

# فولارنت®

## فولوسترانت

محلول جهت تزریق


پیش از شروع مصرف فولارنت® محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع‌ترین سوالات در مورد داروی فولارنت® است. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این دفترچه راهنما نیامده است، می‌توانید با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید. این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این دفترچه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده است، به روز رسانی شده و ممکن است در برگیرنده آخرین اطلاعات علمی در مورد داروی شما نباشد. برای اطلاع از آخرین داده‌های علمی در مورد داروی خود با پزشک یا داروساز مشورت کنید. همچنین برای دسترسی به آخرین ویرایش این بروشور می‌توانید به وبسایت شرکت داروسازی نانوالوند به آدرس [www.nanoalvand.com](http://www.nanoalvand.com) مراجعه فرمایید.

در این دفترچه به سوالات زیر پاسخ داده می‌شود:

- فولارنت® چیست و در چه مواردی تجویز می‌شود؟
- چه افرادی نباید فولارنت® را دریافت کنند؟
- قبل از دریافت داروی فولارنت® چه مواردی را حتماً باید به پزشک خود اطلاع دهید؟
- آیا فولارنت® در کودکان و نوجوانان قابل تجویز است؟
- آیا فولارنت® با سایر داروها تداخل دارد؟
- ایمنی مصرف فولارنت® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟
- آیا حین مصرف فولارنت® رانندگی و کار با ماشین آلات مجاز است؟
- آیا فولارنت® حاوی اتانول (الکل) است؟
- آیا فولارنت® حاوی بنزیل الکل است؟
- آیا فولارنت® حاوی بنزیل بنزوات است؟
- فولارنت® چگونه تجویز می‌شود؟

- فولارنت® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟

- فولارنت® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟
- نحوه استفاده از سرنگ آماده تزریق فولارنت® به چه صورت است؟ (ویژه کادر درمان)
- فولارنت® از چه اجزایی تشکیل شده و بسته‌بندی آن چگونه است؟

**فولارنت® چیست و در چه مواردی تجویز می‌شود؟** 

فولارنت® حاوی ماده موثره فولوستران است. فولوستران متعلق به دسته داروهای بلوک‌کننده استروژن است. استروژن‌ها یکی از انواع هورمون‌های جنسی زنانه هستند که می‌توانند در رشد سرطان پستان نقش داشته باشند.

فولارنت® می‌تواند به یکی از دو صورت زیر تجویز شود:

- به تنهایی و به منظور درمان زنان یائسه‌ای که مبتلا به نوعی از سرطان پستان به نام سرطان پستان با گیرنده استروژنی مثبت هستند که یا فقط در همان اندام رشد کرده است و یا به سایر قسمت‌های بدن منتشر شده است (متاستاتیک).



## قبل از دریافت داروی فولارنت® چه مواردی را حتماً باید به پزشک خود اطلاع دهید؟

- اگر مبتلا به مشکلات کلیوی یا کبدی هستید.
- اگر تعداد پلاکت‌های خونتان (سلول‌هایی که به لخته شدن خون کمک می‌کنند) پایین است و یا مبتلا به بیماری‌های خونریزی‌دهنده هستید.
- اگر در گذشته دچار مشکلات ناشی از لخته شدن خون شده‌اید.
- اگر مبتلا به پوکی استخوان هستید.
- اگر مبتلا به سوء‌مصرف الکل هستید.



## آیا فولارنت® در کودکان و نوجوانان قابل تجویز است؟

فولارنت® در کودکان و نوجوانان کمتر از ۱۸ سال کاربرد ندارد.

- همراه با داروی پالپوسیکلیب و به منظور درمان زنانی که مبتلا به نوعی از سرطان پستان به نام سرطان پستان با گیرنده هورمونی مثبت و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال انسانی ۲ منفی هستند که یا فقط در همان اندام رشد کرده است و یا به سایر قسمت‌های بدن منتشر شده است (متاستاتیک). زنانی که یائسه نشده‌اند باید علاوه بر این دو دارو، یک داروی آگونیست هورمون آزادکننده هورمون لوتئینه‌کننده (LHRH) را نیز دریافت کنند.

در صورتی که فولارنت® را همراه با داروی پالپوسیکلیب دریافت می‌کنید، ضروری است دفترچه راهنمای داروی پالپوسیکلیب را نیز مطالعه کنید و در صورتی که سوالی دارید از پزشک خود بپرسید.



## چه افرادی نباید فولارنت® را دریافت کنند؟

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی به فولوسترانن و یا مواد جانبی موجود در فولارنت® را داشته‌اید. (لیست این مواد در قسمت آخر دفترچه راهنما آمده است).
- اگر باردار هستید یا به نوزاد خود شیر می‌دهید.
- اگر مبتلا به مشکلات شدید کبدی هستید.



## آیا فولارنت® با سایر داروها تداخل دارد؟

بسیاری از داروها ممکن است با فولارنت® تداخل داشته باشند. لذا در صورتی که در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای نسخه ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها هستید، اخیراً دارویی مصرف کرده‌اید یا قصد مصرف دارویی را دارید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.

اگر در حال مصرف داروهای ضدلخته (داروهای که از تشکیل لخته خون جلوگیری می‌کنند) هستید، حتماً این موضوع را به پزشک خود اطلاع دهید.



## ایمنی مصرف فولارنت® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟

اگر باردار هستید، نباید فولارنت® را مصرف کنید. در صورتی که توانایی باردار شدن دارید، در طول درمان با فولارنت® و تا دو سال پس از مصرف آخرین دوز آن، از یک روش مطمئن جلوگیری از بارداری استفاده کنید.

در طول دوره درمان با فولارنت® نباید به نوزاد خود شیر دهید.



## آیا حین مصرف فولارنت® رانندگی و کار با ماشین آلات مجاز است؟

انتظار می‌رود فولارنت® بر توانایی رانندگی و کار با ماشین‌آلات تأثیری نداشته باشد. با این وجود، در صورتی که بعد از مصرف فولارنت® احساس خستگی کردید، از رانندگی و کار با ماشین‌آلات خودداری کنید.



## آیا فولارنت® حاوی اتانول (الکل) است؟

فولارنت® حاوی ۱۰٪ وزنی/حجمی یعنی ۵۰۰ میلی‌گرم در هر ۵ میلی‌لیتر، اتانول (الکل) است. این مقدار برای افرادی که سوء مصرف الکل دارند مضر است.

این موضوع همچنین باید در گروه‌های پرخطر مانند افراد مبتلا به بیماری‌های کبدی یا صرع مورد توجه قرار گیرد.



## آیا فولارنت® حاوی بنزیل الکل است؟

فولارنت® حاوی ۱۰٪ وزنی/حجمی یعنی ۵۰۰ میلی‌گرم در هر ۵ میلی‌لیتر، بنزیل الکل است. بنزیل الکل می‌تواند باعث بروز واکنش‌های آلرژیک شود.



## آیا فولارنت® حاوی بنزیل بنزوات است؟

فولارنت® حاوی ۱۵٪ وزنی/حجمی یعنی ۷۵۰ میلی‌گرم در هر ۵ میلی‌لیتر، بنزیل بنزوات است.



## فولارنت® چگونه تجویز می‌شود؟

فولارنت® را باید دقیقاً طبق دستوری که پزشک یا داروساز به شما داده است، مصرف کنید.

دوز توصیه شده فولوسترانت تزریق ۵۰۰ میلی‌گرم (دو تزریق ۲۵۰ میلی‌گرمی) به صورت یک بار در ماه است. تزریق دوز دوم به فاصله ۲ هفته از دوز اول، انجام می‌شود.

پزشک یا پرستار، دارو را به صورت آهسته عضلانی به شما تزریق می‌کند. تزریق هر سرنگ در یک باسن (ناحیه گلوئئال) صورت می‌گیرد.

در صورتی که در خصوص مصرف این دارو، سوال دیگری داشتید، از پزشک، داروساز یا پرستار خود پرسید.



## فولارنت® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟

فولارنت® نیز مانند سایر داروها می‌تواند موجب بروز عوارض ناخواسته شود، هر چند این عوارض در همه افراد مصرف‌کننده دارو بروز نخواهد کرد.

- در صورت بروز هر یک از عوارض زیر، ممکن است نیاز به درمان فوری داشته باشید:

- واکنش‌های آلرژیک (ازدیاد حساسیتی) شامل تورم صورت، لب‌ها، زبان و گلو که می‌توانند نشانه واکنش‌های شبه‌آنافیلاکسی باشند.

- ترومبوسیتوپنی (افزایش ریسک تشکیل لخته‌های خون)\*

- التهاب کبد (هپاتیت)

- نارسایی کبد

- در صورت بروز هر یک از عوارض زیر، به پزشک، داروساز یا پرستار خود اطلاع دهید:

**عوارض بسیار شایع (شیوع بیش از ۱۰٪)**

- واکنش‌های محل تزریق مانند درد و التهاب

• مقادیر غیرطبیعی آنزیم‌های کبدی\*

• تهوع

• ضعف و خستگی\*

• درد مفاصل، ماهیچه‌ها و استخوان‌ها

• گرگرفتگی

• راش‌های پوستی

• واکنش‌های آلرژیک (ازدیاد حساسیتی) شامل تورم صورت، لب‌ها، زبان و گلو

- سایر عوارض عبارتند از:

**عوارض شایع (شیوع بین ۱٪ تا ۱۰٪)**

• سردرد

• استفراغ، اسهال، بی‌اشتهایی\*

• عفونت مجاری ادراری

• کمر درد\*

• افزایش سطح بیلی‌روبین

• ترومبوسیتوپنی (افزایش ریسک تشکیل لخته‌های خون)\*

• کاهش میزان پلاکت‌ها (ترومبوسیتوپنی)

• خونریزی واژینال

• درد قسمت پایین کمر که به سمت یک پا منتشر می‌شود (سیاتیک)

• ضعف ناگهانی، بی‌حسی، گزگز یا از دست دادن توانایی حرکت دادن پا، به ویژه در یک

سمت بدن، بروز مشکلات ناگهانی در حرکت کردن یا حفظ تعادل (نوروپاتی محیطی)

**عوارض غیرشایع (شیوع ۱٪ و کمتر)**

• ترشحات واژینال غلیظ و سفید رنگ، عفونت کاندیدا

• کبودی و خونریزی در محل تزریق

• افزایش سطح آنزیم کبدی گاما گلوتامیل ترانسفراز

• التهاب کبد (هپاتیت)

• نارسایی کبد

• بی‌حسی، گزگز و درد

• واکنش‌های شبه‌آنافیلاکسی

\* عوارضی که به دلیل بیماری زمینه‌ای بیماران مصرف‌کننده، نقش فولارنت® در بروز آن‌ها به طور دقیق قابل بررسی نیست.



### فولارنت® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟

- دارو را دور از دید و دسترس کودکان قرار دهید.
- فولارنت® را بعد از تاریخ انقضایی که بر روی سرنگ یا جعبه آن درج شده است، مصرف نکنید.
- فولارنت® را در یخچال و دمای بین ۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد نگهداری نمایید.
- جهت محافظت از نور، سرنگ‌ها را تا زمان مصرف درون بسته‌بندی اصلی نگهداری نمایید.
- این دارو می‌تواند برای آبریزان خطرناک باشد. هیچ دارویی را از طریق فاضلاب یا زباله‌های

خانگی دفع نکنید. از پزشک یا داروساز خود در مورد شیوه صحیح دفع داروهایی که دیگر استفاده نمی‌کنید، سوال کنید. این اقدامات به حفاظت از محیط زیست کمک می‌کند.



### نحوه استفاده از سرنگ آماده تزریق فولارنت® به چه صورت است؟ (ویژه کادر درمان)

۱. بسته‌بندی سرنگ و سرسوزن را به خوبی مورد بررسی قرار دهید؛ چنانچه بسته‌بندی آسیب دیده بود، از مصرف دارو خودداری کنید.
۲. دارو باید شفاف، بی‌رنگ تا زرد رنگ، ویسکوز و فاقد ذره باشد؛ در غیر این صورت از مصرف آن خودداری کنید.
۳. سرنگ را به صورت عمودی و رو به بالا گرفته، درپوش پلاستیکی محافظ سرنگ را با احتیاط بچرخانید تا باز شود. (شکل ۱) محل اتصال سوزن سرنگ آماده تزریق را لمس نکنید.
۴. سرسوزن را از بسته‌بندی خارج کنید و روی سرنگ قرار دهید و بیچپانید تا محکم شود. (شکل ۲)



بماند.)

۷. داروی موجود در هر سرنگ را به آرامی (طی ۱ تا ۲ دقیقه) به صورت عضلانی در ناحیه گلوئئال تزریق کنید.

۸. پس از تزریق دارو، محافظ سرسوزن را به آن متصل کنید و سرسوزن را از سرنگ جدا کنید.

۹. مطابق دستور العمل‌های بهداشتی داروهای پرخطر، سرسوزن و سرنگ خالی را به شیوه مناسب دفع کنید.

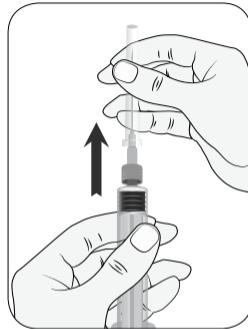
۱۰. از هر سرنگ فقط یک بار استفاده کنید.

۱۱. مراحل ۱ تا ۹ را برای تزریق سرنگ دوم نیز انجام دهید.

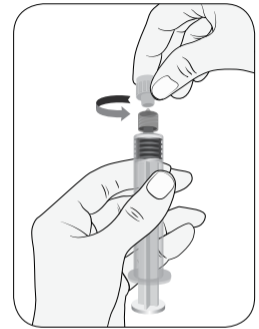
**فولارنت® از چه اجزایی تشکیل شده و بسته‌بندی آن چگونه است؟**



فولارنت® به شکل سرنگ آماده تزریق و به صورت بسته‌بندی ۲ عددی به همراه یک عدد دفترچه راهنما می‌باشد. هر سرنگ آماده تزریق حاوی ۲۵۰ میلی‌گرم فولوستران‌ت در حجم ۵ میلی‌لیتر است.



شکل ۲



شکل ۱

۵. محافظ سرسوزن را جدا کنید.

۶. هوای اضافه داخل سرنگ را به آرامی خارج کنید. (ممکن است حباب هوای کوچکی باقی

فولارنت® به صورت محلول شفاف، بی‌رنگ تا زرد رنگ و ویسکوز است.

فولارنت® حاوی فولوسترانت به عنوان ماده موثره و اتانول، بنزیل الکل، بنزیل بنزوات و روغن کرچک به عنوان مواد جانبی می‌باشد.

تاریخ آخرین بازنگری:

جولای ۲۰۲۱ برابر با تیر ۱۴۰۰



دارنده پروانه ساخت: شرکت نانوفناوران دارویی الوند (نانوالوند)

آدرس: ایران، البرز، کرج، شهرک صنعتی سیمین دشت، خیابان هفتم غربی

تلفن: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷

فاکس: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷

پست الکترونیکی: [info@nanoalvand.com](mailto:info@nanoalvand.com)

وبسایت: [www.nanoalvand.com](http://www.nanoalvand.com)

پاسخگوی ۲۴ ساعته مرکز حمایت از بیماران: ۰۲۱-۴۲۵۹۳

# **Fularent<sup>®</sup>**

## **Fulvestrant**

**Solution for Injection**

### **1. Name of the medicinal product**

Fularent® 250 mg solution for injection in prefilled syringe

### **2. Qualitative and quantitative composition**

One pre-filled syringe contains 250 mg fulvestrant in 5 ml solution.

Excipients with known effect (per 5 ml)

Ethanol (96%, 500 mg)

Benzyl alcohol (500 mg)

Benzyl benzoate (750 mg)

For the full list of excipients, see section 6.1.

### **3. Pharmaceutical form**

Solution for injection.

Clear, colorless to yellow, viscous solution.

## 4. Clinical particulars

### 4.1 Therapeutic indications

Fulvestrant is indicated:

- as monotherapy for the treatment of estrogen receptor positive, locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women:
  - not previously treated with endocrine therapy, or
  - with disease relapse on or after adjuvant antiestrogen therapy, or disease progression on antiestrogen therapy.
- in combination with palbociclib for the treatment of hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative locally advanced or metastatic breast cancer in women who have received prior endocrine therapy.

In pre- or perimenopausal women, the combination treatment with palbociclib should be combined with a luteinizing hormone

releasing hormone (LHRH) agonist.

### 4.2 Posology and method of administration

#### Posology

##### *Adult females (including elderly)*

The recommended dose is 500 mg at intervals of one month, with an additional 500 mg dose given two weeks after the initial dose.

When fulvestrant is used in combination with palbociclib, please also refer to the Summary of Product Characteristics of palbociclib.

Prior to the start of treatment with the combination of fulvestrant plus palbociclib, and throughout its duration, pre/perimenopausal women should be treated with LHRH agonists according to local clinical practice.

## Special populations

### *Renal impairment*

No dose adjustments are recommended for patients with mild to moderate renal impairment (creatinine clearance  $\geq 30$  ml/min). Safety and efficacy have not been evaluated in patients with severe renal impairment (creatinine clearance  $< 30$  ml/min), and, therefore, caution is recommended in these patients (see section 4.4).

### *Hepatic impairment*

No dose adjustments are recommended for patients with mild to moderate hepatic impairment. However, as fulvestrant exposure may be increased, fulvestrant should be used with caution in these patients. There are no data in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.3, 4.4 and 5.2).

### *Pediatric population*

The safety and efficacy of fulvestrant in children from birth to 18

years of age have not been established. Currently available data are described in sections 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made.

### Method of administration

Fularent® should be administered as two consecutive 5 ml injections by slow intramuscular injection (1-2 minutes/injection), one in each buttock (gluteal area). Caution should be taken if injecting Fularent® at the dorsogluteal site due to the proximity of the underlying sciatic nerve.

For detailed instructions for administration, see section 6.6.

## **4.3 Contraindications**

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Pregnancy and lactation (see section 4.6).

- Severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

#### **4.4 Special warnings and precautions for use**

Fulvestrant should be used with caution in patients with mild to moderate hepatic impairment (see sections 4.2, 4.3 and 5.2).

Fulvestrant should be used with caution in patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 ml/min).

Due to the intramuscular route of administration, fulvestrant should be used with caution if treating patients with bleeding diatheses, thrombocytopenia or those taking anticoagulant treatment.

Thromboembolic events are commonly observed in women with advanced breast cancer and have been observed in clinical studies with fulvestrant (see section 4.8). This should be taken into consideration when prescribing fulvestrant to patients at risk.

Injection site related events including sciatica, neuralgia, neuropathic pain, and peripheral neuropathy have been

reported with fulvestrant injection. Caution should be taken while administering fulvestrant at the dorsogluteal injection site due to the proximity of the underlying sciatic nerve (see sections 4.2 and 4.8).

There are no long-term data on the effect of fulvestrant on bone. Due to the mechanism of action of fulvestrant, there is a potential risk of osteoporosis.

The efficacy and safety of fulvestrant (either as monotherapy or in combination with palbociclib) have not been studied in patients with critical visceral disease.

When fulvestrant is combined with palbociclib, please also refer to the Summary of Product Characteristics of palbociclib.

#### *Interference with estradiol antibody assays*

Due to the structural similarity of fulvestrant and estradiol, fulvestrant may interfere with antibody based-estradiol assays and



may result in falsely increased levels of estradiol.

#### *Ethanol*

Fulvestrant contains 10% w/v ethanol (alcohol) as an excipient, i.e. up to 500 mg per injection. This may be harmful for those suffering from alcoholism and should be taken into account in high risk groups such as patients with liver disease and epilepsy.

#### *Benzyl alcohol*

Fulvestrant contains benzyl alcohol as an excipient which may cause allergic reactions.

#### Paediatric population

Fulvestrant is not recommended for use in children and adolescents as safety and efficacy have not been established in this group of patients.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

A clinical interaction study with midazolam (substrate of CYP3A4) demonstrated that fulvestrant does not inhibit CYP3A4. Clinical interaction studies with rifampicin (inducer of CYP3A4) and ketoconazole (inhibitor of CYP3A4) showed no clinically relevant change in fulvestrant clearance.

Dose adjustment is therefore not necessary in patients who are receiving fulvestrant and CYP3A4 inhibitors or inducers concomitantly.

### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

#### Women of childbearing potential

Patients of child-bearing potential should use effective contraception during treatment with fulvestrant and for 2 years after the last dose.

### Pregnancy

Fulvestrant is contraindicated in pregnancy (see section 4.3). Fulvestrant has been shown to cross the placenta after single intramuscular doses in rat and rabbit. Studies in animals have shown reproductive toxicity including an increased incidence of fetal abnormalities and deaths. If pregnancy occurs while taking fulvestrant, the patient must be informed of the potential hazard to the fetus and potential risk for loss of pregnancy.

### Breast-feeding

Breast-feeding must be discontinued during treatment with fulvestrant. Fulvestrant is excreted in milk in lactating rats. It is not known whether fulvestrant is excreted in human milk. Considering the potential for serious adverse reactions due to fulvestrant in breast-fed infants, use during lactation is contraindicated (see section 4.3).

### Fertility

The effects of fulvestrant on fertility in humans has not been studied.

### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Fulvestrant has no or negligible influence on the ability to drive or use machines. However, since asthenia has been reported very commonly with fulvestrant, caution should be observed by those patients who experience this adverse reaction when driving or operating machinery.

### **4.8 Undesirable effects**

#### Summary of the safety profile

##### *Monotherapy*

This section provides information based on all adverse reactions from clinical studies, post-marketing studies or spontaneous

reports. In the pooled dataset of fulvestrant monotherapy, the most frequently reported adverse reactions were injection site reactions, asthenia, nausea, and increased hepatic enzymes (ALT, AST, ALP).

In table 1, the following frequency categories for adverse drug reactions (ADRs) were calculated based on the fulvestrant 500 mg treatment group in pooled safety analyses of studies that compared fulvestrant 500 mg with fulvestrant 250 mg [CONFIRM (Study D6997C00002), FINDER 1 (Study D6997C00004), FINDER 2 (Study D6997C00006), and NEWEST (Study D6997C00003) studies], or from FALCON (Study D699BC00001) alone that compared fulvestrant 500 mg with anastrozole 1 mg. Where frequencies differ between the pooled safety analysis and FALCON, the highest frequency is presented. The frequencies in Table 1 were based on all reported adverse drug reactions, regardless of the investigator assessment of causality. The median duration of fulvestrant 500 mg treatment across the pooled dataset (including

the studies mentioned above plus FALCON) was 6.5 months.

#### Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions listed below are classified according to frequency and System Organ Class (SOC). Frequency groupings are defined according to the following convention: Very common ( $\geq 1/10$ ), Common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), Uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ). Within each frequency grouping adverse reactions are reported in order of decreasing seriousness.

**Table 1: Adverse Drug Reactions reported in patients treated with fulvestrant monotherapy**

Adverse reactions by system organ class and frequency		
Infections and infestations	Common	Urinary tract infections
Blood and lymphatic system disorders	Common	Reduced platelet count <sup>e</sup>
Immune system disorders	Very common	Hypersensitivity reactions <sup>e</sup>
	Uncommon	Anaphylactic reactions
Metabolism and nutrition disorders	Common	Anorexia <sup>a</sup>
Nervous system disorders	Common	Headache
Vascular disorders	Very common	Hot flushes <sup>e</sup>
	Common	Venous thromboembolism <sup>a</sup>

Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea
	Common	Vomiting, diarrhea
Hepatobiliary disorders	Very common	Elevated hepatic enzymes (ALT, AST, ALP) <sup>a</sup>
	Common	Elevated bilirubin <sup>a</sup>
	Uncommon	Hepatic failure <sup>c,f</sup> , hepatitis <sup>f</sup> , elevated gamma-GT <sup>f</sup>
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Rash <sup>e</sup>
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Joint and musculoskeletal pain <sup>d</sup>
	Common	Back pain <sup>a</sup>
Reproductive system and breast disorders	Common	Vaginal hemorrhage <sup>e</sup>
	Uncommon	Vaginal moniliasis <sup>f</sup> , leucorrhea <sup>f</sup>

General disorders and administration site conditions	Very common	Asthenia <sup>a</sup> , injection site reactions <sup>b</sup>
	Common	Neuropathy peripheral <sup>c</sup> , sciatica <sup>c</sup>
	Uncommon	Injection site hemorrhage <sup>f</sup> , injection site hematoma <sup>f</sup> , neuralgia <sup>c,f</sup>

<sup>a</sup> Includes adverse drug reactions for which the exact contribution of fulvestrant cannot be assessed due to the underlying disease.

<sup>b</sup> The term injection site reactions does not include the terms injection site hemorrhage, injection site hematoma, sciatica, neuralgia and neuropathy peripheral.

<sup>c</sup> The event was not observed in major clinical studies (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). The frequency has been calculated using the upper limit of the 95% confidence interval for the point estimate. This is calculated as 3/560 (where 560 is the number of patients in the major clinical studies), which equates to a frequency category of 'uncommon'.

<sup>d</sup> Includes: arthralgia, and less frequently musculoskeletal pain, myalgia and pain in extremity.

<sup>e</sup> Frequency category differs between pooled safety dataset and FALCON.

<sup>f</sup> ADR was not observed in FALCON

### Description of selected adverse reactions

The descriptions included below are based on the safety analysis set of 228 patients who received at least one (1) dose of fulvestrant and 232 patients who received at least one (1) dose of anastrozole, respectively in the Phase 3 FALCON study.

#### *Joint and musculoskeletal pain*

In the FALCON study, the number of patients who reported an adverse reaction of joint and musculoskeletal pain was 65 (31.2%) and 48 (24.1%) for fulvestrant and anastrozole arms, respectively. Of the 65 patients in the fulvestrant arm, 40% (26/65) of patients reported joint and musculoskeletal pain within the first month of treatment, and 66.2% (43/65) of patients within the first 3 months of treatment. No patients reported events that were CTCAE

Grade  $\geq 3$  or that required a dose reduction, dose interruption, or discontinued treatment due to these adverse reactions.

#### *Combination therapy with palbociclib*

The overall safety profile of fulvestrant when used in combination with palbociclib is based on data from 517 patients with HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer in the randomized PALOMA3 study. The most common ( $\geq 20\%$ ) adverse reactions of any grade reported in patients receiving fulvestrant in combination with palbociclib were neutropenia, leukopenia, infections, fatigue, nausea, anemia, stomatitis, diarrhea, thrombocytopenia and vomiting. The most common ( $\geq 2\%$ ) Grade  $\geq 3$  adverse reactions were neutropenia, leukopenia, infections, anemia, AST increased, thrombocytopenia, and fatigue.

Table 2 reports the adverse reactions from PALOMA3.

Median duration of exposure to fulvestrant was 11.2 months in the

fulvestrant + palbociclib arm and 4.8 months in the fulvestrant + placebo arm. Median duration of exposure to palbociclib in the fulvestrant + palbociclib arm was 10.8 months.

**Table 2: Adverse reactions based on PALOMA3 Study (N=517)**

System Organ Class Frequency Preferred Term <sup>a</sup>	Fulvestrant + Palbociclib (N=345)		Fulvestrant + placebo (N=172)	
	All Grades n (%)	Grade $\geq 3$ n (%)	All Grades n (%)	Grade $\geq 3$ n (%)
<b>Infections and infestations</b>				
<i>Very common</i>				
Infections <sup>b</sup>	188 (54.5)	19 (5.5)	60 (34.9)	6 (3.5)
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>				
<i>Very common</i>				

Neutropenia <sup>c</sup>	290 (84.1)	240 (69.6)	6 (3.5)	0
Leukopenia <sup>d</sup>	207 (60.0)	132 (38.3)	9 (5.2)	1 (0.6)
Anemia <sup>e</sup>	109 (31.6)	15 (4.3)	24 (14.0)	4 (2.3)
Thrombocytopenia <sup>f</sup>	88 (25.5)	10 (2.9)	0	0
Uncommon				
Febrile neutropenia	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>				
Very common				
Decreased appetite	60 (17.4)	4 (1.2)	18 (10.5)	1 (0.6)

<b>Nervous system disorders</b>				
Common				
Dysgeusia	27 (7.8)	0	6 (3.5)	0
<b>Eye disorders</b>				
Common				
Lacrimation increased	25 (7.2)	0	2 (1.2)	0
Vision blurred	24 (7.0)	0	3 (1.7)	0
Dry eye	15 (4.3)	0	3 (1.7)	0
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>				
Common				
Epistaxis	25 (7.2)	0	4 (2.3)	0

<b>Gastrointestinal disorders</b>				
<i>Very common</i>				
Nausea	124 (35.9)	2 (0.6)	53 (30.8)	1 (0.6)
Stomatitis <sup>g</sup>	104 (30.1)	3 (0.9)	24 (14.0)	0
Diarrhea	94 (27.2)	0	35 (20.3)	2 (1.2)
Vomiting	75 (21.7)	2 (0.6)	28 (16.3)	1 (0.6)
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>				
<i>Very common</i>				
Alopecia	67 (19.4)	NA	11 (6.4)	NA
Rash <sup>h</sup>	63 (18.3)	3 (0.9)	10 (5.8)	0
<i>Common</i>				

Dry skin	28 (8.1)	0	3 (1.7)	0
<b>General disorders and administration site conditions</b>				
<i>Very common</i>				
Fatigue	152 (44.1)	9 (2.6)	54 (31.4)	2 (1.2)
Pyrexia	47 (13.6)	1 (0.3)	10 (5.8)	0
<i>Common</i>				
Asthenia	27 (7.8)	1 (0.3)	13 (7.6)	2 (1.2)
<b>Investigations</b>				
<i>Very common</i>				
AST increased	40 (11.6)	11 (3.2)	13 (7.6)	4 (2.3)



<i>Common</i>				
ALT increased	30 (8.7)	7 (2.0)	10 (5.8)	1 (0.6)

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; N/n=number of patients; NA=Not applicable

<sup>a</sup> Preferred Terms (PTs) are listed according to MedDRA 17.1.

<sup>b</sup> Infections includes all PTs that are part of the System Organ Class Infections and infestations.

<sup>c</sup> Neutropenia includes the following PTs: Neutropenia, Neutrophil count decreased.

<sup>d</sup> Leukopenia includes the following PTs: Leukopenia, White blood cell count decreased.

<sup>e</sup> Anemia includes the following PTs: Anemia, Hemoglobin decreased, Hematocrit decreased.

<sup>f</sup> Thrombocytopenia includes the following PTs: Thrombocytopenia, Platelet count decreased.

<sup>g</sup> Stomatitis includes the following PTs: Aphthous stomatitis, Cheilitis, Glossitis,

Glossodynia, Mouth ulceration, Mucosal inflammation, Oral pain, Oropharyngeal discomfort, Oropharyngeal pain, Stomatitis.

<sup>h</sup> Rash includes the following PTs: Rash, Rash maculopapular, Rash pruritic, Rash erythematous, Rash papular, Dermatitis, Dermatitis acneiform, Toxic skin eruption.

### Description of selected adverse reactions

#### *Neutropenia*

In patients receiving fulvestrant in combination with palbociclib in the PALOMA3 study, neutropenia of any grade was reported in 290 (84.1%) patients, with Grade 3 neutropenia being reported in 200 (58.0%) patients, and Grade 4 neutropenia being reported in 40 (11.6%) patients. In the fulvestrant + placebo arm (n=172), neutropenia of any grade was reported in 6 (3.5%) patients. There were no reports of Grade 3 and 4 neutropenia in the fulvestrant + placebo arm.

In patients receiving fulvestrant in combination with palbociclib, the median time to first episode of any grade neutropenia was 15

days (range: 13-512 days) and the median duration of Grade  $\geq 3$  neutropenia was 16 days. Febrile neutropenia has been reported in 3 (0.9%) patients receiving fulvestrant in combination with palbociclib.

#### **4.9 Overdose**

There are isolated reports of overdose with fulvestrant in humans. If overdose occurs, symptomatic supportive treatment is recommended. Animal studies suggest that no effects other than those related directly or indirectly to anti-estrogenic activity were evident with higher doses of fulvestrant.

### **5. Pharmacological properties**

#### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Endocrine therapy, anti-estrogens,  
ATC code: L02BA03

#### Mechanism of action and pharmacodynamic effects

Fulvestrant is a competitive estrogen receptor (ER) antagonist with an affinity comparable to estradiol. Fulvestrant blocks the trophic actions of estrogens without any partial agonist (estrogen-like) activity. The mechanism of action is associated with down-regulation of estrogen receptor protein levels. Clinical studies in postmenopausal women with primary breast cancer have shown that fulvestrant significantly down-regulates ER protein in ER positive tumors compared with placebo. There was also a significant decrease in progesterone receptor expression consistent with a lack of intrinsic estrogen agonist effects. It has also been shown that fulvestrant 500 mg downregulates ER and the proliferation marker Ki67, to a greater degree than fulvestrant 250 mg in breast tumors in postmenopausal neoadjuvant setting.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

### Absorption

After administration of fulvestrant long-acting intramuscular injection, fulvestrant is slowly absorbed and maximum plasma concentrations (C<sub>max</sub>) are reached after about 5 days. Administration of fulvestrant 500 mg regimen achieves exposure levels at, or close to, steady state within the first month of dosing (mean [CV]: AUC 475 [33.4%] ng.days/ml, C<sub>max</sub> 25.1 [35.3%] ng/ml, C<sub>min</sub> 16.3 [25.9%] ng/ml, respectively). At steady state, fulvestrant plasma concentrations are maintained within a relatively narrow range with up to an approximately 3-fold difference between maximum and trough concentrations. After intramuscular administration, the exposure is approximately dose-proportional in the dose range 50 to 500 mg.

### Distribution

Fulvestrant is subject to extensive and rapid distribution. The large apparent volume of distribution at steady state (V<sub>dss</sub>) of approximately 3 to 5 l/kg suggests that distribution is largely extravascular. Fulvestrant is highly (99%) bound to plasma proteins. Very low density lipoprotein (VLDL), low density lipoprotein (LDL), and high density lipoprotein (HDL) fractions are the major binding components. No interaction studies were conducted on competitive protein binding. The role of sex hormone-binding globulin (SHBG) has not been determined.

### Biotransformation

The metabolism of fulvestrant has not been fully evaluated, but involves combinations of a number of possible biotransformation pathways analogous to those of endogenous steroids. Identified metabolites (includes 17-ketone, sulphone, 3-sulphate, 3- and 17-glucuronide metabolites) are either less active or exhibit

similar activity to fulvestrant in anti-estrogen models. Studies using human liver preparations and recombinant human enzymes indicate that CYP3A4 is the only P450 isoenzyme involved in the oxidation of fulvestrant; however, non-P450 routes appear to be more predominant in vivo. In vitro data suggest that fulvestrant does not inhibit CYP450 isoenzymes.

#### Elimination

Fulvestrant is eliminated mainly in metabolized form. The major route of excretion is via the feces, with less than 1% being excreted in the urine. Fulvestrant has a high clearance,  $11 \pm 1.7$  ml/min/kg, suggesting a high hepatic extraction ratio. The terminal half-life ( $t_{1/2}$ ) after intramuscular administration is governed by the absorption rate and was estimated to be 50 days.

#### Special populations

In a population pharmacokinetic analysis of data from phase 3

studies, no difference in fulvestrant's pharmacokinetic profile was detected with regard to age (range 33 to 89 years), weight (40-127 kg) or race.

#### *Renal impairment*

Mild to moderate impairment of renal function did not influence the pharmacokinetics of fulvestrant to any clinically relevant extent.

#### *Hepatic impairment*

The pharmacokinetics of fulvestrant has been evaluated in a single-dose clinical study conducted in women with mild to moderate hepatic impairment (Child-Pugh class A and B). A high dose of a shorter duration intramuscular injection formulation was used. There was up to about 2.5-fold increase in AUC in women with hepatic impairment compared to healthy subjects. In patients administered fulvestrant, an increase in exposure of this magnitude is expected to be well tolerated. Women with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) were not evaluated.

### *Pediatric population*

The pharmacokinetics of fulvestrant has been evaluated in a clinical study conducted in 30 girls with Progressive Precocious Puberty associated with McCune Albright Syndrome. The pediatric patients were aged 1 to 8 years and received 4 mg/kg monthly intramuscular dose of fulvestrant. The geometric mean (standard deviation) steady state trough concentration ( $C_{min,ss}$ ) and AUC<sub>ss</sub> was 4.2 (0.9) ng/mL and 3680 (1020) ng\*hr/mL, respectively. Although the data collected were limited, the steady-state trough concentrations of fulvestrant in children appear to be consistent with those in adults.

## **6. Pharmaceutical particulars**

### **6.1 List of excipients**

Benzyl benzoate

Benzyl alcohol

Ethanol (96%)

Castor oil

### **6.2 Incompatibilities**

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

### **6.3 Shelf life**

2 years

### **6.4 Special precautions for storage**

Store and transport refrigerated (2°C - 8°C).

Store the pre-filled syringe in the original package in order to protect from light.

## 6.5 Nature and contents of container

Two 5 ml prefilled glass syringes, each containing 250 mg of Fularent® solution for injection.

## 6.6 Special precautions for disposal and other handling

### Instructions for administration

Administer the injection according to the local guidelines for performing large volume intramuscular injections.

NOTE: Due to the proximity of the underlying sciatic nerve, caution should be taken if administering Fularent® at the dorsogluteal injection site (see section 4.4).

For each of the two syringes:

- 1- Check the glass syringe barrel and needle packaging. Do not use if it is damaged.
- 2- Fularent® solution is clear, colorless to yellow, viscous liquid,

and free of particulate matter; otherwise, do not use this drug.

3- Hold the syringe upright. On the other hand, take hold of the cap and carefully twist the cap until the cap disconnect from the removal (see Figure 1). To maintain sterility do not touch the syringe tip.

4- Remove the needle from the package.

5- Attach the needle to the Luer-Lok and twist needle until firmly seated (see Figure 2). Check that the needle is locked to the Luer connector before moving or tilting the syringe out of the vertical plane to avoid spillage of syringe contents.

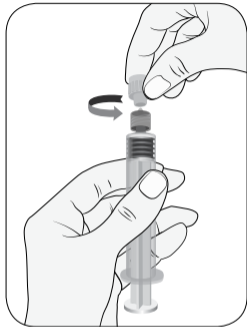


Figure 1

6- Remove needle cap.

7- Expel excess gas from the syringe (a small gas bubble may remain).

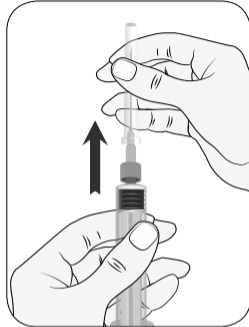


Figure 2

8- Administer intramuscularly slowly (1-2 minutes/injection) into the buttock (gluteal area).

9- After injection, immediately recap the needle and remove it from the syringe.

10- Discard the empty syringe and needle into an approved sharps collector in accordance with applicable regulations and institutional policy.

11- Repeat steps 1 through 10 for the second syringe.

#### Disposal

Pre-filled syringes are for single use only.

This medicine may pose a risk to the aquatic environment. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Last revision: July 2021



**Marketing Authorization Holder: Nano Fanavaran Darouei Alvand (NanoAlvand)**

Address: W. 7<sup>th</sup> St., Simin Dasht Industrial Area, Karaj, Alborz, Iran.

TEL: +9826-36671187

Fax: +9826-36671187

E-mail: [info@nanoalvand.com](mailto:info@nanoalvand.com)

URL: [www.nanoalvand.com](http://www.nanoalvand.com)