Nilgaban
Fulvestrant 250 mg / 5 ml

SOLUCIÓN INYECTABLE IM
Vía de administración intramuscular

Venta bajo receta
Industria Argentina

COMPOSICIÓN
Cada frasco ampolla de 5 ml de ***NILGABAN*** contiene: Fulvestrant 250 mg. Excipientes: Etanol 96%, Alcohol bencílico, Benzoato de Bencilo, Aceite de ricino.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Terapia endócrina, antiestrógeno.
Clasificación ATC: L02BA03

INDICACIONES
Monoterapia
NILGABAN está indicado para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con Cáncer de Mama avanzado con receptor estrogénico (RE) positivo, factor de crecimiento epidérmico humano 2 HER2 negativo, que no hayan recibido previamente terapia hormonal.
NILGABAN está indicado para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con Cáncer de Mama avanzado con RE positivo, con progresión de la enfermedad tras terapia hormonal.
Terapia combinada
NILGABAN está indicado en combinación con ribociclib como terapia inicial hormonal para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con Cáncer de Mama avanzado o metastásico con RE positivo, HER2 negativo, o después de progresión de la enfermedad tras terapia hormonal.
NILGABAN está indicado en combinación con palbociclib o abemaciclib para el tratamiento de mujeres con Cáncer de Mama avanzado o metastásico con RE positivo, HER2 negativo, con progresión de la enfermedad tras terapia hormonal.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos
Muchos cánceres de mama tienen receptores estrogénicos y el crecimiento de estos tumores puede ser estimulado por el estrógeno. Fulvestrant es un antagonista competitivo del RE con una afinidad comparable a la del estradiol. El mecanismo de acción está asociado con la regulación negativa de los niveles proteicos del RE en células mamarias cancerígenas humanas. Los estudios *in vitro* demostraron que Fulvestrant es un inhibidor reversible del crecimiento de las células de cáncer de mama humano sensibles al estrógeno (MCF-7) y resistentes a tamoxifeno. En estudios *in vivo* de tumores, Fulvestrant retrasó el establecimiento de tumores a partir de xenoinjertos de células MCF-7 de cáncer de mama humano en ratones desnudos, Fulvestrant inhibió el crecimiento de los xenoinjertos MCF-7 estableciodos y de los xenoinjertos de tumores mamarios resistentes a tamoxifeno.
Fulvestrant no mostró efectos de tipo agonista en ensayos uterotrópicos *in vivo* en ratones y ratas inmaduros o ovariectomizados. En estudios *in vivo* en ratas inmaduras y monos ovariectomizados, Fulvestrant bloqueó la acción uterotrófica del estradiol. En mujeres posmenopáusicas, la ausencia de cambios en las concentraciones plasmáticas de hormona folículoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) en respuesta al tratamiento con Fulvestrant (250 mg por mes) sugiere que no hay efectos esteroidales periféricos.
Los estudios clínicos en mujeres posmenopáusicas con Cáncer de Mama primario tratado con dosis únicas de Fulvestrant 15 a 22 días antes de la cirugía, han mostrado que Fulvestrant regula negativamente y en forma significativa los niveles proteicos del RE en los tumores RE positivos con dosis crecientes. Existió además un descenso significativo en la expresión del receptor de progesterona (RPg), consistente con una falta de efectos estrogénicos agonistas intrínsecos. En mujeres postmenopaúsicas con tumores de mama, también se ha demostrado que, como tratamiento neoadyuvante, 500 mg de Fulvestrant regulan en forma negativa al RE y al marcador de proliferación Ki 67, en mayor grado que 250 mg de este medicamento.
Eficacia clínica y seguridad
Monoterapia
Comparación de Fulvestrant 500 mg con Fulvestrant 250 mg (Estudio 1)
Se llevó a cabo un estudio clínico Fase III controlado, doble ciego, aleatorizado en 736 mujeres posmenopáusicas con Cáncer de Mama avanzado que presentaban recurrencia de la enfermedad durante o después de terapia hormonal adyuvante, o progresión tras terapia hormonal para la enfermedad avanzada. El estudio incluyó 423 pacientes cuya enfermedad había recurrido o progresado durante la terapia antiestrogénica (subgrupo AE) y 313 cuya enfermedad había recurrido o progresado durante la terapia con un inhibidor de la aromatasa (subgrupo IA). Este estudio comparó la eficacia y seguridad de Fulvestrant 500 mg (n=362) con Fulvestrant 250 mg (n=374).
Fulvestrant 500 mg fue administrado en dos inyecciones de 5 ml cada una conteniendo Fulvestrant 250 mg/5 ml, una en cada glúteo, los días 1, 15, 29 y cada 28 (± 3) días después de ello. Fulvestrant 250 mg fue administrado en dos inyecciones de 5 ml (una inyección conteniendo Fulvestrant 250 mg/5 ml más una inyección de placebo), una en cada glúteo, en los días 1, 15 (2 inyecciones de placebo únicamente), 29 y cada 28 (± 3) días después de ello.
La edad promedio de las participantes fue 61 años. Todas las pacientes tenían Cáncer de Mama avanzado con RE positivo. Aproximadamente el 30% no tenían enfermedad evaluable y el 55% presentaban enfermedad visceral.
La variable principal fue la sobrevida libre de progresión (SLP); las variables secundarias claves de eficacia incluyeron tasa de respuesta objetiva (TRO), tasa de beneficio clínico (TBC) y sobrevida global (SG). Los resultados de eficacia del estudio 1 se resumen en la **Tabla 1.** La eficacia de Fulvestrant 500 mg fue comparada a la de Fulvestrant 250 mg. La **Figura 1** muestra un gráfico de Kaplan-Meier de los datos de SLP después de un seguimiento mínimo de 18 meses demostrando una superioridad estadísticamente significativa de Fulvestrant 500 mg frente a Fulvestrant 250 mg. En el análisis inicial de SG, luego de un seguimiento mínimo de 18 meses, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Tras un seguimiento mínimo de 50 meses, se realizó una actualización del análisis de SG, La **Figura 2** muestra el gráfico de Kaplan-Meier de los datos de SG actualizados.

Tabla 1: Resultados de eficacia del Estudio 1 por población por intención de tratar (ITT)

Punto Final	Fulvestrant 500 mg (n=362)	Fulvestrant 250 mg (n=374)
SLP[1]		
Media (meses)	6,5	5,4
Relación de riesgo[2] (IC 95%[3])	0,80 (0,68-0,94)	
Valor p	0,006	
SG Análisis actualizado[4] (% pacientes fallecidos)	261 (72,1%)	293 (78,3%)
SG media (meses)	26,4	22,3
Relación de riesgo[2] (IC 95%[3])	0,81 (0,69-0,96)	
TRO[5] (IC 95%[3])	13,8% (9,7- 18,8%) (33/240)	14,6% (10,5- 19,4%) (38/261)

1. SLP=tiempo entre la aleatorización y la más temprana progresión o fallecimiento por cualquier causa. Duración mínima de seguimiento de 18 meses
2. Relación de riesgo < 1 favorece a Fulvestrant 500 mg
3. IC Intervalo de confianza
4. Duración mínima de seguimiento de 50 meses
5. No es estadísticamente significativo ya que no se hicieron ajuste para la multiplicidad.
6. Tasa de Respuesta Objetiva, definida como número (%) de pacientes con respuesta completa o parcial, tal analizada en los pacientes evaluables con enfermedad medida en la línea de base (Fulvestrant 500 mg n=240; Fulvestrant 250mg n=261). Duración mínima de seguimiento de 18 meses.

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de SLP para el Estudio 1

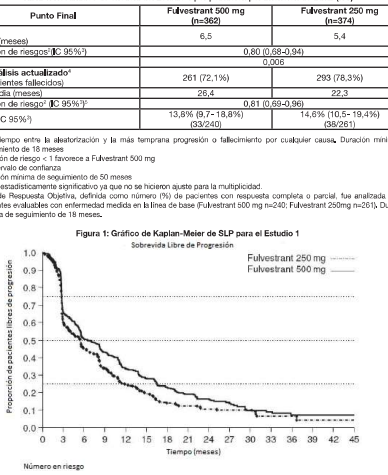
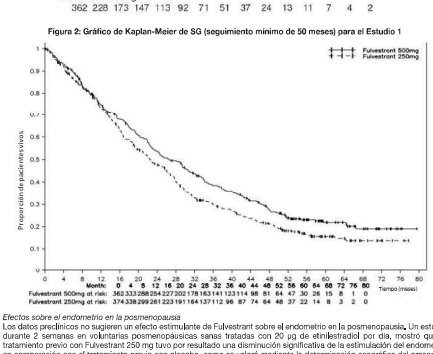


Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier de SG (seguimiento mínimo de 50 meses) para el Estudio 1



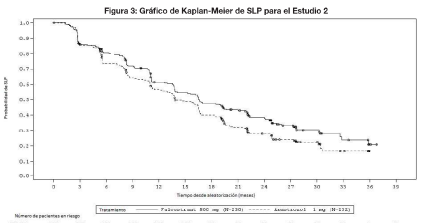
Efectos sobre el endometrio en la posmenopausia
Los datos preclínicos no sugieren un efecto estimulante de Fulvestrant sobre el endometrio en la posmenopausia. Un estudio durante 2 semanas en voluntarias posmenopáusicas sanas tratadas con 20 µg de etinilestradiol por día, mostró que el tratamiento previo con Fulvestrant 250 mg tuvo por resultado una inyección significativa de la estimulación del endometrio en comparación con el tratamiento previo con placebo, como se valoró mediante la determinación ecográfica del grosor del mismo.
El tratamiento neoadyuvante de hasta 16 semanas en pacientes con Cáncer de Mama tratadas tanto con Fulvestrant 500 mg como con Fulvestrant 250 mg no dio lugar a cambios clínicamente significativos del grosor endometrial, indicando una ausencia de efecto agonista. No hay evidencia de efectos adversos endometriales en las pacientes estudiadas con Cáncer de Mama. No hay datos disponibles respecto a la morfología del endometrio.
En dos estudios a corto plazo (1 y 12 semanas) en pacientes premenopáusicas con enfermedad ginecológica benigna, no se observaron diferencias significativas en el grosor endometrial determinado por ecografía entre los grupos de Fulvestrant y placebo.
Efectos sobre el hueso
No existen datos a largo plazo sobre el efecto de Fulvestrant sobre el hueso. El tratamiento neoadyuvante de hasta 16 semanas en pacientes con Cáncer de Mama tratadas tanto con Fulvestrant 500 mg como con Fulvestrant 250 mg no dio lugar a cambios clínicamente significativos en los marcadores séricos de recambio óseo.
Comparación de Fulvestrant 500 mg y anastrozol 1 mg (Estudio 2)
Un estudio aleatorizado, doble ciego, doble simulación, multicéntrico (Estudio 2) de Fulvestrant 500 mg versus anastrozol 1 mg se llevó a cabo en mujeres posmenopáusicas con Cáncer de Mama localmente avanzado o metastásico con RE positivo y/o RPg positivo, HER2 negativo, que no fueron previamente tratadas con alguna terapia hormonal. Un total de 462 pacientes fueron aleatorizadas 1:1 para recibir Fulvestrant 500 mg como una inyección intramuscular en los días 1, 15, 29 y cada 28 (± 3) días después de ello o administración oral diaria de 1 mg de anastrozol. Este estudio comparó la eficacia y seguridad de Fulvestrant 500 mg y anastrozol 1 mg.
La aleatorización fue estratificada según la enfermedad (localmente avanzada o metastásica), uso de quimioterapia previa para la enfermedad avanzada y presencia o ausencia de una enfermedad evaluable.
La principal medida de resultado de eficacia fue la SLP evaluada por el investigador acorde a RECIST v.1.1 (Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos). Las principales medidas de resultado de eficacia secundaria incluyeron SG, TRO y duración de la respuesta (DR).
Las pacientes incluidas tenían una edad promedio de 63 años (rango 36-90), la mayoría (87%) tenían enfermedad metastásica y 55% metastasis visceral. El 17% habían recibido un régimen de quimioterapia previa para la enfermedad avanzada; 84% tenían enfermedad evaluable. Los sitios de metástasis fueron: muscoesquelético 59%, ganglios linfáticos 50%, respiratorio 40%, hígado (incluyendo vesícula biliar) 18%.
Los resultados de eficacia del Estudio 2 están detallados en **Tabla 2** y **Figura 3.**

Tabla 2: Resultados de eficacia del Estudio 2 por población por intención de tratar (ITT)

	Fulvestrant 500 mg (n=230)	Anastrozol 1 mg (n=232)
SLP		
Número de eventos SLP (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
Media SLP (meses)	16,6	13,8
Relación de Riesgo SLP[1] (IC 95%)	0,797 (0,637–0,999)	
Valor p	0,049	
SG*		
Número de eventos SG	67 (29,1%)	75 (32,3%)
Media SG (meses)	NA	NA
Relación de Riesgo SG (IC 95%)	0,874 (0,629–1,216)	
Respuesta objetiva para pacientes con enfermedad medible	**n=193**	**n=196**
TRO (IC 95%)	46,1% (39,3–53,4%)	44,9% (37,6–52,1%)
Media DR (meses)	20,0	13,2

NA: No Alcanzado
*Análisis provisional de SG con 61% del número total de eventos requeridos para el análisis final de SG.

Figura 3: Gráfico de Kaplan-Meier de SLP para el Estudio 2



Comparación de Fulvestrant 250 mg y anastrozol 1 mg en datos combinados (Estudios 3 y 4)
La eficacia de Fulvestrant fue establecida en comparación con anastrozol, en dos estudios clínicos controlados aleatorizados (uno realizado predominantemente en Europa, Estudio 3, y el otro en Norteamérica, Estudio 4) en mujeres posmenopáusicas con Cáncer de Mama localmente avanzado o metastásico. Todas las pacientes habían progresado después de terapia anterior con un antiestrógeno o progestágeno para el Cáncer de Mama en la enfermedad adyuvante o avanzada.
La edad promedio de las participantes fue de 64 años. El 81,6% tenían tumores con RE positivo y/o RPg positivo. Se requirió a las pacientes con RE negativo/RPg negativo o tumores desconocidos que tuvieran una respuesta previa a terapia endócrina. Los sitios de las metastasis fueron: sólo visceral 18,2%; viscerales–compromiso hepático 23,0%; compromiso pulmonar 28,1%; hueso 19,7%; tejido blando solamente 5,2%; piel y tejido blando 18,7%.
En ambos estudios, las pacientes elegidas con enfermedad medible y/o evaluable fueron aleatorizadas a recibir Fulvestrant 250 mg por vía intramuscular una vez al mes (28±3 días) o anastrozol 1 mg por vía oral una vez al día. Todas las pacientes fueron evaluadas mensualmente durante los tres primeros meses y cada tres meses posteriormente. El Estudio 3 fue abierto. Aleatorizado realizado en 451 mujeres posmenopáusicas. El Estudio 4 fue doble ciego, aleatorizado realizado en 400 mujeres posmenopáusicas. Las pacientes del grupo de Fulvestrant del Estudio 4 recibieron dos inyecciones separadas (2 de 2.5 ml c/u), mientras que en el Estudio 3 recibieron una sola inyección de 5 ml. En ambos estudios, las pacientes fueron inicialmente aleatorizadas a una dosis de 125 mg por mes, pero un análisis provisional mostró una muy baja tasa de respuesta, y los grupos de dosis bajas fueron eliminados.
Los resultados de los estudios, después de un seguimiento mínimo de 14,6 meses, se resumen en la **Tabla 3**. La eficacia de Fulvestrant 250 mg fue determinada comparando los resultados de la TRO y tiempo transcurrido hasta la progresión (TTP) con anastrozol 1 mg, el control activo. Los dos estudios descartaron (límite de confianza 97,7%) la inferioridad de Fulvestrant a anastrozol de 6,3% y 1,4% en términos de TRO. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la SG entre los dos grupos después de un seguimiento de 24.4 meses en el Estudio 3 y 28,2 meses en el Estudio 4.

Tabla 3: Resultados de Eficacia para los Estudios 3 y 4

Parámetro de eficacia	Estudio 4 (Doble ciego)		Estudio 3 (Abierto)	
	Fulvestrant 250 mg (n=206)	Anastrozol 1 mg (n=194)	Fulvestrant 250 mg (n=222)	Anastrozol 1 mg (n=229)
TRO				
Número (%) de pacientes con RC[1] y RP[2]	35 (17,0)	33 (17,0)	45 (20,3)	34 (14,9)
% de Diferencia Tasa de Respuesta de Tumor (FUL[3]-ANA[4]) IC[5] 95.4%	0,0 (-6,3 a 8,9)		5,4 (-1,4 a 14,8)	
TTP				
Media TTP (días)	165	103	166	156
Relación de Riesgo IC95.4%	0,9 (0,7- 1,1)		1,0 (0,8- 1,2)	
Enfermedad Estable por > 24 semanas (%)	26,7	19,1	24,3	30,1
Sobrevida Global (SG)				
Fallecimientos (%)	152 (73,8%)	149 (76,8%)	167 (75,2%)	173 (75,5%)
Sobrevida mediana(días)	844	913	803	736
Relación de Riesgo[6] IC95 %	0,98 (0,78, 1,24)		0,97 (0,78, 1,21)	

1. RC Respuesta Completa
2. RP Respuesta Parcial
3. FUL Fulvestrant
4. ANA Anastrozol
5. IC Intervalo de confianza
6. Relación de Riesgo < 1 favorece a Fulvestrant

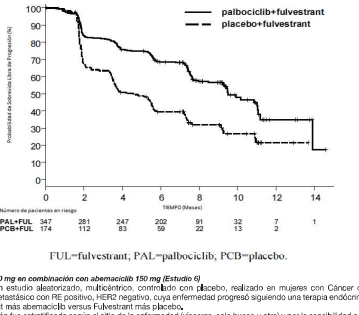
Terapia Combinada
Pacientes con Cáncer de Mama avanzado o metastásico con RE positivo, HER2 negativo, que han tenido progresión de la enfermedad durante o después de terapia adyuvante o endócrina previa
Fulvestrant 500 mg en combinación con Palbociclib 125 mg (Estudio 5)
Se trató de un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, paralelo, multicéntrico de Fulvestrant en combinación con palbociclib frente a Fulvestrant con placebo realizado en mujeres con Cáncer de Mama avanzado con RE positivo, HER2 negativo, independientemente de su estado menopáusico, cuya enfermedad progresó durante o después de la terapia endócrina anterior.
Un total de 521 mujeres pre/posmenopáusicas fueron aleatorizadas 2:1 a recibir Fulvestrant en combinación con palbociclib o Fulvestrant con placebo y estratificadas por la sensibilidad documentada a la terapia hormonal previa, la menopausia al ingreso al estudio (pre/peri versus posmenopáusicas) y la presencia de metástasis viscerales. Palbociclib fue administrado por vía oral en una dosis diaria de 125 mg durante 21 días consecutivos seguido de 7 días sin tratamiento. Fulvestrant 500 mg fue administrado en dos inyecciones de 5 ml cada una conteniendo Fulvestrant 250 mg/5 ml, una en cada glúteo, en los días 1, 15, 29 y cada 28 (±3) días después de ello. Las mujeres pre/perimenopáusicas recibieron inicialmente el estudio y recibieron el agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (LHRH), goserelina, durante al menos 4 semanas antes y durante la duración del Estudio 5.
Las pacientes continuaron recibiendo el tratamiento asignado hasta progresión objetiva de la enfermedad, deterioro sintomático, toxicidad inaceptable, muerte o retirada del consentimiento, lo que ocurriera primero. El principal resultado de eficacia del estudio fue la SLP evaluada por el investigador acorde a RECIST 1.1.
Las pacientes tenían una edad promedio de 57 años (rango 26-88 años). La mayoría eran blancas (74%), todas tenían un ECOG PS (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 o 1 y 80% eran posmenopáusicas. Todas habían recibido terapia sistémica previa y 75% un régimen de quimioterapia previo. El 25% no habían recibido tratamiento previo de la enfermedad metastásica, 60% tenían metástasis viscerales y 23% enfermedad exclusivamente ósea.
Los resultados de la SLP evaluada por el Investigador del Estudio 6 se resumen en la **Tabla 4** y la **Figura 4.** Se observaron resultados consistentes en los subgrupos de pacientes según lugar de la enfermedad, sensibilidad a terapia hormonal previa y estado menopáusico. La tasa de respuesta global confirmada en pacientes con enfermedad medible fue de 24,6% para el grupo de Fulvestrant + palbociclib y del 10,9% en el grupo de Fulvestrant + placebo. La DR fue de 9,3 meses en el grupo de Fulvestrant más palbociclib comparada con 7,6 meses en el grupo de Fulvestrant más placebo. En el momento del análisis final de SLP los datos de SG no estaban completos (11% de las pacientes habían muerto). Las pacientes continúan siendo monitoreadas para el análisis final.

Tabla 4: Resultados de Eficacia en el Estudio 5

	Fulvestrant + Palbociclib (n=347)	Fulvestrant + Placebo (n=174)
Sobrevida Libre de Progresión en población por intención de tratar		
Número de eventos SLP (%)	145 (41,8%)	114 (65,5%)
Media SLP (meses)	9,5 (9,2–11,0)	4,6 (3,5–5,6)
Relación de Riesgo (IC 95%) y valor p	0,461 (0,360 - 0,591) < 0,0001	
Respuesta Objetiva para pacientes con enfermedad medible	n=267	n=138
Tasa de respuesta objetiva[1] (IC 95%)	24,6 (19,6–30,2)	10,9 (6,2–17,3)

N= número de pacientes. IC= intervalo de confianza
1= Respuesta basada en respuestas confirmadas

Figura 4: Gráfico de Kaplan Meier de la SLP para el Estudio 5



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

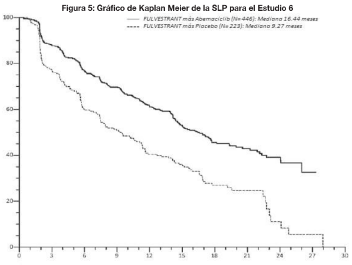
Fulvestrant 500 mg en combinación con abemaciclib 150 mg (Estudio 6)
Se trató de un estudio aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo, realizado en mujeres con Cáncer de Mama avanzado o metastásico con RE positivo, HER2 negativo, cuya enfermedad progresó siguiendo una terapia endócrina tratada con Fulvestrant más abemaciclib versus Fulvestrant más placebo.
La aleatorización fue estratificada según el sitio de la enfermedad (visceras, solo hueso u otro) y por la sensibilidad a la terapia endocrina (resistencia primaria o secundaria. Un total de 669 pacientes recibieron Fulvestrant 500 mg por vía intramuscular en los días 1 y 15 del ciclo 1 y luego en el día 1 del ciclo 2 y ciclos siguientes (ciclos de 28 días), combinada con abemaciclib o placebo por vía oral, administrado dos veces por día. Las mujeres pre/perimenopáusicas recibieron goserelina, un agonista LHRH, durante al menos 4 semanas previas y durante el Estudio 6. Las pacientes permanecieron en tratamiento continuo hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
La edad promedio de las pacientes fue 60 años (rango 32-91 años) y el 37% tenían ≥ 65 años. La mayoría eran blancas (56%), 99% tenía ECOG de 0 o 1, 20% enfermedad metastásica de *novo*, 27% enfermedad solo ósea y 56% enfermedad visceral. El 25% de las pacientes tuvieron resistencia primaria a la terapia endocrina; el 17% eran pre o perimenopáusicas.
Los resultados de eficacia del Estudio 6 se resumen en la **Tabla 5** y **Figura 5.** La mediana de la evaluación de SLP basada en una revisión radiológica independiente ciega fue consistente con la del investigador. Se observaron resultados consistentes en los subgrupos de estratificación de pacientes según el sitio de la enfermedad y resistencia a la terapia endócrina. En el momento del análisis primario de SLP, los datos de SG no estaban completos (20% de las pacientes habían muerto).

Tabla 5: Resultados de eficacia en el Estudio 6

	Fulvestrant + abemaciclib	Fulvestrant + placebo
SLP	**n=446**	**n=223**
Número de pacientes con un evento (n, %)	222 (49,8)	157 (70,4)
Media (meses, IC 95%)	16,4 (14,4–19,3)	9,3 (7,4–12,7)
Relación de Riesgo (IC 95 %)	0,553 (0,449- 0,681)	
Valor p	< 0,0001	
Respuesta objetiva para pacientes con enfermedad medible	**n=318**	**n=164**
Tasa de respuesta objetiva[1] (n, %)	153 (48,1)	35 (21,3)
IC 95%	42,6-53,6	15,1-27,6

IC= Índice de confianza
1. Respuesta completa + Respuesta parcial

Figura 5: Gráfico de Kaplan Meier de la SLP para el Estudio 6



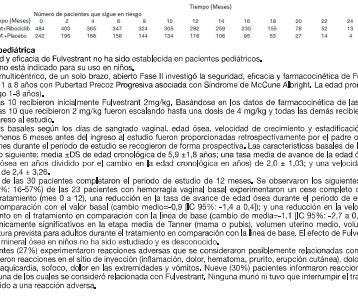
Tratamiento hormonal inicial en pacientes posmenopáusicas con Cáncer de Mama avanzado o metastásico con RE positivo, HER2 negativo, o después de progresión de la enfermedad tras terapia hormonal
Fulvestrant 500 mg en combinación con ribociclib 600 mg (Estudio 7)
Se trató de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de Fulvestrant más ribociclib versus Fulvestrant más placebo, realizado en mujeres posmenopáusicas con Cáncer de Mama avanzado con RE positivo, HER2 negativo, que recibieron un tratamiento hormonal previo o ninguno.
Se aleatorizó un total de 726 pacientes en una proporción 2:1 a recibir Fulvestrant en combinación con ribociclib o Fulvestrant más placebo y se estratificó según la presencia de metástasis hepáticas y/o pulmonares y el tratamiento hormonal previo para enfermedad avanzada o metastásica. Se administró Fulvestrant 500 mg por vía intramuscular en los días 1, 15, 29 y, una vez al mes después de ello, ribociclib 600 mg o placebo por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos seguidos de 7 días sin tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El principal resultado de eficacia del estudio fue la SLP evaluada por el investigador acorde a RECIST 1.1.
El promedio de edad fue 63 años (rango 31–89), 47% tenía ≥ 65 años incluido 14% ≥ 75 años. El 85 % de las pacientes eran caucásicas, 9% asiáticas y 0,7% negras; el 99,7% tenían ECOG 0 o 1. Pacientes de primera y segunda líneas participaron en este estudio (de las cuales 19% tenía enfermedad metastásica de *novo*). El 43% recibió quimioterapia adyuvante frente al 13% que recibió quimioterapia neoadyuvante, y el59% recibió terapia hormonal adyuvante frente al 1% que recibió terapia neoadyuvante antes de ingresar al estudio. El 21% tenía solo compromiso óseo y 61% visceral. La demografía y las características basales de la enfermedad fueron equilibradas y comparables entre los grupos del estudio.
Los resultados de eficacia del Estudio 7 se resumen en la **Tabla 6** y **Figura 6.** Se observaron resultados consistentes en los subgrupos de estratificación según el sitio de la enfermedad y tratamiento hormonal previo para la enfermedad avanzada. En el momento del análisis de la SLP los datos de SG no eran completos (17% de las pacientes habían fallecido.

Tabla 6: Resultados de eficacia del Estudio 7

	Fulvestrant + ribociclib	Fulvestrant + placebo
SLP	**n=484**	**n=242**
Eventos (n, %)	210 (43,4)	151 (62,4)
Media (meses, IC 95%)	20,5 (18,5–23,5)	12,8 (10,9–16,3)
Relación de Riesgo (IC 95 %)	0,593 (0,480–0,732)	
Valor p[1]	< 0,0001	
Respuesta objetiva global	**n=379**	**n=181**
Pacientes con enfermedad medible (IC 95%)	40,9 (35,9–45,8)	28,7 (22,1-35,3)

1. El valor p se obtuvo a partir de un rango logarítmico
2. Basado en respuestas confirmadas

Figura 6: Gráfico de Kaplan Meier de la SLP para el Estudio 7



Población pediátrica
La seguridad y eficacia de Fulvestrant no ha sido establecida en pacientes pediátricas.
Fulvestrant no está indicado para su uso en niños.
Un estudio multicéntrico, de un solo brazo, abierto Fase II investigó la seguridad, eficacia y farmacocinética de Fulvestrant en 30 niñas de 1 a 8 años con Pubertad Precoz Progresiva asociada con Síndrome de McCune Albright. La edad promedio fue de 6 años (rango 1-8 años).
Las primeras 10 recibieron inicialmente Fulvestrant 2mg/kg. Basándose en los datos de farmacocinética de las primeras 6, el total de las 10 que recibieron 2 mg/kg fueron escalando hasta una dosis de 4 mg/kg y todas las demás recibieron 4 mg/kg desde el ingreso al estudio.
Las medidas basales según los días de sangrado vaginal, edad ósea, velocidad de crecimiento y estadificación de Tanner durante al menos 6 meses antes del ingreso al estudio fueron proporcionadas retrospectivamente por el padre o tutor. Todas las medicaciones durante el período de estudio se recogieron de forma prospectiva. Las características basales de los pacientes incluyeron la siguiente: media ±DS de edad cronológica de 5,9 ±1,8 años; una tasa media de avance de la edad ósea (cambio en la edad ósea en años dividido por el cambio en la edad cronológica en años) de 2.0 ± 1,03; y una velocidad media de crecimiento de 2,4 ± 3,26.
Veintinueve de las 30 pacientes completaron el período de estudio de 12 meses. Se observaron los siguientes resultados: 35% (IC 95%: 16-57%) de las 23 pacientes con hemorragia vaginal basal experimentaron un cese completo del sangrado durante el tratamiento (mes 0 a 12), una reducción en la tasa de avance de edad ósea durante el período de estudio de 12 meses en comparación con el valor basal (cambio medio=0,9 [IC 95%: -1,4 a 0,4]); y una reducción en la velocidad media de crecimiento en el tratamiento en comparación con la línea de base (cambio en la velocidad media=-1,1 [IC 95%: -2,7 a 0,4]). No hubo cambios clínicamente significativos en la etapa media de Tanner (mama o pubis), volumen uterino medio, volumen ovárico medio, altura prevista para adultos durante el tratamiento en comparación con la línea de base. El efecto de Fulvestrant sobre la densidad mineral ósea en niños no ha sido estudiado y es desconocido.
Ocho pacientes (27%) experimentaron reacciones adversas que se consideraron posiblemente relacionadas con Fulvestrant. Estas incluyeron reacciones en el sitio de inyección (inflamación, dolor, hematoma, erupción cutánea, dolor abdominal, contusión, taquicardia, sofoco, dolor en las extremidades y vómitos. Nueve (30%) pacientes informaron reacciones adversas serias, ninguna de los cuales se consideró relacionada con Fulvestrant. Ninguna murió ni tuvo que interrumpir el tratamiento del estudio debido a una reacción adversa.

FARMACOCINÉTICA
Absorción
Luego de la administración de la inyección intramuscular de acción prolongada de Fulvestrant, éste se absorbe lentamente y las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) se alcanzan después de 5 días. La administración del régimen de Fulvestrant 500 mg alcanza niveles de exposición en, o cerca del estado estacionario durante el primer mes de tratamiento (media [CV]: área bajo la curva [AUC] 475 [33,4%] ng·días/ml, C_{max} 25,1 [35,1%] ng/ml, concentración plasmática mínima (C_{min}) 16,3 [25,9%] ng/ml, respectivamente. En el estado estacionario las concentraciones plasmáticas de Fulvestrant se mantienen en un intervalo relativamente estrecho, con una diferencia aproximadamente de hasta 3 veces entre las C_{max} y C_{min}. Tras la administración intramuscular la exposición es aproximadamente proporcional a la dosis del intervalo posológico de 50 a 500 mg.
Distribución
Fulvestrant está sometido a una distribución rápida y extensa. El gran volumen de distribución aparente en estado equilibrio (Vd_{ss}) de aproximadamente 3 a 5 l/kg indica que la distribución es en gran medida extravascular. Fulvestrant está altamente unido (99%) a las proteínas plasmáticas. Las fracciones de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL) son los componentes de unión principales. No se han realizado estudios de interacción sobre la unión competitiva a proteínas. No se ha determinado el papel de la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG).
Metabolismo
El metabolismo de Fulvestrant ha sido determinado en humanos tras la administración intramuscular e intravenosa de Fulvestrant marcado con ^{14}C. El metabolismo de Fulvestrant parece implicar combinaciones de un número de posibles vías de biotransformación análogas a las de los esteroides endógenos, incluyendo oxidación, hidroxilación aromática, conjugación con ácido glucurónico y/o sulfato en las posiciones 2, 3 y 17 del núcleo esteroide y oxidación de la cadena lateral. Los metabolitos identificados (incluye los metabolitos 17-cetona, sulfona, 3-sulfato, 3 y 17-glucurónido) son menos activos, o bien muestran una actividad similar a la de Fulvestrant en modelos antiestrogénicos.
Los estudios utilizando preparaciones hepáticas humanas y enzimas recombinantes humanas indican que CYP3A4 es la única isoenzima de P450 involucrada en la oxidación del Fulvestrant; sin embargo, las vías que no son P450 parecen predominar *in vivo*. Los datos *in vitro* indican que Fulvestrant no inhibe las isoenzimas del CYP450; sin embargo, se desconoce la contribución relativa de las rutas P-450 y no P-450 *in vivo*.
Eliminación
Fulvestrant se elimina principalmente en forma metabolizada. La vía de excreción principal es la fecal, con menos del 1% excretado en la orina. Fulvestrant presenta una eliminación elevada, 11 ± 1,7 ml/min/kg, sugiriendo un cociente de extracción hepática elevado. La vida media ($t_{½}$) terminal después de la administración intramuscular se rige por la velocidad de absorción y se ha estimado que es de 40 días.
Poblaciones especiales
En un análisis farmacocinético de población de los datos recabados en los estudios Fase III no se detectó ninguna diferencia en el perfil farmacocinético de Fulvestrant en relación con la edad (rango 33-89 años), el peso (40-127 kg) o la raza.
Género
Después de la administración de una única dosis intravenosa, no hubo diferencias farmacocinéticas entre hombres y mujeres o entre mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. Del mismo modo, no hubo diferencias entre los hombres y las mujeres posmenopáusicas después de la administración intramuscular.
Raza
En los estudios clínicos de Cáncer de Mama avanzado, el potencial de las diferencias farmacocinéticas debidas a la raza ha sido evaluado en 294 mujeres incluyendo 87,4% caucásicas, 7,8% negras y 4,4% hispanas. No se observaron diferencias en la farmacocinética plasmática de Fulvestrant entre estos grupos. En un estudio separado, los datos farmacocinéticos de mujeres posmenopáusicas de etnia japonesa fueron similares a los obtenidos en pacientes no japonesas.
Insuficiencia renal
La insuficiencia renal leve y moderada no influyó en la farmacocinética de Fulvestrant de forma clínicamente importante. En estudios de Cáncer de Mama avanzado, las concentraciones de Fulvestrant en mujeres con un clearance de creatinina [Clcr] < 30 ml/min fueron similares a las concentraciones de las mujeres con creatinina normal.
Insuficiencia hepática
La farmacocinética de Fulvestrant se ha evaluado en un estudio clínico a dosis única de 100 mg realizado en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (grado A y B de Child-Pugh) y con función hepática normal (n=7 pacientes/grupo), m

Forma de Administración
NILGABAN se debe administrar mediante dos inyecciones consecutivas intramusculares lentas de 250 mg/5 ml (1-2 minutos/inyección), una en cada glúteo.
Instrucciones de Administración
Las manos deben permanecer por detrás de la aguja en todo momento durante su uso y eliminación.
Para cada uno de los frascos ampolla:
- Retire el precinto y compruebe que no esté dañado.
- Utilice una jeringa con su respectiva aguja para retirar el contenido de un vial.
- Remueva la aguja que fue utilizada y coloque una nueva.
- Antes de su administración, se deben inspeccionar visualmente la solución en cuanto al contenido de partículas y a la coloración.
- Lleve la jeringa cargada al punto de administración.
- Retire el capuchón de la aguja.
- Retire el exceso de gas de la jeringa.
- Inserte la aguja intramuscular en la zona del glúteo adecuada.
- Administre lentamente por esta vía (1-2 minutos/inyección). Para una mayor comodidad, la posición de la aguja con el bisel hacia arriba.

Eliminación
El frasco ampolla, las agujas y las jeringas son sólo para un único uso.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.
Incompatibilidades
En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

CONTRAINDICACIONES
-Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
-Embarazo y lactancia.
-Insuficiencia hepática grave.

ADVERTENCIAS
En mujeres con cáncer de mama avanzado se observan frecuentemente accidentes tromboembólicos, como se ha observado en los estudios clínicos de Fulvestrant. Debe considerarse este hecho cuando se prescriba Fulvestrant a pacientes en riesgo. No existen datos a largo plazo del efecto de Fulvestrant sobre el hueso. Debido al mecanismo de acción de este fármaco, existe un riesgo potencial de osteoporosis.
Riesgo de sangrado
Dada la vía de administración intramuscular, Fulvestrant se debe utilizar con precaución cuando se trate a pacientes con diátesis hemorrágica, trombocitopenia o en tratamiento con anticoagulantes.
Reacción en el sitio de inyección
Reacciones relacionadas con el sitio de inyección, incluyendo ciática, neuralgia, dolor neuropático y neuropatía periférica fueron reportadas con las inyecciones de Fulvestrant. Se debe tener precaución mientras se administra Fulvestrant en el sitio de inyección dorsogluteal debido a la proximidad del nervio ciático subyacente.

PRECAUCIONES
Interacción con otros medicamentos
No se conocen interacciones con otros medicamentos. Fulvestrant no inhibe significativamente ninguna de las isoenzimas principales CYP incluyendo CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 in vitro.
Un estudio clínico de interacción con midazolam (sustrato del CYP3A4) demostró que Fulvestrant no inhibe el CYP3A4 o altera los niveles sanguíneos del fármaco metabolizado por esa enzima.
Estudios clínicos de interacción con rifampicina (inductor del CYP3A4) y ketoconazol (inhibidor del CYP3A4) no han mostrado un cambio clínicamente importante en la eliminación de Fulvestrant. Por consiguiente, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes que están recibiendo de forma concomitante Fulvestrant e inhibidores o inductores del CYP3A4.
Los datos de un estudio clínico en pacientes con Cáncer de Mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante cuando Fulvestrant se administró en forma concomitante con palbociclib, abemaciclib o ribociclib.
Medición de estradiol sérico
Debido a la estructura similar de Fulvestrant y estradiol, Fulvestrant puede interferir con la medición por inmunoensayo de estradiol, resultando en falsos niveles de elevación de estradiol.
Poblaciones especiales
Pacientes con insuficiencia renal
Fulvestrant se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (Clcr < 30 ml/min).
Aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática
La seguridad y farmacocinética de Fulvestrant fueron evaluados en un estudio en siete pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y siete con función hepática normal. La exposición aumentó en los casos de insuficiencia hepática moderada, por lo que se recomienda una dosis de 250 mg por mes. ***POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN.***
Fulvestrant no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C)
Población pediátrica
Fulvestrant no está recomendado en niñas y adolescentes ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo etario.
Fertilidad, embarazo y lactancia
Mujeres en edad fértil
Se debe indicar a las pacientes en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta un año después de la última dosis.
Embarazo
Fulvestrant está contraindicado durante el embarazo.
Se recomienda realizar una prueba de embarazo en pacientes en edad fértil dentro de los 7 días previos al inicio del tratamiento con Fulvestrant.
Basado en estudios en animales, Fulvestrant puede causar daño fetal cuando se administra durante el embarazo. No hay datos disponibles en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado a Fulvestrant.
Fulvestrant atraviesa la placenta tras dosis únicas intramusculares en ratas y conejos hembra preñadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo una mayor incidencia de anomalías y muertes fetales, a dosis clínicas que son significativamente menores que la dosis máxima recomendada en humanos.
Si se presenta un embarazo mientras se toma Fulvestrant, la paciente deberá ser informada de los posibles riesgos para el feto y del riesgo potencial de aborto espontáneo.
Lactancia
Se debe discontinuar la lactancia durante el tratamiento con Fulvestrant debido a que se excreta en la leche de las ratas lactantes, Se desconoce si Fulvestrant es excretado en la leche materna humana. Considerando el potencial de reacciones adversas serias debido a Fulvestrant en los lactantes, el uso durante la lactancia está contraindicado.
Se recomienda no amamantar durante el tratamiento con Fulvestrant y hasta un año después de la última dosis.
Fertilidad
Basado en estudios en animales, Fulvestrant puede afectar la fertilidad en mujeres y hombres en edad fértil. Los efectos de Fulvestrant sobre la fertilidad fueron reversibles en ratas hembras.
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de Fulvestrant sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, debido a que muy frecuentemente se ha comunicado astenia con Fulvestrant, las pacientes que experimenten esta reacción adversa cuando conduzcan o utilicen maquinaria deberán proceder con precaución.
Datos preclínicos de seguridad
Toxicidad, carcinogénesis, mutagenesis y trastornos de fertilidad
Se llevaron a cabo estudios de carcinogénesis durante dos años en ratas y ratones. Se observaron hallazgos positivos en ambas especies. Las ratas se trataron a dosis intramusculares de 15 mg/kg/30 días, 10 mg/rata/30 días y 10 mg/rata/15 días. Estas dosis corresponden a 0,9; 1,5 y 3 veces (en mujeres) y 0,8; 0,8 y 2 veces (en hombres) la exposición sistémica (AUC_{0-24h}) alcanzada en mujeres que reciben la dosis recomendada de 500 mg al mes.
Este estudio reveló una mayor incidencia de tumores ováricos benignos de las células de la granulosa ovárica en ratas hembras a altas dosis, 10 mg/rata/15 días, así como una mayor incidencia de tumores testiculares de las células de Leydig en los machos a dosis de 15 mg/rata/90 días. En un estudio de oncogenicidad a dos años en ratones (administración oral diaria) existió un aumento de la incidencia de tumores ováricos estromales de los cordones sexuales (tanto benignos como malignos) a dosis de 150 y 500 mg/Kg/día. En el nivel de no efecto para estos hallazgos, las AUC fueron, en ratas, aproximadamente 1,5 veces los niveles de exposición humana esperados en hembras y 0,8 veces en machos, y en ratones, aproximadamente 0,8 veces los niveles de exposición humana esperados tanto en machos como en hembras. La inducción de estos tumores es consistente con las alteraciones de la retroalimentación endócrina relacionadas con la farmacología, en los niveles de gonadotrofina causados por antiestrógenos. Por lo tanto, no se consideran que estos resultados sean relevantes para el uso de Fulvestrant en mujeres posmenopáusicas con Cáncer de Mama avanzado.
Fulvestrant no fue mutagénico ni clastogénico en múltiples pruebas *in vitro* con y sin la adición de un factor de activación metabólico hepático en mamíferos (ensayo de mutación bacteriana en cepas de *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, estudio de citogénesis *in vitro* en linfocitos humanos, ensayo de mutación en células de linfoma en ratón y prueba de micronúcleo *in vivo* en rata).
En ratas hembras, Fulvestrant administrado a dosis ≥0,01 mg/kg/día (0,06% de la dosis recomendada en humanos en función del área de superficie corporal [ASC en mg/m^2]), durante 2 semanas antes y durante 1 semana después del apareamiento, causó reducción de la fertilidad y supervivencia embrionaria. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en hembras y la supervivencia embrionaria fue evidente en hembras a dosis de 0,001 mg/kg/día (0,06% de la dosis en humanos basada en ASC en mg/m^2). La restauración de la fertilidad femenina a valores similares a los controles fue evidente después de un período sin tratamiento de 79 días posteriores a dosis de 2 mg/kg/día (equivalente a la dosis en humanos basada en ASC en mg/m^2). Los efectos de Fulvestrant en la fertilidad de ratas hembras parecen ser consistentes con su actividad antiestrogénica. Los efectos potenciales de Fulvestrant sobre la fertilidad de animales machos no fueron estudiados. pero en un estudio de toxicología de 6 meses, con ratas machos tratadas con dosis intramusculares de 15 mg/kg/30 días, 10 mg/rata/30 días o 10 mg/rata/15 días de Fulvestrant, mostró una pérdida de espermatozoides de los túbulos seminíferos, atrofia de los túbulos seminíferos y cambios degenerativos en el epidídimo. Los cambios en los testículos y epidídimo no habían sido recuperados 20 semanas después de la interrupción del tratamiento. Estas dosis de Fulvestrant corresponden a 1,3; 1,2 y 3,5 veces la (AUC_{0-24h}) alcanzada en mujeres que reciben la dosis recomendada de 500 mg al mes.
La administración de Fulvestrant a ratas antes y hasta su implantación provocó la pérdida embrionaria a dosis diarias que fueron 0,6% de la dosis máxima diaria recomendada en humanos en mg/m^2. Cuando Fulvestrant fue administrado a ratas preñadas durante el período de organogénesis, las dosis intramusculares ≥ 0,1 mg/kg/día (6% de la dosis recomendada en humanos en mg/m^2) causaron efectos en el desarrollo embriofetal de acuerdo con su actividad antiestrogénica. Fulvestrant causó un aumento en la incidencia de anomalías fetales en ratas (flexión del tarso de la pata trasera a 2 mg/kg/día, equivalente a la dosis en humanos en mg/m^2) y no osificación del odontoides y tuberculo ventral de la primer vertebra cervical a dosis ≥ 0,1 mg/kg/día. Fulvestrant administrado a 2 mg/kg/día produjo pérdida fetal.
Cuando se administró a conejas preñadas durante el período de organogénesis, Fulvestrant causó pérdida de embarazo a una dosis intramuscular de 1 mg/kg/día (equivalente a la dosis en humanos en mg/m^2). Además, a 0,25 mg/kg/día (30% de la dosis en humanos en mg/m^2), Fulvestrant causó aumentos en el peso placentario y pérdida posimplantación en conejos. Fulvestrant fue relacionado a una mayor incidencia de variaciones fetales en conejos (desplazamiento de la cintura pélvica hacia atrás y la vértebra presacra 27 a 0,25 mg/kg/día. 30% de la dosis en humanos en mg/m^2) cuando fue administrado durante el período de organogénesis.
Los niveles de Fulvestrant fueron aproximadamente 12 veces mayores en la leche que en el plasma después de la exposición de ratas lactantes a una dosis de 2 mg/kg. La exposición a Fulvestrant en crías de roedores de madres lactantes tratadas con Fulvestrant se estimó en un 10% de la dosis administrada. En un estudio en ratas con Fulvestrant en dosis de 10 mg/kg administradas dos veces o 15 mg/ kg una vez (menos de la dosis en humanos recomendada en mg/m^2) durante la lactancia, la supervivencia de las crías se redujo ligeramente.
La toxicidad aguda de Fulvestrant es baja.
Las formulaciones de Fulvestrant fueron bien toleradas en especies animales empleadas en estudios de dosis múltiples. Las reacciones locales, incluyendo miositis y granulomas en el sitio de la inyección se atribuyeron al cilquetre, pero la gravedad de la miositis en conejos aumentó con Fulvestrant, en comparación con la solución salina de control. En estudios de toxicidad con dosis múltiples intramusculares de Fulvestrant en ratas y perros, la actividad antiestrogénica de este fármaco fue responsable de la mayoría de los efectos observados sobre el sistema reproductor hembra, pero también en otros órganos sensibles a las hormonas en ambos sexos. Tras un tratamiento crónico (12 meses), en algunos perros se ha observado artritis que afectó a diferentes tejidos.
En estudios en perros tras la administración oral e intravenosa se observaron efectos sobre el sistema cardiovascular (ligeras elevaciones del segmento S-T del ECG [oral] y paro sinusal en un perro [intravenosa]). Estos tuvieron lugar a niveles de exposición más elevados que en pacientes (C_{max} >15 veces), y es probable que sean de importancia limitada para la seguridad a la dosis clínica en humanos.

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia son reacciones en el lugar de la inyección, astenia, náuseas, riesgo de sangrado, toxicidad embriofetal y elevación de enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], fosfatasa alcalina [FAL]).
Experiencia en estudios clínicos
Debido a que los estudios clínicos están llevados a cabo en condiciones variables, las reacciones adversas no pueden ser comparadas con otros estudios y pueden no reflejar los promedios en la práctica clínica.
Monoterapia
Comparación de Fulvestrant 500 mg y Fulvestrant 250 mg (Estudio 1)
Las siguientes reacciones adversas fueron calculadas basadas en el monitoreo de seguridad del Estudio 1 comparando la administración de Fulvestrant 500 mg con Fulvestrant 250 mg ambos por vía intramuscular una vez al mes. Las reacciones adversas más frecuentes reportadas en el grupo de Fulvestrant 500 mg fueron dolor en el sitio de inyección (11,6%), náuseas (9,7%) y dolor óseo (9,4%); las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en el grupo Fulvestrant 250 mg fueron náuseas (13,6%), dolor de espalda (10,7%) y dolor en el sitio de inyección (9,1%).
La **Tabla 7** enumera las reacciones adversas reportadas con una incidencia ≥ 5%, independientemente de la causalidad evaluada en el Estudio 1.

Tabla 7: Reacciones Adversas en Estudio 1 (≥ 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento)

Sistema y Reacción Adversa	Cantidad (%) de pacientes	
	Fulvestrant 500 mg n=361	Fulvestrant 250 mg n=374
Cuerpo en su conjunto		
Dolor en el sitio de inyección[1]	42 (11,6)	34 (9,1)
Dolor de cabeza	28 (7,8)	25 (6,7)
Dolor de espalda	27 (7,5)	40 (10,7)
Fatiga	27 (7,5)	24 (6,4)
Dolor en extremidades	25 (6,9)	26 (7,0)
Asteria	21 (5,8)	23 (6,1)
Sistema Vascular		
Sofocos	24 (6,6)	22 (5,9)
Sistema Digestivo		
Náuseas	35 (9,7)	51 (13,6)
Vómitos	22 (6,1)	22 (6,1)
Anorexia	22 (6,1)	14 (3,7)
Constipación	18 (5,0)	13 (3,5)
Sistema musculoesquelético		
Dolor óseo	34 (9,4)	28 (7,5)
Artralgia	29 (8,0)	29 (7,8)
Dolor musculoesquelético	20 (5,5)	12 (3,2)
Sistema Respiratorio		
Tos	19 (5,3)	20 (5,3)
Disnea	16 (4,4)	19 (5,1)

[1]Incluyendo ciática severa relacionada al sitio de inyección, neuralgia, dolor neuropático y neuropatía periférica.
En la población de seguridad combinada (n=1127) de estudios clínicos que compararon Fulvestrant 500 mg con Fulvestrant 250 mg, se observaron aumentos posteriores a la línea base de ≥ 1 grado CTC en AST, ALT o FAL en más del 15% de las pacientes que recibieron Fulvestrant. Se observaron aumentos grado 3-4 en 1-2% de las pacientes. La incidencia y la gravedad del aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST, FAL) no difirió entre los grupos de Fulvestrant 250 mg y 500 mg.
Comparación de Fulvestrant 500 mg y anastrozol 1 mg (Estudio 2)
La seguridad de Fulvestrant 500 mg versus anastrozol 1 mg fue evaluada en el Estudio 2. La información descripta debajo refleja la exposición a Fulvestrant en 228 de 480 mujeres posmenopáusicas con **Cáncer de** Mama avanzado con RE positivo que no fueron tratadas previamente con terapia hormonal y recibieron al menos una dosis de tratamiento en el Estudio 2.
La discontinuación del tratamiento asociada con una reacción adversa ocurrió en 4 de 228 (1,8 %) pacientes que recibieron Fulvestrant y en 3 de 232 (1,3%) de las que recibieron anastrozol. Las reacciones adversas que llevaron a la discontinuación para pacientes que recibieron Fulvestrant incluyeron hipersensibilidad al compuesto activo (0,9%), hipersensibilidad en el sitio de inyección (0,4%) y aumento de enzimas hepáticas (0,4%).
Las reacciones adversas más comunes (≥ 10%) de cualquier grado reportadas en pacientes tratadas con Fulvestrant fueron artralgia, sofocos, fatiga y náuseas.

Las reacciones adversas reportadas en pacientes que recibieron Fulvestrant en el Estudio 2 en una incidencia ≥ 5% en cualquier grupo de tratamiento están enumeradas en la **Tabla 8** y las anormalidades de laboratorio en la **Tabla 9.**

Tabla 8: Reacciones Adversas en Estudio 2

Reacciones Adversas	Fulvestrant 500 mg n=228		Anastrozol 1 mg n=232	
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
Trastornos vasculares				
Sofocos	26 (11,4%)	0	24 (10,3%)	0
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	24 (10,5%)	0	24 (10,3%)	1 (0,4%)
Diarrea	14 (6,1%)	0	13 (5,6%)	1 (0,4%)
Trastornos musculoesqueléticos y en tejido conectivo				
Artralgia	38 (16,7%)	0	24 (10,3%)	0
Mialgia	16 (7,0%)	0	8 (3,4%)	0
Dolor en extremidades	13 (5,7%)	0	10 (4,3%)	0
Dolor de espalda	21 (9,2%)	1 (0,4%)	14 (6%)	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Fatiga	26 (11,4%)	1 (0,4%)	16 (6,9 %)	1 (0,4%)

Tabla 9: Anormalidades de Laboratorio en Estudio 2*

Parámetros de Laboratorio	Fulvestrant 500 mg N=228		Anastrozol 1 mg N=232	
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
Incremento de alanina aminotransferasa (ALT)	16 (7%)	3 (1,3%)	7 (3%)	0
Incremento de aspartato aminotransferasa (AST)	12 (5,3%)	3 (1,3%)	8 (3,4%)	1 (0,4%)

* En el Estudio 2, aumentos posteriores a la línea base ≥ 1 grado CTC en AST, ALT o FAL fueron observados en > 10% de las pacientes que recibieron Fulvestrant. Se observaron aumentos grado 3-4 en 1-3% de las pacientes.
Comparación de Fulvestrant 250 mg y anastrozol 1 mg en estudios combinados (Estudios 3 y 4)
Las reacciones adversas más comunes reportadas en los grupos tratados con Fulvestrant y anastrozol fueron síntomas gastrointestinales (incluyendo náuseas, vómitos, constipación, diarrea y dolor abdominal), dolor de cabeza, dolor de espalda, vasodilatación (sofocos) y fatiga.
Las reacciones en el sitio de inyección con dolor transitorio leve e inflamación fueron observadas con Fulvestrant y ocurrieron en 7% de pacientes tratadas con una inyección única de 5 ml (Estudio 3) y en 27% de las tratadas con dos inyecciones de 2,5 ml (Estudio 4) en los estudios clínicos que compararon Fulvestrant 250 mg y anastrozol 1 mg.
La **Tabla 10** enumera las reacciones adversas reportadas con una incidencia ≥ 5%, independientemente de la causalidad, para los estudios clínicos controlados comparando la administración intramuscular de Fulvestrant 250 mg una vez al mes con anastrozol 1 mg administrado por vía oral una vez al día.

Tabla 10: Reacciones adversas en Estudios 3 y 4 (≥ 5% para información combinada)

Sistema y Reacción Adversa	Fulvestrant 250 mg n=423 (%)	Anastrozol 1 mg n=423 (%)
Cuerpo en su conjunto	68,3	67,6
Astenia	22,7	27,0
Dolor	18,9	20,3
Dolor de cabeza	15,4	16,8
Dolor de espalda	14,2	13,2
Dolor abdominal	11,8	11,6
Dolor en el sitio de inyección[1]	10,9	6,6
Dolor pélvico	9,9	9,0
Dolor de pecho	7,1	5,0
Síndrome gripal	7,1	6,4
Fiebre	6,4	6,4
Lesión accidental	4,5	5,7
Sistema cardiovascular	30,3	27,9
Vasodilatación	17,7	17,3
Sistema digestivo	51,5	48,0
Náuseas	26,0	25,3
Vómitos	13,0	11,8
Constipación	12,5	10,6
Diarrea	12,3	12,8
Anorexia	9,0	10,9
Sistema linfático y hemático	13,7	13,5
Anemia	4,5	5,0
Trastornos metabólicos y nutricionales	18,2	17,7
Edema periférico	9,0	10,2
Sistema musculoesquelético	25,5	27,9
Dolor óseo	15,8	13,7
Artritis	2,8	6,1
Sistema nervioso	34,3	33,8
Mareo	6,9	6,6
Insomnio	6,9	8,5
Parestesia	6,4	7,6
Depresión	5,7	6,9
Ansiedad	5,0	3,8
Sistema respiratorio	38,5	33,6
Faringitis	16,1	11,6
Disnea	14,9	12,3
Incremento de los	10,4	10,4
Piel y apéndices	22,2	23,4
Erupción	7,3	8,0
Sudoración	5,0	5,2
Sistema urogenital	18,2	14,9
Infección del tracto urinario	6,1	3,5

1. Incluyendo ciática severa relacionada con el sitio de inyección, neuralgia, dolor neuropático y neuropatía periférica, Todas las pacientes con Fulvestrant recibieron inyecciones, pero solo aquellas pacientes con anastrozol en el Estudio 4 recibieron inyecciones de placebo.

Terapia combinada
Combinación de terapia con palbociclib (Estudio 5)
La seguridad de Fulvestrant 500 mg en combinación con palbociclib 125 mg/día versus Fulvestrant **más placebo se evaluó en el Estudio 5. Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a** Fulvestrant **más** palbociclib en 345 de 517 pacientes con **Cáncer de** Mama avanzado o metastásico con RE positivo, HER2 negativo, que recibieron al menos una dosis de tratamiento en el Estudio 5, La duración promedio del tratamiento para Fulvestrant **más** palbociclib fue 10,8 meses, mientras que para el grupo de Fulvestrant **más placebo fue 4,8 meses.**
No se permitió reducción de la dosis de Fulvestrant en el Estudio 5. La reducción de la dosis de palbociclib debido a una reacción adverse de cualquier grado ocurrió en el 36% de las pacientes que recibieron Fulvestrant **más** palbociclib.
La interrupción asociada a una reacción adversa ocurrió en 19 de 345 (6%) pacientes que recibieron Fulvestrant **más** palbociclib, y en 6 de 172 (3%) pacientes que recibieron Fulvestrant **más placebo. Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción del tratamiento en** las pacientes que recibieron Fulvestrant **más** palbociclib incluyeron fatiga (0,6%), infecciones (0,6%) y trombocitopenia (0,6%).
Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 10%) de cualquier grado reportadas en pacientes en el grupo de Fulvestrant más palbociclib fueron, en orden decreciente de frecuencia, neutropenia, leucopenia, infecciones, fatiga, náuseas, anemia, estomatitis, diarrea, trombocitopenia, vómitos, alopecia, erupción, disminución del apetito y prurito.
Las reacciones adversas grado ≥ 3 (≥ 5%) notificadas con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Fulvestrant **más** palbociclib, en orden decreciente de frecuencia, fueron neutropenia y linfopenia.
Las reacciones adversas (≥10%) reportadas en pacientes que recibieron Fulvestrant **más** palbociclib o Fulvestrant **más placebo** en el Estudio 5 se enumeran en la **Tabla 11** y las anomalías de laboratorio se enumeran en la **Tabla 12.**

Tabla 11: Reacciones Adversas en Estudio 5

Reacciones Adversas	Fulvestrant más palbociclib (n=345)			Fulvestrant más placebo (n=172)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Infecciones e infestaciones						
Infecciones[a]	47[e]	3	1	31	3	0
Trastornos de la sangre y el sistema linfático						
Neutropenia	83	55	11	4	1	0
Leucopenia	53	30	1	2	0	1
Anemia	30	4	0	13	2	0
Trombocitopenia	23	2	1	0	0	0
Trastornos metabólicos y nutricionales						
Disminución del apetito	16	1	0	8	1	0
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas	34	0	0	28	1	0
Estomatitis[c]	28	1	0	13	0	0
Diarrea	24	0	0	19	1	0
Vómitos	19	0	0	15	1	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo						
Alopecia	18[f]	N/A	N/A	6[f]	N/A	N/A
Erupción[d]	17	0	0	6	0	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración						
Fatiga	41	2	0	29	1	0
Prexia	13	< 1	0	5	0	0

Clasificación según CTCAE 4.0.
CTCAE Criterios terminológicos comunes para reacciones adversas; n número de pacientes; N/A no aplica.
[a]Infecciones incluye todos los términos preferidos reportados que forman parte de las infecciones e infestaciones del sistema de clase de órganos.
[b]Las infecciones más comunes (≥ 1%) incluyen: nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, infección del tracto urinario, influenza, bronquitis, rinitis, conjuntivitis, neumonía, sinusitis, cistitis, herpes oral, infección del tracto respiratorio, gastroenteritis, infección dental, faringitis, infección ocular, herpes simple, paronicuia.
[c] La estomatitis incluye: estomatitis afosa, queilitis, glositis, glosodinia, ulceración de la boca, inflamación de la mucosa, dolor oral, molestia orofaringea, dolor orofaringeo, estomatitis.
[d] Eventos grado 1 =17%; Eventos grado 2 = 1%.
[e] Eventos grado 1 - 6%.
[f] La erupción incluye: erupción, erupción maculopapular, erupción pustulosa, erupción eritematosa, erupción papular, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción cutánea tóxica.
Las reacciones adversas adicionales que ocurrieron con una incidencia < 10% en pacientes que recibieron Fulvestrant más palbociclib en el Estudio 5 incluyeron astenia (7,5%), aumento de AST (7,5%), disgeusia (6,7%), epistaxis (6,7%), aumento de lagrimeo (6,4%), piel seca (6,1%), aumento de ALT (5,8%), visión borrosa (5,8%), ojo seco (3,8%) y neutropenia febril (0,9%).

Tabla 12: Anomalías de laboratorio en el Estudio 5

Anomalías de laboratorio	Fulvestrant más palbociclib (n=345)			Fulvestrant más placebo (n=172)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Disminución de glóbulos blancos	**99**	**45**	**1**	**26**	**0**	**1**
Disminución de neutrófilos	**96**	**56**	**11**	**14**	**0**	**1**
Anemia	**78**	**3**	**0**	**40**	**2**	**0**
Disminución de plaquetas	**62**	**2**	**1**	**10**	**0**	**0**
Aumento de AST	**43**	**4**	**0**	**48**	**4**	**0**
Aumento de ALT	**36**	**2**	**0**	**34**	**0**	**0**

Combinación de terapia con abemaciclib (Estudio 6)
La seguridad de Fulvestrant 500 mg en combinación con abemaciclib 150 mg (dos veces al día) versus Fulvestrant más placebo fue evaluada en el Estudio 6. Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a Fulvestrant en 694 pacientes con Cáncer de Mama avanzado con RE positivo, HER2 negativo, que recibieron al menos una dosis de Fulvestrant con abemaciclib o placebo en el Estudio 6.
La duración media del tratamiento fue de 12 meses para pacientes que recibieron Fulvestrant más abemaciclib y 8 meses para las que recibieron Fulvestrant más placebo.
Las reducciones de dosis debido a una reacción adversa ocurrieron en 43% de los pacientes que recibieron Fulvestrant más abemaciclib. Las reacciones adversas que condujeron a una reducción de dosis ≥ 5% de las pacientes fueron diarrea y neutropenia. La reducción de dosis de abemaciclib debido a diarrea de cualquier grado ocurrió en 19% de las pacientes que recibieron Fulvestrant más abemaciclib comparado con 0,4% de las que recibieron Fulvestrant más placebo. La reducción de dosis de abemaciclib debido a neutropenia de cualquier grado ocurrió en 10% de las pacientes que recibieron Fulvestrant más abemaciclib y en ninguna de las que recibieron Fulvestrant más placebo.
La interrupción del tratamiento debido a una reacción adversa fue reportada en 9% de las pacientes que recibieron Fulvestrant más abemaciclib y en 3% de las que recibieron Fulvestrant más placebo. Las reacciones adversas que llevaron a la discontinuación del tratamiento en pacientes que recibieron Fulvestrant más abemaciclib fueron infección (2%), diarrea (1%), hepatotoxicidad (1%), fatiga (0,7%), náuseas (0,2%), dolor abdominal (0,2%), lesión renal aguda (0,2%) e infarto cerebral (0,2%).
Las muertes durante el tratamiento o los 30 días posteriores, independientemente de causalidad, fueron reportadas en 18 casos (4%) de pacientes tratadas con Fulvestrant más abemaciclib comparado con 10 casos (5%) de las tratadas con Fulvestrant más placebo. Las causas de muerte en pacientes que recibieron Fulvestrant más abemaciclib incluyeron: 7 (2%) enfermedad subyacente, 4 (0,9%) sepsis, 2 (0,5%) neumonitis, 2 (0,5%) hepatotoxicidad, y 1 (0,2%) infarto cerebral.
Las reacciones adversas más comunes reportadas (≥ 20) en el grupo de Fulvestrant más abemaciclib fueron diarrea, fatiga, neutropenia, náuseas, infecciones, dolor abdominal, anemia, leucopenia, disminución del apetito, vómitos y dolor de cabeza (ver **Tabla 13).** Las reacciones adversas grado 3 o 4 reportadas más frecuentemente (≥ 5%) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

Tabla 13: Reacciones adversas en ≥ 10% de pacientes que recibieron Fulvestrant más abemaciclib ≥ 2% mayor a aquellos que recibieron Fulvestrant más placebo en Estudio 6

Reacciones Adversas	Fulvestrant más abemaciclib (n=441)			Fulvestrant más placebo (n=223)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	86	13	0	25	<1	0
Náuseas	45	3	0	23	0	0
Dolor abdominal[1]	35	2	0	16	1	0
Vómitos	26	<1	0	10	0	0
Estomatitis	15	<1	0	10	0	0
Infecciones e infestaciones						
Infecciones[2]	43	5	<1	25	3	<1
Trastornos de la sangre y el sistema linfático						
Neutropenia[3]	46	24	3	4	1	<1
Anemia[4]	29	7	<1	4	1	0
Leucopenia[5]	28	9	<1	2	0	0
Trombocitopenia[6]	16	2	1	3	0	<1
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración						
Fatiga[7]	46	3	0	32	<1	0
Edema periférico	12	0	0	7	0	0
Prexia	11	<1	<1	6	<1	0
Trastornos nutricionales y del metabolismo						
Disminución del apetito	27	1	0	12	<1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino						
Tos	13	0	0	11	0	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo						
Alopecia	16	0	0	2	0	0
Prurito	13	0	0	6	0	0
Erupción	11	1	0	4	0	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	20	1	0	15	<1	0
Disgeusia	18	0	0	3	0	0
Mareo	12	1	0	6	0	0
Investigaciones						
Aumento de ALT	13	4	<1	5	2	0
Aumento de AST	12	2	0	7	3	0
Aumento de creatinina	12	<1	0	<1	0	0
Pérdida de peso	10	<1	0	2	<1	0

[1]Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar estomacal, sensibilidad abdominal.
[2]Incluye infección del tracto superior respiratorio, infección del tracto urinario, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, sinusitis, infección vaginal, sepsis.
[3] Incluye neutropenia, descenso del recuento de neutrófilos
[4]Incluye anemia, descenso hematocrito, descenso de la hemoglobina, descenso del recuento de glóbulos rojos
[5] Incluye leucopenia, descenso del recuento de glóbulos blancos
[6]Incluye descenso del recuento de plaquetas, trombocitopenia
[7] Incluye astenia, fatiga
Las reacciones adversas adicionales en el Estudio 6 incluyeron eventos tromboembólicos venos