

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fulvestrant Pharmascience, 250 mg/5 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułko-strzykawka 5 ml zawiera 250 mg fulwestrantu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu (w 5 ml).

Każda ampułko-strzykawka zawiera:

Etanol 96%, 500 mg

Alkohol benzylowy, 500 mg

Benzylu benzoesan, 750 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Przezroczysty, bezbarwny do żółtego, lepki roztwór, bez widocznych cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Fulvestrant Pharmascience jest wskazany:

- w monoterapii do leczenia raka piersi z obecnymi receptorami estrogenowymi, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u kobiet po menopauzie:
 - wcześniej nieleczonych terapią hormonalną, lub
 - z nawrotem choroby podczas lub po zakończeniu leczenia uzupełniającego lekiem z grupy antyestrogenów lub, gdy nastąpiła progresja choroby podczas leczenia lekiem z grupy antyestrogenów.
- w skojarzeniu z palbocyklibem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. *hormone receptor, HR*), bez nadmiernej ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2, HER2*) u kobiet, które wcześniej otrzymały leczenie hormonalne (patrz punkt 5.1).

U kobiet przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym leczenie skojarzone z palbocyklibem należy stosować jednocześnie z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone releasing hormone, LHRH*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorosłe pacjentki (także pacjentki w podeszłym wieku)

Zalecana dawka leku to 500 mg, podawana w odstępach jednomiesięcznych z dodatkową dawką 500 mg po upływie 2 tygodni od podania pierwszej dawki.

Gdy fulwestrant jest stosowany w skojarzeniu z palbocyklibem, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego palbocyklibu.

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego fulwestrantem z palbocyklibem i przez cały czas jego trwania pacjentki w wieku przed- i okołomenopauzalnym powinny otrzymywać leczenie agonistami LHRH zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką kliniczną.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki produktu u pacjentek z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min). Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fulwestrantu u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), dlatego zaleca się ostrożność podczas stosowania w tej grupie pacjentek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawki produktu u pacjentek z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Jednak w tej grupie pacjentek produkt Fulvestrant Pharmascience należy stosować ostrożnie ze względu na możliwość zwiększenia ekspozycji na fulwestrant. Brak danych dotyczących stosowania produktu u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność działania fulwestrantu u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat nie zostały ustalone. Aktualnie dostępne dane są opisane w punkcie 5.1 i 5.2, ale niemożliwe jest ustalenie dawkowania.

Sposób podawania

Produkt Fulvestrant Pharmascience należy podawać domięśniowo, powoli (czas jednego wstrzyknięcia od 1 do 2 minut), w dwóch kolejnych wstrzyknięciach po 5 ml, każde w inny pośladek (miejsce na pośladku).

Należy zachować ostrożność podczas podawania fulwestrantu w górno-boczną okolicę pośladka ze względu na bliskość nerwu kulszowego.

Pełna instrukcja podawania patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Fulwestrant należy stosować ostrożnie u pacjentek z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Fulwestrant należy stosować ostrożnie u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min).

Ze względu na domięśniową drogę podania, fulwestrant należy stosować ostrożnie u pacjentek ze skazą krwotoczną, trombocytopenią lub stosujących leki przeciwzakrzepowe.

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi często występują zaburzenia zatorowo-zakrzepowe. Zaburzenia te obserwowano także u pacjentek w badaniach klinicznych z zastosowaniem fulwestrantu (patrz punkt 4.8). Należy wziąć to pod uwagę stosując fulwestrant u pacjentek z grupy ryzyka.

W związku ze wstrzyknięciem fulwestrantu zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia takie jak, rwa kulszowa, nerwoból, ból neuropatyczny i neuropatia obwodowa. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Fulvestrant Pharmascience w górno-boczną okolicę pośladka ze względu na bliskość nerwu kulszowego (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Brak jest danych dotyczących odległych skutków działania fulwestrantu na kości. W związku z mechanizmem działania fulwestrantu istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia osteoporozy.

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fulwestrantu (podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu z palbocyklibem) u pacjentek z masywnymi przerzutami do narządów mięsnych.

Gdy fulwestrant jest stosowany w skojarzeniu z palbocyklibem, należy zapoznać się także z Charakterystyką Produktu Leczniczego palbocyklibu.

Interakcje z testami przeciwciał estradiolu

Ze względu na podobieństwo struktury fulwestrantu i estradiolu, fulwestrant może wpływać na wyniki testów wykrywających poziom estradiolu a opartych na przeciwciałach oraz może powodować fałszywie dodatnie wyniki wskazujące na wysoki poziom estradiolu.

Fulvestrant Pharmascience zawiera etanol (alkohol)

Ten produkt leczniczy zawiera 500 mg alkoholu (etanolu) w każdym wstrzyknięciu, co jest równoważne 100 mg/ml (10% m/v). Ta ilość w każdym wstrzyknięciu leku odpowiada 13 ml piwa lub 5 ml wina.

Dawka 500 mg tego leku (dwie ampułko-strzykawki) podana dorosłej kobiecie o masie ciała 70 kg spowodowałaby narażenie na 14,3 mg/kg etanolu, co może skutkować zwiększeniem stężenia alkoholu we krwi (ang. *blood alcohol concentration*, BAC) o około 2,4 mg/100 ml (patrz Załącznik I do raportu EMA/CHMP/43486/2018).

Dla porównania, u osoby dorosłej, która wypła kieliszek wina lub 500 ml piwa stężenie alkoholu we krwi prawdopodobnie wyniesie około 50 mg/100 ml.

Jednoczesne stosowanie z lekami zawierającymi np. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulowania się etanolu i wywoływać działania niepożądane.

Fulvestrant Pharmascience zawiera alkohol benzylowy

Ten produkt leczniczy zawiera jako substancję pomocniczą alkohol benzylowy, co może powodować wystąpienie reakcji anafilaktycznej.

Dzieci i młodzież

Fulwestrant nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży, ponieważ nie zostało ustalone bezpieczeństwo stosowania i skuteczność w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wyniki badania klinicznego nad interakcją z midazolamem (substratem CYP 3A4) wykazują, że fulwestrant nie wpływa hamująco na CYP 3A4. W przeprowadzonych badaniach klinicznych nad interakcją z ryfampicyną (induktorem CYP 3A4) i ketokonazolem (inhibitorem CYP 3A4), nie stwierdzono istotnej klinicznie zmiany klirensu fulwestrantu. W związku z powyższym nie ma konieczności zmiany dawki fulwestrantu, jeśli jest on stosowany jednocześnie z innymi produktami

leczniczymi o działaniu hamującym lub pobudzającym aktywność CYP 3A4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny być poinformowane o konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Fulvestrant Pharmascience oraz przez 2 lata po przyjęciu ostatniej dawki tego produktu.

Ciąża

Produkt Fulvestrant Pharmascience jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3). W badaniach na szczurach i królikach wykazano, że fulwestrant po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki przenika przez łożysko. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym zwiększoną liczbę nieprawidłowości i zgonów płodów (patrz punkt 5.3). Jeśli podczas stosowania produktu Fulvestrant Pharmascience zostanie stwierdzona ciąża, pacjentkę należy niezwłocznie poinformować o potencjalnym ryzyku uszkodzenia płodu i utraty ciąży.

Karmienie piersią

Po rozpoczęciu leczenia fulwestrantem należy przerwać karmienie piersią. Fulwestrant przenika do mleka karmiących samic szczura. Nie wiadomo, czy fulwestrant przenika do mleka kobiet karmiących piersią. W związku z możliwością wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u karmionego piersią dziecka, którego matka jest leczona fulwestrantem, stosowanie produktu Fulvestrant Pharmascience w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność

Nie badano wpływu stosowania fulwestrantu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Fulwestrant nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak w trakcie stosowania fulwestrantu bardzo często występuje astenia. Pacjenci, u których występuje to działanie niepożądane, powinni zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Monoterapia

W tym punkcie przedstawiono informacje uzyskane podczas badań klinicznych, stosowania klinicznego po wprowadzeniu fulwestrantu do obrotu oraz zgłoszeń spontanicznych. W zbiorczej grupie danych dotyczących stosowania fulwestrantu w monoterapii, do najczęściej opisywanych działań niepożądanych należą: odczyny w miejscu podania, astenia, nudności, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza alkaliczna).

W Tabeli 1, podane kategorie częstości występowania działań niepożądanych zostały zdefiniowane w oparciu o zbiorcze analizy bezpieczeństwa stosowania w grupie terapeutycznej fulwestrant 500 mg w badaniach porównujących fulwestrant 500 mg z fulwestrantem 250 mg [CONFIRM (badanie D6997C00002), FINDER 1 (badanie D6997C00004), FINDER 2 (badanie D6997C00006), NEWEST (badanie D6997C00003)] lub tylko z badania FALCON (badanie D699BC00001), w którym porównywano fulwestrant 500 mg z anastrozolem 1 mg. W przypadku różnic w częstości występowania między zbiorczą analizą bezpieczeństwa a badaniem FALCON, przedstawiono największą częstość występowania. Częstości wymienione w Tabeli 1 są podane w oparciu o wszystkie zgłoszone incydenty niezależnie od oceny związku przyczynowo-skutkowego przez badacza. Mediana czasu trwania

leczenia fulwestrantem w dawce 500 mg dla zbiorczej grupy danych (w tym w badaniach wymienionych wyżej i w badaniu FALCON) wyniosła 6,5 miesiąca.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów (ang. *SOC*) oraz częstości ich występowania. Częstość występowania działań niepożądanych jest zdefiniowana zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentek leczonych fulwestrantem w monoterapii

Działania niepożądane zgodnie z częstością ich występowania w poszczególnych układach		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Zmniejszenie liczby płytek krwi ^c
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	Reakcje nadwrażliwości ^c
	Niezbyt często	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Jadłowstręt ^a
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Uderzenia gorąca ^a
	Często	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa ^a
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Wymioty, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza zasadowa) ^a
	Często	Zwiększenie stężenia bilirubiny ^a
	Niezbyt często	Niewydolność wątroby ^{c, f} , zapalenie wątroby ^f , zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) ^f
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka ^e
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe i stawów ^d
	Często	Bóle pleców ^a
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Krwawienia z pochwy ^e
	Niezbyt często	Kandydoza pochwy ^f , obfite białe upławy ^f
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Astenia ^a , reakcje w miejscu podania ^b
	Często	Neuropatia obwodowa ^e , rwa kulszowa ^e
	Niezbyt często	Krwotok z miejsca podania ^f , krwiak w miejscu podania ^f , nerwoból ^{c, f}

^a Obejmuje działania niepożądane, dla których nie można określić dokładnego udziału fulwestrantu ze względu na chorobę podstawową.

^b Termin "odczyny w miejscu podania" nie obejmuje terminów krwotoków z miejsca podania, krwiaków w miejscu podania, rwy kulszowej, nerwobólu, neuropatii obwodowej.

^c Działania nie obserwowano w trakcie dużych badań klinicznych (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Częstość obliczono przyjmując górną granicę 95% przedziału ufności dla estymacji w punkcie. Uzyskano wartość 3/560 (gdzie 560 to liczba pacjentów w dużych badaniach klinicznych), co odpowiada kategorii „niezbyt często”.

^d Obejmuje: ból stawów, rzadziej bóle mięśniowo-szkieletowe, ból mięśni i ból kończyn.

^e Różnice w częstości między zbiorczą analizą bezpieczeństwa a badaniem FALCON.

^f Działania niepożądanego nie obserwowano w badaniu FALCON.

Opis wybranych działań niepożądanych

Podane niżej opisy opierają się na analizie bezpieczeństwa dotyczącej 228 pacjentek, które otrzymały przynajmniej jedną (1) dawkę fulwestrantu i 232 pacjentek, które otrzymały przynajmniej jedną (1) dawkę anastrozolu w badaniu III fazy FALCON.

Bóle mięśniowo-szkieletowe i stawów

W badaniu FALCON liczba pacjentek zgłaszających działanie niepożądane w postaci bólów mięśniowo-szkieletowych i stawów wyniosła 65 (31,2%) i 48 (24,1%) odpowiednio w grupie fulwestrantu i anastrozolu. Czterdzieści procent (40%) pacjentek (26/65) spośród 65 z grupy otrzymującej fulwestrant zgłaszało bóle mięśniowo-szkieletowe i stawów w pierwszym miesiącu leczenia, a 66,2% (43/65) pacjentek zgłaszało te bóle w pierwszych 3 miesiącach leczenia. Żadna z pacjentek nie zgłosiła zdarzeń o stopniu nasilenia ≥ 3 wg CTCAE lub wymagających zmniejszenia dawki, przerwania podawania leku bądź zakończenia leczenia z powodu tych działań niepożądanych.

Leczenie skojarzone z palbocyklibem

Ogólny profil bezpieczeństwa fulwestrantu stosowanego w skojarzeniu z palbocyklibem opiera się na danych pochodzących od 517 pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych, bez nadmiernej ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2, uczestniczących w randomizowanym badaniu PALOMA3 (patrz punkt 5.1). Najczęstszymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia nasilenia, zgłaszanymi u pacjentek otrzymujących fulwestrant w skojarzeniu z palbocyklibem były neutropenia, leukopenia, zakażenia, uczucie zmęczenia, nudności, niedokrwistość, zapalenie jamy ustnej, biegunka i małopłytkowość. Najczęstszymi ($\geq 2\%$) działaniami niepożądanymi w stopniu nasilenia ≥ 3 były neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zakażenia, zwiększenie aktywności AspAT, małopłytkowość i uczucie zmęczenia.

W Tabeli 2. przedstawiono działania niepożądane występujące w badaniu PALOMA3.

Mediana czasu trwania ekspozycji na fulwestrant wyniosła 11,2 miesiąca w grupie otrzymującej fulwestrant w skojarzeniu z palbocyklibem oraz 4,8 miesiąca w grupie otrzymującej fulwestrant plus placebo. Mediana czasu trwania ekspozycji na palbocyklib w grupie otrzymującej fulwestrant w skojarzeniu z palbocyklibem wyniosła 10,8 miesiąca.

Tabela 2. Działania niepożądane na podstawie danych z badania PALOMA3 (N=517)

Klasyfikacja układów i narządów Częstość występowania	Fulwestrant + Palbocyklib (N=345)		Fulwestrant + placebo (N=172)	
	Wszystkich stopni nasilenia n (%)	Stopnia ≥ 3 n (%)	Wszystkich stopni nasilenia n (%)	Stopnia ≥ 3 n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>Bardzo często</i>				
Zakażenia ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
<i>Bardzo często</i>				
Neutropenia ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leukopenia ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Niedokrwistość ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Małopłytkowość ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0

<i>Niezbyt często</i>				
Gorączka neutropeniczna	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
<i>Bardzo często</i>				
Zmniejszenie apetytu	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>Często</i>				
Zaburzenia smaku	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Zaburzenia oka				
<i>Często</i>				
Nasilone łzawienie	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Nieostre widzenie	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Suchość oka	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
<i>Często</i>				
Krwawienie z nosa	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>Bardzo często</i>				
Nudności	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Zapalenie jamy ustnej ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Biegunka	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Wymioty	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>Bardzo często</i>				
Łysienie	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
Wysypka ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Często</i>				
Suchość skóry	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>Bardzo często</i>				
Uczucie zmęczenia	152 (41,1)	9 (26)	54 (31,4)	2 (1,2)
Gorączka	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Często</i>				
Oslabienie	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Badania diagnostyczne				
<i>Bardzo często</i>				
Zwiększenie aktywności AspAT	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Często</i>				
Zwiększenie aktywności AlAT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

AlAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; N/n = liczba pacjentów

^a Preferowana terminologia (PT) podana zgodnie z MedDRA 17.1.

^b Zakażenia obejmują wszystkie PT należące do zakażeń i zarażeń pasożytniczych w klasyfikacji układów i narządów.

^c Neutropenia obejmuje następujące PT: neutropenię, zmniejszoną liczbę neutrofilów.

- ^d Leukopenia obejmuje następujące PT: leukopenię, zmniejszoną liczbę białych krwinek.
- ^e Niedokrwistość obejmuje następujące PT: niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu.
- ^f Małopłytkowość obejmuje następujące PT: małopłytkowość, zmniejszoną liczbę płytek krwi.
- ^g Zapalenie jamy ustnej obejmuje następujące PT: aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie czerwieni warg, zapalenie języka, ból języka, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej, ból jamy ustnej, uczucie dyskomfortu w jamie ustnej i gardle, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej.
- ^h Wysypka obejmuje następujące PT: wysypkę, wysypkę grudkowo-plamkową, wysypkę ze świądem, wysypkę z rumieniem, wysypkę grudkową, zapalenie skóry, trądziko-podobne zapalenie skóry, toksyczne wykwity skórne.

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia

U pacjentek otrzymujących fulwestrant w skojarzeniu z palbocyklibem w badaniu PALOMA3 neutropenię dowolnego stopnia zgłaszano u 290 (84,1%) pacjentek, przy czym neutropenię w 3. stopniu nasilenia zgłoszono u 200 (58,0%) pacjentek, a neutropenię w 4. stopniu nasilenia zgłoszono u 40 (11,6%) pacjentek. W grupie otrzymującej fulwestrant w skojarzeniu z placebo (n=172) neutropenię dowolnego stopnia zgłaszano u 6 (3,5%) pacjentek, przy czym neutropenię w 3. stopniu nasilenia zgłoszono u 1 (0,6%) pacjentki. Nie zgłaszano występowania neutropenii w 4. stopniu nasilenia w grupie otrzymującej fulwestrant w skojarzeniu z placebo.

U pacjentek otrzymujących fulwestrant w skojarzeniu z palbocyklibem mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu neutropenii dowolnego stopnia nasilenia wyniosła 15 dni (zakres: 13-512), a mediana czasu trwania neutropenii stopnia ≥ 3 wyniosła 16 dni. Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 3 (0,9%) pacjentek otrzymujących fulwestrant w skojarzeniu z palbocyklibem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono pojedyncze przypadki przedawkowania fulwestrantu u ludzi. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie podtrzymujące. Z badań przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że po zastosowania fulwestrantu w dawkach większych niż zalecane, należy oczekiwać objawów związanych z bezpośrednim lub pośrednim działaniem antyestrogenowym (patrz punkt 5.3).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej, antyestrogeny, kod ATC: L02BA03

Mechanizm działania i aktywność farmakodynamiczna

Fulwestrant jest konkurencyjnym antagonistą receptora estrogenowego, wykazując porównywalne z estradiolem powinowactwo. Fulwestrant blokuje troficzne działanie estrogenów nie wykazując nawet częściowego (estrogenopodobnego) działania agonistycznego. Mechanizm działania polega na zmniejszeniu ilości (ang. *down-regulation*) białka receptorowego receptora estrogenowego. W badaniach klinicznych, u kobiet po menopauzie, z pierwotnym rakiem piersi, stwierdzono, że fulwestrant w porównaniu z placebo znacząco zmniejszał ilość białka receptora estrogenowego w guzach zawierających receptory estrogenowe (ER). Stwierdzono także, że w znaczącym stopniu zmniejszyła się ekspresja receptora progesteronowego, co potwierdza brak wewnętrznej aktywności estrogenowej. W leczeniu neoadjuwantowym guzów piersi u kobiet wykazano także, że fulwestrant w dawce 500 mg w większym stopniu ogranicza ekspresję receptora estrogenowego i markera proliferacji Ki67 niż fulwestrant w dawce 250 mg.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo w zaawansowanym raku piersi

Monoterapia

Przeprowadzono badanie kliniczne trzeciej fazy u 736 kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, u których doszło do nawrotu w trakcie lub po zakończeniu hormonalnego leczenia uzupełniającego, albo do progresji po leczeniu hormonalnym nowotworu zaawansowanego. Do badania włączono 423 pacjentki, u których doszło do nawrotu albo do progresji w trakcie leczenia antyestrogenami (podgrupa antyestrogenów) i 313 pacjentek, u których doszło do nawrotu albo do progresji w trakcie leczenia inhibitorami aromatazy (podgrupa inhibitorów aromatazy). Celem tego badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa fulwestrantu w dawce 500 mg (n=362) i w dawce 250 mg (n=374). Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od progresji choroby (PFS), najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe, które miały na celu ocenę skuteczności leczenia, objęły odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. ORR), odsetek chorych, u których stwierdzono korzyść kliniczną (ang. CBR) i przeżycie całkowite (ang. OS). Wyniki badania CONFIRM, dotyczące skuteczności leczenia podsumowano w Tabeli 3.

Tabela 3 Podsumowanie wyników skuteczności leczenia w badaniu CONFIRM: pierwszorzędowy punkt końcowy (PFS) i najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe.

Zmienna	Sposób oceny; porównanie leczenia	fulwestrant 500 mg (N=362)	fulwestrant 250 mg (N=374)	Porównanie między grupami (fulwestrant 500 mg/fulwestrant 250 mg)		
				Współczynnik	95% CI	Wartość p ryzyka
PFS	K-M mediana w miesiącach współczynnik ryzyka					
	Wszystkie pacjentki	6,5	5,5	0,80	0,68, 0,94	0,006
	Podgrupa AE (n=423)	8,6	5,8	0,76	0,62, 0,94	0,013
	Podgrupa IA (n=313) ^a	5,4	4,1	0,85	0,67, 1,08	0,195
OS ^b	K-M mediana w miesiącach współczynnik ryzyka					
	Wszystkie pacjentki	26,4	22,3	0,81	0,69, 0,96	0,016 ^c

Podgrupa AE (n=423)	30,6	23,9	0,79	0,63, 0,99	0,038 ^c
Podgrupa IA (n=313)^a	24,1	20,8	0,86	0,67, 1,11	0,241 ^c

Zmienna	Sposób oceny; porównanie leczenia	fulwestrant 500 mg (N=362)	fulwestrant 250 mg (N=374)	Porównanie między grupami (fulwestrant 500 mg/fulwestrant 250 mg)	
				Bezwzględna różnica w %	95% CI
ORR^d	% pacjentek z odpowiedzią obiektywną bezwzględna różnica odsetka w %				
	Wszystkie pacjentki	13,8	14,6	-0,8	-5,8, 6,3
	Podgrupa AE (n=296)	18,1	19,1	-1,0	-8,2, 9,3
	Podgrupa IA (n=205)^a	7,3	8,3	-1,0	-5,5, 9,8
CBR^e	% pacjentek z korzyścią kliniczną Bezwzględna Różnica odsetka w %				
	Wszystkie pacjentki	45,6	39,6	6,0	-1,1, 13,3
	Podgrupa AE (n=423)	52,4	45,1	7,3	-2,2, 16,6
	Podgrupa IA (n=313)^a	36,2	32,3	3,9	-6,1, 15,2

- a - Fulwestrant jest wskazany u pacjentek, u których nastąpił nawrót lub progresja choroby podczas leczenia lekami z grupy antyestrogenów. Wyniki w podgrupie inhibitorów aromatazy nie są rozstrzygające.
- b - OS (przeżycie całkowite) dla końcowej analizy przeżycia przy 75% dojrzałości wyników.
- c - Wartość p bez korekty poziomu istotności dla testów wielokrotnych (dwa testy: przy 50% i 75% dojrzałości wyników).
- d - ORR oceniano u pacjentek, które na wstępie zakwalifikowano do grupy podlegającej ocenie odpowiedzi na leczenie (tzn. do grupy pacjentek, u których na początku badania badania możliwa była ocena wielkości zmian nowotworowych: 240 pacjentek w grupie leczonej fulwestrantem w dawce 500 mg i 261 pacjentek w grupie leczonej fulwestrantem w dawce 250 mg).
- e - Pacjentki z odpowiedzią obiektywną całkowitą, częściową lub korzyścią kliniczną ≥ 24 tygodni. PFS: czas wolny od progresji choroby; ORR: odsetek odpowiedzi obiektywnych; OR: odpowiedź obiektywna; CRB: odsetek korzyści klinicznych; CB: korzyść kliniczna; OS: całkowite przeżycie; K-M: Kaplan-Meier; CI: przedział ufności, IA: inhibitory aromatazy; AE: antyestrogeny.

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie, podwójnie pozorowane, wieloośrodkowe badanie trzeciej fazy porównujące fulwestrant 500 mg z anastrozolem 1 mg u kobiet po menopauzie z ER-dodatnim i (lub) PgR-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi, które wcześniej nie otrzymywały żadnej terapii hormonalnej. Łącznie 462 pacjentki były sekwencyjnie losowo przydzielane w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej fulwestrant w dawce 500 mg lub do grupy otrzymującej anastrozol w dawce 1 mg.

Randomizacja była stratyfikowana według stopnia zaawansowania choroby (miejscowo zaawansowana lub rozsiana), wcześniejszej chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej i obecności zmian, których wielkość była możliwa do oceny.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności w tym badaniu było przeżycie wolne od progresji choroby (ang. PFS) oceniane przez badacza według kryteriów RECIST 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*; kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych). Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały przeżycie całkowite (OS) i odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. ORR).

Mediana wieku pacjentek włączonych do tego badania wyniosła 63 lata (zakres 36-90). U większości pacjentek (87,0%) przed rozpoczęciem badania występowały przerzuty. U pięćdziesięciu pięciu procent (55,0%) pacjentek przed rozpoczęciem badania występowały przerzuty do narządów trzewnych. Łącznie 17,1% pacjentek otrzymało wcześniej schemat chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej; u 84,2% pacjentek możliwa była ocena wielkości zmian nowotworowych.

W większości predefiniowanych podgrup pacjentek otrzymane wyniki były spójne. W podgrupie pacjentek z chorobą ograniczoną do przerzutów innych niż przerzuty do narządów trzewnych (n=208), HR wyniósł 0,592 (95% CI: 0,419; 0,837) w grupie otrzymującej fulwestrant w porównaniu z grupą leczoną anastrozolem. W podgrupie pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych (n=254) HR wyniósł 0,993 (95% CI: 0,740; 1,331) w grupie otrzymującej fulwestrant w porównaniu z grupą leczoną anastrozolem. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu FALCON zostały przedstawione w Tabeli 4 i na Rycinie 1.

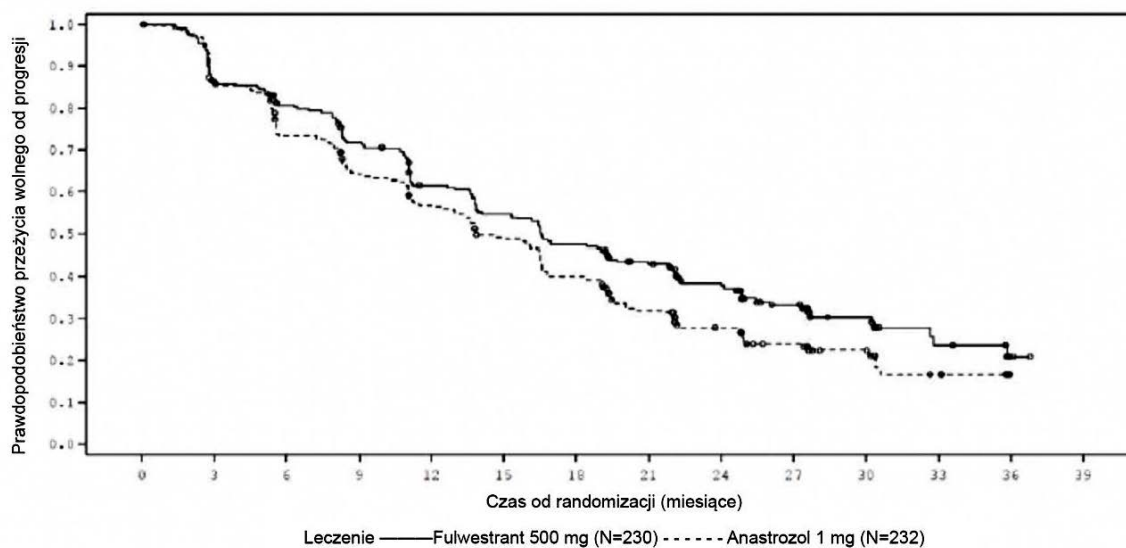
Tabela 4. Podsumowanie wyników dotyczących pierwszorzędowego punktu końcowego oceny skuteczności (PFS) i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności (ocena badacza, populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) – badanie FALCON

	Fulwestrant 500 mg (N=230)	Anastrozol 1 mg (N=232)
Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. PFS)		
Liczba zdarzeń PFS (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p dla PFS	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
Mediana PFS [miesiące (95% CI)]	16,6 (13,8; 21,0)	13,8 (12,0; 16,6)
Liczba zdarzeń OS*	67 (29,1%)	75 (32,3%)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p dla OS	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1%)	88 (44,9%)
Iloraz szans (95% CI) i wartość p dla ORR	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
Mediana DoR (miesiące)	20,0	13,2
CBR	180 (78,3%)	172 (74,1%)
Iloraz szans (95% CI) i wartość p dla CBR	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

*(31% dojrzałość danych)-nieostateczna analiza OS

**u pacjentek z chorobą mierzalną

Rycina 1. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena badacza, populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) - badanie FALCON



Liczba pacjentek:		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
FUL500	230	187	171	150	124	110	96	81	63	44	24	11	2	0	0
ANAS1	232	194	162	139	120	102	84	60	45	31	22	10	0	0	0

Przeprowadzono dwa badania kliniczne trzeciej fazy, w których udział wzięło 851 kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, u których nastąpił nawrót choroby w trakcie lub po zakończeniu hormonalnego leczenia uzupełniającego, lub doszło do progresji choroby podczas leczenia hormonalnego zaawansowanego raka piersi. U siedemdziesięciu siedmiu procent pacjentek (77%) biorących udział w badaniach wykazano obecność receptora estrogenowego w komórkach raka piersi. W badaniach tych porównywano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność fulwestrantu, podawanego w dawce 250 mg raz na miesiąc i anastrozolu, inhibitora aromatazy, podawanego raz na dobę w dawce 1 mg. Stwierdzono, że fulwestrant podawany w dawce 250 mg raz na miesiąc jest co najmniej tak skuteczny jak anastrozol, pod względem czasu wolnego od progresji choroby, obiektywnej odpowiedzi na leczenie i czasu do zgonu. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w żadnym z punktów końcowych badania w obu badanych grupach. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był czas wolny od progresji choroby. Analiza łączna wyników uzyskanych w obu badaniach wykazała, że u 83% pacjentek otrzymujących fulwestrant obserwowano progresję w porównaniu z 85% pacjentek otrzymujących anastrozol. Analiza łączna wyników uzyskanych w obu badaniach wykazała, że współczynnik ryzyka dla porównania fulwestrantu 250 mg do anastrozolu pod względem czasu wolnego od progresji choroby wynosi 0,95 (95% CI 0,82 do 1,10). Obiektywny odsetek odpowiedzi dla fulwestrantu 250 mg wynosił 19,2% w porównaniu z 16,5% dla anastrozolu. Średni czas do wystąpienia zgonu wynosił 27,4 miesiąca dla pacjentek leczonych fulwestrantem i 27,6 miesiąca dla pacjentek leczonych anastrozolem. Współczynnik ryzyka dla porównania fulwestrantu 250 mg do anastrozolu pod względem czasu do wystąpienia zgonu wynosił 1,01 (95% CI 0,86 do 1,19).

Leczenie skojarzone palbocyklibem

Przeprowadzono międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie trzeciej fazy w grupach równoległych, porównujące leczenie fulwestrantem 500 mg w skojarzeniu z palbocyklibem w dawce 125 mg z leczeniem fulwestrantem 500 mg w skojarzeniu z placebo u kobiet z hormonozależnym rakiem piersi, bez nadmiernej ekspresji HER2, miejscowo zaawansowanym, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii z intencją wyleczenia, lub z rozsiały rakiem piersi, niezależnie od statusu menopauzy, u których doszło do progresji choroby po wcześniejszej terapii hormonalnej w leczeniu neoadjuwantowym lub w chorobie rozsianej.

Łącznie 521 kobiet w okresie przed-/około- i pomenopauzalnym, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia uzupełniającej terapii hormonalnej, lub podczas albo w ciągu 1 miesiąca od wcześniejszej terapii hormonalnej z powodu choroby zaawansowanej, zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej fulwestrant w skojarzeniu z palbocyklibem lub do grupy otrzymującej fulwestrant w skojarzeniu z placebo. Randomizację stratyfikowano według udokumentowanej wrażliwości na wcześniejszą terapię hormonalną, okresu menopauzy w chwili przystąpienia do badania (okres przed-/okołomenopauzalny w porównaniu z okresem pomenopauzalnym) i obecności przerzutów do narządów miękkich. Kobiety w okresie przed-/okołomenopauzalnym otrzymywały agonistę LHRH, goserelinę. Pacjentki z chorobą zaawansowaną/rozсіяną, objawową, z zajęciem narządów miękkich, u których istniało ryzyko wystąpienia w krótkim czasie powikłań zagrażających życiu (w tym pacjentki z masywnymi niekontrolowanymi wysiękami [opłucnowymi, osierdziejowymi, otrzewnowymi], zapaleniem naczyń chłonnych płuc i zajęciem ponad 50% mięszu wątroby) nie spełniały kryteriów włączenia do tego badania.

Pacjentki kontynuowały przydzielone leczenie do chwili wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nasilenia objawów, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, zgonu lub wycofania zgody na udział w badaniu, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpiło jako pierwsze. Zmiana grup leczenia nie była dozwolona.

Pacjentki z grupy otrzymującej fulwestrant w skojarzeniu z palbocyklibem i pacjentki z grupy otrzymującej fulwestrant w skojarzeniu z placebo były dobrze dobrane pod względem wyjściowych danych demograficznych i cech prognostycznych. Mediana wieku pacjentek włączonych do tego badania wyniosła 57 lat (zakres 29, 88). W każdej grupie badanej większość stanowiły kobiety rasy białej, z udokumentowaną wrażliwością na wcześniejszą terapię hormonalną i w okresie pomenopauzalnym. Około 20% pacjentek stanowiły kobiety w okresie przed-/okołomenopauzalnym. Wszystkie pacjentki otrzymały wcześniej leczenie systemowe i większość pacjentek z każdej grupy terapeutycznej była poddana wcześniej chemioterapii z powodu pierwotnego rozpoznania. U ponad połowy (62%) stan sprawności wg ECOG wyniósł 0, u 60% występowały przerzuty do narządów miękkich, a 60% otrzymało wcześniej więcej niż 1 linię hormonoterapii z powodu pierwotnego rozpoznania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu było PFS oceniane przez badacza według kryteriów RECIST 1.1. Wspomagające analizy PFS opierały się na niezależnej, centralnej ocenie radiologicznej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały OR, CBR, OS, bezpieczeństwo stosowania i czas do pogorszenia (ang. time-to-deterioration, TTD) punktu końcowego dotyczącego bólu.

W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, uzyskano wydłużenie PFS wg oceny badacza w analizie etapowej przeprowadzonej po wystąpieniu 82% planowanych zdarzeń PFS; wyniki przekroczyły predefiniowaną granicę skuteczności Haybittle-Peto ($\alpha=0,00135$) wykazując statystycznie znamienne wydłużenie PFS i klinicznie znaczący efekt leczenia. Bardziej dojrzałą aktualizację danych dotyczących skuteczności przedstawiono w Tabeli 5.

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 45 miesięcy ostateczną analizę OS przeprowadzono na podstawie 310 zdarzeń (60% randomizowanych pacjentów). Zaobserwowano 6,9-miesięczną różnicę w medianie OS w grupie palbocyklibu z fulwestrantem w porównaniu z grupą placebo i fulwestrant; wynik ten nie był istotny statystycznie na wcześniej określonym poziomie istotności 0,0235 (jednostronne). W grupie placebo plus fulwestrant 15,5% randomizowanych pacjentów otrzymywało palbocyklib i inne inhibitory CDK jako kolejne terapie po progresji. Wyniki oceny PFS w ocenie badacza i końcowe dane OS z badania PALOMA3 przedstawiono w Tabeli 5. Odpowiednie wykresy Kaplana-Meiera przedstawiono odpowiednio na ryc. 2 i 3.

Tabela 5. Wyniki dotyczące skuteczności – badanie PALOMA3 (ocena badacza, populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem)

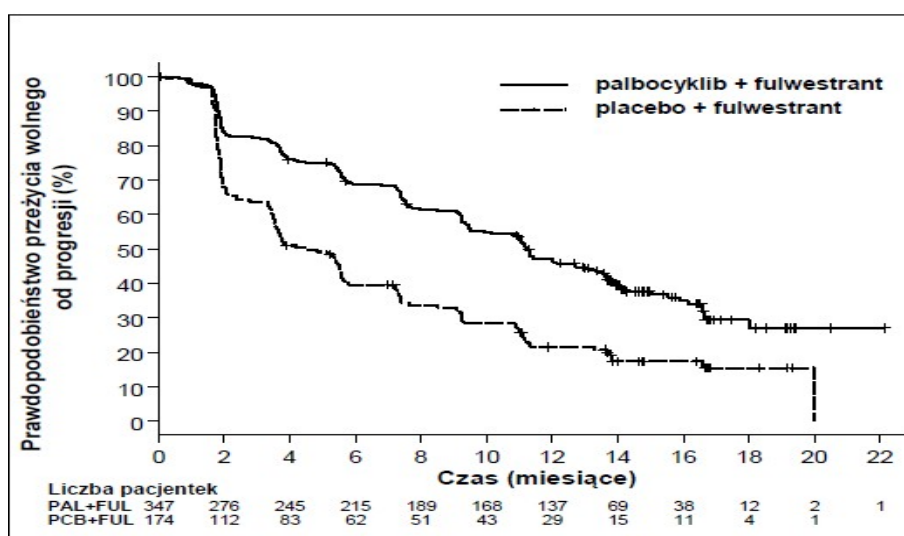
	Aktualizacja analizy (data odcięcia danych: 23 października 2015 r.)	
	Fulwestrant + palbocyklib (N=347)	Fulwestrant + placebo (N=174)
Przeżycie wolne od progresji choroby		
Mediana (miesiące [95% CI])	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p	0,497 (0,398, 0,620) p <0,000001	
Drugorzędowe punkty końcowe*		
OR (% [95% CI])	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (zmiany mierzalne) (% [95% CI])	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
CBR (% [95% CI])	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
Ostateczne przeżycie całkowite (OS) (data odcięcia danych: 13 kwietnia 2018 r.)		
Liczba zdarzeń (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana [miesiące (95%CI)]	34,9, (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p	0,814 (0,644, 1,029) p = 0,0429†	

CBR = korzyść kliniczna; CI = przedział ufności; N = liczba pacjentek; OR = odpowiedź obiektywna; Wyniki drugiego punktu końcowego są na podstawie potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedzi na podstawie RECIST 1.1

* Nieistotne statystycznie

† Jednostronna wartość p z testu log-rank stratyfikowana przez obecność przerzutów do narządów trzewnych i wrażliwości na wcześniejszą randomizowaną terapię hormonalną.

Rycina 2. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena badacza, populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) w badaniu PALOMA3

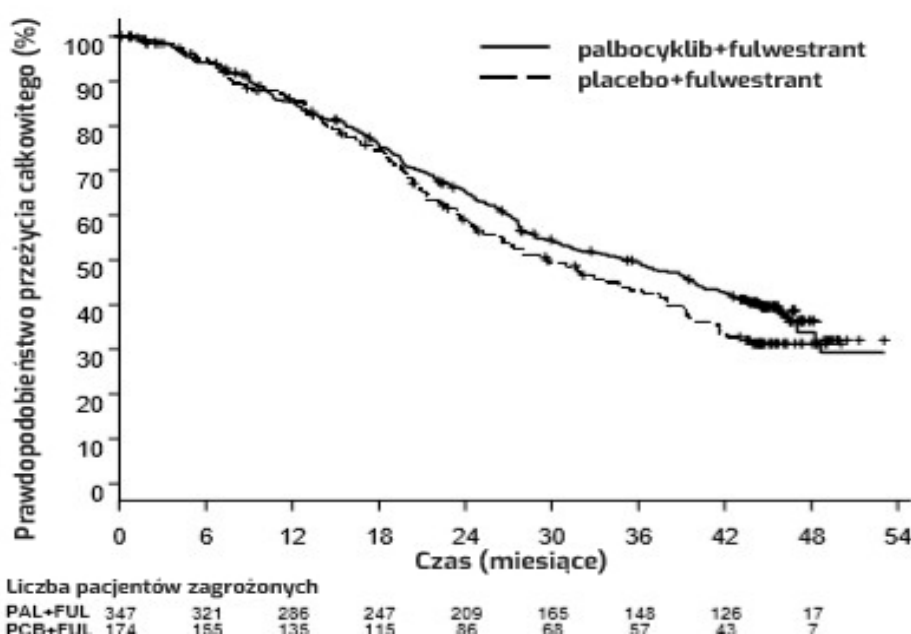


FUL = fulwestrant; PAL = palbocyclob; PCB = placebo

Zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie otrzymującej fulwestrant z palbocyclobem

obserwowano we wszystkich poszczególnych podgrupach pacjentek definiowanych w oparciu o czynniki stratyfikacji i charakterystykę wyjściową. Redukcję ryzyka wykazano u kobiet w okresie przed-/okołomenopauzalnym (HR=0,46 [95% CI: 0,28; 0,75]), u kobiet w okresie pomenopauzalnym (HR=0,52 [95% CI: 0,40; 0,66]), u pacjentek z lokalizacją przerzutów w narządach mięszzowych (HR=0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]) i lokalizacją przerzutów poza narządami mięszzowymi (HR=0,48 [95% CI: 0,33; 0,71]). Korzyści obserwowano również niezależnie od liczby linii wcześniejszych terapii z powodu choroby rozsianej, niezależnie od tego, czy było to 0 (HR=0,59 [95% CI: 0,37; 0,93]), 1 (HR=0,46 [95% CI: 0,32; 0,64]), 2 (HR=0,48 [95% CI: 0,30; 0,76]) lub ≥ 3 linie leczenia (HR=0,59 [95% CI: 0,28; 1,22]).

Rycina 3. Wykres Kaplana-Meiera dotyczący przeżycia całkowitego (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) - badanie PALOMA3 (odcięcie danych od 13 kwietnia 2018 r.)



Dodatkowe miary skuteczności (OR i TTR) oceniane w podgrupach pacjentek z zajęciem narządów mięszzowych lub bez przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Wyniki badania PALOMA3 dotyczące skuteczności u pacjentek z zajęciem narządów mięszzowych lub bez (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem)

	Przerzuty do narządów mięszzowych		Bez przerzutów do narządów mięszzowych	
	Fulwestrant + palbocycylib (N=206)	Fulwestrant + placebo (N=105)	Fulwestrant + palbocycylib (N=141)	Fulwestrant + placebo (N=69)
OR (% [95% CI])	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 (miesiące [zakres])	3,8 (3,5, 16,7)	5,4 (3,5, 16,7)	3,7 (1,9, 13,7)	3,6 (3,4, 3,7)

* Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie na podstawie potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedzi. N = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; OR = odpowiedź obiektywna; TTR = czas do pierwszej odpowiedzi ze strony guza.

Objawy zgłaszane przez pacjentki były oceniane za pomocą kwestionariusza jakości życia (QLQ)-C30 Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (EORTC) i jego modułu dotyczącego raka piersi (EORTC QLQ-BR23). Łącznie 335 pacjentek z grupy otrzymującej fulwestrant w skojarzeniu z

palbocyklibem i 166 pacjentek w grupie otrzymującej fulwestrant w skojarzeniu z placebo wypełniło kwestionariusz przy rozpoczęciu badania i przynajmniej 1 raz na wizycie po rozpoczęciu udziału w badaniu.

Czas do pogorszenia objawów został wcześniej określony jako czas między wynikiem wyjściowym a pierwszym wystąpieniem zwiększenia o ≥ 10 punktów w wynikach dotyczących objawów bólowych względem stanu wyjściowego. Dołączenie palbocyklibu do leczenia fulwestrantem miało korzystny wpływ na objawy przez istotne wydłużenie czasu do nasilenia objawów bólowych w porównaniu z leczeniem fulwestrantem w skojarzeniu z placebo (mediana 8,0 miesięcy w porównaniu z 2,8 miesiąca; HR=0,64 [95% CI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Wpływ na endometrium w okresie po menopauzie

Na podstawie wyników badań nieklinicznych nie można sądzić, że fulwestrant wpływa pobudzająco na błonę śluzową macicy po menopauzie (patrz punkt 5.3). W 2-tygodniowym badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotniczek po menopauzie stwierdzono, że w porównaniu z placebo leczenie wstępne fulwestrantem w dawce 250 mg powoduje istotne osłabienie działania pobudzającego na błonę śluzową macicy etynyloestradolu podawanego w dawce 20 mikrogramów. Działanie pobudzające oceniano, mierząc grubość endometrium ultrasonograficznie.

Leczenie neoadjuwantowe u pacjentek z rakiem piersi trwające do 16 tygodni, zarówno fulwestrantem w dawce 500 mg jak i fulwestrantem w dawce 250 mg nie spowodowało znaczącej klinicznie zmiany grubości błony śluzowej macicy, co wskazuje na brak działania agonistycznego. Nie ma dowodów na niekorzystny wpływ na błonę śluzową macicy u badanych pacjentek z rakiem piersi. Nie ma danych dotyczących wpływu na budowę błony śluzowej macicy.

W dwóch krótkotrwałych badaniach klinicznych (trwających 1 i 12 tygodni) przeprowadzonych u pacjentek w okresie przed menopauzą z łagodnymi chorobami ginekologicznymi nie stwierdzono znaczącej różnicy grubości endometrium (mierzonego ultrasonograficznie) między grupą otrzymującą fulwestrant i placebo.

Wpływ na kości

Nie ma danych dotyczących odległych skutków działania fulwestrantu na kości. Leczenie neoadjuwantowe u pacjentek z rakiem piersi trwające do 16 tygodni, zarówno fulwestrantem w dawce 500 mg jak i w dawce 250 mg nie spowodowało znaczącej klinicznie zmiany w stężeniach markerów metabolizmu kości w surowicy.

Dzieci i młodzież

Fulwestrant nie jest wskazany do stosowania u dzieci. Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego fulwestrant we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu rak piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

W otwartym badaniu klinicznym drugiej fazy oceniano bezpieczeństwo stosowania, skuteczność oraz parametry farmakokinetyczne fulwestrantu, wśród 30 dziewcząt w wieku od 1 do 8 lat z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym (ang. *Progressive Precocious Puberty*) związanym z zespołem McCune Albrighta (ang. MAS). Dzieci otrzymywały domięśniowo fulwestrant w dawce 4 mg/kg masy ciała co miesiąc. To 12-miesięczne badanie pozwoliło na ocenę wielu punktów końcowych istotnych dla leczenia MAS i wykazało zmniejszenie częstości krwawień z dróg rodnych oraz zmniejszenie wskaźnika zaawansowania wieku kostnego. W stanie stacjonarnym wartości stężeń fulwestrantu ocenione w tym badaniu w osoczu u dzieci odpowiadały wartościom stwierdzanym u pacjentów dorosłych (patrz punkt 5.2). To małe badanie nie ujawniło żadnych nowych doniesień dotyczących bezpieczeństwa stosowania, ale dane z 5-letniej obserwacji nie są jeszcze dostępne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu fulwestrantu w postaci roztworu do wstrzykiwań domięśniowych o długotrwałym działaniu, fulwestrant jest powoli wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) po mniej więcej 5 dniach. Podawanie fulwestrantu w dawce 500 mg powoduje osiągnięcie stałych lub w przybliżeniu stałych wartości ekspozycji przez pierwszy miesiąc stosowania (średnie wartości odpowiednio: AUC 475 [33,4%] ng.dni/ml, C_{max} 25,1 [35,3%] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9%] ng/ml). W stanie stacjonarnym wartości stężeń fulwestrantu w osoczu mieszczą się w stosunkowo wąskim zakresie, dla którego stężenie maksymalne jest do 3 razy większe niż różnica stężeń w stanie stacjonarnym. Po podaniu domięśniowym w zakresie dawek od 50 do 500 mg, ekspozycja jest w przybliżeniu proporcjonalnie zależna od dawki.

Dystrybucja

Fulwestrant jest rozległe i szybko rozmieszczany w tkankach. Duża pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (Vd_{ss}) (wynosi około 3 do 5 l/kg), wskazuje, że lek znajduje się głównie w przestrzeni pozanaczyniowej.

Fulwestrant wiąże się z białkami osocza w 99%. Fulwestrant wiąże się przede wszystkim z frakcjami lipoprotein o bardzo małej (ang. VLDL), małej (ang. LDL) i dużej gęstości (ang. HDL). Nie badano interakcji dotyczących konkurencyjnego mechanizmu wiązania z białkami. Nie określono wiązania z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. SHBP).

Metabolizm

Metabolizm fulwestrantu nie został w pełni poznany i zachodzi na drodze wielu przemian biologicznych, w sposób podobny, jak w przypadku endogennych steroidów. Wykryte metabolity (włączając 17-keton, sulfony, 3-siarczan, 3- i 17-glukuroniany) mają mniejszą niż fulwestrant lub porównywalną z nim aktywność antyestrogenową. W badaniach z wykorzystaniem ludzkich komórek wątroby i rekombinowanych ludzkich enzymów wątrobowych stwierdzono, że CYP 3A4 jest jedynym izoenzymem cytochromu P-450 biorącym udział w procesie oksydacji fulwestrantu, natomiast w warunkach *in vivo* główną rolę wydają się pełnić enzymy nienależące do grupy cytochromu P-450. Na podstawie badań *in vitro* można sądzić, że fulwestrant nie wpływa hamująco na izoenzymy układu cytochromu CYP450.

Eliminacja

Fulwestrant jest wydalany głównie w postaci zmetabolizowanej. Fulwestrant jest wydalany przede wszystkim z kałem, mniej niż 1% jest wydalany w moczu. Fulwestrant ma duży klirens, $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, co może świadczyć o dużym udziale wątroby w wydalaniu leku. Końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) po podaniu domięśniowym zależy przede wszystkim od szybkości wchłaniania i wynosi około 50 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Z przeprowadzonych badań trzeciej fazy wynika, że nie ma różnic w farmakokinetyce leku stosowanego u pacjentek z różnych grup wiekowych (pacjentki w wieku 33 do 89 lat), o różnej masie ciała (40 - 127 kg) lub u pacjentek różnych ras.

Zaburzenia czynności nerek

Łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wpływają na farmakokinetykę fulwestrantu w stopniu istotnym klinicznie.

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę fulwestrantu oceniono w badaniu klinicznym u kobiet z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (grupa A i B według skali Child-Pugh) po podaniu pojedynczej dawki produktu. W badaniu stosowano dużą dawkę produktu o krótkim działaniu podawaną domięśniowo. W grupie pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby obserwowano mniej więcej 2,5-krotne zwiększenie AUC w porównaniu do wartości uzyskanych w grupie zdrowych

uczestników badania. Oczekuje się, że takie zwiększenie ekspozycji u kobiet otrzymujących fulwestrant będzie dobrze tolerowane. Nie badano kobiet z ciężkimi zaburzeniami wątroby (grupa C według skali Child-Pugh).

Dzieci i młodzież:

Farmakokinetykę fulwestrantu oceniono w badaniu klinicznym przeprowadzonym wśród 30 dziewcząt w wieku od 1 do 8 lat z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym związanym z zespołem McCune Albrighta (patrz punkt 5.1). Otrzymywały one fulwestrant domięśniowo w dawce 4 mg/kg masy ciała co miesiąc. Geometryczna mediana (SD) wartości stężeń fulwestrantu w osoczu w stanie stacjonarym ($C_{\min,ss}$) i powierzchnia pola pod krzywą AUC_{ss} wynosiły odpowiednio: 4,2 (0,9) ng/ml i 3680 (1020) ng*hr/ml. Pomimo, iż zebrane dane są ograniczone, wartości stężeń fulwestrantu w stanie stacjonarym w osoczu u dzieci wydają się odpowiadać wartościom stwierdzanym u pacjentów dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Fulwestrant wykazuje niewielką toksyczność po podaniu jednorazowym (ostrą).

Referencyjny produkt leczniczy oraz fulwestrant w innych postaciach był dobrze tolerowany przez wszystkie gatunki zwierząt, na których wykonano badania po podaniu wielokrotnym. Reakcje obserwowane w miejscu podania, tj. zapalenie mięśni i ziarniniaki wynikały z działania substancji pomocniczych leku. Jednakże w badaniach przeprowadzonych na królikach zaobserwowano, że zapalenie mięśni było bardziej nasilone w miejscu podania fulwestrantu niż w miejscu podania próbki kontrolnej, która zawierała sól fizjologiczną. Badania przeprowadzone na szczurach i psach wykazały, że po podaniu wielokrotnych dawek fulwestrantu w postaci wstrzyknięcia domięśniowego występują objawy związane z działaniem antyestrogenowym leku. Przede wszystkim obserwowano wpływ na żeński układ rozrodczy oraz na te narządy, które są wrażliwe na działanie hormonów u obu płci. U niektórych psów, które przyjmowały lek długotrwale (12 miesięcy), obserwowano zapalenie tętnic obejmujące różne tkanki.

W badaniach na psach, gdy fulwestrant był podawany doustnie i dożylnie, stwierdzono, że wpływa on na układ sercowo-naczyniowy. Jeśli fulwestrant był podawany doustnie, stwierdzono niewielkie uniesienie odcinka ST w badaniu EKG, a w jednym przypadku po podaniu dożylnym wystąpiło zahamowanie zatokowe. Reakcje te wystąpiły, gdy stężenia leku stwierdzone u zwierząt były wielokrotnie większe niż stwierdzone u ludzi ($C_{\max} > 15$ razy). Należy zatem uznać, że w praktyce klinicznej ma to niewielkie znaczenie dla bezpieczeństwa ludzi.

Badania fulwestrantu nie wykazały jego potencjału genotoksycznego.

Wpływ fulwestrantu na reprodukcję i działanie uszkodzające na płód, gdy był on podawany w dawkach zbliżonych do dawek terapeutycznych, wynika z jego działania antyestrogenowego. Fulwestrant podawany szczurom powodował odwracalne zmniejszenie płodności samic i zmniejszone przeżycie zarodków, a także dystocję i zwiększoną ilość różnych zaburzeń u płodu, w tym patologiczne zgięcie śródstopia. U samic królików, którym podawano fulwestrant występowały poronienia. Obserwowano zwiększoną masę łożyska i obumieranie zarodków po zagnieżdżeniu. Stwierdzono zwiększoną liczbę nieprawidłowości u płodów (w tym wsteczne przesunięcie obręczy miednicy i 27. kręgu przedkrzyżowego).

Dwuletnie badanie działania rakotwórczego zostało przeprowadzone u szczurów. Samicom i samcom szczura podawano fulwestrant domięśniowo w dawce 10 mg co 15 dni. U samic stwierdzono zwiększoną częstość występowania łagodnych błoniaków ziarnistych, a u samców zwiększoną częstość występowania guzów pochodzących z komórek Leydiga w jądrach. Podczas dwuletniego badania rakotwórczości u myszy po podaniu dawek 150 mg i 500 mg na dobę (doustnie, codziennie) stwierdzono zwiększoną częstość występowania nowotworów sznura płciowego i zrębu jajnika (zarówno łagodnych jak i złośliwych). Wyniki ekspozycji układowej (AUC), obserwowane po podaniu największej dawki bez obserwowanego działania (NOEL), były u szczurów w przybliżeniu 1,5-krotnością, oczekiwanej

ekspozycji u kobiet i 0,8-krotnością ekspozycji u mężczyzn, a u myszy w przybliżeniu 0,8-krotnością, oczekiwanej ekspozycji zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Wywołanie takich nowotworów jest związane z farmakologicznymi zaburzeniami hormonalnego sprzężenia zwrotnego dla stężenia gonadotropin, spowodowanymi przez antyestrogeny u zwierząt czynnych rozrodczo. W związku z tym wyniki tych badań nie są uznane za odpowiednie do zalecenia stosowania fulwestrantu w leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie.

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceny ryzyka dla środowiska wykazały, że fulwestrant ma potencjał do powodowania działań niepożądanych w środowisku wodnym (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol 96 %
Alkohol benzylowy
Benzoesan benzylu
Olej rycynowy oczyszczony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C).

Należy ograniczyć przechowywanie produktu w temperaturze innej niż 2°C - 8°C. Należy unikać przechowywania w temperaturze wyższej niż 30°C i nie przekraczać okresu 28 dni ze średnią temperaturą przechowywania poniżej 25°C (ale powyżej zakresu 2°C - 8°C). Jeśli zakres temperatur zostanie przekroczony, należy natychmiast zastosować zalecane warunki przechowywania (przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym 2°C - 8°C). Przekroczenie właściwej temperatury przechowywania może mieć skumulowany wpływ na jakość produktu a 28 dniowy okres nie może być przekroczony w ciągu 2 lat ważności produktu Fulvestrant Pharmascience (patrz punkt 6.3). Ekspozycja na temperaturę poniżej 2°C nie powoduje uszkodzenia produktu, jeśli nie jest on przechowywany w temperaturze poniżej -20°C.

W celu ochrony przed światłem należy przechowywać ampułko-strzykawkę w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zestaw Fulvestrant Pharmascience składa się z:

jednej ampułko-strzykawki wykonanej z bezbarwnego szkła (typ I) z tłokiem z polistyrenu zakończonym korkiem z elastomeru z końcówką zabezpieczającą, zawierającej 5 ml roztworu do wstrzykiwań w tekturowym pudełku. W opakowaniu znajduje się również igła z systemem zabezpieczającym (BD SafetyGlide) do połączenia z ampułką.

lub z:

dwoch ampułko-strzykawkę wykonanych z bezbarwnego szkła (typ I) z tłokami z polistyrenu zakończonych korkami z elastomeru z końcówkami zabezpieczającymi, zawierających 5 ml roztworu do wstrzykiwań w tekturowym pudełku. W opakowaniu znajdują się również dwie igły z systemem zabezpieczającym (BD SafetyGlide) do połączenia z ampułką.

lub z:

sześciu ampułko-strzykawkę wykonanych z bezbarwnego szkła (typ I) z tłokami z polistyrenu zakończonych korkami z elastomeru z końcówkami zabezpieczającymi, zawierających 5 ml roztworu do wstrzykiwań w tekturowym pudełku. W opakowaniu znajduje się również sześć igieł z systemem zabezpieczającym (BD SafetyGlide) do połączenia z ampułką.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja podawania:

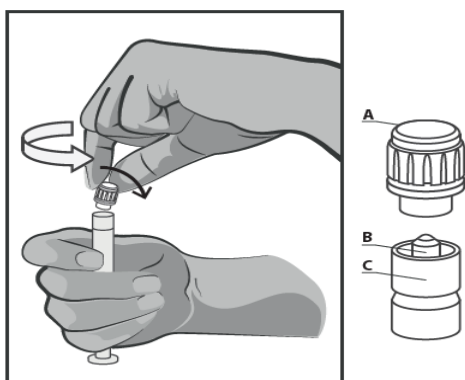
Wstrzyknięcie należy wykonać zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi wykonywania wstrzyknięć domięśniowych o dużej objętości.

UWAGA: należy zachować ostrożność, jeśli Fulvestrant Pharmascience jest podawany w górno-boczną okolicę pośladka ze względu na bliskość nerwu kulszowego (patrz punkt 4.4).

Uwaga – nie należy umieszczać w autoklawie igły z systemem zabezpieczającym (BD SafetyGlide, Safety Hypodermic Needle) przed jej zastosowaniem. Podczas stosowania leku i usuwania pozostałości należy unikać kontaktu rąk z igłą.

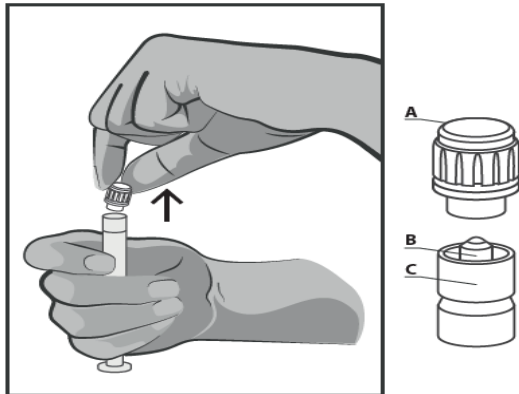
Dotyczy obu strzykawkę:

- Należy wyjąć szklaną ampułkę z pojemnika i sprawdzić, czy nie jest uszkodzona.
- Otworzyć opakowanie zewnętrzne igły z systemem zabezpieczającym (BD SafetyGlide).
- Przed podaniem roztworów parenteralnych należy dokonać ich wizualnej oceny w celu wykrycia obecności cząstek stałych i zmiany barwy.
- Trzymać strzykawkę pionowo w części prążkowanej (C). Drugą ręką chwycić nasadkę (A) i ostrożnie przekręcać. Drugą ręką chwycić nasadkę (A) i ostrożnie przekręcać sztywną plastikową nasadkę końcówki w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara. (patrz Rysunek nr 1).



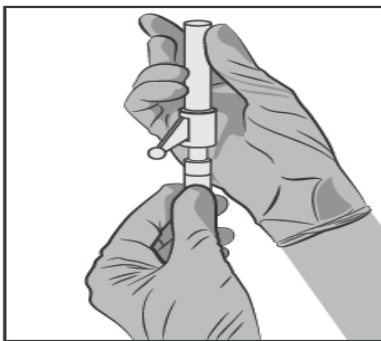
Rysunek 1

- Usunąć nasadkę (A) w pozycji pionowej ku górze. W celu zachowania sterylności nie dotykać końcówki strzykawki (B) (patrz rysunek nr 2).



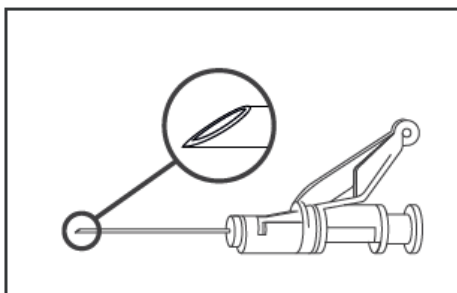
Rysunek 2

- Dołączyć igłę z systemem zabezpieczającym do końcówki Luer-Lock i dokręcić w celu trwałego umocowania (patrz Rysunek nr 3).
- Sprawdzić czy igła jest połączona z końcówką Luer przed przejściem do pozycji pionowej.
- Zdjąć osłonkę prosto z igły, aby uniknąć uszkodzenia czubka igły.
- Napełnioną igłę zbliżyć do miejsca podania.
- Zdjąć nasadkę z igły.
- Usunąć nadmiar gazu ze strzykawki.



Rysunek 3

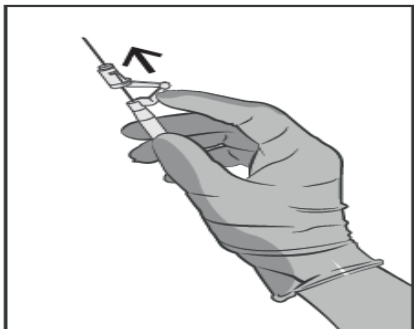
- Lek należy podawać domięśniowo, powoli (1- 2 minuty/wstrzyknięcie), w mięsień pośladkowy (miejsce na pośladku). Dla wygody osoby podającej ścieżce igły znajduje się na tej samej powierzchni igły, co dźwignia systemu zabezpieczającego igłę (patrz Rysunek nr 4)



Rysunek 4

- Natychmiast po wstrzyknięciu należy uruchomić (aktywować) jednym ruchem palca do przodu ramię dźwigni systemu wspomagającego zabezpieczenie igły (patrz Rysunek nr 5).

Uwaga: postępuj tak, aby zapewnić bezpieczeństwo sobie i innym. Nasłuchuj kliknięcia i wizualnie potwierdź, czy końcówka igły jest całkowicie ukryta.



Rysunek 5

Usuwanie pozostałości

Ampułko-strzykawka służy do **jednorazowego** użycia.

Ten lek może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego. Wszelkie niewykorzystane resztki lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharmascience International Limited
Lampousas 1
1095 Nikozja
Cypr

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO