



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-7787-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 18 de Septiembre de 2023

Referencia: 1-0047-2001-000818-22-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000818-22-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones CELNOVA ARGENTINA S.A. en representación de EVER VALINJECT GMBH solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento

a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial AMBIFUL® y nombre/s genérico/s FULVESTRANT , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma CELNOVA ARGENTINA S.A. , representante del laboratorio EVER VALINJECT GMBH .

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 17/05/2023 16:33:54, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 17/05/2023 16:33:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 27/06/2023 15:47:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 27/06/2023 15:47:35 .

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años 5 años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000818-22-8

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.09.18 14:53:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

**PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO
(ESTUCHE X 1 JERINGA PRELLENADA)**

AMBIFUL®

FULVESTRANT 250 mg

SOLUCIÓN INYECTABLE

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una jeringa prellenada contiene 250 mg de fulvestrant en 5 ml de solución.
Cada ml de solución contiene 50 mg de fulvestrant.

Excipientes:

- Alcohol (etanol) 500 mg por jeringa, lo cual es equivalente a un 10% en volumen.
- Alcohol bencílico 500 mg en cada jeringa, lo cual es equivalente a 100 mg/ml.
- Benzoato de bencilo 750 mg en cada jeringa, lo cual es equivalente a 150 mg/ml
- Aceite de castor 582,3 mg

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

Lea el prospecto adjunto antes de usar. Utilice según indicación médica

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

Vía intramuscular.

Exclusivamente para uso único.

Para ver las instrucciones completas de administración y la utilización de la aguja de seguridad, ver las instrucciones de administración adjuntas.

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

Firmado digitalmente por: CICILIANI
Maria Laura
Fecha y hora: 27.06.2023 11:22:45

PRESENTACIÓN: Envase conteniendo 1 jeringa precargada de vidrio transparente tipo I, con tapón de goma de bromobutilo, émbolo y tope, equipada con un cierre a prueba de manipulación, que contiene 5 ml de fulvestrant solución inyectable. Se proporcionan, además, las agujas de 21g, con sistema de seguridad (“BD SAFETYGLIDE”) para su conexión al cuerpo de cada jeringa.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ELABORADOR Y ACONDICIONADOR PRIMARIO: EVER PHARMA JENA GMBH, Otto Schott-Straße 15, 07745, Jena, Alemania.

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: EVER PHARMA JENA GMBH, Brüsseler Straße 18, 07747, Jena, Alemania.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

IMPORTADOR, DISTRIBUIDOR Y ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO ALTERNATIVO:
CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011)4709-9020. Bajo Licencia de **EVER VALINJECT GMBH**
Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

Lote:

Vencimiento:

**PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO
(ESTUCHE X 2 JERINGAS PRELLENADAS)**

AMBIFUL®

FULVESTRANT 250 mg

SOLUCIÓN INYECTABLE

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una jeringa prellenada contiene 250 mg de fulvestrant en 5 ml de solución.
Cada ml de solución contiene 50 mg de fulvestrant.

Excipientes:

- Alcohol (etanol) 500 mg por jeringa, lo cual es equivalente a un 10% en volumen.
- Alcohol bencílico 500 mg en cada jeringa, lo cual es equivalente a 100 mg/ml.
- Benzoato de bencilo 750 mg en cada jeringa, lo cual es equivalente a 150 mg/ml
- Aceite de castor 582,3 mg

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

Lea el prospecto adjunto antes de usar. Utilice según indicación médica

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

Vía intramuscular.

Exclusivamente para uso único.

Para ver las instrucciones completas de administración y la utilización de la aguja de seguridad, ver las instrucciones de administración adjuntas.

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

PRESENTACIÓN: Envase conteniendo 2 jeringas precargadas de vidrio transparente tipo I, con tapón de goma de bromobutilo, émbolo y tope, equipadas con un cierre a

prueba de manipulación, que contienen cada una 5 ml de fulvestrant solución inyectable. se proporcionan, además, las agujas de 21g, con sistema de seguridad (“BD SAFETYGLIDE”) para su conexión al cuerpo de cada jeringa.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ELABORADOR Y ACONDICIONADOR PRIMARIO: EVER PHARMA JENA GMBH, Otto Schott-Straße 15, 07745, Jena, Alemania.

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: EVER PHARMA JENA GMBH, Brüsseler Straße 18, 07747, Jena, Alemania.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

IMPORTADOR, DISTRIBUIDOR Y ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO ALTERNATIVO:
CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011)4709-9020. Bajo Licencia de **EVER VALINJECT GMBH**
Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

Lote:

Vencimiento:



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

AMBIFUL®
FULVESTRANT 250 mg
SOLUCIÓN INYECTABLE

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Ambiful y para qué se utiliza

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

Ambiful se utiliza:

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

Firmado digitalmente por: CICILIANI
María Laura
Fecha y hora: 16.05.2023 13:47:16

medicamento llamado agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).

Cuando Ambiful se administre en combinación con palbociclib, es importante que usted también lea el prospecto de palbociclib. Si tiene cualquier duda sobre palbociclib, consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ambiful

No use fulvestrant:

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar fulvestrant si algo de esto le aplica:

- problemas de riñón o hígado
- recuento bajo de plaquetas (que ayudan a la coagulación de la sangre) o alteraciones hemorrágicas
- problemas previos de coágulos sanguíneos
- osteoporosis (pérdida de densidad ósea)
- alcoholismo

Niños y adolescentes

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

Uso de fulvestrant con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, debe decir a su médico si está utilizando anticoagulantes (medicamentos para prevenir los coágulos sanguíneos).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No debe utilizar fulvestrant si está usted embarazada. Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras esté usted en tratamiento con fulvestrant y durante 2 años después de su última dosis.

No debe dar el pecho mientras esté en tratamiento con fulvestrant.

Conducción y uso de máquinas

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

Ambiful contiene 500 mg de alcohol (etanol) por jeringa, lo cual es equivalente a un 10% en volumen. La cantidad en cada jeringa de este medicamento es equivalente a menos de 10 ml de cerveza o 4 ml de vino.

Esta reducida cantidad de alcohol en este medicamento no tendrá ningún efecto apreciable.

Esto debe tenerse en cuenta en grupos de alto riesgo como los pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

Ambiful contiene alcohol bencílico

Este medicamento contiene 500 mg de alcohol bencílico en cada jeringa, equivalente a 100 mg/ml.

El alcohol bencílico puede causar reacciones alérgicas.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene enfermedades de hígado o riñón. Esto es debido a que se pueden acumular en el organismo grandes cantidades de alcohol bencílico y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).

Ambiful contiene benzoato de bencilo.

Ambiful contiene 750 mg de benzoato de bencilo en cada jeringa, lo cual es equivalente a 150 mg/ml.

3. Cómo usar Ambiful

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

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

Su médico o enfermero le administrará fulvestrant mediante una inyección intramuscular lenta en cada uno de sus glúteos.

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad), incluyendo hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, que pueden ser síntomas de reacciones anafilácticas

- Tromboembolismo (aumento del riesgo de coágulos sanguíneos)*
- Inflamación del hígado (hepatitis)
- Fallo hepático

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

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

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

Todos los efectos adversos restantes:

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

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

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

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

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

Reporte de eventos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Por cualquier información o comunicación, contactarse al Tel. +54 011 4709-9020 o via e-mail a farmacovigilancia@celnova.com

5. Conservación de Ambiful

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

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

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

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

Este medicamento puede presentar un riesgo para el medio acuático.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición

-El principio activo es fulvestrant. Cada jeringa precargada (5 ml) contiene 250 mg de fulvestrant. Cada ml contiene 50 mg de fulvestrant.

-Los demás componentes (excipientes) son etanol (96 %), alcohol bencílico, benzoato de bencilo y aceite de castor virgen.

- Cada jeringa precargada contiene 10% de etanol (alcohol), es decir, hasta 500 mg de etanol.

- Cada jeringa precargada contiene 500 mg de alcohol bencílico, lo que equivale a 100 mg/ml.

- Cada jeringa precargada contiene 750 mg de boato de bencilo lo que equivale a 150 mg/ml.

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

Aspecto del producto y contenido del envase

Ambiful es una solución viscosa, transparente, de incolora a amarilla, prácticamente libre de partículas.

PRESENTACION:

Envase conteniendo 1 o 2 jeringas precargadas de vidrio transparente tipo I, con tapón de goma de bromobutilo, émbolo y tope, equipadas con un cierre a prueba de manipulación, que contienen cada una 5 ml de fulvestrant solución inyectable. se proporcionan, además, las agujas de 21g, con sistema de seguridad ("BD SAFETYGLIDE") para su conexión al cuerpo de cada jeringa.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

ELABORADOR Y ACONDICIONADOR PRIMARIO: EVER PHARMA JENA GMBH, Otto Schott-Straße 15, 07745, Jena, Alemania.

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: EVER PHARMA JENA GMBH, Brüsseler Straße 18, 07747, Jena, Alemania.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011)4709-9020. Bajo Licencia de EVER VALINJECT GMBH

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

ACONDICIONADOR SECUNDARIO ALTERNATIVO: CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011)4709-9020

Lote:

Vencimiento:

Fecha de última revisión: Noviembre 2022

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Fulvestrant 500 mg (2 jeringas precargadas de 250 mg/5 ml solución inyectable) debe administrarse empleando dos jeringas precargadas.

“BD SafetyGlide” es una marca registrada de “Becton Dickinson and Company” y tiene marcado CE: CE 0050.

Instrucciones de administración

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

NOTA: Debido a la proximidad del nervio ciático subyacente, se debe tener precaución si se inyecta fulvestrant en la zona dorsoglútea.

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

Para cada una de las dos jeringas:

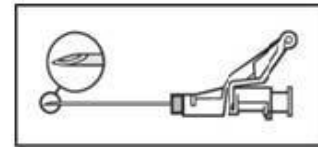
- Saque con cuidado la aguja y la jeringa del envase y compruebe que no están dañadas.
- Abra el envase exterior de la aguja de seguridad (BD SafetyGlide).
- Las soluciones parenterales se deben inspeccionar visualmente antes de la administración para detectar posibles partículas y decoloración. Retire la tapa protectora de la punta del cuerpo de la jeringa. Para mantener la esterilidad no toque la punta de la jeringa.
- Acople la aguja de seguridad al “Luer-Lock”.
- Gire hasta que encaje la aguja en el “Luer connector”. Enrósquela hasta que esté firmemente encajado.

- Tire del capuchón protector de la aguja en línea recta para no dañar el extremo de la misma.



- Quite la funda de la aguja.
- Mientras sujeta la jeringa con la aguja hacia arriba, empuje ligeramente el émbolo hasta que el medicamento alcanza la parte superior de la jeringa. No debe haber aire en el cuerpo de la jeringa.

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



- Tras la inyección, de inmediatamente un solo toque con un dedo en el brazo de la palanca de activación asistida para activar el mecanismo de protección.
- NOTA: ActíVELO lejos de su cuerpo y el de los demás. Espere hasta percibir un click y confirme visualmente que la tapa de la aguja está completamente cubierta.



Eliminación

Las jeringas precargadas son sólo para un único uso.

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

PROYECTO DE PROSPECTO

AMBIFUL®

FULVESTRANT 250 mg

SOLUCIÓN INYECTABLE

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una jeringa prellenada contiene 250 mg de fulvestrant en 5 ml de solución.
Cada ml de solución contiene 50 mg de fulvestrant.

Excipientes:

- Alcohol (etanol) 500 mg por jeringa, lo cual es equivalente a un 10% en volumen.
- Alcohol bencílico 500 mg en cada jeringa, lo cual es equivalente a 100 mg/ml.
- Benzoato de bencilo 750 mg en cada jeringa, lo cual es equivalente a 150 mg/ml.
- Aceite de castor 582,3 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Terapia endocrina, Antiestrógenos, código ATC: L02BA03

INDICACIONES

Ambiful está indicado:

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

Firmado digitalmente por: CICILIANI
Maria Laura
Fecha y hora: 16.05.2023 13:47:17

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

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Mujeres adultas (incluyendo mujeres de edad avanzada)

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

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

No se recomienda realizar ajustes en la dosis de pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No obstante, fulvestrant debe utilizarse con precaución en estas pacientes ya que puede aumentar la exposición al fármaco. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

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

Ver Instrucciones de administración

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en al inicio del prospecto.

Embarazo y lactancia

Insuficiencia hepática grave

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Ambiful se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada

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

Dada la vía de administración intramuscular, fulvestrant se debe utilizar con precaución cuando se trate a pacientes con diátesis hemorrágica, trombocitopenia o en tratamiento con anticoagulantes. En mujeres con cáncer de mama avanzado, se observan frecuentemente accidentes tromboembólicos, como se ha apreciado en los ensayos clínicos con fulvestrant. Debe considerarse este hecho cuando se prescriba fulvestrant a pacientes en riesgo.

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

La cantidad de alcohol en cada jeringa de este medicamento es equivalente a menos del 10 ml de cerveza o 4 ml de vino. Esta reducida cantidad de alcohol en el medicamento no tendrá ningún efecto apreciable. Debe tenerse en cuenta en el caso de poblaciones de alto riesgo como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

Ambiful contiene 500 mg de alcohol bencílico en cada jeringa, lo cual es equivalente a 100 mg/ml. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas. Grandes cantidades deben utilizarse con precaución, y solamente si es necesario, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal, dado el riesgo de acumulación y toxicidad hepática o renal debido al riesgo de acumulación y toxicidad (acidosis metabólica).

Este medicamento contiene 750 mg de benzoato de bencilo en cada jeringa, lo cual es equivalente a 150 mg/ml.

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.

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

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

Interferencia con ensayos de anticuerpos anti-estradiol

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

Población pediátrica

Ambiful no está recomendado para uso en niños y adolescentes puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de pacientes. Ambiful contiene alcohol bencílico. El riesgo de toxicidad aumenta en niños pequeños debido a la acumulación

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las pacientes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Ambiful y durante 2 años después de su última dosis.

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ambiful 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.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Monoterapia

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

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

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas en función de la frecuencia y la Clasificación por Órgano y Sistema (SOC).

Los grupos de frecuencia están definidos de acuerdo a la siguiente clasificación: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Reacciones Adversas al medicamento notificadas en pacientes tratados con fulvestrant en monoterapia

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

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

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

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

c El acontecimiento no se observó en los ensayos clínicos principales (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). La frecuencia se ha calculado empleando el límite superior del intervalo de confianza al 95% para la estimación puntual. Esto se calcula como 3/560 (donde 560 es el número de pacientes en los ensayos clínicos principales), lo que se equipara a una categoría de frecuencia de "poco frecuente".

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

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

f No se observó RAM en FALCON.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

Dolor articular y musculoesquelético.

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

Terapia combinada con palbociclib

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

La Tabla 2 presenta las reacciones adversas del PALOMA3.

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

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

Sistema de Clasificación de Órganos	Fulvestrant + Palbociclib (N=345)		Fulvestrant + placebo (N=172)	
	Todos los grados n (%)	Grado ≥ 3 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado ≥ 3 n (%)
Infecciones e infestaciones				
<i>Muy frecuentes</i>				
Infecciones ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
<i>Muy frecuentes</i>				

Neutropenia ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	16 (3,5)	0
Leucopenia ^d	207(60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anemia ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombocitopenia ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	
<i>Poco frecuentes</i>				
Neutropenia febril	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
<i>Muy frecuentes</i>				
Disminución del apetito	60 (17,4)	4 (1,2) ^g	18 (10,5)	1 (0,6)
Trastornos del sistema nervioso				
<i>Frecuentes</i>				
Disgeusia	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Trastornos oculares				
<i>Frecuentes</i>				
Lagrimeo aumentado	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Visión borrosa	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Sequedad ocular	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
<i>Frecuentes</i>				
Epistaxis	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Trastornos gastrointestinales				
<i>Muy frecuentes</i>				
Náuseas	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Estomatitis ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Diarrea	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Vómitos	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
<i>Muy frecuentes</i>				
Alopecia	67 (19,4)	N/A	11 (6,4)	N/A
Erupción ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Frecuentes</i>				
Sequedad de la piel	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
<i>Muy frecuentes</i>				
Cansancio	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Pirexia	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>recuentes</i>				
Astenia	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Exploraciones complementarias				
<i>Muy frecuentes</i>				
AST incrementada	26 (7,5)40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Frecuentes</i>				
ALT incrementada	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; N/n = número de pacientes; N/A= no aplicable
a Los Términos Preferidos (TPs) se enumeran de acuerdo con MedDRA 17.1.

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

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

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

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

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

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

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia

En los pacientes que recibieron fulvestrant en combinación con palbociclib en el estudio PALOMA3, se notificó neutropenia de cualquier grado en 290 pacientes (84,1%), siendo notificada neutropenia de Grado 3 en 200 (58,0%) pacientes y neutropenia de Grado 4 en 40 (11,6%) pacientes. En el brazo

fulvestrant + placebo (n = 172), se notificó neutropenia de cualquier grado en 16 (3,5%) pacientes. No hubo notificaciones de neutropenia de Grado 3 y 4 en el brazo de fulvestrant + placebo.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Por cualquier información o comunicación, contactarse al Tel. +54 011 4709-9020 o vía e-mail a farmacovigilancia@celnova.com

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad en el cáncer de mama avanzado

Monoterapia

Se llevó a cabo un ensayo clínico Fase 3 en 736 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que presentaban recurrencia de la enfermedad durante o después de terapia endocrina

adyuvante, o progresión tras terapia endocrina para la enfermedad avanzada. El estudio incluyó 423 pacientes cuya enfermedad había recurrido o progresado durante la terapia con antiestrógeno (subgrupo AE) y 313 pacientes cuya enfermedad había recurrido o progresado durante la terapia con un inhibidor de la aromatasas (subgrupo IA). Este estudio comparó la eficacia y seguridad de fulvestrant 500 mg (n=362) con fulvestrant 250 mg (n=374). La variable principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP); las variables secundarias claves de eficacia incluyeron tasa de respuesta objetiva (TRO), tasa de beneficio clínico (TBC) y supervivencia global (SG). Los resultados de eficacia del estudio CONFIRM se resumen en la Tabla 3.

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

Variable	Tipo de estimación; comparación de tratamiento	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Comparación entre grupos (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg)		
				"Hazard ratio"	IC 95%	Valor de p
SLP	Mediana K-M en meses; "hazard ratio"					
Todas las pacientes		6,5	5,5	0,80	0,68- 0,94	0,006
-Subgrupo AE (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62- 0,94	0,013
-Subgrupo IA (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67- 1,08	0,195
SG^b	Mediana K-M en meses; "hazard ratio"					
Todas las pacientes		26,4	22,3	0,81	0,69- 0,96	0,016 ^c
-Subgrupo AE (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63- 0,99	0,038 ^c
-Subgrupo IA (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67- 1,11	0,241 ^c
Variable	Tipo de estimación; comparación de tratamiento	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Comparación entre grupos (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg)		
				Diferencia absoluta en %	IC 95%	

TRO^d	% de pacientes con OR; diferencia absoluta en %				
Todas las pacientes	13,8	14,6	-0,8	-5,8- 6,3	
-Subgrupo AE (n=296)	18,1	19,1	-1,0	-8,2- 9,3	
-Subgrupo IA (n=205)^a	7,3	8,3	-1,0	-5,5- 9,8	

TBC^e	% de pacientes con CB; diferencia absoluta en %				
Todas las pacientes	45,6	39,6	6,0	-1,1- 13,3	
-Subgrupo AE (n=423)	52,4	45,1	7,3	-2,2- 16,6	
-Subgrupo IA (n=313)^a	36,2	32,3	3,9	-6,1- 15,2	

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

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

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

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

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

SLP: Supervivencia libre de progresión; TRO: Tasa de respuesta objetiva; OR: Respuesta objetiva; TBC: Tasa de beneficio clínico; BC: Beneficio clínico; SG: Supervivencia global; K-M: Kaplan-Meier; IC: Intervalo de confianza; IA: Inhibidor de la aromatasa; AE: Antiestrógeno

Se realizó un ensayo de Fase 3, aleatorizado, doble ciego, de doble simulación, multicéntrico, de fulvestrant 500 mg comparado con anastrozol 1 mg en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con ER positivo y/o PgR positivo, que no habían sido tratadas previamente con hormonoterapia. Un total de 462 pacientes fueron aleatorizadas 1:1 secuencialmente para recibir fulvestrant 500 mg o anastrozol 1 mg.

La aleatorización fue estratificada por el tipo de enfermedad (localmente avanzada o metastásica), la quimioterapia previa para la enfermedad avanzada y la enfermedad medible.

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

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

En la mayoría de los subgrupos predefinidos de pacientes se observaron resultados consistentes. Para el subgrupo de pacientes con enfermedad limitada a metástasis no visceral (n=208), el HR fue 0,592 (95% IC: 0,419 - 0,837) para el brazo de fulvestrant comparado con el brazo de anastrozol. Para el subgrupo de pacientes con metástasis visceral (n=254), el HR fue 0,993 (95% IC: 0,740 - 1,331) para el brazo de fulvestrant comparado con el brazo de anastrozol. Los resultados de eficacia del estudio FALCON se presentan en la Tabla 4 y en la Figura 1.

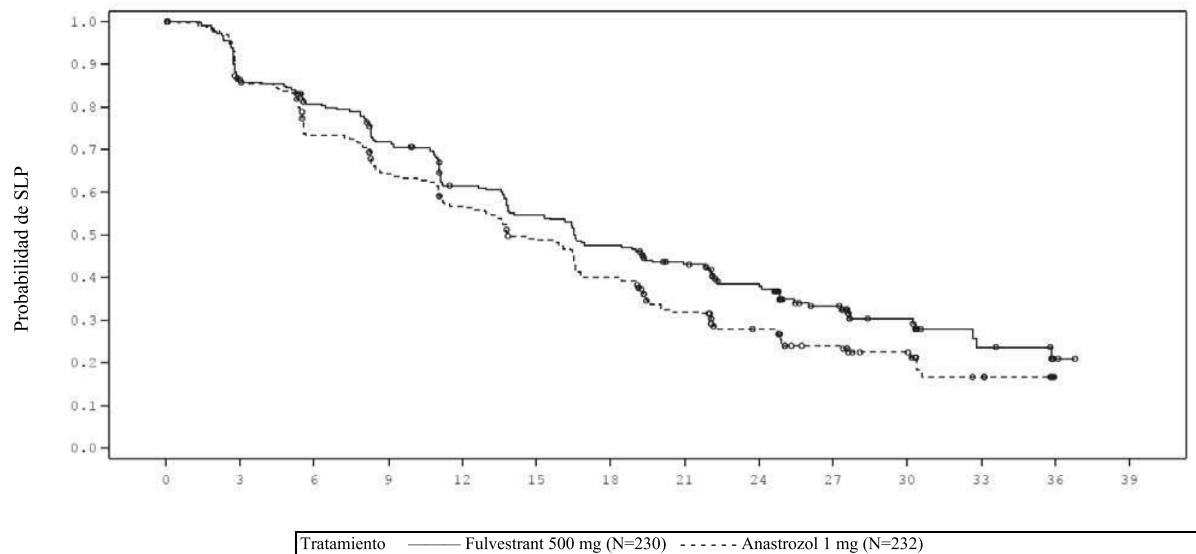
Tabla 4 Resumen de los resultados de la variable principal de eficacia (SLP) y variables clave secundarias de eficacia (Evaluación del investigador, Población con Intención de tratar) – Estudio FALCON

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

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

**para pacientes con enfermedad medible

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



Número de pacientes en riesgo:

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

Se completaron dos ensayos clínicos Fase 3 con un total de 851 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que presentaban recurrencia de la enfermedad durante o después de terapia endocrina adyuvante, o progresión tras terapia endocrina para la enfermedad avanzada. El setenta y siete por ciento (77%) de la población bajo estudio presentaba cáncer de mama receptor estrogénico positivo. Estos estudios compararon la seguridad y la eficacia de la administración mensual de fulvestrant 250 mg frente a la administración diaria de 1 mg de anastrozol (inhibidor de la aromataasa). Globalmente, fulvestrant a la dosis mensual de 250 mg fue al menos tan eficaz como anastrozol en términos de supervivencia libre de progresión, respuesta objetiva y tiempo hasta el fallecimiento. No se produjeron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de estas variables entre los dos grupos de tratamiento. La supervivencia libre de progresión fue la variable principal. El análisis combinado de ambos estudios mostró que el 83% de las pacientes que recibieron fulvestrant progresó, en comparación con el 85% de las tratadas con anastrozol. El análisis combinado de ambos estudios mostró una “hazard ratio” entre fulvestrant 250 mg y anastrozol para la supervivencia libre de progresión de 0,95 (IC al 95% 0,82 a 1,10). La tasa de respuesta objetiva para fulvestrant 250 mg fue del 19,2%, en comparación con el 16,5% para anastrozol. La mediana del tiempo hasta el fallecimiento fue de 27,4 meses en las pacientes tratadas con fulvestrant y de 27,6 meses en las tratadas con anastrozol. La “hazard ratio” entre fulvestrant 250 mg y anastrozol para el tiempo hasta el fallecimiento fue de 1,01 (IC al 95% 0,86 a 1,19).

Terapia en combinación con palbociclib

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

Un total de 521 mujeres pre, peri y posmenopáusicas, cuya enfermedad había progresado durante o en los 12 meses siguientes a la finalización de la hormonoterapia adyuvante o en el mes siguiente a la hormonoterapia previa para la enfermedad avanzada, fueron aleatorizadas 2:1 al brazo de fulvestrant con palbociclib o al de fulvestrant con placebo y estratificadas según la sensibilidad documentada a la hormonoterapia previa, el estado menopáusico a la entrada del estudio (pre/perimenopáusica frente a posmenopáusicas) y la presencia de metástasis viscerales. Las mujeres pre/perimenopáusicas recibieron el agonista de la LHRH goserelina. Las pacientes con afectación visceral avanzada/metástasica, sintomática, con riesgo de complicaciones potencialmente mortales a corto plazo (incluyendo pacientes con derrames masivos no controlados [pleural, pericárdico, peritoneal], linfangitis pulmonar y afectación hepática superior al 50%) no fueron aptas para el reclutamiento del estudio.

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

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

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

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

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

El análisis final de supervivencia global se realizó en base a 310 eventos (60% de los pacientes aleatorizados) tras una mediana de tiempo de seguimiento de 45 meses. Se observó una diferencia de 6,9 meses en la mediana de OS en el brazo de fulvestrant con palbociclib en comparación con el

brazo de fulvestrant con placebo; este resultado no fue estadísticamente significativo para un nivel de significación preestablecido de 0,0235 (unilateral (1-sided)). En el brazo de fulvestrant con placebo, el 15,5% de los pacientes aleatorizados recibieron palbociclib y otros inhibidores de CDK como tratamientos posteriores tras progresión.

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

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

	Análisis actualizado (Límite 23 octubre 2015)	
	Fulvestrant con palbociclib (N=347)	Fulvestrant con placebo (N=174)
Supervivencia Libre de Progresión		
Mediana [meses (95% IC)]	11,2 (9,5-12,9)	4,6 (3,5-5,6)
Cociente de riesgo (95% IC) y valor-p	0,497 (0,398-0,620), p <0,000001	
Variables secundarias*		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7-31,2)	13,8 (9,0-19,8)
OR (enfermedad medible) [% (95% IC)]	33,7 (28,1-39,7)	17,4 (11,5-24,8)
TBC [% (95% IC)]	68,0 (62,8-72,9)	39,7 (32,3-47,3)

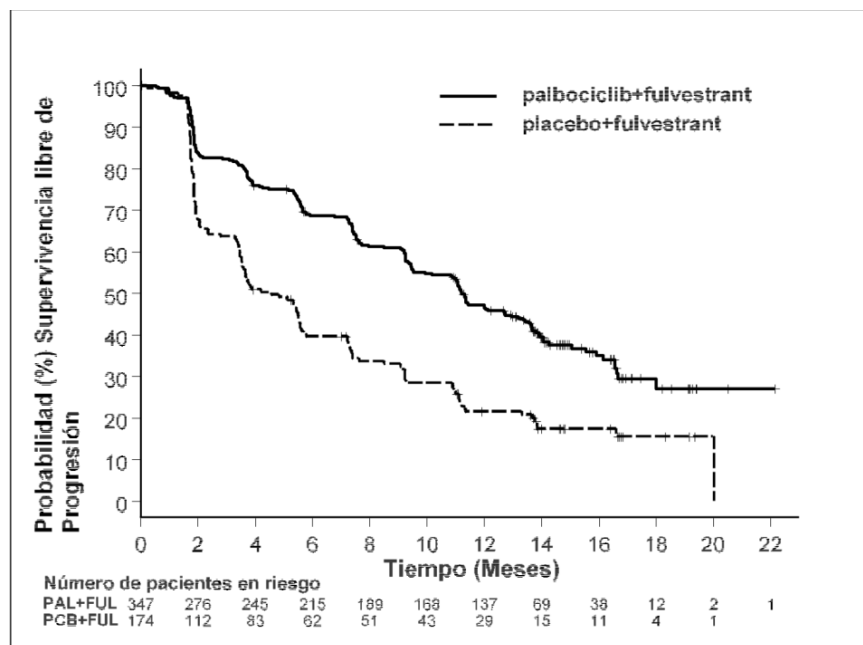
Supervivencia Global (OS) Final (corte de datos del 13 de abril 2018)		
Número de eventos (%)	201 (57.9)	109 (62.6)
Mediana [meses (95% IC)]	34.9 (28.8, 40.0)	28.0 (23.6, 34.6)
Hazard Ratio (95% IC) y p-valor	0.814 (0.644, 1.029) P=0.0429†*	

CBR=tasa de beneficio clínico; IC=intervalo de confianza; N=número de pacientes; OR=respuesta objetiva
Los resultados de las variables secundarias se basan en respuestas confirmadas y no confirmados según RECIST 1.1.

* No estadísticamente significativo.

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

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

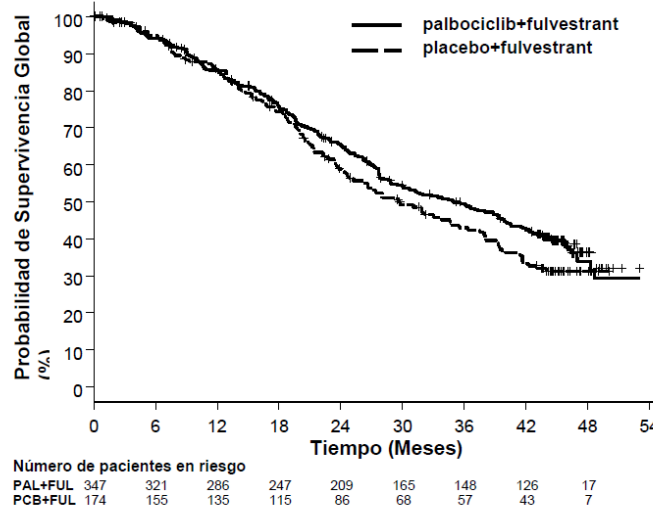


FUL=fulvestrant; PAL=palbociclib; PCB=placebo.

Se observó una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en el brazo de fulvestrant con palbociclib en todos los subgrupos de pacientes individuales definidos por los factores de estratificación y las características basales. Esto fue evidente para las mujeres

pre/perimenopáusicas (HR de 0,46 [95% IC: 0,28-0,75]) y para mujeres posmenopáusicas (HR de 0,52 [95% IC: 0,40-0,66]), y en las pacientes con enfermedad metastásica visceral (HR de 0,50 [95% IC: 0,38-0,65]) y enfermedad metastásica no visceral (HR de 0,48 [95% IC: 0,33-0,71]). También se observó un beneficio independientemente de las líneas de terapia previa la enfermedad metastásica, tanto con 0 líneas (HR de 0,59 [95% IC: 0,37-0,93]), como 1 (HR de 0,46 [95% IC: 0,32-0,64]), 2 (HR de 0,48 [95% IC: 0,30-0,76]) o ≥ 3 líneas (HR de 0,59 [95% IC: 0,28-1,22]). En la tabla 6 se presentan medidas adicionales de eficacia (OR y TTR) evaluadas en subgrupos de pacientes con o sin enfermedad visceral.

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



FUL=fulvestrant; PAL=palbociclib; PCB=placebo

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

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

	Enfermedad visceral		Enfermedad no visceral	
	Fulvestrant con palbociclib (N=206)	Fulvestrant con placebo (N=105)	Fulvestrant con palbociclib (N=141)	Fulvestrant con placebo (N=69)
OR [% (95% IC)]	35,0	13,3	13,5	14,5

	(28,5-41,9)	(7,5-21,4)	(8,3-20,2)	(7,2-25,0)
TTR*, Mediana	3,8	5,4	3,7	3,6
[meses (rango)]	(3,5-16,7)	(3,5-16,7)	(1,9-13,7)	(3,4-3,7)

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

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

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

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

Efectos sobre el endometrio después de la menopausia

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

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

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

Efectos sobre el hueso

No existen datos a largo plazo sobre el efecto de fulvestrant sobre el hueso. El tratamiento 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.

Población pediátrica

Fulvestrant no está indicado para uso en niños. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con fulvestrant en los diferentes grupos de la población pediátrica en cáncer de mama.

Un ensayo abierto Fase 2 investigó la seguridad, eficacia y farmacocinética de fulvestrant en 30 niñas de 1 a 8 años con Pubertad Precoz Progresiva asociada con Síndrome de McCune Albright (MAS). Las pacientes pediátricas recibieron una dosis intramuscular mensual de fulvestrant de 4 mg/kg. Este estudio de 12 meses investigó una serie de variables de MAS y mostró una reducción en la frecuencia de hemorragia vaginal y en la velocidad de avance de edad ósea. Las concentraciones mínimas de fulvestrant en el estado estacionario en niñas en este estudio fueron coherentes con las de los adultos. No surgieron nuevas cuestiones de seguridad de este pequeño estudio, pero los datos a 5 años no están disponibles todavía.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

Fulvestrant está sometido a una distribución rápida y extensa. El gran volumen de distribución aparente en estado estacionario (V_{dss}) de aproximadamente 3 a 5 l/kg indica que la distribución es en gran medida extravascular. Fulvestrant está altamente unido (99%) a las proteínas plasmáticas. Las fracciones de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL) son los componentes de unión principales. No se han realizado estudios de interacción sobre la unión competitiva a proteínas. No se ha determinado el papel de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

Biotransformación

El metabolismo de fulvestrant no se ha evaluado completamente, pero implica combinaciones de un número de posibles vías de biotransformación análogas a las de los esteroides endógenos. Los metabolitos identificados (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 humanos indican que CYP3A4 es el único isoenzima del P450 involucrado en la oxidación de fulvestrant; sin embargo, las vías que no son P450 parecen predominar in vivo. Los datos in vitro indican que fulvestrant no inhibe los isoenzimas del CYP450.

Eliminación

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

Poblaciones especiales

En un análisis farmacocinético de población de los datos recabados en los ensayos Fase 3, no se detectó ninguna diferencia en el perfil farmacocinético de fulvestrant por lo que se refiere a la edad (intervalo de 33 a 89 años), el peso (40-127 kg) o la raza.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

La farmacocinética de fulvestrant se ha evaluado en un ensayo clínico llevado a cabo en 30 niñas con Pubertad Precoz Progresiva asociada con Síndrome de McCune Albright. Las pacientes pediátricas tenían de 1 a 8 años y recibieron una dosis intramuscular mensual de fulvestrant de 4 mg/kg. La media geométrica (desviación estándar) de la concentración mínima ($C_{min,ss}$) y AUC_{ss} en el estado estacionario fue 4,2 (0,9) ng/ml y 3.680 (1.020) ng*h/ml, respectivamente. Aunque los datos recogidos fueron limitados, las concentraciones mínimas de fulvestrant en el estado estacionario en niñas parecieron ser coherentes con las de los adultos.

Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad aguda de fulvestrant es baja.

El producto de referencia y otras formulaciones de fulvestrant fueron bien toleradas en las especies animales empleadas en estudios de dosis múltiples. Las reacciones locales, incluyendo miositis y granulomas en el lugar de la inyección se atribuyeron al vehículo, pero la gravedad de la miositis en conejos aumentó con fulvestrant, en comparación con la solución salina de control. En estudios de toxicidad con dosis múltiples intramusculares de fulvestrant en ratas y perros, la actividad antiestrogénica de este fármaco fue responsable de la mayoría de los efectos observados, en concreto, sobre el sistema reproductor femenino, pero también en otros órganos sensibles a

hormonas en ambos sexos. Tras un tratamiento crónico (12 meses), en algunos perros se ha observado arteritis que afecta a diferentes tejidos.

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

Fulvestrant no mostró potencial genotóxico.

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

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

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

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

SOBREDOSIS

Existen notificaciones de casos aislados de sobredosis con fulvestrant en humanos. En caso de sobredosis, se recomienda tratamiento sintomático de soporte.

Los estudios en animales sugieren que no se pusieron de manifiesto, con las dosis más altas de fulvestrant, efectos distintos de los relacionados directa o indirectamente con la actividad antiestrogénica.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666 / 2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Incompatibilidades

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 1 o 2 jeringas precargadas de vidrio transparente tipo I, con tapón de goma de bromobutilo, émbolo y tope, equipadas con un cierre a prueba de manipulación, que contienen cada una 5 ml de fulvestrant solución inyectable. se proporcionan, además, las agujas de 21g, con sistema de seguridad (“BD SAFETYGLIDE”) para su conexión al cuerpo de cada jeringa.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ELABORADOR Y ACONDICIONADOR PRIMARIO: EVER PHARMA JENA GMBH, Otto Schott-Straße 15, 07745, Jena, Alemania.

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: EVER PHARMA JENA GMBH, Brüsseler Straße 18, 07747, Jena, Alemania.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: **CELNOVA ARGENTINA S.A.**, Talcahuano 461/63. Villa Martelli.
Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011)4709-9020. Bajo Licencia de **EVER VALINJECT GMBH**
Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

ACONDICIONADOR SECUNDARIO ALTERNATIVO: **CELNOVA ARGENTINA S.A.**, Talcahuano 461/63.
Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011)4709-9020

Lote:

Vencimiento:

Fecha de última revisión: Noviembre 2022



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

**PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO
(ETIQUETA JERINGA PRELLENADA)**

**AMBIFUL®
FULVESTRANT 250 mg
SOLUCIÓN INYECTABLE**

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

Vía intramuscular. Para uso único.

EVER PHARMA JENA GMBH

**CERTIFICADO ANMAT N°
CELNOVA ARGENTINA S.A.**

Lote:

Vencimiento:

Firmado digital
Maria Laura
Fecha y hora: 27.06.2023 11:22:45



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932
: CICILIANI

Buenos Aires, 21 DE SEPTIEMBRE DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 7787

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59948

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: EVER VALINJECT GMBH

Representante en el país: CELNOVA ARGENTINA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7467

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: AMBIFUL®

Nombre Genérico (IFA/s): FULVESTRANT

Concentración: 250 mg/ 5 ml

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
FULVESTRANT 250 mg/ 5 ml

Excipiente (s)
ALCOHOL BENCILICO 100 mg
ETANOL 100 mg
BENZOATO DE BENCILO 150 mg
ACEITE DE CASTOR 582,3 mg

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: JERINGA PRELLENADA VIDRIO (I)

Contenido por envase primario: JERINGA PRECARGADA DE VIDRIO TRANSPARENTE TIPO 1, CON TAPÓN DE GOMA DE BROMOBUTILO, ÉMBOLO Y TOPE, EQUIPADA CON UN CIERRE A PRUEBA DE MANIPULACIÓN, QUE CONTIENE CADA UNA 5 ML DE FULVESTRANT SOLUCIÓN INYECTABLE. SE PROPORCIONA, ADEMÁS, AGUJAS DE 21G, CON SISTEMA DE SEGURIDAD ("BD SAFETYGLIDE") PARA SU CONEXIÓN AL CUERPO DE CADA JERINGA

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 1 O 2 JERINGAS PRECARGADAS DE VIDRIO TRANSPARENTE TIPO 1, CON TAPÓN DE GOMA DE BROMOBUTILO, ÉMBOLO Y TOPE, EQUIPADAS CON UN CIERRE A PRUEBA DE MANIPULACIÓN, QUE CONTIENEN CADA UNA 5 ML DE FULVESTRANT SOLUCIÓN INYECTABLE. SE PROPORCIONAN, ADEMÁS, LAS AGUJAS DE 21G, CON SISTEMA DE SEGURIDAD ("BD SAFETYGLIDE") PARA SU CONEXIÓN AL CUERPO DE CADA JERINGA

Presentaciones: 2, 1

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L02BA03

Acción terapéutica: Terapia endocrina, Antiestrógenos

Vía/s de administración: INTRAMUSCULAR

Indicaciones: Ambiful está indicado: •en monoterapia, para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor de estrógeno positivo: -no tratadas previamente con terapia endocrina, o -cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante antiestrogénicos, o bien cuya enfermedad ha progresado a un tratamiento antiestrogénico. •en combinación con palbociclib para el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico receptor hormonal (HR) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa. En mujeres pre o perimenopáusicas, el tratamiento en combinación con palbociclib debe ir asociado con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
EVER PHARMA JENA GMBH	OTTO-SCHOTT-STRA?E 15, 07745, JENA		ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
EVER PHARMA JENA GMBH	OTTO-SCHOTT-STRA?E 15, 07745, JENA		ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELNOVA ARGENTINA S.A.	TALCAHUANO 461/63	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
EVER PHARMA JENA GMBH	BRÜSSELER STRA?E 18, 07747, JENA		ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELNOVA ARGENTINA S.A	DI-2018-398-APN-ANMAT#MS	TALCAHUANO 461/463	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de origen: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000818-22-8



Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





Ministerio de Salud
Argentina



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

