

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułko-strzykawka zawiera 250 mg fulwestrantu w 5 ml roztworu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu (w 5 ml)

Etanol 96% 500 mg

Alkohol benzyłowy 500 mg

Benzyłu 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. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Fulvestrant Glenmark 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 raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, 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 lub 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.

Specjalne 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 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 u pacjentek z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Jednak u tej grupy pacjentek produkt Fulwestrant Glenmark należy stosować ostrożnie ze względu na możliwość zwiększenia ekspozycji na fulwestrant. Brak danych dotyczących stosowania fulwestrantu u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności fulwestrantu u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt Fulwestrant Glenmark należy podawać powoli (czas jednego wstrzyknięcia 1-2 minuty), domięśniowo 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 na 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 punkt 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 stosować ostrożnie u pacjentek ze skazą krwotoczną, trombocytopenią lub u pacjentek stosujących leki przeciwzakrzepowe.

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi często występują zaburzenia zatorowo-zakrzepowe, które obserwowano także 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 fulwestrantu w górno-boczną okolicę pośladka ze względu na bliskość nerwu kulszowego (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Brak jest danych dotyczących długoterminowych 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 mięszzowych.

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 poziomu estradiolu.

Etanol

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

Dawka 500 mg tego leku (dwie ampulko-strzykawki) podana dorosłej kobiecie o masie ciała 70 kg spowoduje narażenie na etanol wynoszące 14,3 mg/kg mc., co może skutkować zwiększeniem stężenia alkoholu we krwi (ang. *blood alcohol concentration*, BAC) o około 1,25 mg/ml (patrz załącznik I do raportu EMA/CHMP/43486/2018).

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

Jednoczesne podawanie z lekami zawierającymi, np. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane.

Alkohol benzylowy

Ten produkt leczniczy zawiera 500 mg alkoholu benzylowego w każdej ampulko-strzykawce, co odpowiada 100 mg/ml. Alkohol benzylowy może powodować reakcje anafilaktyczne.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko jeśli to konieczne, szczególnie kobietom w ciąży lub karmiącym piersią, pacjentkom z chorobami wątroby lub nerek, gdyż alkohol benzylowy może gromadzić się w organizmie i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną).

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 dotyczącego interakcji z midazolamem (substratem CYP 3A4) wykazują, że fulwestrant nie hamuje aktywności CYP 3A4. W badaniach klinicznych dotyczących interakcji z ryfampicyną (induktor CYP 3A4) i ketokonazolem (inhibitor 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 lekami 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 Glenmark oraz przez 2 lata po przyjęciu ostatniej dawki tego produktu.

Ciąża

Produkt Fulvestrant Glenmark jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3). W badaniach na szczurach i królikach wykazano, że fulwestrant po podaniu pojedynczej dawki domięśniowej przenika przez łożysko. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym zwiększoną liczbę wad wrodzonych i zgonów płodów (patrz punkt 5.3). Jeśli podczas stosowania produktu Fulvestrant Glenmark kobieta zajdzie w ciążę, należy niezwłocznie poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku uszkodzenia płodu i utraty ciąży.

Karmienie piersią

Należy przerwać karmienie piersią po rozpoczęciu leczenia fulwestrantem. Fulwestrant przenika do mleka karmiących samic szczura. Nie wiadomo, czy fulwestrant przenika do mleka kobiet karmiących piersią. W związku z ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u karmionego piersią dziecka, którego matka otrzymuje fulwestrant, stosowanie 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 wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak w trakcie stosowania fulwestrantu bardzo często zgłaszano astenię. Pacjenci, u których występuje to działanie niepożądane, powinni zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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. Ze zbiorczej analizy danych dotyczących stosowania fulwestrantu w monoterapii, wynika że najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi są reakcje w miejscu podania zastrzyku, astenia, nudności i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza zasadowa).

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych podane w Tabeli 1 zostały określone na podstawie zbiorczej analizy bezpieczeństwa stosowania w grupie stosującej 500 mg fulwestrantu w badaniach porównujących stosowanie 500 mg fulwestrantu z 250 mg fulwestrantu [CONFIRM (badanie D6997C00002), FINDER 1 (badanie D6997C00004), FINDER 2 (badanie D6997C00006) i NEWEST (badanie D6997C00003)] lub tylko z badania FALCON (badanie D699BC00001), w którym porównywano stosowanie 500 mg fulwestrantu z anastrozolem 1 mg. W przypadku różnic w częstości występowania między danymi ze zbiorczej analizy bezpieczeństwa stosowania a badaniem FALCON, przedstawiono największą częstość występowania. Częstości wymienione w Tabeli 1 są podane na podstawie wszystkich zgłoszeń działań niepożądanych niezależnie od oceny związku przyczynowo-skutkowego przez badacza. Mediana czasu trwania leczenia fulwestrantem w dawce 500 mg uzyskana ze zbiorczej analizy danych (w tym z badań wymienionych wyżej i z badania 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: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W każdej grupie o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentek leczonych fulwestrantem w monoterapii

Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości ich występowania		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Zmniejszenie liczby płytek krwi ^e
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	Reakcje nadwrażliwości ^e
	Niezbyt często	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Jadłowstręt ^a
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Uderzenia gorąca ^e
	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 w miejscu podania ^f , krwiak w miejscu podania ^f , nerwoból ^{c, f}

^a. W tym działania niepożądane, dla których, z powodu choroby podstawowej, nie można określić, czy wynikają z działania fulwestrantu.

- b. Termin reakcje w miejscu podania nie obejmuje terminów krwotok z miejsca podania, krwiak w miejscu podania, rwa kulszowa, nerwoból, neuropatia obwodowa.
- c. Zdarzenia nie obserwowano w głównych badaniach klinicznych (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Częstość występowania obliczono przyjmując górną granicę 95% przedziału ufności dla estymacji w punkcie. Uzyskano wartość 3/560 (gdzie 560 to liczba pacjentów w głównych badaniach klinicznych), co odpowiada częstości występowania określanej jako „niezbyt często”.
- d. W tym: ból stawów i rzadziej bóle mięśniowo-szkieletowe, ból mięśni oraz ból kończyny.
- e. Kategoria częstości różni się między danymi ze zbiorczej analizy bezpieczeństwa a badaniem FALCON.
- f. Tego 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-szkieletowy i stawów wyniosła 65 (31,2%) i 48 (24,1%) odpowiednio w grupie fulwestrantu i anastrozolu. 40% pacjentek (26/65) z 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 skali CTCAE lub wymagających zmniejszenia dawki, przerwy w leczeniu lub zakończenia leczenia z powodu tych działań niepożądanych.

Leczenie skojarzone z palbocyklibem

Ogólny profil bezpieczeństwa fulwestrantu stosowanego w skojarzeniu z palbocyklibem określono na podstawie danych pochodzących od 517 pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami z obecnością receptorów hormonalnych, bez nadmiernej ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2, biorących udział w randomizowanym badaniu PALOMA3 (patrz punkt 5.1). Najczęstszymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia, zgłaszanymi u pacjentek otrzymujących fulwestrant w skojarzeniu z palbocyklibem były neutropenia, leukopenia, zakażenia, uczucie zmęczenia, nudności, niedokrwistość, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, małopłytkowość i wymioty. Najczęstszymi ($\geq 2\%$) działaniami niepożądanymi o stopniu nasilenia ≥ 3 były neutropenia, leukopenia, zakażenia, niedokrwistość, 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 i placebo. Mediana czasu trwania ekspozycji na palbocyklib w grupie otrzymującej fulwestrant z palbocyklibem wyniosła 10,8 miesiąca.

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

Klasyfikacja układów i narządów Częstość występowania Preferowana terminologia ^a	Fulwestrant + Palbocyklib (N=345)		Fulwestrant + placebo (N=172)	
	Wszystkie stopnie nasilenia n (%)	Stopień ≥ 3 n (%)	Wszystkie stopnie nasilenia n (%)	Stopień ≥ 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 (44,1)	9 (2,6)	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; NA=nie dotyczy

- 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 błony śluzowej jamy ustnej.
- h. Wysypka obejmuje następujące PT: wysypkę, wysypkę grudkowo-plamkową, wysypkę ze świądem, wysypkę z rumieniem, wysypkę grudkową, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, toksyczne wykwity skórne.

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia

U pacjentek otrzymujących fulwestrant w skojarzeniu z palbocyklibem w badaniu PALOMA3, neutropenię dowolnego stopnia nasilenia zgłaszano u 290 (84,1%) pacjentek, neutropenię o 3. stopniu nasilenia zgłoszono u 200 (58,0%) pacjentek, a neutropenię o 4. stopniu nasilenia zgłoszono u 40 (11,6%) pacjentek. W grupie otrzymującej fulwestrant w skojarzeniu z placebo (n=172) neutropenię o dowolnym stopniu nasilenia zgłaszano u 6 (3,5%) pacjentek. Nie zgłaszano występowania neutropenii o 3. i 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 objawowe leczenie wspomagające. Z badań przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że w przypadku stosowania 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: L02BA 03

Mechanizm działania i aktywność farmakodynamiczna

Fulwestrant jest kompetycyjnym antagonistą receptora estrogenowego, wykazuje powinowactwo porównywalne z estradiolem. Fulwestrant blokuje troficzne działanie estrogenów bez nawet częściowego (estrogenopodobnego) działania agonistycznego. Mechanizm działania polega na zmniejszeniu ilości (ang. *down-regulation*) białka receptora estrogenowego.

W badaniach klinicznych, u kobiet po menopauzie z pierwotnym rakiem piersi, stwierdzono, że fulwestrant w porównaniu z placebo znacząco zmniejszył 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 przypadku leczenia neoadjuwantowego guzów piersi u kobiet po menopauzie wykazano także, że fulwestrant w dawce 500 mg w większym stopniu zmniejsza 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 stosowania fulwestrantu w dawce 500 mg (n=362) i w dawce 250 mg (n=374). Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS), najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe, które miały na celu ocenę skuteczności leczenia, to odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR), odsetek chorych, u których stwierdzono korzyść kliniczną (ang. *clinical benefit rate*, CBR) i przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). Wyniki skuteczności leczenia w badaniu CONFIRM 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 ryzyka	95% CI	Wartość p
PFS	Mediana w miesiącach wyznaczona na postawie wykresu K-M; 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 AI (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195

OS ^b	Mediana w miesiącach wyznaczona na podstawie wykresu K-M; 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 AI (n=313) ^a		34,1	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 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 AI (n=205) ^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8	
CBR ^e	% pacjentek z korzyścią kliniczną; Bezwzględna różnica 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 AI (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.} Nominalna wartość p bez korekty poziomu istotności dla testów wielokrotnych dla początkowej analizy całkowitego przeżycia przy 50% dojrzałości wyników i uaktualnionej analizy przeżycia przy 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 możliwa była ocena 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 najlepszą odpowiedzią obiektywną całkowitą, częściową odpowiedzią lub, które uzyskały ustabilizowanie choroby ≥ 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, z podwójną ślepą próbą, podwójnie pozorowane, wielośrodkowe badanie trzeciej fazy porównujące fulwestrant w dawce 500 mg z anastrozolem w dawce 1 mg u kobiet po menopauzie z ER-dodatnim i (lub) PgR-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi

lub rakiem piersi z przerzutami, 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 z przerzutami), wcześniejszej chemioterapii z powodu zaawansowania choroby i obecności zmian, których wielkość była możliwa do oceny.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w tym badaniu był czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oceniany przez badacza według kryteriów RECIST 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*; kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych). Najważniejszymi drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były czas przeżycia całkowitego (OS) i odsetek odpowiedzi obiektywnych (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 mięszkowych. Łącznie 17,1% pacjentek otrzymało wcześniej chemioterapię 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 mięszkowych (n=208), współczynnik ryzyka 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 mięszkowych (n=254) współczynnik ryzyka wyniósł 0,993 (95% CI: 0,740; 1,331) w grupie otrzymującej fulwestrant w porównaniu z grupą leczoną anastrozolem. Wyniki 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

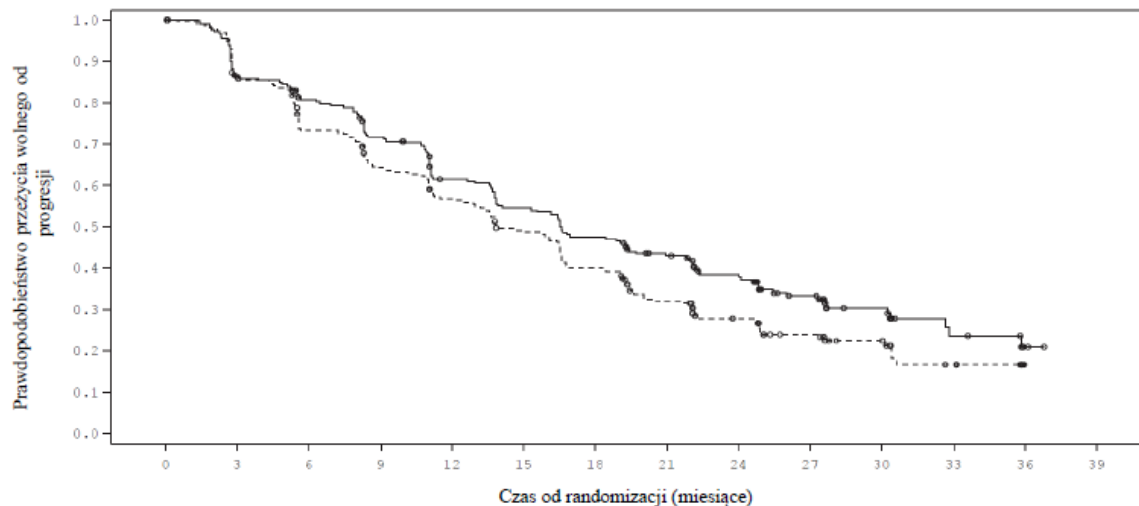
	Fulwestrant 500 mg (N=230)	Anastrozol 1 mg (N=232)
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. PFS)		
Liczba zdarzeń PFS (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p dla PFS	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
Mediana PFS [miesiące (95% CI)]	16,6 (13,8; 21,0)	13,8 (12,0; 16,6)
Liczba zdarzeń całkowitego przeżycia (ang. 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	
Odsetek odpowiedzi obiektywnych (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

Odsetek korzyści klinicznych (ang. 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 ze zmianami mierzalnymi

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



Leczenie	Liczba pacjentek:													
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

Przeprowadzono dwa badania kliniczne III 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 wystąpienia 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 fulwestrantu w dawce 250 mg w porównaniu do anastrozolu pod względem czasu wolnego od progresji choroby wynosi 0,95 (95,14% CI 0,82 do 1,10). Obiektywny odsetek odpowiedzi dla fulwestrantu w dawce 250 mg wyniósł 19,2% w porównaniu do 16,5% dla anastrozolu. Mediana czasu do wystąpienia zgonu wynosiła 27,4 miesiąca dla pacjentek leczonych fulwestrantem i 27,6 miesiąca dla pacjentek leczonych anastrozolem. Współczynnik ryzyka dla fulwestrantu w dawce 250 mg w porównaniu do anastrozolu pod względem czasu do wystąpienia zgonu wyniósł 1,01 (95% CI 0,86 do 1,19).

Leczenie skojarzone palbocyclibem

Przeprowadzono międzynarodowe, randomizowane, z podwójnie ślełą próbą, wielośrodkowe badanie III fazy w grupach równoległych, porównujące leczenie fulwestrantem w dawce 500 mg w skojarzeniu z palbocyclibem w dawce 125 mg z leczeniem fulwestrantem w dawce 500 mg w skojarzeniu z placebo u kobiet z hormonozależnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, bez

nadmiernej ekspresji HER2, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii z intencją wyleczenia, lub u kobiet z rakiem piersi z przerzutami, niezależnie od statusu menopauzy, u których doszło do progresji choroby po wcześniejszej terapii hormonalnej w leczeniu (neo) adjuwantowym lub w leczeniu przerzutów.

Łącznie 521 kobiet w okresie przed-/około- i po menopauzie, u których wystąpiła progresja 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 po menopauzie) i obecności przerzutów do narządów miękkich. Kobiety w okresie przed-/okołomenopauzalnym otrzymywały agonistę LHRH, goserelinę. Pacjentki z chorobą zaawansowaną/z przerzutami, objawową, z zajęciem narządów miękkich, u których istniało ryzyko wystąpienia w krótkim czasie powikłań zagrażających życiu (w tym pacjentki z maszynymi niekontrolowanymi wysiękami [opłucnowymi, osierdziowymi, otrzewnowymi], zapaleniem naczyń chłonnych płuc i zajęciem ponad 50% miększu 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 po menopauzie. 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 leczenie hormonalne z powodu pierwotnego rozpoznania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oceniany przez badacza według kryteriów RECIST 1.1. Wspomagające analizy PFS polegały na niezależnej, centralnej ocenie radiologicznej. Drugorzędowe punkty końcowe to odpowiedź obiektywna (OR), odsetek korzyści klinicznych (CBR), czas przeżycia całkowitego (OS), bezpieczeństwo stosowania i czas do pogorszenia objawów choroby (ang. *time-to-deterioration*, TTD) w zakresie bólu jak punktu końcowego.

W badaniu osiągnięto pierwszorzędowny punkt końcowy, uzyskano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (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 obserwacji o medianie czasu trwania wynoszącej 45 miesięcy przeprowadzono końcową analizę całkowitego czasu przeżycia (OS) na podstawie 310 zdarzeń (60% zrandomizowanych pacjentek). Zaobserwowano różnicę w medianie OS wynoszącą 6,9 miesiąca między grupą otrzymującą palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem a grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z fulwestrantem; ten wynik nie był statystycznie znamienne przy określonym *a priori* poziomie istotności wynoszącym 0,0235 (test 1-stronny). W grupie leczonej placebo w skojarzeniu z

fulwestrantem 15,5% zrandomizowanych pacjentek otrzymało następnie palbocyklib lub inne inhibitory CDK w ramach kolejnych linii leczenia po progresji choroby.

Wyniki dotyczące danych o PFS według oceny badacza i końcowych danych o OS w badaniu PALOMA3 przedstawiono w Tabeli 5. Odpowiednie wykresy Kaplana-Meiera pokazano na Rycinach 2 i 3.

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

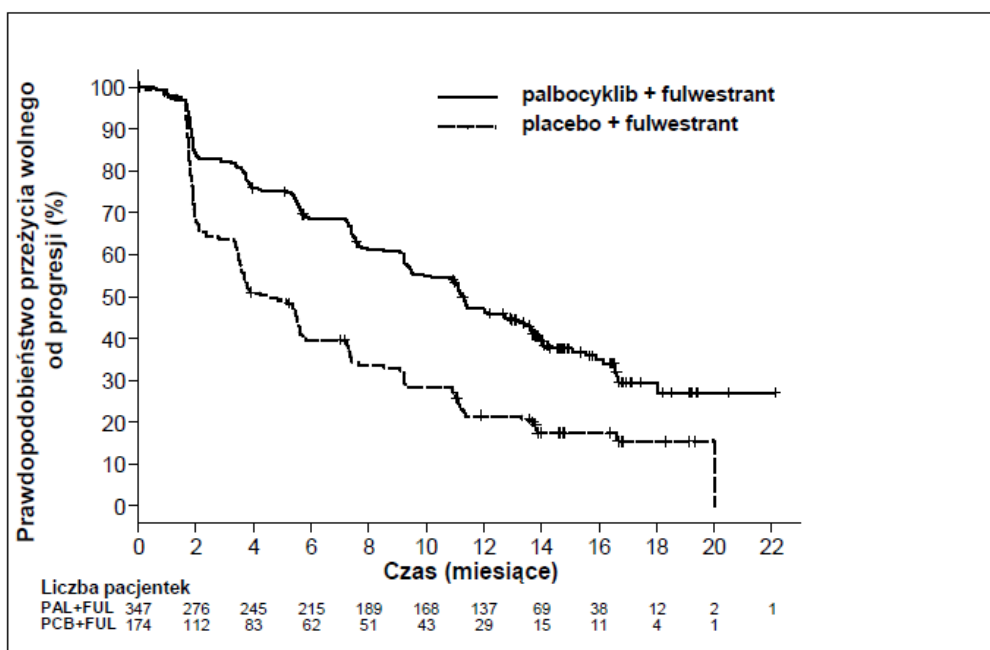
	Uaktualniona analiza (data odcięcia danych: 23 października 2015 r.)	
	Fulwestrant + palbocyklib (N=347)	Fulwestrant + placebo (N=174)
Przeżycie wolne od progresji choroby		
Mediana [miesiące (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p	0,497 (0,398; 0,620), p <0,000001	
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)
Przeżycie całkowite (OS) w analizie końcowej (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 dotyczące drugorzędowych punktów końcowych opierają się na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach według RECIST 1.1.

* Nieznamienne statystycznie.

[†] 1-stronna wartość p w logarytmicznym teście rang ze stratyfikacją uwzględniającą obecność przerzutów do narządów trzewnych i wrażliwość na wcześniejszą terapię hormonalną według randomizacji.

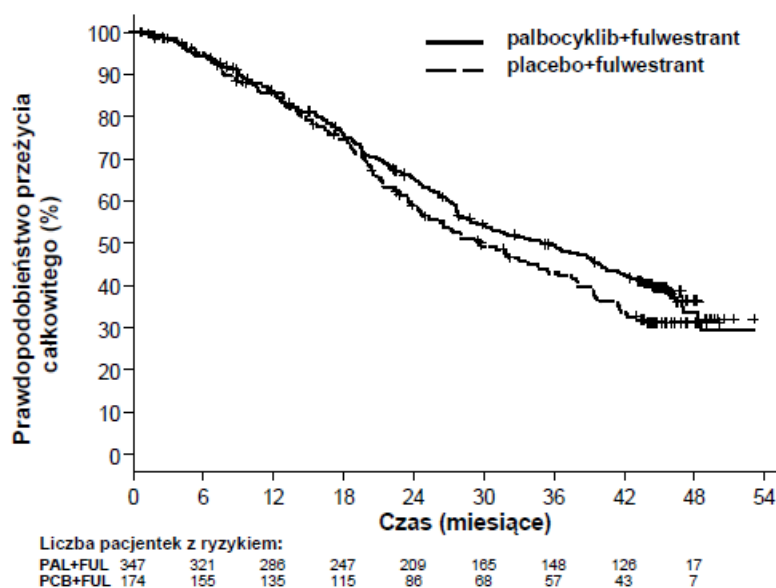
Rycina 2. Wykres Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena badacza, populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) – badanie PALOMA3 (data odcięcia danych 23 października 2015)



FUL=fulwestrant; PAL=palbocyclyb; PCB=placebo.

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

Rycina 3. Wykres Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) – badanie PALOMA3 (data odcięcia danych: 13 kwietnia 2018 r.)



FUL=fulwestrant; PAL=palbocyclyb; PCB=placebo.

Dodatkowe miary skuteczności (OR i TTR) oceniane w podgrupach pacjentek z zajęciem narządów mięsnych lub bez zostały przedstawione w Tabeli 6.

Tabela 6 Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentek z zajęciem narządów mięsnych lub bez, w badaniu PALOMA3 (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem)

	Przerzuty do narządów mięsnych		Brak przerzutów do narządów mięsnych	
	Fulwestrant + palbocyklid (N=206)	Fulwestrant + placebo (N=105)	Fulwestrant + palbocyklid (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 palbocyklidem 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 w porównaniu do stanu wyjściowego. Dołączenie palbocyklidu do leczenia fulwestrantem korzystnie wpłynęło na objawy przez istotne wydłużenie czasu do nasilenia objawów bólowych w porównaniu z leczeniem fulwestrantem w skojarzeniu z placebo (mediana 8,0 miesiące w porównaniu do 2,8 miesiące; HR=0,64 [95% CI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Wpływ na endometrium w okresie po menopauzie

Na podstawie wyników badań nieklinicznych wynika, że fulwestrant nie 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 zmniejszenie działania pobudzającego na błonę śluzową macicy etynyloestradolu podawanego w dawce 20 mikrogramów. Działanie pobudzające oceniano, mierząc grubość endometrium ultrasonograficznie.

Leczenie neoadjuwantowe pacjentek z rakiem piersi trwające do 16 tygodni, albo fulwestrantem w dawce 500 mg lub fulwestrantem w dawce 250 mg nie spowodowało znaczącej klinicznie zmiany grubości śluzówki macicy, co wskazuje na brak działania agonistycznego. Nie ma dowodów na niekorzystny wpływ na śluzówkę 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) z udziałem pacjentek w okresie przed menopauzą z łagodnymi schorzeniami ginekologicznymi nie stwierdzono znaczącej różnicy grubości endometrium, mierzonego ultrasonograficznie, między grupą otrzymującą fulwestrant a grupą placebo.

Wpływ na kości

Nie ma długoterminowych danych dotyczących skutków działania fulwestrantu na kości. Leczenie neoadjuwantowe u pacjentek z rakiem piersi trwające do 16 tygodni, zarówno fulwestranem w dawce 500 mg jak i fulwestranem 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 fulwestrantu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu rak piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

W otwartym badaniu klinicznym II fazy oceniano bezpieczeństwo stosowania, skuteczność oraz parametry farmakokinetyczne fulwestrantu u 30 dziewcząt w wieku od 1 do 8 lat z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym (ang. *Progressive Precocious Puberty*) związanym z zespołem McCune'a Albrighta (MAC). 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 minimalnych 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 kwestii 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. Fulwestrant podawany w dawce 500 mg osiąga stałe lub w przybliżeniu stałe wartości ekspozycji w ciągu pierwszego miesiąca 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 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 (V_{dss}) wynosi około 3 do 5 l/kg i 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 (VLDL), małej (LDL) i dużej gęstości (HDL). Nie badano interakcji dotyczących kompetycyjnego mechanizmu wiązania z białkami. Nie określono wiązania z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBP).

Metabolizm

Metabolizm fulwestrantu nie został w pełni poznany i zachodzi na drodze wielu przemian biologicznych, podobnie do endogennych steroidów. Wykryte metabolity (w tym 17-keton, sulfonian, 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 CYP3A4 jest jedynym izoenzymem cytochromu P-450 biorącym udział w procesie oksydacji fulwestrantu, jednak wydaje się, że w warunkach *in vivo* główną rolę pełnią 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. Po podaniu

domięśniowym okresie półtrwania w fazie eliminacji ($t_{0,5}$) zależy przede wszystkim od szybkości wchłaniania i wynosi około 50 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Z analizy farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzonej na danych z badań III 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 do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek nie wpływają na farmakokinetykę fulwestrantu w żadnym istotnym klinicznie zakresie.

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. W badaniu stosowano dużą dawkę produktu o krótkim działaniu podawaną domięśniowo. W grupie kobiet z zaburzeniami czynności wątroby obserwowano zwiększenie AUC o około 2,5 razy w porównaniu do wartości uzyskanych w grupie zdrowych uczestniczek badania. Oczekuje się, że takie zwiększenie ekspozycji u pacjentek otrzymujących fulwestrant będzie dobrze tolerowane. Nie prowadzono badań z udziałem kobiet z ciężkimi zaburzeniami wątroby (grupa C według skali Child-Pugh).

Dzieci i młodzież:

Farmakokinetykę fulwestrantu oceniono w badaniu klinicznym z udziałem 30 dziewcząt w wieku od 1 do 8 lat z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym związanym z zespołem McCune'a Albrighta (patrz punkt 5.1). Pacjentki otrzymywały fulwestrant domięśniowo w dawce 4 mg/kg masy ciała co miesiąc. Średnia geometryczna (odchylenie standardowe) wartości minimalnych stężeń fulwestrantu w osoczu w stanie stacjonarnym ($C_{min,ss}$) i powierzchnia pola pod krzywą AUC wynosiły odpowiednio: 4,2 (0,9) ng/ml i 3680 (1020) ng*hr/ml. Pomimo, iż zebrane dane są ograniczone, wartości minimalnych stężeń fulwestrantu w stanie stacjonarnym 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 w badaniach po podaniu wielokrotnym. Reakcje obserwowane w miejscu podania, takie jak zapalenie mięśni i ziarniniaki wynikały z działania substancji pomocniczych. Jednak 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 (niewielkie uniesienie odcinka ST w badaniu EKG [podanie doustne], zahamowanie zatokowe u jednego psa [podanie dożylnie]). Reakcje te wystąpiły, gdy stężenia leku stwierdzane 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.

Fulwestrant nie wykazywał działania genotoksycznego.

Wpływ fulwestrantu na reprodukcję i na rozwój zarodka i płodu, podawanego 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 zagnieżdzeniu. Stwierdzono zwiększoną liczbę wad u płodów (w tym wsteczne przesunięcie obręczy miednicy i 27. kręgu przedkrzyżowego).

W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego u szczurów (fulwestrant podawany domięśniowo) wykazano zwiększoną częstość występowania łagodnych ziarniszczków w jajniku u samic szczurów po podaniu dużych dawek, 10 mg/szczur/15 dni oraz zwiększoną częstość występowania nowotworów z komórek Leydiga w jądrach u samców. Podczas dwuletniego badania rakotwórczości u myszy po podaniu dawek 150 mg/kg/dobę i 500 mg/kg/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 około 1,5 razy większe niż oczekiwana ekspozycja u kobiet i 0,8 razy większa niż oczekiwana ekspozycja u mężczyzn, a u myszy około 0,8 razy większa niż oczekiwana ekspozycja zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Indukcja takich nowotworów jest związana z farmakologicznymi zaburzeniami hormonalnego sprzężenia zwrotnego stężenia gonadotropin, spowodowanymi przez antyestrogeny u zwierząt czynnych rozrodczo. W związku z tym wyników tych badań nie należy uznawać jako zaleceń do stosowania fulwestrantu w leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie.

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceny ryzyka dla środowiska wykazały, że fulwestrant może przyczynić się do działań niepożądanych w środowisku wodnym (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol 96%
Alkohol benzylowy
Benzylu benzoesan
Olej rycynowy oczyszczony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

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 właściwego zakresu temperatury przechowywania może mieć skumulowany wpływ na jakość produktu, a 28-dniowy okres nie może być przekroczony w ciągu 2 lat terminu ważności produktu Fulvestrant Glenmark (patrz punkt 6.3). Ekspozycja na temperaturę poniżej 2°C nie powoduje uszkodzenia produktu, jeśli nie jest on przechowywany w temperaturze poniżej -20°C.

Ampułko-strzykawki należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie z ampułko-strzykawką składa się z:

Ampułko-strzykawki z bezbarwnego szkła typu I z tłokiem z polistyrenu zakończonym korkiem z elastomeru, wyposażone w plastikową sztywną nasadkę na końcówkę, zawierająca 5 ml fulwestrantu w postaci roztworu do wstrzykiwań.

W opakowaniu znajduje się również igła z systemem zabezpieczającym (BD SafetyGlide).

Dostępne wielkości opakowań:

1, 2 lub 6 ampułko-strzykawek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań znajdują się w obrocie.

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

Instrukcja podawania

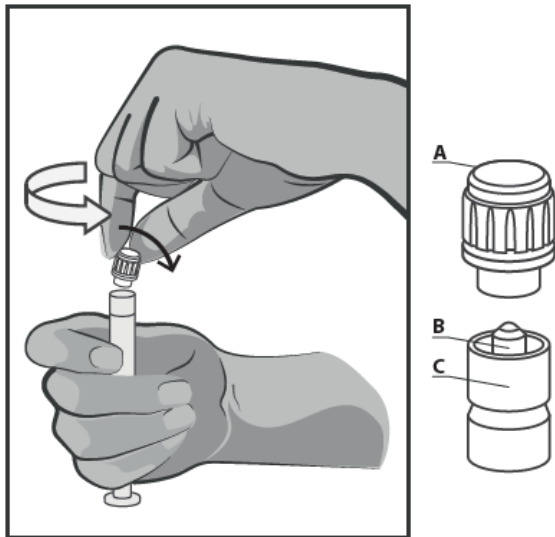
Należy podawać wstrzyknięcie zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi wykonywania wstrzyknięć domięśniowych o dużej objętości.

Uwaga: należy zachować ostrożność podczas podawania fulwestrantu w górno-boczną okolicę pośladka ze względu na bliskość nerwu kulszowego (patrz punkt 4.4).

Ostrzeżenie – 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.

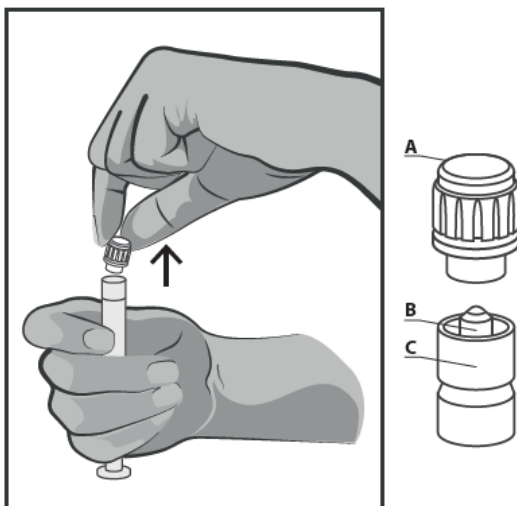
Dotyczy obu strzykawek:

- Wyjąć szklaną ampułkę z pojemnika i sprawdzić, czy nie jest uszkodzona.
- Otworzyć opakowanie zewnętrzne igły z systemem zabezpieczającym (SafetyGlide).
- Roztwory do podania pozajelitowego należy przed podaniem ocenić wizualnie, czy nie zawierają cząstek stałych i, czy nie zmieniły barwy.
- Trzymać strzykawkę pionowo w części prążkowanej (C). Drugą ręką chwycić nasadkę (A) i ostrożnie przekręcić plastikową, sztywną końcówkę nasadki w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegarka (patrz Rysunek nr 1).



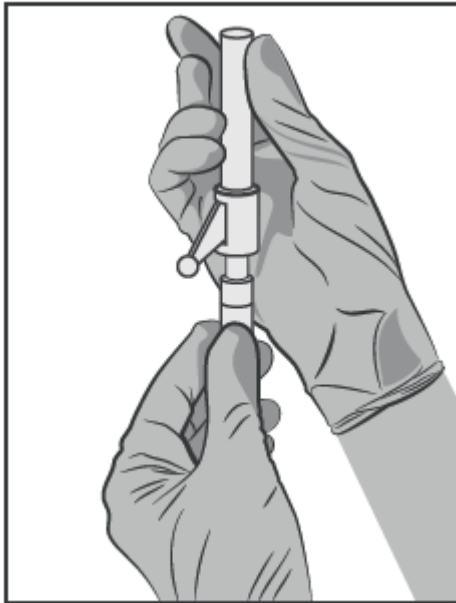
Rysunek nr 1

- Usunąć nasadkę (A) w kierunku pionowym ku górze. W celu zachowania sterylności nie dotykać końcówki strzykawki (B) (patrz Rysunek nr 2).



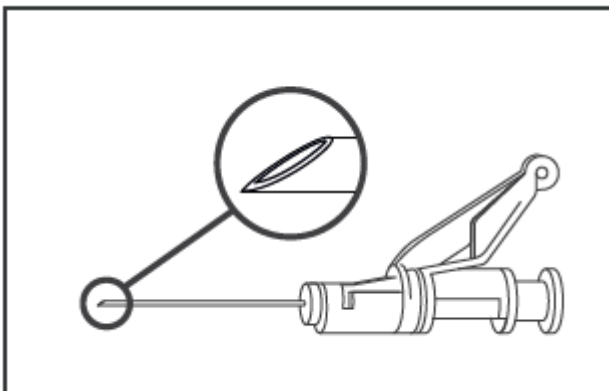
Rysunek nr 2

- Dołączyć igłę z systemem zabezpieczającym do końcówki Luer-Lock i mocno dokręcić do oporu (patrz Rysunek nr 3).
- Sprawdzić czy igła jest połączona z końcówką Luer przed przejściem do pozycji pionowej.
- Pociągnąć osłonkę igły zdecydowanym ruchem, aby nie uszkodzić jej ostrego końca.
- Napełnioną igłę zbliżyć do miejsca podania.
- Usunąć osłonkę igły.
- Usunąć nadmiar powietrza ze strzykawki.



Rysunek nr 3

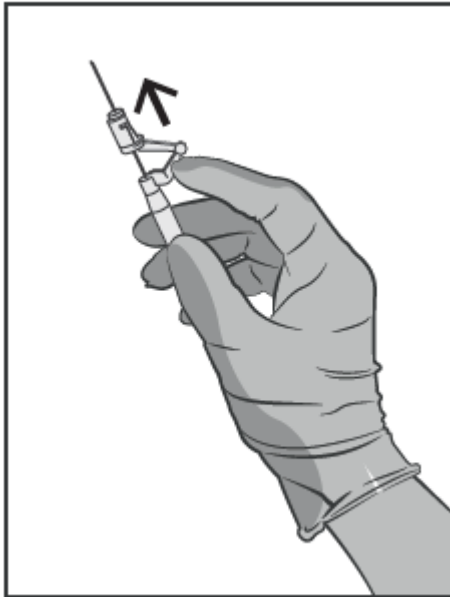
- Lek podawać domięśniowo, powoli (1-2 minuty/wstrzyknięcie), w mięsień pośladkowy (miejsce na pośladku). Dla wygody osoby podającej, ścięcie igły znajduje się na tej samej powierzchni igły co dźwignia systemu zabezpieczającego igłę (patrz Rysunek nr 4).



Rysunek nr 4

- Natychmiast po podaniu leku należy uruchomić palcem system zabezpieczający igłę przez popchnięcie do przodu jego dźwigni (patrz rysunek nr 5).

UWAGA: System należy aktywować z dala od siebie i innych. Końcówka igły jest całkowicie ukryta w momencie usłyszenia kliknięcia, należy to potwierdzić wizualnie.



Rysunek nr 5

Usuwanie pozostałości

Ampułko-strzykawkę są przeznaczone **tylko** do jednorazowego użycia.

Ten lek może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami (patrz punkt 5.3).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr pozwolenia:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO