

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fulwestrant Accord, 250 mg/ 5 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce zawiera 50 mg fulwestrantu.

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 250 mg fulwestrantu w 5 ml roztworu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu (na 5 ml)

Etanol 96% (500 mg)

Alkohol benzylowy (500 mg)

Benzoesan benzylu (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.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Fulwestrant Accord jest wskazany:

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorosłe pacjentki (także w podeszłym wieku)

Zalecana dawka wynosi 500 mg podawanych w odstępach jednomiesięcznych z dodatkową dawką 500 mg podaną po 2 tygodniach od podania pierwszej dawki.

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

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego produktem leczniczym Fulwestrant Accord 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 lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min). U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, 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 lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Jednak u pacjentek tej grupy produkt Fulwestrant Accord należy stosować ostrożnie ze względu na możliwość zwiększonej ekspozycji na fulwestrant. Brak danych dotyczących stosowania produktu u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności fulwestrantu u dzieci w wieku od urodzenia do 18 lat. Obecnie dostępne dane są opisane w punktach 5.1 i 5.2, ale niemożliwe jest określenie zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Fulwestrant Accord należy podawać w dwóch kolejnych powolnych wstrzyknięciach domięśniowych po 5 ml (czas jednego wstrzyknięcia 1-2 minuty), po jednym w każdy pośladek.

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Fulwestrant Accord w górnoboczną okolicę pośladka ze względu na bliskość nerwu kulszowego.

Szczegółowa 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 karmienie 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

Produkt Fulwestrant Accord należy stosować ostrożnie u pacjentek z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2, 4.3 i 5.2).

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

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

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi często występują zaburzenia zatorowo-zakrzepowe. Obserwowano je także podczas badań klinicznych z zastosowaniem fulwestrantu (patrz punkt 4.8). Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt Fulwestrant Accord pacjentkom z grupy ryzyka.

Wstrzyknięcie fulwestrantu może spowodować reakcje w miejscu podania, w tym zapalenie nerwu kulszowego, nerwoból, ból neuropatyczny i obwodową neuropatię. Należy zachować ostrożność podczas podawania fulwestrantu w górnoboczną okolicę pośladka ze względu na bliskość nerwu kulszowego (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Brak danych dotyczących odległych skutków działania fulwestrantu na kości. Ze względu na jego mechanizm działania, istnieje potencjalne ryzyko osteoporozy.

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Fulwestrant Accord (podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu z palbocyklibem) u pacjentek z masywnymi przerzutami do narządów miękkich.

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

Interakcje z testami przeciwciał estradiolu

Ze względu na podobieństwo budowy fulwestrantu i estradiolu, fulwestrant może zakłócać badania estradiolu z wykorzystaniem przeciwciał i powodować fałszywie duże stężenie estradiolu.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Fulwestrant Accord u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1).

Substancje pomocnicze

Etanol

Ten produkt leczniczy zawiera 10% v/v etanolu (alkohol), tzn. do 500 mg na jedno wstrzyknięcie, co odpowiada 10 ml piwa lub 4 ml wina na dawkę. Jest to szkodliwe dla pacjentek z chorobą alkoholową. Należy wziąć to pod uwagę u osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjentki z chorobą wątroby albo z padaczką.

Alkohol benzylový

Ten produkt leczniczy zawiera 500 mg alkoholu benzylový w każdej 5 ml ampułko-strzykawkce, co odpowiada 100 mg/ml. Alkohol benzylový może powodować reakcje alergiczne. Duże ilości należy stosować z ostrożnością i tylko wtedy, gdy jest bezwzględnie wskazane, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek, ze względu na ryzyko kumulacji i toksyczności (kwasica metaboliczna).

Benzoesan benzylový

Ten produkt leczniczy zawiera 750 mg alkoholu benzylový na wstrzyknięcie, co odpowiada 150 mg/ml.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kliniczne badanie interakcji z midazolamem (substratem CYP3A4) wykazało, że fulwestrant nie hamuje aktywności CYP3A4. W klinicznych badaniach interakcji z ryfampicyną (induktor CYP3A4) i ketokonazolem (inhibitor CYP3A4) nie wykazano istotnej klinicznie zmiany klirensu fulwestrantu.

Z tego względu zmiana dawki fulwestrantu stosowanego jednocześnie z inhibitorami lub induktorami CYP3A4 nie jest konieczna.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia produktem Fulwestrant Accord i przez 2 lata po przyjęciu ostatniej dawki.

Ciąża

Stosowanie produktu Fulwestrant Accord w okresie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). W badaniach na szczurach i królikach wykazano, że fulwestrant podawany w pojedynczych dawkach domięśniowych przenika przez łożysko. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym zwiększoną liczbę wad u płodów oraz zgonów (patrz punkt 5.3). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu Fulwestrant Accord, należy ją poinformować o możliwym zagrożeniu dla płodu i ryzyku utraty ciąży.

Karmienie piersią

Karmienie piersią należy przerwać na czas leczenia produktem Fulwestrant Accord. Fulwestrant przenika do mleka karmiących samic szczura. Nie wiadomo, czy przenika do mleka kobiecego. Ze względu na możliwość wywołania przez fulwestrant ciężkich działań niepożądanych u karmionego piersią dziecka, stosowanie fulwestrantu 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 Accord nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jednak pacjentki, u których wystąpi osłabienie (bardzo często notowane podczas stosowania fulwestrantu), powinny zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Monoterapia

W tym punkcie przedstawiono informacje dotyczące wszystkich działań niepożądanych odnotowanych podczas badań klinicznych, w okresie po wprowadzeniu fulwestrantu do obrotu lub pochodzących ze spontanicznych zgłoszeń. W zbiorczej grupie danych dotyczących stosowania fulwestrantu w monoterapii, do najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były odczyny w miejscu podania, astenia, nudności i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza zasadowa).

Przedstawione w Tabeli 1 częstości działań niepożądanych obliczono na podstawie zbiorczych analiz danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania fulwestrantu o mocy 500 mg w badaniach 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 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 w tabeli 1 podano na podstawie wszystkich zgłoszonych

działań niepożądanych fulwestrantu, niezależnie od tego, czy w opinii badacza istniał związek przyczynowy. Mediana czasu trwania leczenia fulwestrantem w dawce 500 mg dla zbiorczej grupy danych (w tym w badaniach wymienionych wyżej i w badaniu FALCON) wyniosła 6,5 miesiąca.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z częstością i klasyfikacją układów i narządów (ang. System Organ Class, SOC). Częstość określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej z grup o określonej częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentek leczonych produktem Fulwestrant Accord w monoterapii

Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Zmniejszona liczba 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	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza zasadowa) ^a
	Często	Zwiększone stężenie bilirubiny ^a
	Niezbyt często	Niewydolność wątroby ^c , zapalenie wątroby, zwiększona aktywność gamma-GT
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka ^e
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe i stawów ^d
	Często	Ból pleców ^a
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Krwawienia z pochwy ^e
	Niezbyt często	Kandydoza pochwy ^f , obfite 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 , krwiał w miejscu podania ^f , nerwoból ^{c, f}

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

^b Termin "odczyny w miejscu podania" nie obejmuje terminów krwotok z miejsca podania, krwiał w miejscu podania, zapalenie nerwu kulszowego, nerwoból, neuropatia obwodowa.

^c Działania nie obserwowano w trakcie dużych badań klinicznych (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Częstość obliczono przyjmując górną granicę 95% przedziału ufności dla estymacji w punkcie.

Uzyskano wartość 3/560 (gdzie 560 to liczba pacjentów w dużych badaniach klinicznych), co odpowiada kategorii „niezbyt często”.

^d Obejmuje: ból stawów 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 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. Czterdzieści procent (40%) pacjentek (26/65) spośród 65 z grupy otrzymującej fulwestrant zgłaszało bóle mięśniowo-szkieletowe i stawów w pierwszym miesiącu leczenia, a 66,2% (43/65) pacjentek zgłaszało te bóle w pierwszych 3 miesiącach leczenia. Żadna z pacjentek nie zgłosiła zdarzeń o stopniu nasilenia ≥ 3 wg CTCAE lub wymagających zmniejszenia dawki, przerwania podawania leku bądź zakończenia leczenia z powodu tych działań niepożądanych.

Leczenie skojarzone z palbocyklibem

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

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 produktu Fulwestrant Accord u ludzi.

W przypadku przedawkowania należy zastosować objawowe leczenie wspomagające. Badania na zwierzętach nie wskazują, aby stosowanie fulwestrantu w większych dawkach wywoływało objawy inne niż wynikające z bezpośredniego lub pośredniego działania antyestrogenowego (patrz punkt 5.3).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej, antyestrogeny

Kod ATC: L02BA03

Mechanizm działania i działania farmakodynamiczne

Fulwestrant jest kompetycyjnym antagonistą receptora estrogenowego (ER) o powinowactwie porównywalnym z estradiolem. Fulwestrant blokuje troficzne działanie estrogenów bez nawet częściowego działania agonistycznego (estrogenopodobnego). Mechanizm działania polega na zmniejszeniu ilości (down-regulation) białka receptorowego receptora estrogenowego.

W badaniach klinicznych u kobiet po menopauzie z pierwotnym rakiem piersi wykazano, że w porównaniu z placebo fulwestrant znacząco zmniejsza ilość (down-regulation) białka receptora estrogenowego w guzach zawierających receptory estrogenowe. Stwierdzono także znaczące zmniejszenie ekspresji receptora progesteronowego, co potwierdza brak wewnętrznej aktywności

estrogenowej. Wykazano również, że w neoadjuwantowym leczeniu guzów piersi u kobiet po menopauzie fulwestrant w dawce 500 mg w większym stopniu ogranicza ekspresję receptora estrogenowego i markera proliferacji Ki67 niż fulwestrant w dawce 250 mg.

Bezpieczeństwo kliniczne i skuteczność w zaawansowanym raku piersi

Monoterapia

Badanie kliniczne III fazy ukończyło 736 kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, z nawrotem w trakcie lub po zakończeniu hormonalnego leczenia uzupełniającego albo z progresją choroby po leczeniu hormonalnym nowotworu zaawansowanego. Badanie objęło 423 pacjentki, u których nastąpił nawrót albo progresja w trakcie leczenia antyestrogenowego (podgrupa AE) oraz 313 pacjentek z nawrotem lub progresją w trakcie leczenia inhibitorem aromatazy (podgrupa AI). Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fulwestrantu w dawce 500 mg (n=362) i w dawce 250 mg (n=374). Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), zaś najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe oceniające skuteczność leczenia objęły odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR), wskaźnik korzyści klinicznej (CBR) i całkowite przeżycie (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 grup (fulwestrant 500 mg/ fulwestrant 250 mg)		
				Współczynnik ryzyka	95% CI	Wartość p
PFS	Mediana czasu przeżycia [miesiące] wg 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 czasu przeżycia [miesiące] wg 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		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 grup (fulwestrant 500 mg/ fulwestrant 250 mg)		
				Bezwzględna różnica w %	95% CI	
ORR ^d	% pacjentek z OR; 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 CB; 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 antyestrogenowego. Wyniki w podgrupie inhibitorów aromatazy nie są rozstrzygające.

^b Wartość OS (całkowite przeżycie) dla końcowej analizy przeżycia przy 75% dojrzałości wyników.

^c Nominalna 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 otrzymującej fulwestrant w dawce 500 mg i 261 pacjentek w grupie otrzymującej fulwestrant w dawce 250 mg).

^e Pacjentki z odpowiedzią obiektywną całkowitą, częściową lub stabilną chorobą ≥ 24 tygodni.

PFS: przeżycie wolne od progresji choroby; ORR: odsetek odpowiedzi obiektywnych; OR: odpowiedź obiektywna; CRB: odsetek korzyści klinicznych; CB: korzyść kliniczna; OS: całkowite przeżycie; K-M: krzywe Kaplana-Meiera; CI: przedział ufności, IA: inhibitory aromatazy; AE: antyestrogeny.

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

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności w tym badaniu było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez badacza według kryteriów RECIST 1.1 (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych). Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały przeżycie całkowite (OS) i odsetek odpowiedzi obiektywnych (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 mięsaszowych. 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 mięsaszowych (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 mięsaszowych (n=254) HR wyniósł 0,993 (95% CI: 0,740; 1,331) w grupie otrzymującej fulwestrant w porównaniu z grupą leczoną anastrozolem. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu FALCON zostały przedstawione w Tabeli 4. i na Rycinie 1.

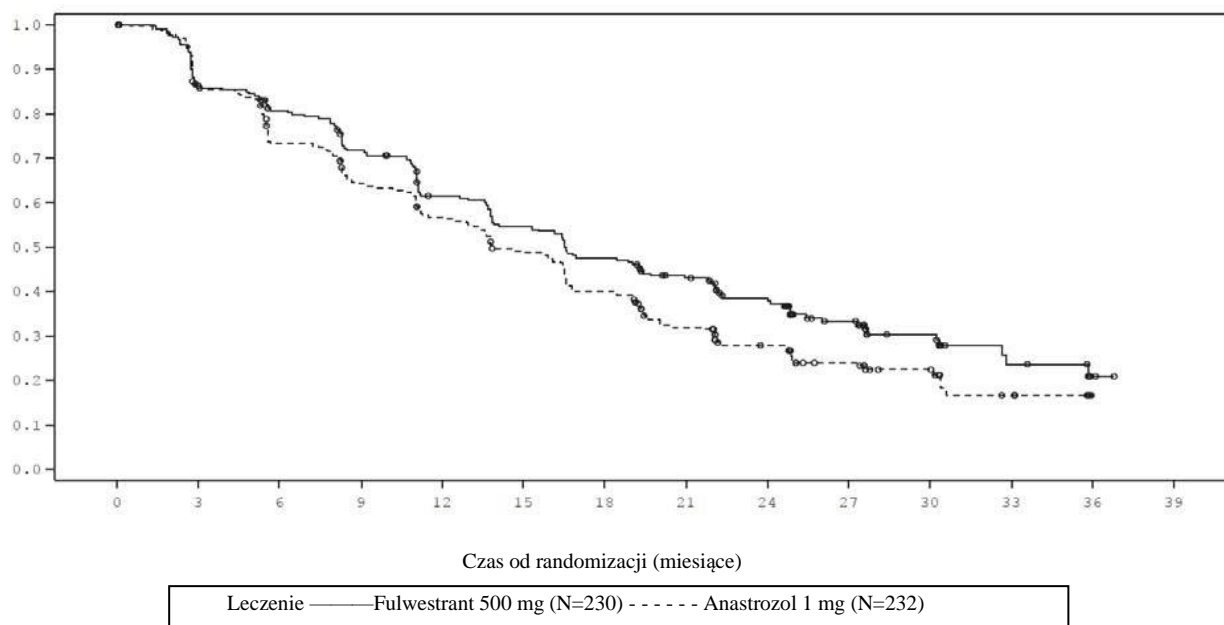
Tabela 4 Podsumowanie wyników dotyczących pierwszorzędowego punktu końcowego oceny skuteczności (PFS) i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności (ocena badacza, populacja zgodna z intencją leczenia) – badanie FALCON

	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 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 przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena badacza, populacja zgodna z intencją leczenia) – badanie FALCON



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

Dwa badania kliniczne III fazy ukończyło 851 kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi z nawrotem choroby w trakcie lub po zakończeniu hormonalnego leczenia uzupełniającego lub z progresją choroby podczas leczenia hormonalnego zaawansowanego raka piersi. U 77% pacjentek biorących udział w badaniach wykazano obecność receptora estrogenowego w komórkach raka piersi. W badaniach tych porównywano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność fulwestrantu podawanego co miesiąc w dawce 250 mg i anastrozolu (inhibitora aromatazy) podawanego codziennie w dawce 1 mg. Stwierdzono, że fulwestrant w comiesięcznej dawce 250 mg jest co najmniej tak skuteczny, jak anastrozol w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby, obiektywnej odpowiedzi na leczenie i czasu do zgonu. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między obiema grupami w odniesieniu do żadnego z punktów końcowych badania. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas wolny od progresji choroby. Łączna analiza wyników obu badań wykazała, że progresja choroby wystąpiła u 83% pacjentek otrzymujących fulwestrant i u 85% pacjentek otrzymujących anastrozol. W tej analizie współczynnik ryzyka dla porównania fulwestrantu w dawce 250 mg z anastrozolem w odniesieniu do czasu wolnego od progresji choroby wyniósł 0,95 (95% CI 0,82 do 1,10). Odsetek obiektywnych odpowiedzi dla fulwestrantu 250 mg wynosił 19,2%, a dla anastrozolu 16,5%. Mediana czasu do wystąpienia zgonu wynosiła 27,4 miesiąca u pacjentek otrzymujących fulwestrant i 27,6 miesiąca u pacjentek leczonych anastrozolem. Współczynnik ryzyka dla porównania fulwestrantu 250 mg z anastrozolem pod względem czasu do wystąpienia zgonu wynosił 1,01 (95% CI 0,86 do 1,19).

Leczenie skojarzone palbocyklibem

Przeprowadzono międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe 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 miękkich. Kobiety w okresie przed-/okołomenopauzalnym otrzymywały agonistę LHRH, goserelinę. Pacjentki z chorobą zaawansowaną/rozsianą, objawową, z zajęciem narządów miękkich, 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% 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

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 mięszzowych, a 60% otrzymało wcześniej więcej niż 1 linię hormonoterapii z powodu pierwotnego rozpoznania.

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

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

Po 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 palbocyclib w skojarzeniu z fulwestrantem a grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z fulwestrantem; ten wynik nie był statystycznie znamieny 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 palbocyclib 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 + palbocyclib (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)
DOR (zmiany mierzalne) [miesiące (95% CI)]	9,2 (7,2; 10,4)	7,4 (3,9; NE)
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)

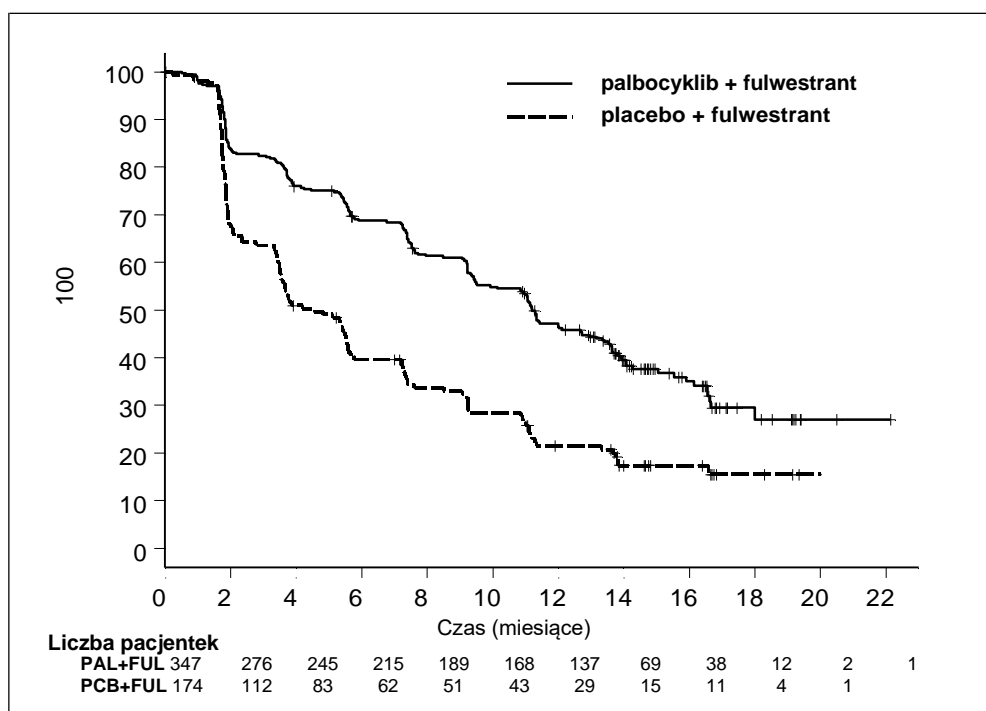
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p [†]	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429 ^{†*}
--	--

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.

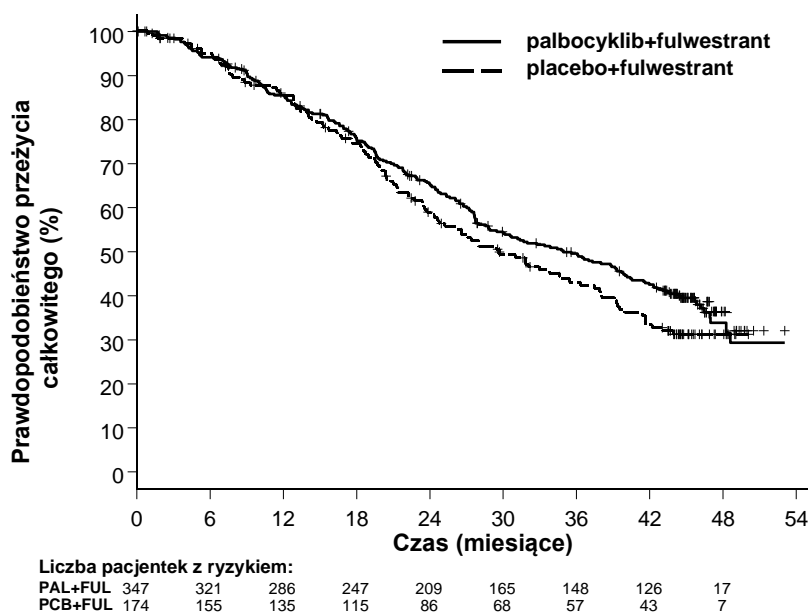
Rycina 2 Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena badacza, populacja zgodna z intencją leczenia) – badanie PALOMA3 (data ucięcia danych: 23 października 2015 r.)



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

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

Rycina 3. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (populacja zgodna z intencją leczenia) – badanie PALOMA3 (data ucięcia danych: 13 kwietnia 2018 r.)



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

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

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

	Przerzuty do narządów mięsaszowych		Brak przerzutów do narządów mięsaszowych	
	Fulwestrant + palbocycylib (N=206)	Fulwestrant + placebo (N=105)	Fulwestrant + palbocycylib (N=141)	Fulwestrant + placebo (N=69)
OR [% (95% CI)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR*, Mediana [miesiące (zakres)]	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

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

Objawy zgłaszane przez pacjentki były oceniane za pomocą kwestionariusza jakości życia (QLQ)-C30 Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (EORTC) i jego modułu dotyczącego raka piersi (EORTC QLQ-BR23). Łącznie 335 pacjentek z grupy otrzymującej fulwestrant w skojarzeniu z palbocycylibem 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 palbocycylibu do leczenia fulwestrantem miało korzystny wpływ na objawy przez istotne wydłużenie czasu do nasilenia objawów bólowych w porównaniu

z leczeniem fulwestrantem w skojarzeniu z placebo (mediana 8,0 miesięcy w porównaniu z 2,8 miesiąca; HR=0,64 [95% CI: 0,49; 0,85]; p<0,001).

Wpływ na endometrium w okresie po menopauzie

Badania niekliniczne nie wskazują, aby fulwestrant miał działanie pobudzające na błonę śluzową macicy po menopauzie (patrz punkt 5.3). Trwające 2 tygodnie badanie kliniczne z udziałem zdrowych ochotniczek po menopauzie otrzymujących raz na dobę 20 mikrogramów etynyloestradolu wykazało, że leczenie wstępne fulwestrantem w dawce 250 mg znacząco zmniejsza, w porównaniu z placebo, pobudzenie błony śluzowej macicy, co oceniano mierząc ultrasonograficznie grubość endometrium.

Trwające do 16 tygodni leczenie neoadjuwantowe fulwestrantem w dawce 500 mg lub 250 mg nie spowodowało u pacjentek z rakiem piersi znaczącej klinicznie zmiany grubości endometrium, co wskazuje na brak działania agonistycznego. Nie dowiedziono niekorzystnego wpływu na błonę śluzową macicy u badanych pacjentek z rakiem piersi i nie ma danych dotyczących wpływu na jej budowę.

W dwóch krótkotrwałych (trwających 1 i 12 tygodni) badaniach u pacjentek przed menopauzą z łagodnymi schorzeniami ginekologicznymi nie stwierdzono znaczącej różnicy grubości endometrium (mierzonej ultrasonograficznie) między grupą otrzymującą fulwestrant i grupą placebo.

Wpływ na kości

Nie ma danych dotyczących odległych skutków działania fulwestrantu na kości. Trwające do 16 tygodni neoadjuwantowe leczenie fulwestrantem w dawce 500 mg lub 250 mg nie spowodowało u pacjentek z rakiem piersi znaczącej klinicznie zmiany stężenia markerów metabolizmu kości w surowicy.

Dzieci i młodzież

Fulwestrant nie jest wskazany do stosowania u dzieci. Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dostarczenia wyników badań fulwestrantu we wszystkich podgrupach pacjentów pediatrycznych w wskazaniu rak piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

W otwartym badaniu II fazy oceniano bezpieczeństwo stosowania, skuteczność oraz parametry farmakokinetyczne fulwestrantu u 30 dziewcząt w wieku od roku do 8 lat z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym (ang. progressive precocious puberty) związanym z zespołem McCune'a-Albrighta (MAS). Dzieci otrzymywały co miesiąc domięśniowo fulwestrant w dawce 4 mg/kg mc. 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. Minimalne stężenia fulwestrantu w stanie stacjonarnym u dzieci w tym badaniu odpowiadały stężeniom notowanym u dorosłych (patrz punkt 5.2). To małe badanie nie dostarczyło żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, ale wyniki pięcioletniej obserwacji nie są jeszcze dostępne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Fulwestrant o długotrwałym działaniu podany domięśniowo jest wchłaniany powoli i osiąga maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) po około 5 dniach. Fulwestrant podawany w dawce 500 mg osiąga stałe lub prawie stałe stężenia w ciągu pierwszego miesiąca stosowania (średnie wartości odpowiednio: AUC 475 [33,4%] ng·dni/ml, C_{max} 25,1 [35,1%] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9%] ng/ml). Stężenia fulwestrantu w osoczu w stanie stacjonarnym utrzymują się w stosunkowo wąskim zakresie, z około 3-krotną różnicą między stężeniem maksymalnym, a minimalnym. Po podaniu domięśniowym ekscyzja jest w przybliżeniu proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 50 do 500 mg.

Dystrybucja

Fulwestrant podlega rozległej i szybkiej dystrybucji. Duża pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ($V_{d_{ss}}$) o wartości około 3 do 5 l/kg wskazuje, że lek znajduje się głównie w przestrzeni pozanaczyniowej. Fulwestrant w dużym stopniu (99%) wiąże się z białkami osocza. Głównymi wiążącymi związkami są lipoproteiny o bardzo małej (VLDL), małej (LDL) i dużej gęstości (HDL). Nie badano interakcji wynikających z kompetycyjnego wiązania z białkami. Nie ustalono roli globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBP).

Metabolizm

Metabolizm fulwestrantu nie został w pełni poznany, ale uczestniczy w nim szereg przemian biologicznych, analogicznych jak w przypadku endogennych steroidów. Zidentyfikowane metabolity (w tym 17-keton, sulfonian, 3-siarczan, 3- i 17-glukuronidy) wykazują mniejszą niż fulwestrant lub porównywalną z nim aktywność antyestrogenową. Badania z wykorzystaniem komórek ludzkiej wątroby i rekombinowanych ludzkich enzymów wątrobowych wskazują, że CYP3A4 jest jedynym izoenzymem cytochromu P450, który uczestniczy w procesie oksydacji fulwestrantu, a w warunkach *in vivo* wydaje się, że główną rolę odgrywają enzymy nienależące do cytochromu P450. Dane *in vitro* wskazują, że fulwestrant nie hamuje aktywności izoenzymów układu CYP450.

Wydalenie

Fulwestrant jest wydalany głównie w postaci metabolitów, głównie z kałem, a mniej niż w 1% z moczem. Fulwestrant ma duży klirens ($11 \pm 1,7$ ml/min/kg), co może świadczyć o dużym udziale wątroby w wydalaniu leku. Wartość końcowego okresu półtrwania ($t_{1/2}$) po podaniu domięśniowym, zależącego od szybkości wchłaniania, oszacowano na 50 dni.

Szczególne grupy pacjentek

Populacyjna analiza danych z badań III fazy wskazuje na brak różnic w farmakokinetyce fulwestrantu w odniesieniu do wieku (zakres od 33 do 89 lat), masy ciała (40-127 kg) lub rasy.

Zaburzenia czynności nerek

Lekkie do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek nie wpływają w sposób istotny klinicznie na farmakokinetykę fulwestrantu.

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę fulwestrantu oceniono w badaniu klinicznym z zastosowaniem dawki pojedynczej u kobiet z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (klasa A i B wg Child-Pugha). W badaniu stosowano produkt leczniczy o krótszym działaniu, podawany w dużej dawce we wstrzyknięciu domięśniowym. U kobiet z zaburzeniami czynności wątroby wartość AUC była w przybliżeniu do 2,5-krotnie większa niż u kobiet zdrowych. Oczekuje się, że takie zwiększenie ekspozycji u pacjentek otrzymujących fulwestrant będzie dobrze tolerowane. Nie badano pacjentek z ciężkimi zaburzeniami wątroby (klasa C wg Child-Pugha).

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę fulwestrantu oceniano w badaniu klinicznym z udziałem 30 dziewcząt z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym związanym z zespołem McCune'a-Albrighta (patrz punkt 5.1). Dzieci w wieku od roku do 8 lat otrzymywały co miesiąc domięśniowo fulwestrant w dawce 4 mg/kg mc. Geometryczna średnia (OS) minimalnego stężenia fulwestrantu w stanie stacjonarnym ($C_{min, ss}$) i AUC_{ss} wynosiły odpowiednio 4,2 (0,9) ng/ml i 3680 (1020) ng*godz/ml. Mimo ograniczonej liczby zebranych danych wydaje się, że minimalne stężenia fulwestrantu w stanie stacjonarnym u dzieci odpowiadają wartościom u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Fulwestrant wykazuje niewielką toksyczność ostrą.

Fulwestrant 250 mg roztwór do wstrzykiwań i fulwestrant w innych postaciach były dobrze

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

W badaniach na psach, którym fulwestrant podawano doustnie i dożylnie, obserwowano wpływ leku na układ sercowo-naczyniowy (niewielkie uniesienie odcinka ST w badaniu EKG po podaniu doustnym i jeden przypadek zahamowania zatokowego po podaniu dożylnym). Działania te wystąpiły przy ekspozycji większej niż u ludzi ($C_{max} > 15$ razy) i prawdopodobnie mają ograniczone znaczenie dla bezpieczeństwa pacjentów w praktyce klinicznej.

Fulwestrant nie ma działania genotoksycznego.

Wpływ fulwestrantu podawanego w dawce zbliżonej do dawki leczniczej na reprodukcję i rozwój zarodka i (lub) płodu wynika z jego działania antyestrogenowego. U szczurów obserwowano odwracalne zmniejszenie płodności samic i zmniejszone przeżycie zarodków, dystocję i zwiększoną częstość wad płodów, w tym patologiczne zgięcie śródstopia. U samic królików, którym podawano fulwestrant, występowały poronienia. Obserwowano zwiększoną masę łożyska i obumieranie zarodków po zagnieżdżeniu, a także zwiększoną częstość nieprawidłowości u płodów (w tym wsteczne przesunięcie obręczy miednicy i 27. kręgu przedkrzyżowego).

Dwuletnie badanie działania rakotwórczego u szczurów obu płci, którym podawano fulwestrant domięśniowo, wykazało u samic zwiększoną częstość łagodnych ziarniszczaaków jajnika po zastosowaniu dużej dawki (10 mg/szczura/15 dni), a u samców zwiększoną częstość guzów pochodzących z komórek Leydiga w jądrach. Podczas dwuletniego badania działania rakotwórczego u myszy fulwestrant podawany codziennie doustnie w dawce dobowej 150 mg/kg mc. i 500 mg/kg mc. powodował zwiększoną częstość nowotworów sznura płciowego i zrębu jajnika (zarówno łagodnych, jak i złośliwych). Wartość AUC u szczurów po podaniu największej dawki bez obserwowanego działania (NOEL) była około 1,5-krotnie większa niż oczekiwana ekspozycja u kobiet i 0,8-krotnie większa od ekspozycji u mężczyzn, zaś u myszy około 0,8-krotnie większa od oczekiwanej ekspozycji zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Indukcja takich nowotworów jest związana ze zmianami stężenia gonadotropin wynikającymi z hormonalnego sprzężenia zwrotnego, spowodowanego przez antyestrogeny u zwierząt czynnych rozrodczo. Dlatego wyników tych badań nie uznaje się za istotne dla stosowania fulwestrantu u kobiet po menopauzie w leczeniu zaawansowanego raka piersi.

Ocena ryzyka dla środowiska

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol 96%
Alkohol benzylový
Benzylu benzoesan
Olej rycynowy oczyszczony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wobec braku badań zgodności, nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

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

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawiera:

Ampułko-strzykawkę z bezbarwnego szkła typu I, zamkniętą tłokiem i blokadą tłoka z zabezpieczeniem uniemożliwiającym naruszenie opakowania zawierającą 250 mg fulwestrantu w 5 ml roztworu.

W opakowaniu znajduje się również igła z systemem zabezpieczającym (BD SafetyGlide), przeznaczona do dołączenia do cylindra strzykawkę.

Opakowanie Fulwestrant Accord zawiera dwie ampułko-strzykawkę, do jednorazowego użycia.

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

Instrukcja podawania

Ostrzeżenie – nie umieszczać w autoklawie igły z systemem osłaniającym przed jej zastosowaniem. Podczas stosowania produktu leczniczego i usuwania pozostałości należy unikać kontaktu rąk z igłą.

Strzykawkę są dostarczane z igłą z systemem osłaniającym BD SafetyGlide®

UWAGA: Należy zachować ostrożność, jeśli Fulwestrant Accord jest podawany w górnobocznej okolicy pośladka ze względu na bliskość nerwu kulszowego (patrz punkt 4.4).

Dotyczy obu strzykawkę

Należy wyjąć szklaną ampulkę z pojemnika i sprawdzić, czy nie jest uszkodzona.

Przekręcić plastikowe zabezpieczenie uniemożliwiające naruszenie opakowania strzykawki Luer aż zabezpieczenie rozłączy się i możliwe będzie jego zdjęcie (patrz Rys. 1)
Otworzyć opakowanie zewnętrzne igły (BD Safety Glide) z systemem osłaniającym.
Dołączyć igłę z systemem osłaniającym do końcówki Luer (patrz Rys. 2)
Dokręcić igłę do końcówki Luer w celu trwałego umocowania.

Zdjąć osłonkę z igły tak, aby nie uszkodzić jej ostrego końca.

Napełnioną igłę zbliżyć do miejsca podania.

Przed podaniem roztworów parenteralnych należy dokonać ich wizualnej oceny w celu wykrycia obecności cząstek stałych i zmiany barwy.

Usunąć nadmiar powietrza ze strzykawki.

Produkt leczniczy należy podawać domięśniowo, powoli (1-2 minuty/wstrzyknięcie), w mięsień pośladkowy (miejsce na pośladku). Dla wygody osoby podającej ścieżce igły znajduje się na tej samej powierzchni igły co dźwignia systemu osłaniającego igłę (patrz Rys. 3)

Natychmiast po podaniu produktu leczniczego należy uruchomić system osłaniający igłę przez popchnięcie do przodu jego dźwigni (patrz Rys. 4)

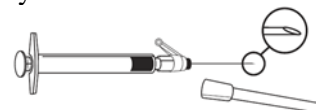
Rys.1



Rys. 2



Rys. 3



Rys. 4



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

Usuwanie pozostałości

Ampułko-strzykawka służy **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.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25246

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.04.2019

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.03.2023

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

08.02.2021