

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fulvestrant Teva 250 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 250 mg di fulvestrant.

Ogni ml contiene 50 mg di fulvestrant.

Eccipienti con effetto noto

Ogni siringa preriempita contiene:

500 mg di etanolo 96% (alcool)

500 mg alcool benzilico

750 mg benzil benzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringhe preriempite

Soluzione limpida, da incolore a gialla, viscosa. Le soluzioni parenterali devono essere ispezionate visivamente per la contaminazione particellare e per lo scolorimento prima della somministrazione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Fulvestrant Teva è indicato

- in monoterapia per il trattamento del carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico con recettori per gli estrogeni positivi in donne in postmenopausa:
 - non precedentemente trattate con terapia endocrina, o
 - con ricaduta di malattia durante o dopo terapia antiestrogenica adiuvante, o progressione di malattia durante terapia antiestrogenica.
- in associazione a palbociclib per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2) in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente (vedere paragrafo 5.1).

In donne in pre- o perimenopausa, la terapia di associazione con palbociclib deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Donne adulte (incluse Anziane)

La dose raccomandata è 500 mg ad intervalli di un mese, con una dose aggiuntiva di 500 mg somministrata due settimane dopo la dose iniziale.

Quando fulvestrant è somministrato con palbociclib, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di palbociclib.

Prima dell'inizio del trattamento con l'associazione fulvestrant e palbociclib e per tutta la sua durata, le donne in pre/perimenopausa devono essere trattate con agonisti dell'LHRH secondo la pratica clinica locale.

Popolazioni speciali

Danno renale

Non sono raccomandati aggiustamenti del dosaggio per le pazienti con danno renale da lieve a moderato (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min). La sicurezza e l'efficacia non sono state valutate nelle pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) e, quindi, si raccomanda cautela in queste pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Non sono raccomandati aggiustamenti del dosaggio per le pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Tuttavia, dato che l'esposizione a fulvestrant può essere aumentata, Fulvestrant Teva deve essere utilizzato con cautela in queste pazienti. Non ci sono dati relativi a pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Fulvestrant Teva nei bambini, dalla nascita ai 18 anni di età, non sono state stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti ai paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta nessuna raccomandazione in merito alla posologia.

Modo di somministrazione

Fulvestrant Teva deve essere somministrato come due iniezioni consecutive di 5 ml, per iniezione intramuscolare lenta (1 o 2 minuti/iniezione), una in ciascun gluteo (area glutea).

Si deve esercitare cautela durante l'iniezione di Fulvestrant Teva nel sito dorsogluteale a causa della vicinanza al nervo sciatico sottostante.

Per le istruzioni dettagliate sulla somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fulvestrant Teva deve essere utilizzato con cautela in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Fulvestrant Teva deve essere utilizzato con cautela in pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min).

A causa della via di somministrazione intramuscolare, Fulvestrant Teva deve essere usato con cautela nel trattamento di pazienti con diatesi emorragica, trombocitopenia o in trattamento anticoagulante.

Eventi tromboembolici sono frequentemente osservati nelle donne con carcinoma della mammella in fase avanzata e sono stati osservati durante gli studi clinici con Fulvestrant Teva (vedere paragrafo 4.8). Questo deve essere tenuto in considerazione quando Fulvestrant Teva viene prescritto a pazienti a rischio.

Con l'iniezione di fulvestrant sono stati riportati eventi correlati al sito di iniezione che comprendono sciatica, nevralgia, dolore neuropatico e neuropatia periferica. Si deve esercitare cautela durante la somministrazione di Fulvestrant Teva nel sito di iniezione dorsogluteale a causa della vicinanza al nervo sciatico sottostante (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Non ci sono dati a lungo termine sull'effetto di fulvestrant sul tessuto osseo. A causa del meccanismo d'azione di fulvestrant, c'è un potenziale rischio di osteoporosi.

L'efficacia e la sicurezza di fulvestrant (sia in monoterapia che in associazione a palbociclib) non sono state studiate nei pazienti con malattia viscerale critica.

Quando fulvestrant è somministrato con palbociclib, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di palbociclib.

Interferenza con test anticorpali per la determinazione dell'estradiolo

A causa della somiglianza strutturale di fulvestrant ed estradiolo, fulvestrant può interferire con i test anticorpali per la determinazione dell'estradiolo e può portare ad un falso aumento dei livelli di estradiolo.

Popolazione pediatrica

Fulvestrant Teva non è raccomandato per l'utilizzo nei bambini e negli adolescenti, in quanto l'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafo 5.1).

Fulvestrant Teva contiene etanolo 96% (alcool)

Il medicinale contiene etanolo (alcool), fino a 1.000 mg per dose, equivalenti a 20 ml di birra o 8 ml di vino per dose. Dannoso per chi soffre di alcolismo. Prestare cautela nelle donne in gravidanza o che allattano, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio, quali pazienti con insufficienza epatica o epilessia.

Fulvestrant Teva contiene alcool benzilico

Questo medicinale contiene alcool benzilico. La quantità di alcool benzilico per dose è di 500 mg per 5 ml (100 mg per 1 ml), che può causare reazioni anafilattoidi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Uno studio clinico di interazione con midazolam (substrato del CYP3A4) ha dimostrato che fulvestrant non inibisce il CYP3A4. Gli studi di interazione clinica con rifampicina (induttore del CYP3A4) e ketoconazolo (inibitore del CYP3A4) non hanno evidenziato alcuna modifica clinicamente rilevante nella clearance di fulvestrant. Pertanto, non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti che ricevono in concomitanza fulvestrant e inibitori, o induttori, del CYP3A4.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Le pazienti potenzialmente fertili devono essere avvisate di utilizzare un contraccettivo efficace durante il trattamento.

Gravidanza

Fulvestrant Teva è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Nel ratto e nel coniglio, fulvestrant ha dimostrato di passare la placenta dopo somministrazione di dosi singole per via intramuscolare. Gli studi nell'animale hanno evidenziato tossicità riproduttiva, inclusa un'aumentata incidenza di anomalie fetali e decessi (vedere paragrafo 5.3). In caso di gravidanza durante il trattamento con Fulvestrant Teva, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto e del potenziale rischio di interruzione della gravidanza.

Allattamento

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Fulvestrant Teva. Fulvestrant viene escreto nel latte dei ratti che allattano. Non è noto se fulvestrant sia escreto nel latte umano. In considerazione delle potenziali reazioni avverse gravi legate a fulvestrant nei lattanti, l'uso durante l'allattamento è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Gli effetti di Fulvestrant Teva sulla fertilità negli umani non sono stati studiati.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Fulvestrant Teva non influisce, o influisce in modo trascurabile, sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, poiché con Fulvestrant Teva è stata riportata molto comunemente astenia, nelle pazienti che manifestano questa reazione avversa deve essere prestata cautela quando guidano o usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Monoterapia

Questo paragrafo fornisce informazioni basate su tutte le reazioni avverse provenienti dagli studi clinici, dagli studi di post-marketing o dai report spontanei. Nei dati raccolti relativi a fulvestrant in monoterapia, le reazioni avverse più frequentemente riportate erano reazioni al sito di iniezione, astenia, nausea e aumento degli enzimi epatici (ALT, AST, ALP).

Nella Tabella 1, le seguenti categorie di frequenza per le reazioni avverse al farmaco (ADR) sono state calcolate sul gruppo di trattamento con fulvestrant 500 mg nell'analisi aggregata di sicurezza degli studi che hanno confrontato fulvestrant 500 mg con fulvestrant 250 mg [CONFIRM (Studio D6997C00002), FINDER 1 (Studio D6997C00004), FINDER 2 (Studio D6997C00006) e NEWEST (Studio D6997C00003)], o dal solo studio FALCON (Studio D699BC00001) che ha confrontato fulvestrant 500 mg con anastrozolo 1 mg. Quando le frequenze differiscono tra le analisi aggregate di sicurezza e lo studio FALCON, viene presa in considerazione la frequenza più alta. Le frequenze nella Tabella 1 sono basate su tutti gli eventi riportati indipendentemente dalla valutazione di causalità dello sperimentatore. La durata mediana del trattamento con fulvestrant 500 mg nell'insieme dei dati aggregati (inclusi gli studi sopra menzionati compreso lo studio FALCON) è stata di 6,5 mesi.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse di seguito riportate sono classificate in accordo alla frequenza ed alla Classificazione per Organi e Sistemi (SOC). I raggruppamenti per frequenza sono definiti in accordo alla seguente convenzione: Molto comuni ($\geq 1/10$), Comuni ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Non comuni ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse al farmaco riportate nei pazienti trattati con fulvestrant in monoterapia

Reazioni avverse in base alla classificazione per organi e sistemi e alla frequenza		
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezione delle vie urinarie
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Conta piastrinica ridotta ^c
Disturbi del sistema immunitario	Molto comune	Reazione da ipersensibilità ^c
	Non comune	Reazioni anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Anoressia ^a
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
Patologie vascolari	Molto comune	Vampate di calore ^c
	Comune	Tromboembolia venosa ^a
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Vomito, diarrea
Patologie epatobiliari	Molto comune	Enzimi epatici elevati (ALT, AST, ALP) ^a
	Comune	Bilirubina elevata ^a
	Non comune	Insufficienza epatica ^{c,f} , epatite ^f , valori elevati di gamma-GT ^f
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea ^c
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	dolore articolare e muscoloscheletrico ^d
	Comune	Dolore dorsale ^a
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Emorragia vaginale ^c
	Non comune	Candidiasi della vagina ^f , Leucorrea ^f
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Astenia ^a , reazione in sede di iniezione ^b
	Comune	Neuropatia periferica ^c , sciatica ^c
	Non comune	Emorragia in sede di iniezione ^f , ematoma nel sito di iniezione ^f

- ^a Include reazioni avverse al farmaco per le quali l'esatto contributo di fulvestrant non può essere valutato a causa della malattia sottostante.
- ^b Il termine reazione in sede di iniezione non include i termini emorragia in sede di iniezione, ematoma nel sito di iniezione, sciatica, neuralgia e neuropatia periferica.
- ^c L'evento non è stato osservato in studi clinici maggiori (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). La frequenza è stata calcolata usando il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% per il punto stimato. Questo è calcolato come 3/560 (dove 560 è il numero di pazienti negli studi clinici maggiori), che corrisponde alla categoria di frequenza "non comune"
- ^d Include: artralgia, e meno frequentemente dolore muscoloscheletrico, mialgia e dolore degli arti.
- ^e Le categorie di frequenza differiscono fra i dati aggregati di sicurezza e FALCON.
- ^f Non sono state osservate reazioni avverse al farmaco durante lo studio FALCON.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Le descrizioni incluse sotto sono basate un'analisi di sicurezza di 228 pazienti che hanno ricevuto almeno una (1) dose di fulvestrant e 232 pazienti che hanno ricevuto almeno una (1) dose di anastrozolo, rispettivamente nella fase 3 dello studio FALCON.

Dolore muscoloscheletrico e articolare

Nello studio FALCON, il numero di pazienti che ha riportato la reazione avversa dolore muscolo-scheletrico e articolare è 65 (31,2%) e 48 (24,1%) rispettivamente nei bracci di fulvestrant e anastrozolo. Dei 65 pazienti nel braccio di fulvestrant, il 40% (26/65) dei pazienti ha riportato dolore muscolo-scheletrico e articolare entro il primo mese di trattamento, e il 66,2% (43/65) dei pazienti entro i primi 3 mesi di trattamento. Nessun paziente ha riportato eventi con Grado CTCAE ≥ 3 o reazioni avverse tali da richiedere una riduzione della dose, interruzione di dose, o interruzione del trattamento.

Terapia di associazione con palbociclib

Il profilo di sicurezza complessivo di fulvestrant quando usato in associazione a palbociclib si basa sui dati raccolti da 517 pazienti con carcinoma mammario o metastatico HR-positivo, HER2-negativo nello studio randomizzato PALOMA3 (vedere paragrafo 5.1). Le più comuni ($\geq 20\%$) reazioni avverse di ogni grado riportate in pazienti trattati con fulvestrant in associazione a palbociclib erano neutropenia, leucopenia, infezioni, affaticamento, nausea, anemia, stomatite, diarrea e trombocitopenia. Le più comuni ($\geq 2\%$) reazioni avverse di Grado ≥ 3 sono state neutropenia, leucopenia, anemia, infezioni, AST aumentata, trombocitopenia e affaticamento.

La Tabella 2 riporta le reazioni avverse nello studio PALOMA3.

La durata mediana di esposizione a fulvestrant è stata di 11,2 mesi nel braccio fulvestrant + palbociclib e di 4,9 mesi nel braccio fulvestrant + placebo. La durata mediana di esposizione a palbociclib nel braccio fulvestrant + palbociclib è stata di 10,8 mesi.

Tabella 2 Reazioni avverse riportate nello Studio PALOMA3 (N=517)

Classificazione per Sistemi, Organi e Frequenza Termine Preferito ^a	Fulvestrant + Palbociclib (N=345)		Fulvestrant + placebo (N=172)	
	Tutti i gradi n (%)	Grado ≥ 3 n (%)	Tutti i gradi n (%)	Grado ≥ 3 n (%)
Infezioni ed infestazioni				
<i>Molto comune</i>				
Infezioni ^b	163 (47,2)	11 (3,2)	54 (31,4)	5 (2,9)
Patologie del sistema emolinfopoietico				
<i>Molto comune</i>				
Neutropenia ^c	287 (83,2)	228 (66,1)	7 (4,1)	1 (0,6)
Leucopenia ^d	183 (53,0)	105 (30,4)	9 (5,2)	2 (1,2)
Anemia ^e	102 (29,6)	12 (3,5)	22 (12,8)	3 (1,7)
Trombocitopenia ^f	78 (22,6)	8 (2,3)	0 (0,0)	0
<i>Non comune</i>				
Neutropenia febbrile	3 (0,9)	3 (0,9)	1 (0,6)	1 (0,6)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione				
<i>Molto comune</i>				
Riduzione dell'appetito	55 (15,9)	3 (0,9)	14 (8,1)	1 (0,6)
Patologie del sistema nervoso				
<i>Comune</i>				
Disgeusia	23 (6,7)	0	5 (2,9)	0
Patologie dell'occhio				
<i>Comune</i>				
Lacrimazione aumentata	22 (6,4)	0	2 (1,2)	0
Visione annebbiata	20 (5,8)	0	3 (1,7)	0
Occhio secco	13 (3,8)	0	3 (1,7)	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
<i>Comune</i>				
Epistassi	23 (6,7)	0	3 (1,7)	0
Patologie gastrointestinali				
<i>Molto comune</i>				
Nausea	117 (33,9)	0	48 (27,9)	1 (0,6)
Stomatite ^g	97 (28,1)	2 (0,6)	22 (12,8)	0
Diarrea	81 (23,5)	0	33 (19,2)	2 (1,2)
Vomito	65 (18,8)	2 (0,6)	26 (15,1)	1 (0,6)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
<i>Molto comune</i>				
Alopecia	62 (18,0)	0	11 (6,4)	0
Eruzione cutanea ^h	58 (16,8)	2 (0,6)	11 (6,4)	0
<i>Comune</i>				
Cute secca	21 (6,1)	0	2 (1,2)	0
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				
<i>Molto comune</i>				
Affaticamento	142 (41,2)	8 (2,3)	50 (29,1)	2 (1,2)
Piressia	44 (12,8)	1 (0,3)	9 (5,2)	0
<i>Comune</i>				
Astenia	26 (7,5)	0	9 (5,2)	1 (0,6)
Esami diagnostici				
<i>Comune</i>				
AST aumentata	26 (7,5)	10 (2,9)	9 (5,2)	3 (1,7)
ALT aumentata	20 (5,8)	6 (1,7)	6 (3,5)	0

ALT= alanina aminotransferasi; AST= aspartato aminotransferasi; N/n= numero di pazienti

^a I termini preferiti (PT) sono elencati secondo MedDRA 17.1.

^b Infezioni include tutti i PT che fanno parte della classificazione per sistemi e organi Infezioni ed infestazioni.

^c Neutropenia include i seguenti PT: Neutropenia, Conta dei neutrofilii diminuita.

^d Leucopenia include i seguenti PT: Leucopenia, Conta dei leucociti diminuita.

^e Anemia include i seguenti PT: Anemia, Emoglobina ridotta, Ematocrito ridotto.

^f Trombocitopenia include i seguenti PT: Trombocitopenia, Conta delle piastrine diminuita.

^g Stomatite include i seguenti PT: Stomatite aftosa, Cheilite, Glossite, Glossodinia, Ulcerazione della bocca, Infiammazione della mucosa, Dolore orale, Disturbo orofaringeo, Dolore orofaringeo, Stomatite.

^h Eruzione cutanea include i seguenti PT: Eruzione cutanea, Esantema maculo-papulare, Esantema pruriginoso, Esantema eritematoso, Esantema papulare, Dermatite, Dermatite acneiforme, Eruzione cutanea tossica.

Descrizione di specifiche reazioni avverse

Neutropenia

Nei pazienti in trattamento con fulvestrant in associazione a palbociclib nello studio PALOMA3, la neutropenia di qualsiasi grado è stata riportata in 287 (83,2%) pazienti, con neutropenia di Grado 3 riportata in 191 (55,4%) pazienti e neutropenia di Grado 4 riportata in 37 (10,7%) pazienti. Nel braccio fulvestrant +

placebo (n=172), la neutropenia di qualsiasi grado è stata riportata in 7 (4,1%) pazienti, con neutropenia di Grado 3 riportata in 1 (0,6%) pazienti. Non sono stati riportati eventi di neutropenia di Grado 4 nel braccio fulvestrant + placebo.

Nei pazienti in trattamento con fulvestrant in associazione a palbociclib, il tempo mediano al primo episodio di neutropenia di qualsiasi grado è stato di 15 giorni (range: 13-317) e la durata mediana della neutropenia di grado ≥ 3 è stata di 7 giorni. La neutropenia febbrile è stata riportata nello 0,9% dei pazienti trattati con fulvestrant in associazione a palbociclib.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi isolati di sovradosaggio di fulvestrant nell'uomo. Se si verifica sovradosaggio, si raccomanda un trattamento sintomatico di supporto. Gli studi nell'animale suggeriscono che nessun effetto, oltre quelli correlati direttamente o indirettamente all'attività antiestrogenica, era evidente con dosi più elevate di fulvestrant (vedere paragrafo 5.3).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Terapia endocrina, Antiestrogeni, codice ATC: L02BA03

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Fulvestrant è un antagonista competitivo del recettore per gli estrogeni (ER), con un'affinità paragonabile all'estradiolo. Fulvestrant blocca l'azione trofica degli estrogeni senza alcuna attività agonista parziale (estrogeno-simile). Il meccanismo d'azione è associato alla down-regulation dei recettori per gli estrogeni. Gli studi clinici condotti in donne in postmenopausa con carcinoma primario della mammella hanno mostrato che fulvestrant, rispetto al placebo, provoca una down-regulation significativa dei recettori per gli estrogeni in tumori ER positivi. È stata osservata anche una riduzione significativa dell'espressione del recettore per il progesterone, coerente con una mancanza di effetti intrinseci estrogeno agonisti. È stato inoltre dimostrato che, nei tumori della mammella in donne in postmenopausa trattate con terapia neoadiuvante, fulvestrant 500 mg causa la down-regulation dei recettori per gli estrogeni e del marker di proliferazione Ki67 in misura maggiore rispetto a fulvestrant 250 mg.

Sicurezza ed efficacia clinica sul carcinoma della mammella in fase avanzata

Monoterapia

Uno studio clinico di Fase 3 è stata completato in 736 donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in fase avanzata che presentavano una recidiva di malattia durante o dopo la terapia endocrina adiuvante, o una progressione della malattia in seguito a terapia endocrina per malattia avanzata. Lo studio ha incluso 423 pazienti la cui malattia ha recidivato o è progredita durante la terapia antiestrogenica (sottogruppo AE) e 313 pazienti la cui malattia ha recidivato o è progredita durante la terapia con inibitore dell'aromatasi (sottogruppo AI). Questo studio ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di fulvestrant 500 mg (n=362) con fulvestrant 250 mg (n=374). La sopravvivenza libera da progressione (PFS) era l'endpoint primario; i principali endpoint secondari di efficacia includevano il tasso di risposta obiettiva (ORR), il tasso di beneficio clinico (CBR) e la sopravvivenza globale (OS). I dati di efficacia per lo studio CONFIRM sono riassunti nella Tabella 3.

Tabella 3 Riassunto dei risultati dell'endpoint primario di efficacia (PFS) e dei principali endpoint secondari di efficacia dello studio CONFIRM

Variabile	Tipo di stima; trattamento di confronto	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Confronto tra gruppi (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg)		
				Hazard ratio	95% CI	p-value

Agenzia Italiana del Farmaco

PFS		K-M mediana in mesi; hazard ratio				
Tutti i pazienti		6,5	5,5	0,80	0,68; 0,94	0,006
-AE Sottogruppo (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62; 0,94	0,013
-AI Sottogruppo (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
OS ^b		K-M mediana in mesi; hazard ratio				
Tutti i pazienti		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 ^c
-AE Sottogruppo (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 ^c
-AI Sottogruppo (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 ^c
Variabile	Tipo di stima; trattamento di confronto	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Confronto tra gruppi (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg)		
				Differenza assoluta in %	95% CI	
ORR ^d		% di pazienti con OR; differenza assoluta in %				
Tutti i pazienti		13,8	14,6	-0,8	-5,8; 6,3	
-AE Sottogruppo (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2; 9,3	
-AI Sottogruppo (n=205) ^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8	
CBR ^e		% di pazienti con CB; differenza assoluta in %				
Tutti i pazienti		45,6	39,6	6,0	-1,1; 13,3	
-AE Sottogruppo (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2; 16,6	
-AI Sottogruppo (n=313) ^a		36,2	32,3	3,9	-6,1; 15,2	

^a Fulvestrant è indicato nelle pazienti che hanno avuto una recidiva o una progressione durante la terapia con antiestrogeno. I risultati nel sottogruppo AI sono inconcludenti.

^b Dato di OS finale calcolato al raggiungimento del 75% degli eventi.

^c p-value nominale senza aggiustamenti per la molteplicità tra l'analisi iniziale di sopravvivenza globale al raggiungimento del 50% degli eventi e l'aggiornamento dell'analisi di sopravvivenza al raggiungimento del 75% degli eventi.

^d L'ORR è stato misurato nei pazienti valutabili per la risposta a livello basale (cioè, quelli con malattia misurabile al livello basale: 240 pazienti nel gruppo di fulvestrant 500 mg e 261 pazienti nel gruppo di fulvestrant 250 mg).

^e Pazienti con il miglior responso obiettivo di risposta completa, risposta parziale o malattia stabile \geq 24 settimane. PFS: Sopravvivenza libera da progressione; ORR: Tasso di risposta obiettiva; OR: Risposta obiettiva; CBR: Tasso di beneficio clinico; CB: Beneficio clinico; OS: Sopravvivenza globale; K-M: Kaplan-Meier; CI: intervallo di confidenza. AI: inibitore dell'aromatasi; AE: anti-estrogeno.

È stato condotto uno studio di Fase 3, randomizzato, a doppio cieco, double-dummy, multicentrico con fulvestrant 500 mg *versus* anastrozolo 1 mg in donne in postmenopausa con carcinoma alla mammella localmente avanzato o metastatico, con ER-positivo e/o PgR-positivo, che non sono state trattate precedentemente con alcuna terapia ormonale. Un totale di 462 pazienti è stato randomizzato 1:1 in modo sequenziale per ricevere o fulvestrant 500 mg o anastrozolo 1 mg.

La randomizzazione è stata stratificata per setting di malattia (localmente avanzata o metastatica), precedente chemioterapia per malattia avanzata e malattia misurabile.

L'endpoint primario di efficacia dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dallo sperimentatore in base ai criteri RECIST 1.1 (valutazione della risposta nei tumori solidi). Gli endpoint secondari di efficacia hanno incluso la sopravvivenza globale (OS) ed il tasso obiettivo di risposta (ORR).

I pazienti arruolati in questo studio avevano un'età media di 63 anni (range 36-90). La maggioranza dei pazienti (87,0%) avevano malattia metastatica al basale. Il cinquantacinque per cento (55,0%) dei pazienti aveva metastasi viscerali al basale. Un totale di 17,1% dei pazienti aveva ricevuto un precedente regime chemioterapico per malattia avanzata; Il 84,2% dei pazienti aveva malattia misurabile.

Sono stati osservati risultati consistenti nella maggioranza dei sottogruppi pre-specificati di pazienti. Per il sottogruppo di pazienti con malattia limitata non a metastasi viscerali (n=208), il HR era 0,592 (95% IC: 0,419 - 0,837) per il braccio con fulvestrant rispetto al braccio con anastrozolo. Per il sottogruppo di pazienti con metastasi viscerali (n=254), il HR era 0,993 (95% IC: 0,740 - 1,331) per il braccio di fulvestrant rispetto al braccio di anastrozolo. I risultati di efficacia dello studio FALCON sono riportati in Tabella 4 ed in Figura 1.

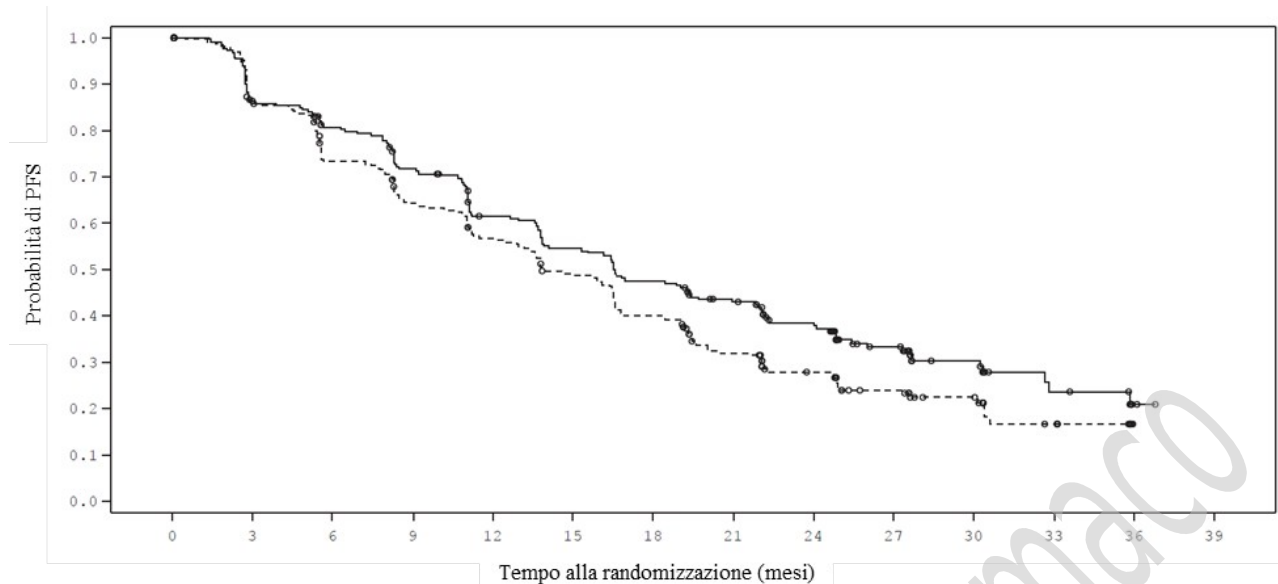
Tabella 4 Riassunto dei risultati degli endpoint primari di efficacia (PFS) e dei principali endpoint secondari di efficacia (Valutazione dello Sperimentatore, Intent-To-Treat Population) – Studio FALCON

	Fulvestrant 500 mg (N=230)	Anastrozolo 1 mg (N=232)
Sopravvivenza Libera da Progressione		
Numero di Eventi di PFS (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
PFS Hazard Ratio (95% CI) e p-value	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
PFS Mediana [mesi (95% CI)]	16,6 (13,8- 21,0)	13,8 (12,0 - 16,6)
Numero di Eventi * di OS	67 (29,1%)	75 (32,3%)
OS Hazard Ratio (95% CI) e p-value	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1%)	88 (44,9%)
ORR Odds Ratio (95% CI) e p-value	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
DoR Mediana (mesi)	20,0	13,2
CBR	180 (78,3%)	172 (74,1%)
CBR Odds Ratio (95% CI) e p-value	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

*(31% maturità) - analisi di OS non finale

**per pazienti con malattia misurabile

Figura 1 Kaplan-Meier Plot di Sopravvivenza Libera da Progressione (Investigator Assessment, Intent-To-Treat Population) – Studio FALCON



Trattamento — Fulvestrant 500 mg (N=230) - - - - - Anastrozolo 1 mg (N=232)

Numero di Pazienti a rischio

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

Due studi clinici di Fase 3 sono stati completati su un totale di 851 donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in fase avanzata che presentavano una recidiva di malattia durante o dopo terapia adiuvante endocrina, o una progressione dopo terapia endocrina per malattia avanzata. Il settantasette(77%) della popolazione in studio era affetta da carcinoma della mammella con recettori per gli estrogeni positivi. Questi studi hanno confrontato la sicurezza e l'efficacia della somministrazione mensile di fulvestrant 250 mg con la somministrazione giornaliera di 1 mg di anastrozolo (inibitore dell'aromatasi). Complessivamente, fulvestrant alla dose mensile di 250 mg è stato efficace almeno quanto anastrozolo in termini di sopravvivenza libera da progressione, risposta obiettiva e tempo al decesso. Per nessuno di questi parametri sono state osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento. La sopravvivenza libera da progressione era l'obiettivo primario. L'analisi combinata di entrambi gli studi ha dimostrato che l'83% dei pazienti che avevano ricevuto fulvestrant hanno progredito, in confronto all'85% dei pazienti che avevano ricevuto anastrozolo. L'analisi combinata di entrambi gli studi ha dimostrato che, per quanto riguarda la sopravvivenza libera da progressione, il rapporto di rischio di fulvestrant 250 mg rispetto ad anastrozolo è stato 0,95 (95% CI 0,82 a 1,10). Il tasso di risposta obiettiva per Fulvestrant 250 mg è stato del 19,2%, rispetto al 16,5% per anastrozolo. Il tempo mediano al decesso è stato di 27,4 mesi per pazienti in trattamento con fulvestrant e 27,6 mesi per pazienti in trattamento con anastrozolo. Il rapporto di rischio di fulvestrant 250 mg rispetto ad anastrozolo, per quanto riguarda il tempo al decesso, è stato 1,01 (95% CI 0,86 a 1,19).

Terapia di associazione a palbociclib

Uno studio di Fase 3, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, multicentrico che confronta fulvestrant 500 mg in associazione a palbociclib 125 mg versus fulvestrant 500 mg in associazione a placebo è stato condotto in donne con carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo localmente avanzato, non operabile o non trattabile con radioterapia con intento curativo, o con carcinoma mammario metastatico indipendentemente dal loro stato di menopausa e la cui malattia era progredita dopo una precedente terapia endocrina nel setting (neo) adiuvante o metastatico.

Un totale di 521 donne in pre/periperi e postmenopausa che erano progredite in corso o entro 12 mesi dalla conclusione della terapia endocrina adiuvante, oppure in corso o entro 1 mese dalla precedente terapia endocrina per malattia avanzata, sono state randomizzate 2:1 a fulvestrant più palbociclib o fulvestrant più placebo e stratificate per documentata sensibilità alla precedente terapia ormonale, stato menopausale all'ingresso nello studio (pre/periperi vs. postmenopausa) e presenza di metastasi viscerali. Le donne in pre/perimenopausa hanno ricevuto l'agonista dell'LHRH goserelin. Le pazienti con malattia avanzata/metastatica, sintomatica, a diffusione viscerale, che erano a rischio di complicazioni pericolose per la vita nel breve termine (che includevano pazienti con versamenti incontrollati e massivi [pleurici,

pericardici, peritoneali], con linfangite polmonare e un coinvolgimento epatico maggiore del 50%) non sono state considerate eleggibili a partecipare allo studio.

Le pazienti hanno continuato a ricevere il trattamento assegnato fino a progressione obiettiva della malattia, deterioramento sintomatico, tossicità inaccettabile, decesso o ritiro del consenso, a seconda di quale evento si sia verificato prima. Non è stato consentito il crossover tra i bracci di trattamento.

Le pazienti sono state ben bilanciate per dati demografici basali e caratteristiche prognostiche tra il braccio fulvestrant più palbociclib ed il braccio fulvestrant più placebo. L'età mediana delle pazienti arruolate in questo studio era di 57 anni (range 29, 88). In ciascun braccio di trattamento la maggior parte delle pazienti era di etnia bianca, aveva una sensibilità documentata alla precedente terapia ormonale ed era in postmenopausa. Circa il 20% delle pazienti era in pre/perimenopausa. Tutte le pazienti avevano ricevuto una precedente terapia sistemica e la maggior parte delle pazienti in ciascun braccio di trattamento aveva ricevuto un precedente regime chemioterapico per la diagnosi primaria. Più della metà (62%) aveva un ECOG PS pari a 0, il 60% aveva metastasi viscerali ed il 60% aveva ricevuto più di 1 linea ormonale precedente per la diagnosi primaria.

L'endpoint primario dello studio era la PFS valutata dallo sperimentatore secondo i criteri RECIST 1.1. Sono state eseguite analisi di supporto della PFS sulla base di una Revisione Radiologica Centrale Indipendente. Gli endpoint secondari hanno incluso OR, CBR, OS, sicurezza ed il tempo al peggioramento (TTD) del sintomo dolore.

Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario di prolungamento della PFS valutata dallo sperimentatore all'analisi ad interim condotta sull'82% degli eventi di PFS pianificati; i risultati hanno superato il limite di efficacia pre-specificato secondo il metodo Haybittle-Peto ($\alpha = 0,00135$), dimostrando un prolungamento statisticamente significativo della PFS ed un effetto del trattamento clinicamente significativo. Un aggiornamento più maturo dei dati di efficacia è riportato in Tabella 5.

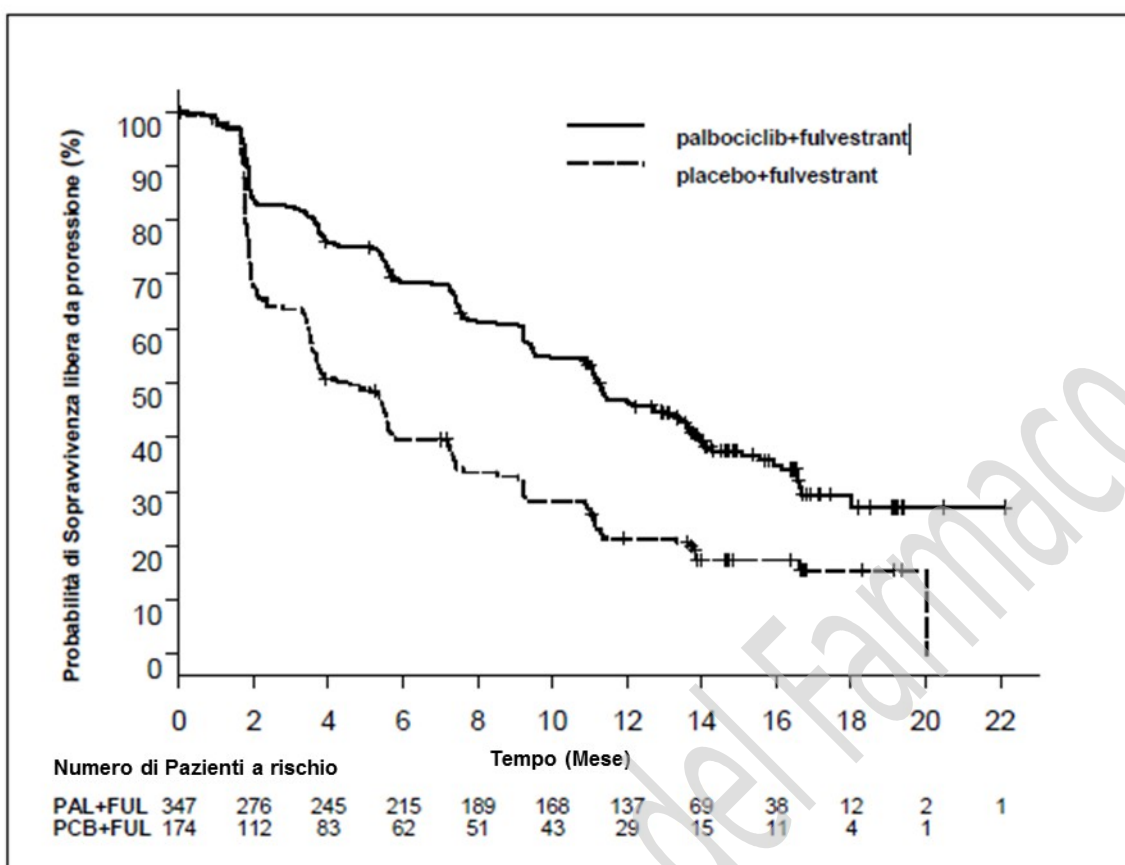
Tabella 5 Risultati di efficacia – Studio PALOMA3 (Valutazione dello sperimentatore, (popolazione intent-to-treat))

	Analisi aggiornata (Cut-off 23 Ottobre 2015)	
	Fulvestrant più palbociclib (N=347)	Fulvestrant più placebo (N=174)
Sopravvivenza libera da Progression		
Mediana [mesi (IC 95%)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Hazard ratio (95% CI) e p-value	0,497 (0,398, 0,620), p<0,000001	
Endpoint secondari*		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (malattia misurabile) [% (IC 95%)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
DOR (malattia misurabile) [mesi (IC 95%)]	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)

*Endpoint di risposta basati su risposte confermate e non confermate.

N=numero di pazienti; IC= intervallo di confidenza; NS=non stimabile; OR= risposta obiettiva; CBR= risposta in termini di beneficio clinico; DOR= durata della risposta

Figura 2. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (valutazione dello sperimentatore, popolazione intent-to-treat) – Studio PALOMA-3



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

È stata osservata una riduzione del rischio di progressione della malattia o di decesso nel braccio fulvestrant più palbociclib in tutti i singoli sottogruppi di pazienti analizzati e definiti in base alla stratificazione e alle caratteristiche basali. Questo è risultato evidente in donne in pre/perimenopausa (HR 0,46 [IC 95%: 0,28-0,75]) ed in donne in postmenopausa (HR 0,52 [IC 95%: 0,40-0,66]) e in pazienti con malattia metastatica in sede viscerale (HR 0,50 [IC 95%: 0,38-0,65]) e non viscerale (HR 0,48 [IC 95%: 0,33-0,71]). È stato osservato un beneficio anche a prescindere dalle linee di terapia precedenti nel setting metastatico, indipendentemente dalla linea: 0 (HR 0,59 [IC 95%: 0,37-0,93]), 1 (HR 0,46 [IC 95%: 0,32-0,64]), 2 (HR 0,48 [IC 95%: 0,30-0,76]) o ≥ 3 linee (HR 0,59 [IC 95%: 0,28-1,22]). Altre misure di efficacia (OR e TTR) analizzate nei sottogruppi di pazienti con o senza malattia viscerale sono presentati nella Tabella 6.

Tabella 6 Risultati di efficacia nella malattia viscerale e non-viscerale dallo studio PALOMA-3 (popolazione intent-to-treat)

	Malattia Viscerale		Malattia Non-viscerale	
	Fulvestrant più palbociclib (N=206)	Fulvestrant più placebo (N=105)	Fulvestrant più palbociclib (N=141)	Fulvestrant più 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 [mesi (range)]	3,8 (3,5, 16,7)	5,4 (3,5, 16,7)	3,7 (1,9, 13,7)	3,6 (3,4, 3,7)

* Risultati di risposta basati sulle risposte confermate.

N=numero di pazienti; IC= intervallo di confidenza; OR=risposta obiettiva; TTR=tempo alla risposta del primo tumore.

I sintomi riferiti dalle pazienti sono stati valutati utilizzando il questionario sulla qualità della vita della European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (QLQ)-C30 ed il relativo Breast Cancer Module (EORTC QLQ-BR23). Un totale di 335 pazienti nel braccio fulvestrant più palbociclib e 166 pazienti nel braccio fulvestrant più placebo hanno completato il questionario al basale e almeno in una visita post-basale.

Il tempo al peggioramento è stato pre-specificato come l'intervallo di tempo tra il basale e la prima occorrenza di un aumento ≥ 10 punti rispetto al basale dei punteggi del sintomo dolore. L'aggiunta di palbociclib a fulvestrant ha comportato un beneficio sintomatologico ritardando significativamente il tempo al peggioramento del sintomo dolore rispetto a fulvestrant più placebo (mediana 8,0 mesi versus 2,8 mesi; HR =0,64 [IC 95%: 0,49- 0,85]; $p < 0,001$).

Effetti sull'endometrio in postmenopausa

I dati preclinici non suggeriscono un effetto stimolatore di fulvestrant sull'endometrio postmenopausale (vedere paragrafo 5.3). Uno studio di due settimane su volontarie sane in postmenopausa, trattate con 20 μg al giorno di etinil estradiolo, ha mostrato che il pre-trattamento con fulvestrant 250 mg, rispetto a quello con placebo, risultava in una stimolazione significativamente ridotta dell'endometrio postmenopausale, valutata attraverso lo spessore endometriale misurato ecograficamente.

Nelle pazienti con carcinoma della mammella trattate con fulvestrant 500 mg o con fulvestrant 250 mg, il trattamento neoadiuvante protratto fino a 16 settimane non ha portato a modificazioni clinicamente significative dello spessore dell'endometrio, indicando una mancanza di effetto agonista. Nelle pazienti con carcinoma della mammella studiate, non vi è evidenza di effetti avversi sull'endometrio. Non è disponibile nessun dato sulla morfologia endometriale.

In due studi a breve termine (1 e 12 settimane) in pazienti in premenopausa con malattia ginecologica benigna, non sono state osservate differenze significative nello spessore endometriale, valutato attraverso misurazione ecografica, tra i gruppi fulvestrant e placebo.

Effetti sul tessuto osseo

Non ci sono dati a lungo termine sull'effetto di fulvestrant sul tessuto osseo. Nelle pazienti con carcinoma della mammella trattate con fulvestrant 500 mg o con fulvestrant 250 mg, il trattamento neoadiuvante protratto fino a 16 settimane non ha portato a modificazioni clinicamente significative dei marcatori sierici del turnover osseo.

Popolazione pediatrica

Fulvestrant non è indicato per l'utilizzo nei bambini. L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con medicinale di riferimento contenente fulvestrant in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma della mammella (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Uno studio di Fase 2 in aperto ha investigato la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di fulvestrant in 30 bambine di età compresa tra 1 e 8 anni affette da Pubertà Precoce Progressiva associata con la sindrome di McCune Albright (MAS). Le pazienti pediatriche hanno ricevuto una dose mensile intramuscolare di fulvestrant pari a 4 mg/kg. Questo studio di 12 mesi ha investigato una serie di endpoints per la sindrome di McCune Albright ed ha mostrato una riduzione nella frequenza di sanguinamento vaginale ed una riduzione nel tasso di progressione dell'età ossea. In questo studio, le concentrazioni di valle allo stato stazionario di fulvestrant nelle bambine sono state coerenti con quelle negli adulti (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono state nuove evidenze sulla sicurezza emerse da questo piccolo studio, ma i dati a 5 anni non sono ancora disponibili.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione di fulvestrant tramite un'iniezione intramuscolare a lunga durata d'azione, fulvestrant viene assorbito lentamente e le concentrazioni plasmatiche massime (C_{\max}) sono raggiunte dopo circa 5 giorni. La somministrazione della dose di fulvestrant 500 mg raggiunge livelli di esposizione uguali o prossimi allo stato stazionario entro il primo mese di somministrazione (media [CV]: AUC 475 [33,4%] ng*giorni/ml, rispettivamente C_{\max} 25,1 [35,1%] ng/ml, C_{\min} 16,3 [25,9%] ng/ml). Allo stato stazionario, le concentrazioni plasmatiche di fulvestrant si mantengono entro un intervallo relativamente stretto con una differenza tra la concentrazione massima e quella di valle fino ad approssimativamente 3 volte. Dopo somministrazione intramuscolare, l'esposizione è approssimativamente proporzionale alla dose nell'intervallo di dose tra 50 e 500 mg.

Distribuzione

Fulvestrant è soggetto a distribuzione estesa e rapida. L'ampio volume apparente di distribuzione allo stato stazionario ($V_{d_{ss}}$), approssimativamente da 3 a 5 l/kg, suggerisce che la distribuzione sia per la maggior parte extravascolare. Fulvestrant è altamente legato alle proteine plasmatiche (99%). Le frazioni di lipoproteine a bassissima densità (VLDL), a bassa densità (LDL) e ad alta densità (HDL) sono i principali componenti leganti. Non sono stati effettuati studi di interazione sul legame competitivo con le proteine. Il ruolo della globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) non è stato determinato.

Biotrasformazione

Il metabolismo di fulvestrant non è stato completamente valutato, ma coinvolge un insieme di numerose possibili vie di biotrasformazione analoghe a quelle degli steroidi endogeni. I metaboliti identificati (inclusi i metaboliti 17-chetone, solfene, 3-solfato, 3- e 17-glucuronide) sono meno attivi o hanno un'attività simile a fulvestrant nei modelli antiestrogeni. Gli studi che utilizzano preparati di fegato umano ed enzimi umani ricombinanti indicano che il CYP3A4 è l'unico isoenzima P450 coinvolto nell'ossidazione di fulvestrant; comunque, *in vivo* le vie non P450 appaiono essere predominanti. I dati *in vitro* suggeriscono che fulvestrant non inibisce gli isoenzimi CYP450.

Eliminazione

Fulvestrant viene eliminato principalmente nella forma metabolizzata. La principale via di escrezione è tramite le feci, con meno dell'1% escreto nelle urine. Fulvestrant ha una clearance elevata, $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, che suggerisce un rapporto elevato di estrazione epatica. Dopo somministrazione intramuscolare, l'emivita terminale ($t_{1/2}$) è governata dalla velocità di assorbimento, ed è stata stimata essere 50 giorni.

Popolazioni speciali

In un'analisi farmacocinetica di popolazione sui dati derivanti dagli studi di fase 3, non è stata rilevata alcuna differenza nel profilo farmacocinetico di fulvestrant rispetto all'età (intervallo tra 33 e 89 anni), al peso (40-127 kg) o all'etnia.

Danno renale

La farmacocinetica di fulvestrant non è influenzata in modo clinicamente rilevante in caso di compromissione, da lieve a moderata, della funzionalità renale.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di fulvestrant è stata valutata in uno studio clinico a dose singola eseguito in donne con compromissione epatica da lieve a moderata (Child-Pugh classe A e B). Nello studio è stata utilizzata una dose elevata di una formulazione per iniezione intramuscolare a più breve durata. Nelle donne con compromissione epatica vi è stato un incremento fino a circa 2,5 volte del valore di AUC rispetto ai soggetti sani. Nei pazienti trattati con fulvestrant, un incremento dell'esposizione di questa entità è considerato essere ben tollerato. Le donne con grave compromissione epatica (Child-Pugh classe C) non sono stati valutati.

Popolazione Pediatrica

La farmacocinetica di fulvestrant è stata valutata in uno studio clinico condotto in 30 bambine con Pubertà Precoce Progressiva associata con la sindrome di McCune Albright (MAS) (vedere paragrafo 5.1). Le pazienti pediatriche avevano un'età compresa tra 1 e 8 anni, ed hanno ricevuto una dose mensile intramuscolare di fulvestrant di 4 mg/kg. La media geometrica (deviazione standard) della concentrazione di valle allo stato stazionario ($C_{min_{ss}}$) e l' AUC_{ss} sono state rispettivamente di 4,2 (0,9) ng/ml e 3.680 (1.020) ng*hr/ml. Sebbene i dati raccolti fossero limitati, le concentrazioni minime allo stato stazionario di fulvestrant nei bambini appaiono essere coerenti con quelle degli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta di fulvestrant è bassa.

Il medicinale di riferimento e altre formulazioni di fulvestrant sono state ben tollerate nelle specie animali negli studi a dose ripetuta. Reazioni locali, inclusa miosite e granuloma al sito di iniezione, sono state attribuite al veicolo, ma la gravità della miosite nel coniglio aumentava con fulvestrant, rispetto al controllo con soluzione salina. Negli studi di tossicità condotti nei ratti e nei cani con dosi multiple intramuscolari di fulvestrant, l'attività antiestrogenica di fulvestrant è stata responsabile della maggior parte degli effetti

osservati, in particolare sul sistema riproduttivo femminile, ma anche su altri organi sensibili agli ormoni in entrambi i sessi. Arteriti, che coinvolgono diversi tipi di tessuti, sono state osservate in alcuni cani dopo trattamento cronico (12 mesi).

Negli studi nel cane dopo somministrazione orale ed endovenosa, sono stati osservati effetti sul sistema cardiovascolare (lievi sopraslivellamenti del segmento S-T dell'ECG [orale] ed arresto sinusale in 1 cane [endovena]). Questi si sono verificati a livelli di esposizione più alti che nei pazienti ($C_{max} > 15$ volte) e sono, probabilmente, di limitato significato per la sicurezza nell'uomo alla dose clinica.

Fulvestrant non ha dimostrato potenziale genotossico.

Fulvestrant, a dosi simili alla dose clinica, ha mostrato effetti sulla riproduzione e sullo sviluppo embrionico/fetale compatibili con la sua attività antiestrogenica. Nei ratti sono state osservate una riduzione reversibile della fertilità nella femmina e della sopravvivenza dell'embrione, distocia e un'umentata incidenza di anomalie del feto, inclusa flessione tarsale. I conigli trattati con fulvestrant non sono riusciti a proseguire la gravidanza. Sono stati osservati aumenti del peso della placenta e perdita dei feti dopo l'impianto. È stata osservata un'umentata incidenza di variazioni fetali nei conigli (spostamento all'indietro della cintura pelvica e della 27a vertebra pre-sacrale).

Uno studio di oncogenesi nei ratti, della durata di due anni (con somministrazione intramuscolare di fulvestrant), ha mostrato un'umentata incidenza di tumori ovarici benigni delle cellule della granulosa nelle femmine di ratto ad alte dosi, 10 mg/ratto/15 giorni, ed un'umentata incidenza di tumori testicolari delle cellule di Leydig nei maschi. In uno studio di oncogenesi nel topo, della durata di due anni (con somministrazione orale giornaliera), è stato osservato un incremento dell'incidenza dei tumori stromali del cordone sessuale ovarico (sia benigno che maligno) alle dosi di 150 e 500 mg/kg/die. Al livello di assenza di effetti per questi risultati, i livelli di esposizione sistemica (AUC) erano, nei ratti, approssimativamente 1,5 volte il livello di esposizione previsto nell'uomo per le femmine e 0,8 volte quello previsto per i maschi, e nei topi, approssimativamente 0,8 volte il livello di esposizione previsto nell'uomo sia per i maschi che per le femmine. L'induzione di tali tumori è coerente con le alterazioni del feedback endocrino, correlate alla farmacologia, nei livelli di gonadotropina causate dagli anti-estrogeni negli animali fertili. Pertanto, questi risultati non sono considerati rilevanti per l'uso di fulvestrant in donne in postmenopausa affette da carcinoma della mammella in fase avanzata.

Valutazione del rischio ambientale (Environmental Risk Assessment, ERA)

Gli studi di valutazione del rischio ambientale hanno mostrato che fulvestrant può avere potenziali effetti avversi per l'ambiente acquatico (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo (96%)
Alcool benzilico
Benzil benzoato
Olio di ricino raffinato

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C).

Devono essere limitate le escursioni di temperatura al di fuori dei 2° C - 8°C. Questo include l'evitare la conservazione a temperature superiori a 25°C, e il non superare un periodo di 28 giorni ad una temperatura media di conservazione del prodotto inferiore a 25°C (ma superiore ai 2-8°C). Dopo le escursioni termiche, il prodotto deve essere riportato immediatamente alle condizioni di conservazione raccomandate (conservare e trasportare in frigorifero 2°C - 8°C). Le escursioni termiche hanno un effetto cumulativo sulla qualità del prodotto, e il periodo di tempo di 28 giorni non deve essere superato nell'arco del periodo di validità di 2 anni di Fulvestrant Teva (vedere paragrafo 6.3). L'esposizione a temperature inferiori a 2 °C non danneggia il prodotto, purché non venga conservato a temperature inferiori a -20°C.

Conservare la siringa preriempita nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La presentazione in siringa preriempita è composta da:

Una siringa preriempita di vetro chiaro tipo I con pistone in polipropilene, assemblata con un connettore Luer- Lock, contenente 5 ml di Fulvestrant Teva soluzione per iniezione. È fornito anche un ago di sicurezza per la connessione.

Oppure

Due siringhe preriempite di vetro chiaro tipo I con pistone in polipropilene, assemblate con un connettore Luer- Lock, contenenti ciascuna 5 ml di Fulvestrant Teva soluzione per iniezione. Sono forniti anche aghi di sicurezza per la connessione a ciascun corpo della siringa.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la somministrazione

Iniettare in accordo alle linee guida locali per l'esecuzione di iniezioni intramuscolari di grande volume.

NOTA: A causa della vicinanza al nervo sciatico sottostante, si deve esercitare cautela durante la somministrazione di Fulvestrant Teva al sito di iniezione dorsogluteale (vedere paragrafo 4.4).

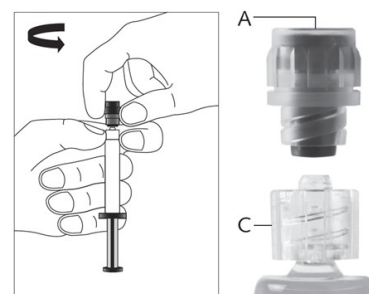
Avvertenza - Non sterilizzare in autoclave l'ago di sicurezza prima dell'uso.

Le mani devono rimanere dietro l'ago per tutto il tempo dell'uso e dello smaltimento.

Per ciascuna delle due siringhe:

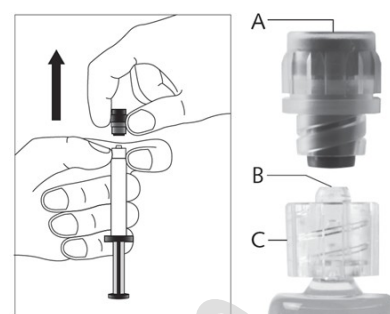
- Rimuovere il corpo della siringa di vetro dal vassoio e verificare che non sia danneggiato.
- Togliere l'ago di sicurezza dal confezionamento esterno.
- Prima della somministrazione le soluzioni parenterali devono essere ispezionate visivamente per la contaminazione particellare e per lo scolorimento
- Tenere la siringa in posizione verticale sulla parte zigrinata (C).
- Con l'altra mano, afferrare il tappo (A) e con attenzione ruotare in senso antiorario il tappo fino al distacco dello stesso (vedere Figura 1).

Figura 1



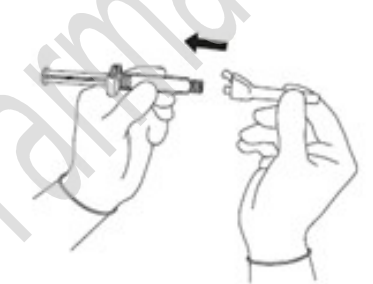
- Rimuovere il tappo (A) tirandolo dritto verso l'alto. Per assicurare la sterilità NON TOCCARE LA PUNTA STERILE DELLA SIRINGA (Luer-Lock) (B) (vedere Figura 2).

Figura 2



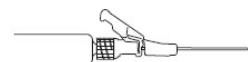
- Attaccare l'ago di sicurezza al Luer-Lock e ruotare per bloccare saldamente. (vedere Figura 3).
- Controllare che l'ago sia fissato sul connettore Luer prima di rimuoverlo al di fuori del piano verticale.
- Portare la siringa riempita al punto di somministrazione.
- Togliere la protezione dell'ago rapidamente per evitare danni alla punta dell'ago.
- Portare la siringa riempita al punto di somministrazione.
- Togliere la protezione dell'ago rapidamente per evitare danni alla punta dell'ago.

Figura 3



- Espellere l'eccesso di gas dalla siringa.
- Somministrare lentamente (1 o 2 minuti/iniezione) per via intramuscolare nel gluteo (area glutea). Per comodità dell'utilizzatore, la punta "smussata" dell'ago è allineata al braccio della leva (vedere Figura 4).

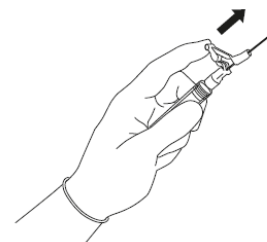
Figura 4



- Dopo l'iniezione, applicare immediatamente la forza di un singolo dito sul braccio della leva con attivazione assistita per attivare il meccanismo di protezione (vedere Figura 5).

NOTA: Attivarlo lontano da sé e dagli altri. Udire il click e confermare visivamente che la punta dell'ago sia completamente coperta.

Figura 5



Smaltimento

Le siringhe preriempite sono **solo** per uso singolo.

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente acquatico. Qualsiasi medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l.- Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

250 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita - 1 siringa da 5 ml con ago di sicurezza - AIC 044085013
250 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita - 2 siringhe da 5 ml con ago di sicurezza - AIC 044085025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 ottobre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco