subcutâneo Distúrbios vasculares	Reações no local de administração ^a , astenia Aumento das enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP) ^b Náusea Reações de hipersensibilidade ^e Artralgia e dor musculoesquelética ^d Erupção cutânea ^e Ondas de calor ^e
Comum (≥ 1 e < 10%)	Distúrbios do sistema nervoso Distúrbios hepatobiliares Sangue e sistema linfático Distúrbios gastrointestinais Distúrbios de metabolismo e nutrição Infecções e infestações	Cefaleia Bilirrubina elevada ^b Contagem reduzida de plaquetas ^e Vômito, diarreia Anorexia Infecções do trato urinário
Incomum (≥ 0,1% e < 1%)	Distúrbios hepatobiliares	Insuficiência hepática ^{c,f} , hepatite ^f , gama-GT elevada ^f

a. Incluindo reação ciática mais grave, neuralgia e dor neuropática e neuropatia periférica relacionada com o local da injeção.

b. Baseado em qualquer alteração grau CTC a partir da linha basal.

c. A reação adversa não foi observada nos estudos clínicos principais (CONFIRM, FINDER1, FINDER2, NEWEST). A frequência foi calculada usando o limite superior do intervalo de confiança de 95% para a estimativa pontual. Frequência calculada como 3/560 (onde 560 é o número de pacientes nos estudos clínicos principais), o que equivale à categoria “Incomum”.

d. Inclui: artralgia e, menos frequentemente, dor musculoesquelética, dorsalgia, mialgia e dor nas extremidades.

e. Categoria da frequência difere entre a análise conjunta de segurança e o FALCON.

f. RAM não observada no FALCON.

Com base nos dados obtidos dos estudos clínicos, não há nenhuma evidência de uma relação causal entre fulvestranto e eventos relatados como incomuns ou raros.

Terapia em combinação com palbociclibe: vide bula do palbociclibe.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/notivisa>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há experiência de superdosagem em humanos. Estudos em animais não mostram outros efeitos além daqueles relacionados direta ou indiretamente à atividade antiestrogênica, que foram evidentes com doses altas de fulvestranto. Caso ocorra superdosagem, as pacientes devem ser tratadas sintomaticamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.8830.0063

Farm. Resp: Dra. Marcia Yoshie Hacimoto

CRF-RJ: 13.349

Fabricado por:

Mylan Teoranta

Coill Rua, Inverin, Co. Galway - Irlanda.

Embalado por:

Mylan Teoranta

Unit 6 Casla Industrial Estate Casla, County Galway - Irlanda.

Importado por:

Mylan Laboratórios Ltda.

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118.

Campos dos Goytacazes - RJ - CEP: 28110-000

CNPJ: 11.643.096/0001-22

 **Mylan**

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



SAC: 0800-020 0817

sac@mylan.com

www.mylan.com.br

SafetyGlide™ é uma marca da Becton Dickinson and Company.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 08/03/2019.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/03/2017	0514158/17-3	155 - GENÉRICO - Registro de Medicamento	10/12/2018	-	VP e VPS	50 MG/ML SOL INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 5 ML + AGU COM SIST SEGURANÇA 50 MG/ML SOL INJ IM CT 2 SER PREENC VD TRANS X 5 ML + 2 AGU COM SIST SEGURANÇA

Data/Versão	Histórico de Mudanças - Mylan
AR.01.03.19	Exclusão da frase “Solução injetável 250 mg/5 mL (50 mg/mL) em embalagem com 1 seringa preenchida, contendo 5 mL da solução injetável, acompanhada de uma agulha estéril descartável com sistema de segurança”, em virtude do Ofício recebido da Anvisa.
AR.02.03.19	Bula atualizada conforme Bula Padrão do Faslodex, publicada no Bulário Eletrônico em 08/03/2019.