

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fulvestrant SUN, 250 mg/ 5 mL, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampulko-strzykawka zawiera 250 mg fulwestrantu w 5 ml roztworu. Każdy ml zawiera 50 mg fulwestrantu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Jedna ampulko-strzykawka zawiera 500 mg etanolu 96% (alkohol), 500 mg alkoholu benzylowego (E 1519), 750 mg benzylu benzoesu i do 5 ml oleju rycynowego oczyszczonego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Fulvestrant 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 podawania leku z grupy antyestrogenów;
- w skojarzeniu z palbocyklibem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozsiaśanego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. *hormone receptor*, *HR*), bez obecności 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 gonadoliberyny - hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone releasing hormone*, *LHRH*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośle pacjentki (także w podeszłym wieku)

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

Gdy fulvestrant stosuje się 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 pacjentek

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki 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 chorych (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawki produktu u pacjentek z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Jednakże, z powodu zwiększonej ekspozycji fulwestrant należy stosować z zachowaniem ostrożności. Nie ma danych dotyczących 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. Obecnie dostępne dane są opisane w punkcie 5.1 i 5.2, ale niemożliwe jest ustalenie dawkowania.

Sposób podawania

Fulwestrant należy podawać w dwóch kolejnych wstrzyknięciach po 5 ml, powoli domięśniowo (czas wstrzykiwania 1-2 minuty), każde w inny pośladek,

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 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 należy stosować ostrożnie u pacjentek ze skazą krwotoczną, małopłytkowością lub stosujących leki przeciwzakrzepowe.

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi często występują zaburzenia zatorowo-zakrzepowe. Zaburzenia te 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).

Nie ma 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 miękkich.

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 zakłócać oznaczenia estradiolu oparte na przeciwciałach oraz powodować fałszywie wysokie odczyty stężenia estradiolu.

Dzieci i młodzież

Fulwestrant nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1).

Wykaz substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera 10% w/v etanolu (alkohol), do 1 g na dawkę, co odpowiada 20 mL piwa lub 8 mL wina. Może być szkodliwy dla osób uzależnionych od alkoholu. Należy to rozważyć podczas stosowania u kobiet w ciąży lub karmiących piersią i chorych z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjentki z chorobami wątroby lub padaczką.

Ten produkt leczniczy zawiera olej rycynowy, który może powodować ciężkie reakcje alergiczne.

Ten produkt leczniczy zawiera 1 g alkoholu benzyłowego, co odpowiada 100 mg/mL.

Alkohol benzyłowy może powodować reakcje alergiczne.

Duże objętości należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u kobiet w ciąży lub karmiących piersią i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, z powodu ryzyka kumulacji i toksyczności (kwasica metaboliczna).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badanie klinicznej interakcji z midazolamem (substratem CYP 3A4) wykazało, że fulwestrant nie hamuje CYP 3A4. Badanie klinicznej interakcji z ryfampicyną (induktor CYP 3A4) i ketokonazolem (inhibitor CYP 3A4), nie wykazało istotnej klinicznie zmiany klirensu fulwestrantu. Nie jest więc konieczne dostosowanie dawki u pacjentów otrzymujących fulwestrant i inhibitory lub induktory 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 fulwestrantem i przez 2 lata po przyjęciu ostatniej dawki.

Ciąża

Fulwestrant jest przeciwwskazany do stosowania 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 nieprawidłowości i śmierci płodów (patrz punkt 5.3). Jeśli podczas stosowania fulwestrantu zostanie stwierdzona ciąża, pacjentkę należy niezwłocznie poinformować o potencjalnym ryzyku uszkodzenia płodu i poronienia.

Karmienie piersią

W przypadku konieczności rozpoczęcia leczenia fulwestrantem należy przerwać karmienie piersią. Fulwestrant przenika do mleka karmiących samic szczura. Nie wiadomo, czy fulwestrant przenika do mleka kobiecego. W związku z możliwością wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dziecka, którego matka jest leczona fulwestrantem, stosowanie leku w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność

Nie badano wpływu 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 występuje astenia. Pacjentki, u których występuje to działanie niepożądane, powinny zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Monoterapia

W tym punkcie przedstawiono informacje dotyczące wszystkich działań niepożądanych, uzyskane podczas badań klinicznych, badań po wprowadzenia do obrotu lub ze zgłoszeń spontanicznych. W zbiorczej grupie danych dotyczących stosowania fulwestrantu w monoterapii, do najczęściej opisywanych działań niepożądanych należały odczyny w miejscu podania, astenia, nudności i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza alkaliczna).

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych podane w Tabeli 1 określono w oparciu o zbiorcze analizy bezpieczeństwa stosowania w grupie terapeutycznej fulwestrantu 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 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

Wymienione poniżej działania niepożądane uszeregowano zgodnie z częstością występowania oraz klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W każdej grupie o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały wymienione według zmniejszającego się nasilenia.

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentek leczonych fulwestrantem w monoterapii

Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości 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	Anoreksja ^a

Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Uderzenia gorąca ^e
	Często	Żylna choroba zakrzepowozatorowa ^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 Dotyczy działań niepożądanych, dla których dokładny zakres udziału fulwestrantu nie może być określony z powodu istnienia choroby podstawowej.

^b Termin „reakcje w miejscu podania” nie obejmuje terminów: krwotok z miejsca podania, krwiak w miejscu podania, rwa kulszowa, nerwobóle, neuropatia obwodowa.

^c Zdarzenia nie obserwowano podczas dużych badań klinicznych (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Częstość występowania zdarzenia 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 przedziałowi „niezbyt często” dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

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

^e Kategoria częstości różni się 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 obejmującej 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. Spośród 65 pacjentek z grupy otrzymującej fulwestrant 40% (26/65) 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, małopłytkowość i wymioty. 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 Preferowana terminologia ^a	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 (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 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 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. Nie zgłaszano występowania neutropenii w 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, fax: +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 (ER), 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 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.

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 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). Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od progresji choroby (PFS), do najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności leczenia, należał odsetek odpowiedzi

obiektywnych (ORR), odsetek chorych, u których stwierdzono korzyść kliniczną (CBR) i przeżycie całkowite (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 ryzyka	95% CI	Wartość p
PFS	Mediana 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 IA (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67, 1,08	0,195
OS^b	Mediana 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 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 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 500 mg lub do grupy otrzymującej anastrozol 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 (PFS) oceniane przez badacza według RECIST 1.1 kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały przeżycie całkowite (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 miękkich. 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 miękkich (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 miękkich (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 przedstawiono w Tabeli 4. i na Schemacie 1.

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

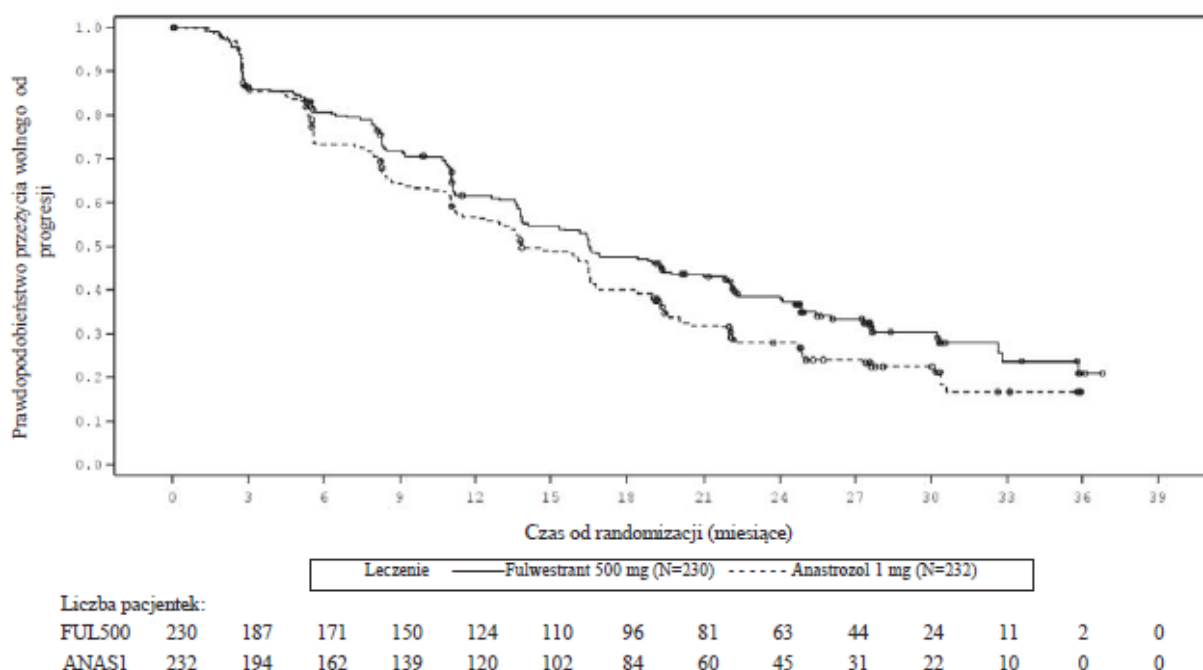
	Fulwestrant 500 mg (N=230)	Anastrozol 1 mg (N=232)
Przeżycie wolne od progresji choroby		
Liczba zdarzeń PFS (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p dla PFS	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
Mediana PFS [miesiące (95% CI)]	16,6 (13,8, 21,0)	13,8 (12,0, 16,6)
Liczba zdarzeń 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	OR 1,253 (0,815 – 1,932)	

p dla CBR	p = 0,3045
-----------	------------

*(31% dojrzałość danych) - nieostateczna analiza OS

**u pacjentek ze zmianami mierzalnymi

Schemat 1. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena badacza, populacja zgodna z intencją leczenia) – badanie FALCON



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 zgonu. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w żadnym z punktów końcowych badania w obu badanych grupach. Pierwszorzędowym 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 fulwestrant w dawce 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. Mediana czasu do wystąpienia zgonu wynosiła 27,4 miesiąca dla pacjentek leczonych fulwestrantem i 27,6 miesiąca dla pacjentek leczonych anastrozolem. Współczynnik ryzyka dla porównania fulwestrant 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 III 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 rozsianym rakiem piersi, niezależnie od

statusu menopauzy, u których doszło do progresji choroby po wcześniejszej terapii hormonalnej w leczeniu (neo) adjuwantowym 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 mięszowych. Kobiety w okresie przed-/okołomenopauzalnym otrzymywały agonistę LHRH, goserelinę. Pacjentki z chorobą zaawansowaną/rozsianą, objawową, z zajęciem narządów mięszowych, u których istniało ryzyko wystąpienia w krótkim czasie powikłań zagrażających życiu (w tym pacjentki z masywnymi niekontrolowanymi wysiękami [opłucnowymi, osierdziowymi, 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 mięszowych, a 60% otrzymało wcześniej więcej niż 1 linię hormonoterapii z powodu pierwotnego rozpoznania.

Pierwszorzędownym 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, czas przeżycia całkowitego (OS), bezpieczeństwo stosowania i czas do pogorszenia (ang. *time-to-deterioration*, *TTD*) punktu końcowego dotyczącego bólu.

W badaniu osiągnięto pierwszorzędowny 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 znaczne 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 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 znaczny 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 badaczy 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 intencją leczenia)

	Aktualizacja analizy (data ucięcia 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 ucięcia 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 † *	

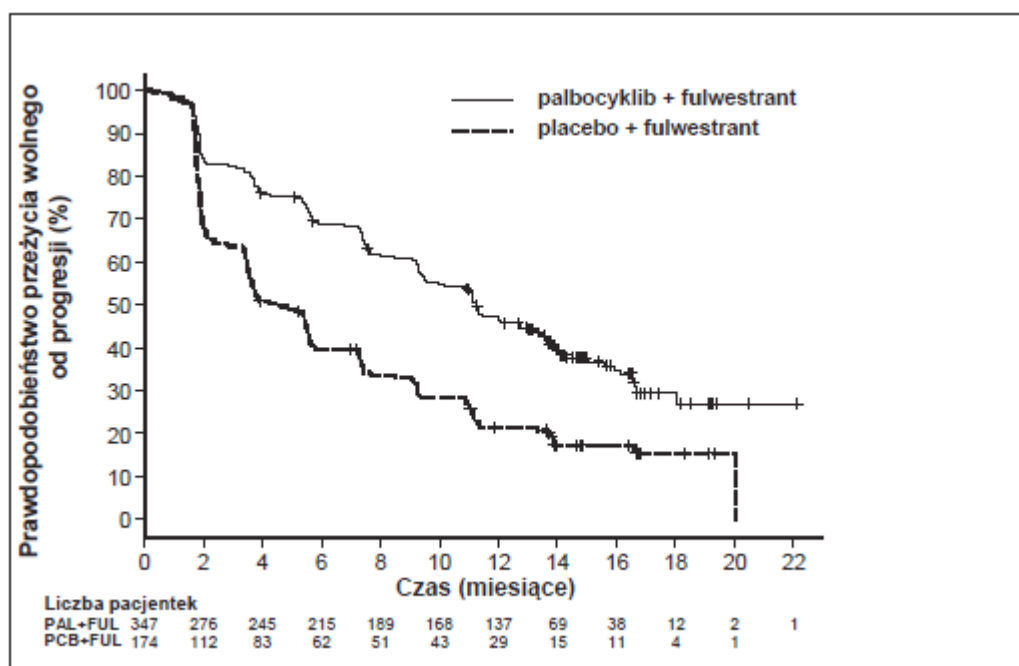
CBR=korzyść kliniczna; CI=przedział ufności; N=liczba pacjentek OR=odpowiedź obiektywna

Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych opierają się na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach według RECIST 1.1.

* Nieznamiennie 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.

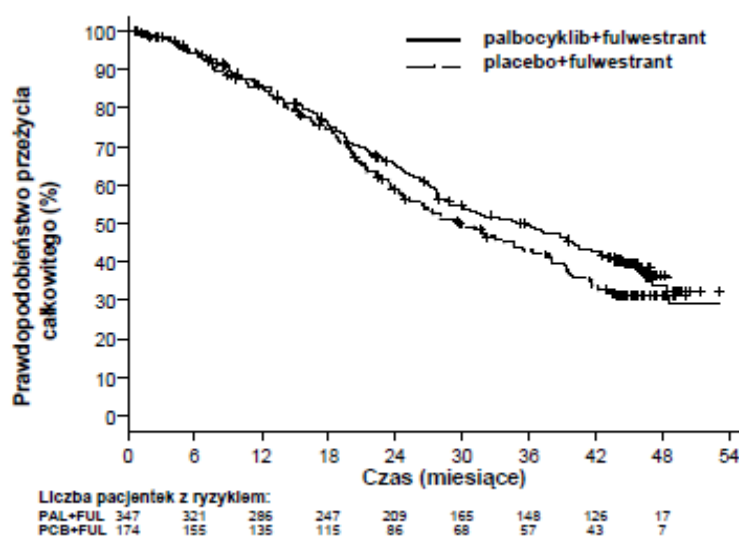
Schemat 2 Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena badacza, populacja zgodna z intencją leczenia) – badanie PALOMA3 (data ucięcia danych: 23 października 2015 r.)



FUL=fulwestrant; PAL=palbocyclob; PCB=placebo

Zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie otrzymującej fulwestrant w skojarzeniu z palbocyclobem obserwowano we wszystkich poszczególnych podgrupach pacjentek definiowanych w oparciu o czynniki stratyfikacji i charakterystykę wyjściową. Zmniejszenie 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 miękkich (HR=0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]) i lokalizacją przerzutów poza narządami miękkimi (HR=0,48 [95% CI: 0,33; 0,71]). Korzyści obserwowano również niezależnie od liczby linii wcześniejszych terapii z powodu choroby rozianej, 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 dla przeżycia całkowitego (populacja zgodna z intencją leczenia) – badanie PALOMA3 (data ucięcia danych: 13 kwietnia 2018 r.)



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

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

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

	Przerzuty do narządów mięsnych		Brak przerzutów do narządów mięsnych	
	Fulwestrant + palbocyklib (N=206)	Fulwestrant + placebo (N=105)	Fulwestrant + palbocyklib (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 fulwestrant 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 miesiące 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 etynyloestradiolu 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 500 mg jak i fulwestrantem 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 (1 i 12 tygodni) u pacjentek przed menopauzą z łagodnymi schorzeniami 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 500 mg jak i fulwestrantem 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 raka piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

W otwartym badaniu klinicznym II 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 (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 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 danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, jednak nie są jeszcze dostępne dane z 5-letniej obserwacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu we wstrzyknięciu domięśniowym o długotrwałym działaniu, fulwestrant wchłania się powoli i osiąga maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) po mniej więcej 5 dniach. Podawanie fulwestrantu w dawce 500 mg powoduje osiąganie stałych lub w przybliżeniu stałych 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, z około 3-krotną różnicą między stężeniami najwyższymi a najniższymi. Po podaniu domięśniowym, ekspozycja jest w przybliżeniu proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 50 do 500 mg.

Dystrybucja

Fulwestrant rozległe i szybko jest rozmieszczany w tkankach. Duża pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{dss}) (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 (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, jednak uczestniczy w nim łącznie szereg możliwych przemian biologicznych, analogicznie jak w przypadku endogennych steroidów. Wykryte metabolity (włączając 17-keton, sulfoniany, 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 utlenianiu 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 hamuje izoenzymów układu cytochromu CYP450.

Eliminacja

Fulwestrant jest wydalany głównie w postaci zmetabolizowanej. Fulwestrant jest wydalany przede wszystkim z kałem, mniej niż 1% wydala się w moczu. Fulwestrant ma duży klirens, $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, co może świadczyć o dużym udziale wątroby w wydalaniu. Końcowy okres półtrwania ($t_{0.5}$) po podaniu domięśniowym zależy przede wszystkim od szybkości wchłaniania i wynosi około 50 dni.

Specjalne grupy pacjentów

W analizie farmakokinetyki populacyjnej danych z badań III fazy nie wykryto różnic w farmakokinetyce u pacjentek z różnych grup wiekowych (zakres 33 do 89 lat), o różnej masie ciała (40-127 kg) lub różnych ras.

Zaburzenia czynności nerek

Łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek nie wpływają na farmakokinetykę fulwestrantu w jakimkolwiek klinicznie istotnym 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. Stosowano dużą dawkę postaci leku o krótszym działaniu podawaną domięśniowo. U kobiet z zaburzeniami czynności wątroby obserwowano około 2,5-krotne zwiększenie AUC w porównaniu do zdrowych uczestniczek. Oczekuje się, że takie zwiększenie ekspozycji u pacjentek 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). Pacjentki otrzymywały fulwestrant domięśniowo w dawce 4 mg/kg masy ciała co miesiąc. Średnia geometryczna (SD) 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. Chociaż zebrane dane są ograniczone, minimalne stężenia fulwestrantu w stanie stacjonarnym u dzieci wydają się być zgodne z tymi wartościami u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Fulwestrant wykazuje niewielką toksyczność ostrą.

Fulwestrant w postaci roztworu do wstrzykiwań i w innych postaciach był dobrze tolerowany przez wszystkie gatunki zwierząt, na których wykonano badania po podaniu wielokrotnym. Reakcje miejscowe, w tym zapalenie mięśni i ziarniniaki w miejscu wstrzyknięcia przypisywano rozpuszczalnikowi, jednak nasilenie zapalenia mięśni u królików było większe dla fulwestrantu niż dla próby kontrolnej z fizjologicznym roztworem soli. W badaniach toksyczności wielokrotnych dawek domięśniowych fulwestrantu u szczurów i psów, działanie antyestrogenowe fulwestrantu odpowiadało za większość obserwowanych skutków, szczególnie w żeńskim układzie rozrodczym, jednak także w innych narządach wrażliwych na hormony u obu płci. U niektórych psów, po długotrwałym (12 miesięcy) podawaniu, obserwowano zapalenie tętnic obejmujące różne tkanki.

U psów, po podawaniu doustnym i dożylnym obserwowano wpływ na układ sercowo-naczyniowy (niewielkie uniesienie odcinka S-T w badaniu EKG [podanie doustne] i zahamowanie zatokowe u jednego psa [podanie dożylnie]). Reakcje te wystąpiły przy ekspozycji wielokrotnie większej niż u pacjentek ($C_{max} > 15$ razy) i prawdopodobnie mają niewielkie znaczenie przy dawkach klinicznych.

Fulwestrant nie wykazywał działania genotoksycznego.

Fulwestrant wykazywał wpływ na reprodukcję oraz rozwój zarodka/płodu zgodny z działaniem antyestrogenowym, w dawkach zbliżonych do dawek terapeutycznych. U szczurów obserwowano odwracalne zmniejszenie płodności samic i przeżycia zarodków, a także dystocję i zwiększoną ilość wad u płodów, w tym patologiczne zgięcie śródstopia. U 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).

W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego u szczurów (domięśniowe podawanie fulwestrantu) wykazano zwiększoną częstość występowania łagodnych ziarniszczaaków w jajniku u samic szczurów po dużych dawkach, 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 zębów jajnika (zarówno łagodnych jak i złośliwych). Przy największej dawce bez obserwowanego działania (NOEL) w tych badaniach, ekspozycja układowa (AUC) była u samic

szczurów w przybliżeniu 1,5-krotnością a u samców 0,8-krotnością oczekiwanej ekspozycji ludzkiej, zaś u myszy, zarówno samic jak i samców, w przybliżeniu 0,8-krotnością oczekiwanej ekspozycji ludzkiej. Indukcja takich nowotworów jest zgodna z farmakologicznie powiązanymi zmianami wewnątrzwydzielniczego sprzężenia zwrotnego w poziomach gonadotropin, spowodowanymi przez antyestrogeny u zwierząt czynnych rozrodczo. Dlatego też nie uważa się, by wyniki tych badań miały związek ze stosowaniem fulwestrantu w leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie.

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceny ryzyka dla środowiska wykazały, że możliwy jest szkodliwy wpływ fulwestrantu na środowisko wodne (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol 96%

Alkohol benzylowy (E 1519)

Benzyłu benzoesan

Olej rycynowy oczyszczony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Przechowywać ampułko-strzykawkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Należy ograniczyć przechowywanie produktu w temperaturze innej niż 2°C - 8°C. Należy unikać przechowywania w temperaturze wyższej niż 30°C i nie przekraczać 28 dni ze średnią temperaturą przechowywania poniżej 25°C (ale powyżej zakresu 2°C - 8°C). Jeśli zakres temperatur zostanie przekroczony, należy natychmiast przywrócić zalecane warunki przechowywania (przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C)). Przekraczanie właściwej temperatury przechowywania może mieć skumulowany wpływ na jakość produktu i nie wolno przekroczyć czasu 28 dni w ciągu 4 lat okresu ważności fulwestrantu (patrz punkt 6.3). Ekspozycja na temperaturę poniżej 2°C nie powoduje uszkodzenia produktu leczniczego, o ile nie jest on przechowywany w temperaturze poniżej -20°C.

Przechowywać ampułko-strzykawki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawiera:

1, 2, 4, lub 6 ampułko-strzykawek wykonanych z bezbarwnego szkła (typu I) z tłokiem z polistyrenu zakończonym korkiem z elastomeru, z plastikowym zabezpieczeniem końcowym (PRTC) oraz 1, 2, 4 lub 6 igieł z systemem zabezpieczającym, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań znajdują się w obrocie.

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

Instrukcja podawania

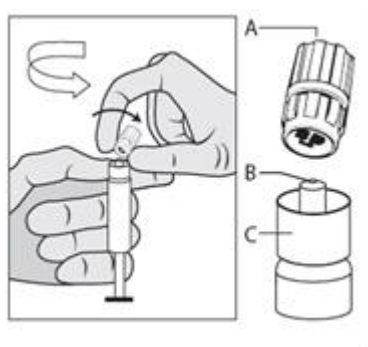
Należy podawać wstrzyknięcie zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi wykonywania wstrzyknięć domięśniowych o dużej objętości.

UWAGA: Należy zachować ostrożność, jeśli fulwestrant jest podawany w górnoboczną okolicę pośladka ze względu na bliskość nerwu kulszowego (patrz punkt 4.4).

Uwaga – nie wyjaławiać w autoklawie igły z systemem zabezpieczającym (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) przed zastosowaniem. Podczas użycia i usuwania ręce powinny cały czas pozostawać z tyłu igły.

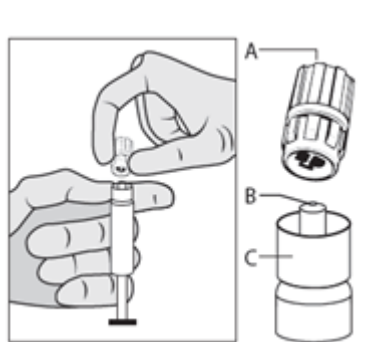
Dotyczy obu strzykawek:

- Wyjąć szklany korpus ampułko-strzykawki z pojemnika i sprawdzić, czy nie jest uszkodzony.
- Otworzyć opakowanie zewnętrzne igły z systemem osłaniającym (SafetyGlide).
- Przed podaniem roztworów pozajelitowych należy je obejrzeć w celu wykrycia obecności cząstek stałych i zmiany barwy.
- Trzymać strzykawkę pionowo za część żeberkowaną (C). Drugą ręką chwycić nasadkę (A) i ostrożnie przekręcić nasadkę końcówki z twardego plastiku w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara, patrz rysunek 1.



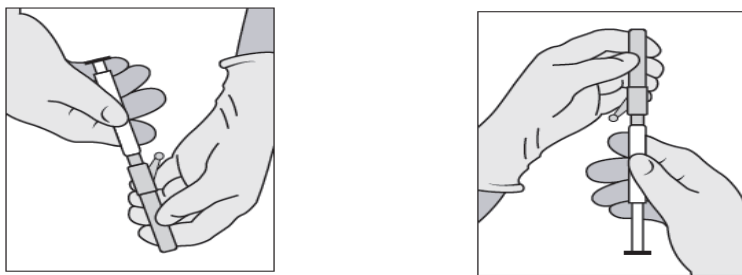
Rysunek 1.

- Zdjąć nasadkę (A) w kierunku pionowo ku górze. W celu zachowania sterylności nie dotykać końcówki strzykawki (B) (patrz rysunek 2).



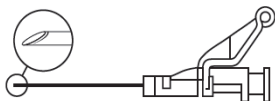
Rysunek 2

- Dołączyć igłę z systemem osłaniającym do końcówki Luer-Lok i dokręcić aż do trwałego umocowania (patrz rysunek 3).
- Sprawdzić, czy igła jest połączona z końcówką Luer przed odchyleniem od pionu.
- Pociągnąć nasadkę wzdłuż igły tak, aby nie uszkodzić jej ostrego końca.
- Igłę z nasadką zbliżyć do miejsca podania.
- Zdjąć nasadkę z igły.
- Usunąć nadmiar powietrza ze strzykawki.



Rysunek 3

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



Rysunek 4

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

UWAGA: Uruchamiać tak, aby zapewnić bezpieczeństwo sobie i innym. Nasłuchiwać kliknięcia i wizualnie potwierdzić, że końcówka igły jest całkowicie ukryta.



Rysunek 5

Usuwanie pozostałości

Ampułko-strzykawki są przeznaczone **wyłącznie** 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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25039

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21/12/2018

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05/09/2024

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

06/11/2024