

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sibudel 250 mg solución inyectable en jeringa precargada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada de 5 ml contiene 250 mg de fulvestrant.

Cada ml contiene 50 mg de fulvestrant.

Excipientes con efecto conocido

Cada jeringa precargada contiene 474 mg de alcohol (etanol) que es equivalente a 94,8 mg/ml.

Cada jeringa precargada contiene 500 mg de alcohol bencílico que es equivalente a 100 mg/ml.

Cada jeringa precargada contiene 750 mg de benzoato de bencilo que es equivalente a 150 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución viscosa, clara, de incolora a amarilla.

Las soluciones parenterales deben ser inspeccionadas visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Sibudel está indicado:

- en monoterapia para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor estrogénico positivo:
 - no tratadas previamente con terapia endocrina, o
 - cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos o bien cuya enfermedad ha progresado a un tratamiento antiestrogénico.
- en combinación con palbociclib para el tratamiento del 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 (ver sección 5.1).

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

4.2. Posología y forma 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 (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No se recomienda realizar ajustes en la dosis de pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No obstante, Sibudel debe utilizarse con precaución en estas pacientes ya que puede aumentar la exposición a fulvestrant. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Sibudel en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles se incluyen en las secciones 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Sibudel 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 Sibudel en la zona dorsoglútea debido a la proximidad del nervio ciático.

Para las instrucciones de administración detalladas, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

Insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.4 y 5.2).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Sibudel se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Sibudel 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, Sibudel 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 (ver sección 4.8). Debe considerarse este hecho cuando se prescriba Sibudel 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 Sibudel en el lugar de inyección en la zona dorsoglútea debido a la proximidad del nervio ciático (ver secciones 4.2 y 4.8).

No existen datos a largo plazo del efecto de fulvestrant sobre el hueso. Debido al mecanismo de acción de fulvestrant, 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-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

Sibudel no está recomendado para uso en niños y adolescentes puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de pacientes (ver sección 5.1).

Excipientes

Etanol 96% (alcohol)

La pequeña cantidad de etanol en este medicamento no tendrá ningún efecto notable.

Alcohol bencílico

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

Los volúmenes elevados se deben utilizar con precaución y sólo en caso necesario, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal debido al riesgo de acumulación y toxicidad (acidosis metabólica).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe indicar a las pacientes en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Sibudel y durante 2 años después de la última dosis.

Embarazo

Sibudel está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). 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 (ver sección 5.3). Si se presenta un embarazo mientras se toma Sibudel, la paciente debe ser informada de los posibles riesgos para el feto y del riesgo potencial de aborto espontáneo.

Lactancia

Durante el tratamiento con Sibudel 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 lactantes, el uso durante la lactancia está contraindicado (ver sección 4.3).

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Sibudel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, debido a que muy frecuentemente se ha comunicado astenia con Sibudel, las pacientes que experimenten esta reacción adversa cuando conduzcan o utilicen maquinaria deberán proceder con precaución.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Monoterapia

Esta sección proporciona información basada en todas las reacciones adversas de los ensayos clínicos, estudios post-comercialización 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 globales 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 de 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 ^{c, 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 estudios 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 estudios 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 (ver sección 5.1). 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 Frecuencia Término preferido ^a	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)	6 (3,5)	0
Leucopenia ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anemia ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombocitopenia ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>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)	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)	NA	11 (6,4)	NA
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>Frecuentes</i>				
Astenia	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Exploraciones complementarias				
<i>Muy frecuentes</i>				
AST incrementada	40 (7,5)	11 (2,9)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Frecuentes</i>				
ALT incrementada	30 (5,8)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; N/n = número de pacientes; NA = No aplica

^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 6 (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 días) 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%) 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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. 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 (ver sección 5.3).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

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 postmenopáusicas 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 postmenopáusicas 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 fulvestrant.

Eficacia clínica y seguridad en el cáncer de mama avanzado

Monoterapia

Se llevó a cabo un ensayo clínico Fase 3 en 736 mujeres postmenopáusicas 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 aromataasa (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 (PFS); las variables secundarias claves de eficacia incluyeron tasa de respuesta objetiva (ORR), tasa de beneficio clínico (CBR) y supervivencia global (OS). Los resultados de eficacia del estudio CONFIRM se resumen en la Tabla 3.

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

Variable	Tipo de cálculo; 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 al 95%	Valor de p
PFS	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
OS^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 cálculo; 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 al 95%	
ORR^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	
CBR^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 OS 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 ORR 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.

PFS: Supervivencia libre de progresión; ORR: Tasa de respuesta objetiva; OR: Respuesta objetiva; CBR: Tasa de beneficio clínico; CB: Beneficio clínico; OS: Supervivencia global; K-M: Kaplan-Meier; IC: Intervalo de confianza; IA: Inhibidor de la aromatasas; 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 la supervivencia libre de progresión (PFS) 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 (OS) y tasa de respuesta objetiva (ORR).

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 (PFS) y variables clave secundarias de eficacia (Evaluación del investigador, Población con Intención de tratar) – Estudio FALCON

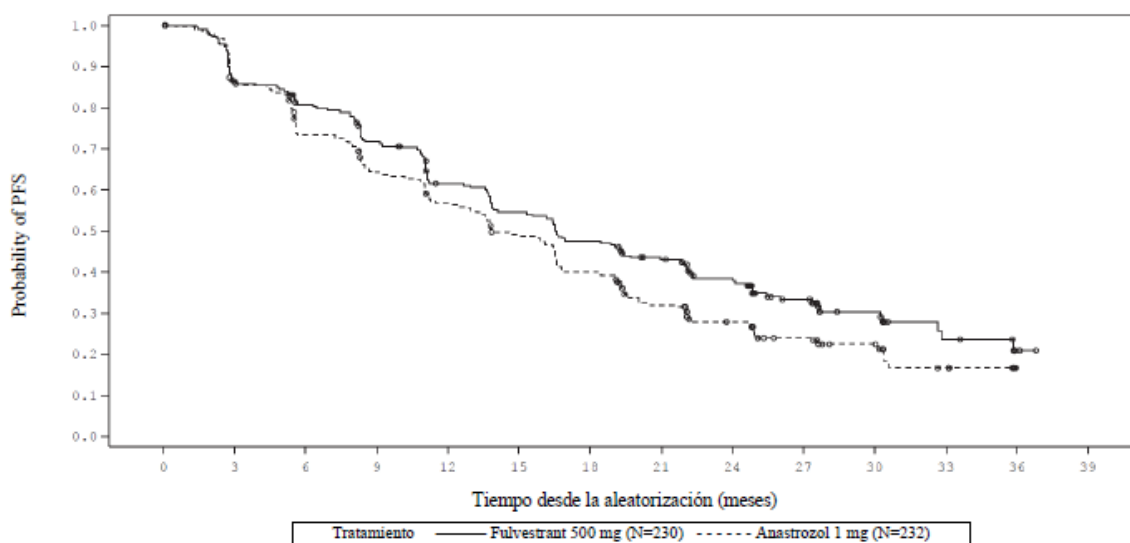
	Fulvestrant 500 mg (N=230)	Anastrozol 1 mg (N=232)

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

*(madurez del 31%) – análisis no final de OS

**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 en un total de 851 mujeres postmenopáusicas 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 aromatasas). 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 postmenopáusicas, 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 postmenopáusicas) y la presencia de metástasis viscerales. Las mujeres pre/perimenopáusicas recibieron el agonista de la LHRH goserelina. Las pacientes con afectación visceral avanzada/metastásica, 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 PFS evaluada por el investigador según RECIST 1.1. Los análisis de apoyo de la PFS se basaron en la Revisión Radiológica Central Independiente. Las variables secundarias incluían OR, CBR, supervivencia global (OS), seguridad y tiempo hasta deterioro (TTD) en la variable de dolor.

El estudio alcanzó su objetivo primario de prolongar la PFS evaluada por el investigador, en el análisis intermedio realizado en el 82% de los eventos de PFS 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 PFS 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 la 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 PALOMA3 (Evaluación del investigador, población por intención de tratar)

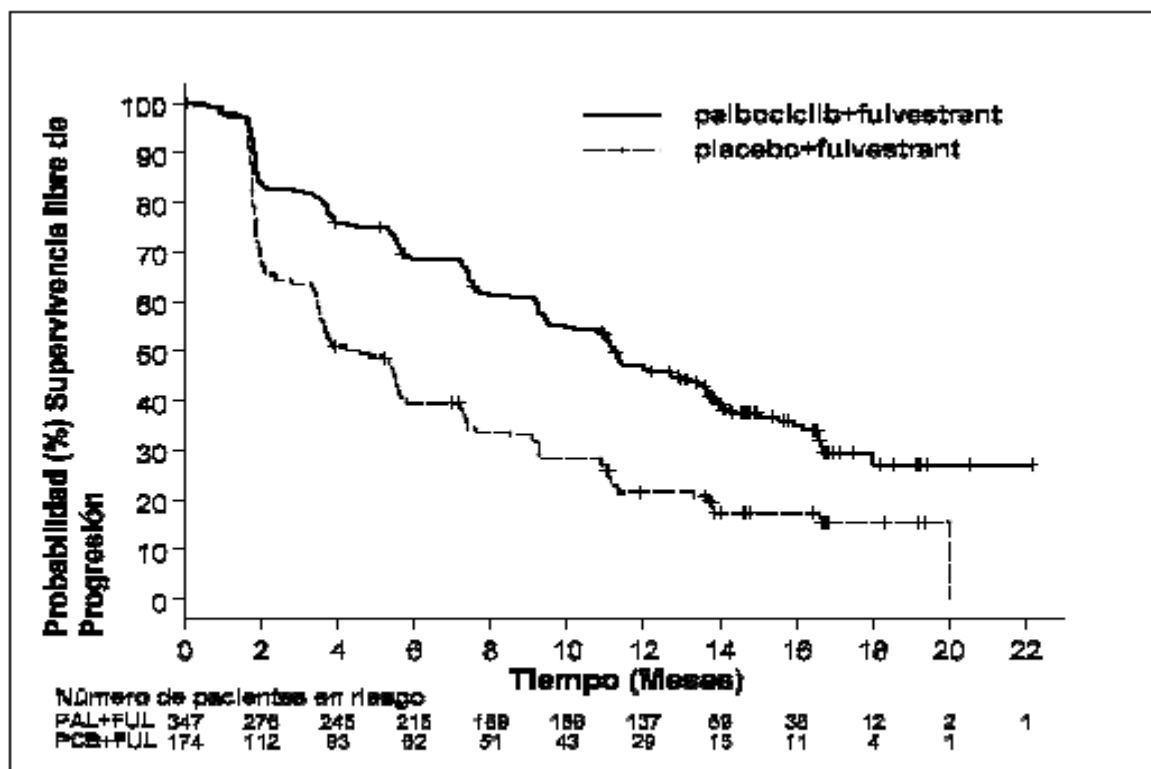
	Análisis actualizado (corte de datos 23 Octubre 2015)	
	Fulvestrant con palbociclib (N=347)	Fulvestrant con placebo (N=174)
Supervivencia Libre de Progresión		
Mediana [meses (IC 95%)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Cociente de riesgo (IC 95%) y valor-p	0,497 (0,398, 0,620), p<0,000001	
Variables secundarias		
OR [% (IC 95%)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (enfermedad medible) [% (IC 95%)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
CBR [% (IC 95%)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
Supervivencia global (OS) final (corte de datos 13 Abril 2018)		
Número de eventos (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana [meses (IC 95%)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Cociente de riesgo (IC 95%) y valor-p [†]	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 confirmadas según RECIST 1.1.

* No estadísticamente significativo.

† Valor-p (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.

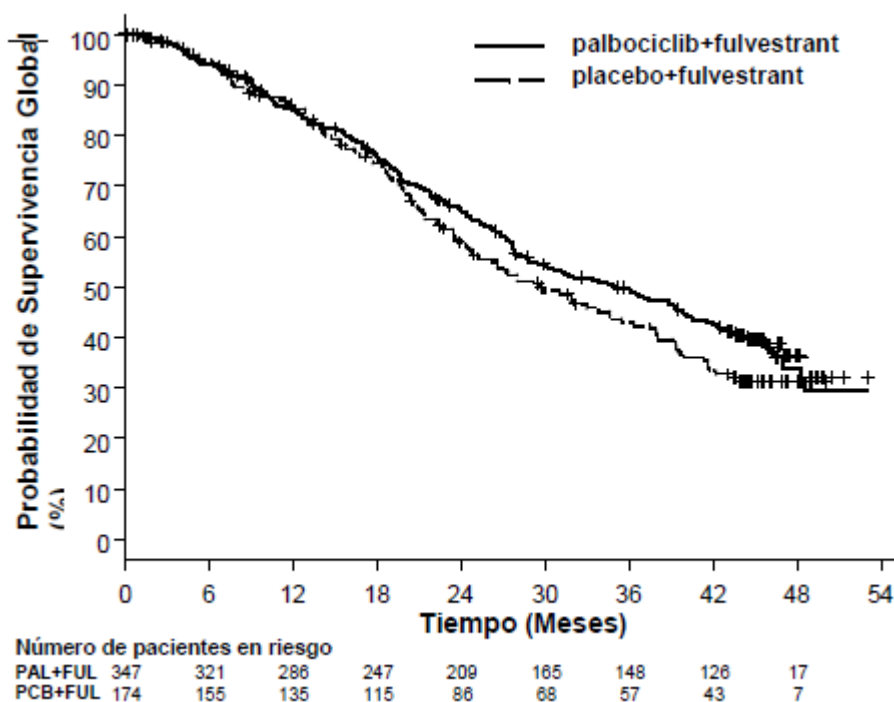
Figura 2. Curva Kaplan-Meier plot de supervivencia libre de progresión (evaluación del investigador, población con intención de tratar) – Estudio PALOMA3 (punto de corte de datos del 23 Octubre 2015)



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 postmenopáusicas (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 en 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]).

Figura 3. Curva Kaplan-Meier plot de supervivencia global (población por intención de tratar) – Estudio PALOMA3 (punto de corte de datos del 13 Abril 2018)



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

Las medidas adicionales de eficacia (OR y 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 PALOMA3 (población con 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 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
TTR*, Mediana [meses (rango)]	3,8 (3,5, 16,7)	5,4 (3,5, 16,7)	3,7 (1,9, 13,7)	3,6 (3,4, 3,7)

* Resultados de 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 la primera aparición de ≥ 10 puntos de incremento 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 postmenopáusico (ver sección 5.3). Un estudio durante 2 semanas en voluntarias postmenopáusicas 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 postmenopáusico 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 el medicamento de referencia que contiene fulvestrant en los diferentes grupos de la población pediátrica en cáncer de mama (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Un estudio abierto en 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 (ver sección 5.2). No surgieron nuevas cuestiones de seguridad de este pequeño estudio, pero los datos a 5 años no están disponibles todavía.

5.2. 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 proteínas plasmáticas. Las fracciones de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL) son los componentes de unión principales. No se han realizado estudios de interacción sobre la unión competitiva a proteínas. No se ha determinado el papel de la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG).

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 estudios 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 por vía intramuscular de acción corta. En mujeres 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 mujeres 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 (ver sección 5.1). 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 de 4,2 (0,9) ng/ml y 3680 (1020) 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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad aguda de fulvestrant es baja.

El medicamento 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 fulvestrant fue responsable de la mayoría de los efectos observados, en concreto, sobre el sistema reproductor femenino, pero también en otros órganos sensibles a las 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) hubo un aumento de la incidencia de tumores ováricos estromales de los cordones sexuales (tanto benignos como malignos) a dosis de 150 y 500 mg/kg/día. En el nivel de no efecto para estos hallazgos, 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 postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado.

Evaluación del riesgo medioambiental (ERM)

Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental han mostrado que fulvestrant puede presentar riesgo potencial de causar efectos adversos al medio acuático (ver sección 6.6).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Etanol (96%)
Alcohol bencílico
Benzoato de bencilo
Aceite de ricino refinado

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Las desviaciones de temperatura fuera del rango de entre 2°C y 8°C deben ser controladas. Esto incluye evitar la conservación a temperaturas superiores a 25°C, y que no exceda un periodo de 28 días, durante el cual la temperatura media de conservación del medicamento sea inferior a 25°C (pero por encima de entre 2°C y 8°C). Tras las desviaciones de temperatura, el medicamento debe ser retornado de forma inmediata a las condiciones de conservación recomendadas (conservar y transportar en nevera entre 2°C y 8°C). Las desviaciones de temperatura tienen un efecto acumulativo en la calidad del medicamento, no debiéndose superar el periodo de 28 días por encima de la duración de la caducidad de 2 años de Sibudel (ver sección 6.3). La exposición a temperaturas inferiores a 2°C no dañará el medicamento, siempre y cuando éste no se conserve por debajo de los -20°C.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje original para protegerla de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

La presentación de la jeringa precargada consta de:

Una jeringa precargada de vidrio transparente, tipo I, con émbolo de polipropileno, equipada con un conector Luer-Lock, que contiene 5 ml de Sibudel solución inyectable.

Se proporciona además una aguja con sistema de seguridad para su conexión con el cuerpo de la jeringa.

O

Dos jeringas precargadas de vidrio transparente, tipo I, con émbolo de polipropileno, equipadas con un conector Luer-Lock, que contienen cada una 5 ml de Sibudel solución inyectable. Se proporcionan además las agujas con sistema de seguridad para su conexión con cada cuerpo de la jeringa.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de administración

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

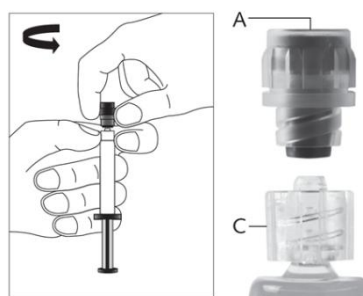
NOTA: Debido a la proximidad del nervio ciático, se debe tener precaución si se inyecta Sibudel en la zona dorsoglútea (ver sección 4.4).

Advertencia – No esterilizar en autoclave la aguja con sistema de seguridad antes de su uso. Las manos deben permanecer por detrás de la aguja en todo momento durante su uso y eliminación.

Para cada una de las dos jeringas:

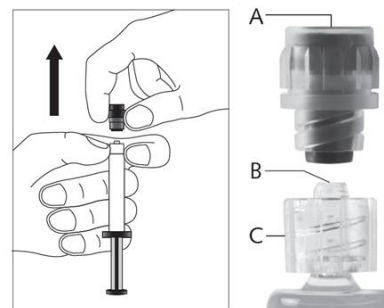
- Retire el cuerpo de vidrio de la jeringa de la bandeja y compruebe que no está dañado.
- Abra el envase exterior de la aguja con sistema de seguridad.
- Antes de su administración, se deben inspeccionar visualmente las soluciones parenterales en cuanto al contenido en partículas y a la decoloración.
- Mantenga la jeringa en posición vertical sujetándola por la parte estriada (C). Con la otra mano, sujete el tapón (A) e inclínelo cuidadosamente hacia atrás y adelante hasta que se desprenda la tapa y se pueda sacar (ver Figura 1).

Figura 1



- Retire el tapón (A) tirando hacia arriba. Para mantener la esterilidad NO TOQUE LA PUNTA DE LA JERINGA (Luer-Lock) (B) (ver Figura 2).

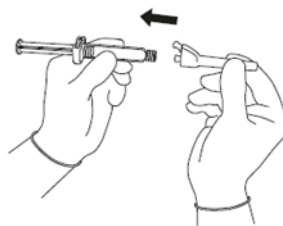
Figura 2



- Acople la aguja con sistema de seguridad al Luer-Lock y enrósquela hasta que se acople firmemente (ver Figura 3).

Figura 3

- Compruebe que la aguja está acoplada al conector Luer antes de dejar de mantenerlo en posición vertical.
- Lleve la jeringa cargada al punto de administración.
- Tire del capuchón protector de la aguja en línea recta para no dañar el extremo de la misma.



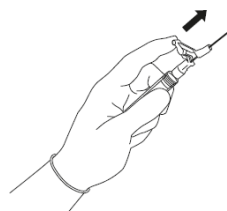
- Elimine el exceso de gas de la jeringa.
- Administre lentamente vía intramuscular en el glúteo (zona glútea) (1-2 minutos/inyección). Para una mayor comodidad, la posición de la aguja con el bisel hacia arriba tiene la misma orientación que el brazo de la palanca levantado (ver Figura 4).

Figura 4



- Tras la inyección, dé inmediatamente un solo toque con el dedo en el brazo de la palanca para activar el mecanismo de protección (ver Figura 5).
NOTA: Active alejado de su cuerpo y de los demás. Escuche el clic y confirme visualmente que la punta de la aguja está totalmente protegida.

Figura 5



Eliminación

Las jeringas precargadas son **sólo** para un único uso.

Este medicamento puede presentar 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 (ver sección 5.3).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.

C/ Anabel Segura, 11. Edificio Albatros B, 1ª planta

28108 Alcobendas, Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

80999

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2021