RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fulvestrant Sandoz 250 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita contiene 250 mg di fulvestrant in 5 ml di soluzione.

Eccipienti con effetto noto

- Etanolo (100mg/ml)
- Alcol benzilico (100mg/ml)
- Benzil benzoato (150mg/ml)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.
Soluzione limpida, da incolore a gialla, viscosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Fulvestrant Sandoz è indicato

- in monoterapia per il trattamento del carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico con recettori per gli estrogeni positivi nelle 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 (incluso 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 Sandoz 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazioni speciali

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

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

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Fulvestrant Sandoz 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 nessuna raccomandazione in merito alla posologia può essere data.

Modo di somministrazione

Fulvestrant Sandoz 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 nel sito dorsogluteale a causa della vicinanza al nervo sciatico sottostante.

Per le istruzioni dettagliate per la somministrazione vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al fulvestrant o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.
Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).
Insufficienza epatica grave (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d' impiego

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

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

A causa della via di somministrazione intramuscolare, Fulvestrant Sandoz 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 Sandoz (vedere paragrafo 4.8). Questo deve essere tenuto in considerazione quando Fulvestrant Sandoz viene prescritto a pazienti a rischio.

Sono stati riportati effetti correlati al sito d'iniezione, tra cui sciatica, neuralgia, dolore neuropatico e neuropatia periferica con l'iniezione di fulvestrant. Occorre cautela in caso di somministrazione di

Documento reso disponibile da AIFA il 29/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

fulvestrant nel sito d'iniezione dorsogluteale a causa della prossimità del sottostante nervo sciatico (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 Sandoz (sia in monoterapia che in associazione a palbociclib) non sono state studiate nei pazienti con malattia viscerale critica.

Quando Fulvestrant Sandoz è somministrato con palbociclib, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di palbociclib

Interferenza con gli esami per gli anticorpi dell'estradiolo
A causa della somiglianza strutturale tra fulvestrant ed estradiolo, il fulvestrant può interferire con gli esami per gli anticorpi basati sull'estradiolo e può causare livelli falsamente aumentati di estradiolo.

Popolazione pediatrica
Fulvestrant Sandoz 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).

Eccipienti

Questo medicinale contiene il 12 % di etanolo (alcol), cioè fino a 1000 mg per dose, equivalenti a 20 ml di birra o 8 ml di vino per dose.

Nocivo per chi soffre di alcolismo.

Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o che allattano, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come i pazienti con disfunzione renale o epatica, o epilessia.

Questo medicinale contiene 100 mg di alcol benzilico per ml. L'alcol benzilico può causare reazioni allergiche.
Alcool benzilico è stato associato al rischio di gravi effetti indesiderati inclusi problemi respiratori (sindrome da respiro ansimante) nei bambini piccoli. Grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in pazienti con insufficienza epatica o renale a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).

Questo medicinale contiene 150 mg di benzil benzoato per ml. Il benzil benzoato può aumentare l'ittero (ingiallimento della pelle e degli occhi) nei neonati fino a 4 settimane di età.

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 della 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

Documento reso disponibile da AIFA il 29/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Fulvestrant Sandoz è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Nel ratto e nel coniglio fulvestrant ha dimostrato di passare la placenta dopo singole dosi somministrate 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 Sandoz, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto e del potenziale rischio di interruzione della gravidanza.

Allattamento
L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con Fulvestrant Sandoz. 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 Sandoz sulla fertilità negli umani non sono stati studiati.

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

Fulvestrant Sandoz non influisce o influisce in modo trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Comunque, poiché con Fulvestrant Sandoz 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 provenienti da tutte le reazioni avverse dagli studi clinici, dagli studi di post-marketing o da report spontanei. Nei dati raccolti relativi a fulvestrant in monoterapia le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state 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 combinata 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 fra le analisi aggregate di sicurezza e lo studio FALCON, viene presa in considerazione la frequenza più alta.
Le frequenze nella Tabella 1 sono state 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 comune (≥ 1/10), Comune (≥ 1/100 a < 1/10), Non comune (≥ 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

Documento reso disponibile da AIFA il 29/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Reazioni avverse in base alla classificazione per organi e sistemi e alla frequenza

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/10/2019

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezioni del tratto urinario
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Ridotta conta piastrinica[e]
Disturbi del sistema immunitario	Molto comune	Reazioni di ipersensibilità[e]
	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[e]
	Comune	Tromboembolismo venoso [a]
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Vomito, diarrea
Patologie epatobiliari	Molto comune	Aumento degli enzimi epatici (ALT, AST, ALP)[a]
	Comune	Valori elevati di bilirubina[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 [e]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore muscolo-scheletrico ed articolare[d]
	Comune	Dolore alla schiena [a]
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Emorragia vaginale [e]
	Non comune	Moniliasi vaginale[f], leucorrea[f]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Astenia[a], reazioni al sito di iniezione[b]
	Comune	Neuropatia periferica[e], sciatica[e]
	Non comune	Emorragia al sito di iniezione[f], ematoma al sito di iniezione[f], neuralgia[c, 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 reazioni al sito di iniezione non include i termini emorragia nel sito 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 sono basate su un analisi di sicurezza in un gruppo di 228 pazienti che hanno ricevuto rispettivamente almeno una (1) dose di fulvestrant e 232 pazienti che hanno ricevuto almeno una (1) dose di anastrozolo, nella fase 3 dello studio FALCON.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Dolore muscolo-scheletrico ed articolare
Nello studio FALCON, il numero di pazienti che ha riportato la reazione avversa dolore muscolo-scheletrico ed articolare è 65 (31,2%) e 48 (24,1%) rispettivamente nei bracci di fulvestrant ed anastrozolo. Dei 65 pazienti nel braccio di fulvestrant, il 40% (26/65) dei pazienti ha riportato dolore muscolo-scheletrico ed articolare entro il primo mese di trattamento, ed 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 di 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 (≥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 (≥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 PALOMA 3.
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 PALOMA 3 (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				
Molto comune				
Infezioni [b]	163 (47.2)	11 (3.2)	54 (31.4)	5 (2.9)
Patologie del sistema emolinfopoietico				
Molto comune				
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
Non comune				
Neutropenia febbrile	3 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				
Molto comune				
Riduzione dell'appetito	55 (15.9)	3 (0.9)	14 (8.1)	1 (0.6)
Patologie del sistema nervoso				
Comune				
Disgeusia	23 (6.7)	0	5 (2.9)	0
Patologie dell'occhio				
Comune				
Lacrimazione aumentata	22 (6.4)	0	2 (1.2)	0
Visione offuscata	20 (5.8)	0	3 (1.7)	0

Documento reso disponibile da AIFA il 29/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Occhio secco	13 (3.8)	0	3 (1.7)	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
Comune				
Epistassi	23 (6.7)	0	3 (1.7)	0
Patologie gastrointestinali				
Molto comune				
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				
Molto comune				
Alopecia	62 (18.0)	0	11 (6.4)	0
Rash[h]	58 (16.8)	2 (0.6)	11 (6.4)	0
Comune				
Cute secca	21 (6.1)	0	2 (1.2)	0
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				
Molto comune				
Affaticamento	142 (41.2)	8 (2.3)	50 (29.1)	2 (1.2)
Piressia	44 (12.8)	1 (0.3)	9 (5.2)	0
Comune				
Astenia	26 (7.5)	0	9 (5.2)	1 (0.6)
Esami diagnostici				
Comune				
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 neutrofili 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

Documento reso disponibile da AIFA il 29/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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
http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

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 erano evidenti 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'attività trofica degli estrogeni senza alcuna attività parziale agonista (estrogeno-simile). Il meccanismo d'azione è associato alla degradazione della proteina del recettore per i livelli di estrogeni.
Gli studi clinici condotti in donne in postmenopausa con carcinoma della mammella primario hanno mostrato che fulvestrant provoca una degradazione significativa della proteina ER in tumori ER positivi rispetto a placebo. E' stata osservata anche una riduzione significativa dell'espressione del recettore per il progesterone consistente con la mancanza di effetti intrinseci estrogeno agonisti. E' stato inoltre dimostrato che fulvestrant 500 mg degrada i recettori per gli estrogeni e il marker di proliferazione Ki67 in grado maggiore rispetto a fulvestrant 250 mg nei tumori della mammella in donne in postmenopausa trattate in neoadiuvante.

Sicurezza clinica ed efficacia sul carcinoma della mammella in fase avanzata

Monoterapia
Una sperimentazione clinica di fase III è stata completata in 736 donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in fase avanzata con una recidiva di malattia durante o dopo la terapia endocrina adiuvante o con 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;	fulvestrant 500 mg	fulvestrant 250 mg	Confronto tra gruppi (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)

Documento reso disponibile da AIFA il 29/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	trattamento di confronto	(N=362)	(N=374)	Hazard ratio	95% CI	p-value
PFS	**K-M mediana in mesi; hazard ratio**					
Tutti i pazienti		6.5	5.5	0.80	0.68, 0.94	0.006
- Sottogruppo AE (n=423)		8.6	5.8	0.76	0.62, 0.94	0.013
- Sottogruppo AI (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]
- Sottogruppo AE (n=423)		30.6	23.9	0.79	0.63, 0.99	0.038[c]
- Sottogruppo AI (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
- Sottogruppo AE (n=296)		18.1	19.1	-1.0	-8.2, 9.3
- Sottogruppo AI (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
- Sottogruppo AE (n=423)		52.4	45.1	7.3	-2.2, 16.6
- Sottogruppo AI (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. Valore nominale della p ottenuto senza aggiustamento per la molteplicità tra l'analisi 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 la miglior risposta obiettiva di risposta completa, di risposta parziale o malattia stabile ≥ 24 settimane.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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: antiestrogeno.

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 percento (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 (IC 95%: 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 (IC 95%: 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

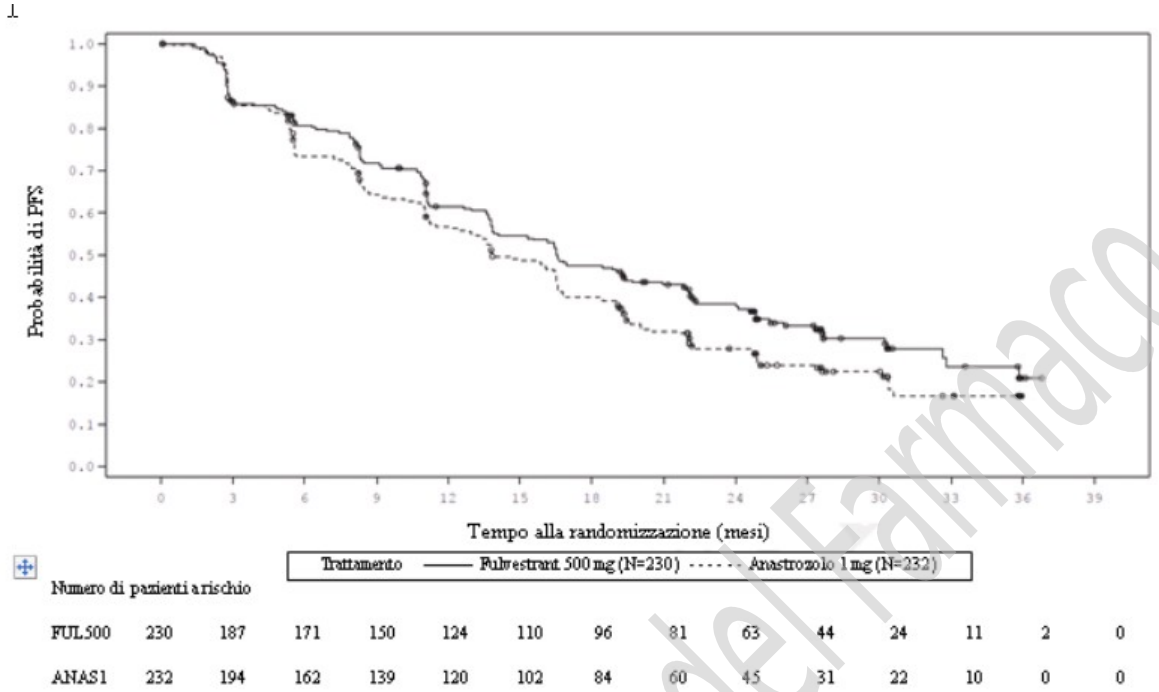
	Fulvestrant 500 mg (N=230)	**Anastrozolo 1 mg (N=232)**
Sopravvivenza Libera da Progressione		
Numero di Eventi di PFS (%)	**143 (62.2%)**	**166 (71.6%)**
PFS Hazard Ratio (IC 95%) e p-value	**HR 0.797 (0.637 - 0.999) p = 0.0486**	
PFS Mediana [mesi (IC 95%)]	**16.6 (13.8, 21.0)**	**13.8 (12.0, 16.6)**
Numero di Eventi* di OS	**67 (29.1%)**	**75 (32.3%)**
OS Hazard Ratio (IC 95%) e p-value	**HR 0.875 (0.629 – 1.217) p = 0.4277**	
ORR**	**89 (46.1%)**	**88 (44.9%)**
ORR Odds Ratio (IC 95%) 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 (IC 95%) e p-value	**OR 1.253 (0.815 – 1.932) p = 0.3045**	

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

Documento reso disponibile da AIFA il 29/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

**per pazienti con malattia misurabile

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



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 progressione dopo terapia endocrina per malattia avanzata. Il settantasette percento (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 rispetto 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 (IC 95% 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 (IC 95% 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/peri 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

Documento reso disponibile da AIFA il 29/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

più placebo e stratificate per documentata sensibilità alla precedente terapia ormonale, stato menopausale all'ingresso nello studio (pre/peri 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 razza 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)

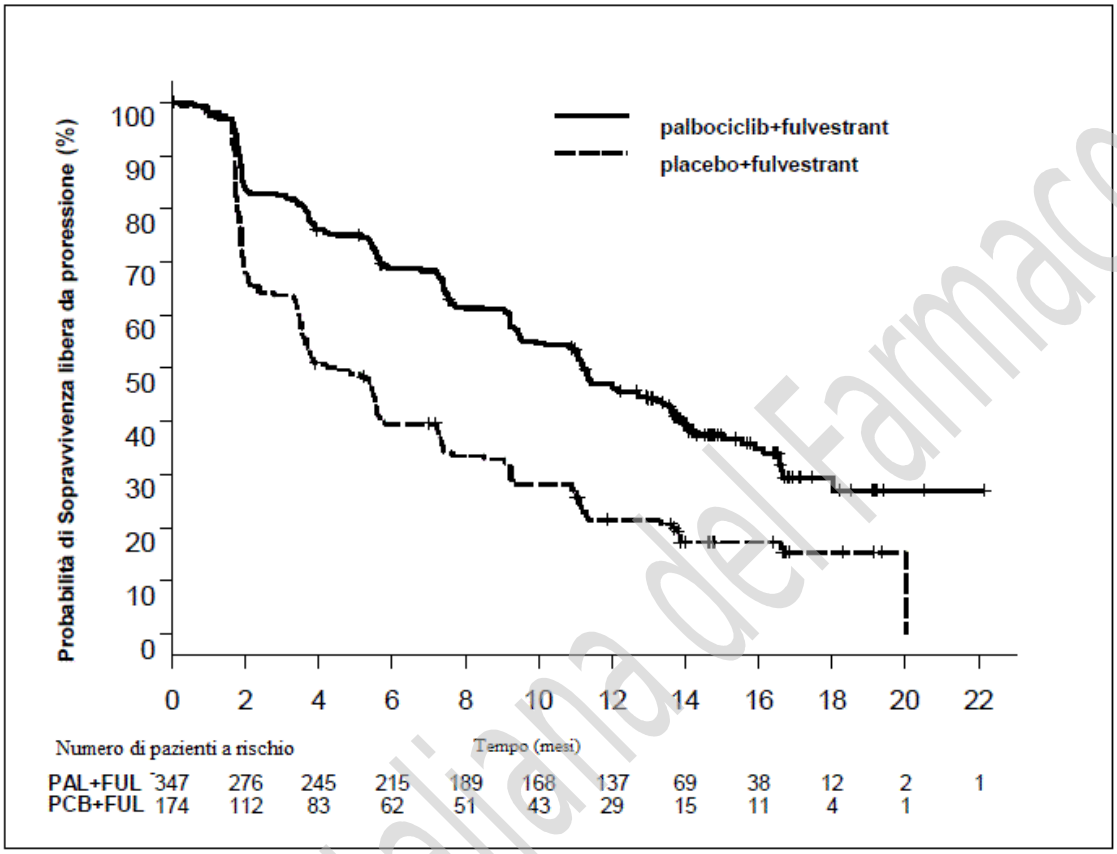
	Analisi aggiornata (cut-off 23 Ottobre 2015)	
	Fulvestrant più palbociclib (N=347)	**Fulvestrant più placebo (N=174)**
Sopravvivenza libera da progressione		
Mediana [mesi (IC 95%)]	11.2 (9.5, 12.9)	4.6 (3.5, 5.6)
Hazard ratio (IC 95%) e p-value	0.497 (0.398, 0.620), p <0.000001	
Endpoint secondari*		
OR [% (IC 95%)]	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 (95%	9.2 (7.2, 10.4)	7.4 (3.9, NS)
CBR [% (IC 95%)]	68.0 (62.8, 72.9)	39.7 (32.3, 47.3)

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

Documento reso disponibile da AIFA il 29/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 [% (IC 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)

Documento reso disponibile da AIFA il 29/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

TTR*, Mediana	3.8	5.4	3.7	3.6
[mesi (range)]	(3.5, 16.7)	(3.5, 16.7)	(1.9, 13.7)	(3.4, 3.7)

*Risultati risposte confermate o non confermate
N=numero di pazienti; IC= intervallo di confidenza; OR= risposta obiettiva; TTR=tempo alla prima risposta

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 risulta in una stimolazione significativamente ridotta dell'endometrio postmenopausale, confrontato con il pretrattamento con il placebo, valutata attraverso lo spessore endometriale misurato ecograficamente.

Nei pazienti con carcinoma della mammella trattati 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 studiate con carcinoma della mammella non vi è evidenza di effetti avversi sull'endometrio. Nessun dato è disponibile sulla morfologia endometriale.

Nei 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 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. Nei pazienti con carcinoma della mammella trattati 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 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 II in aperto ha investigato la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di fulvestrant in 30 bambine di età compresa tra 1 e 8 anni con Pubertà Precoce Progressiva associata con la sindrome di McCune Albright (MAS). Le pazienti pediatriche hanno ricevuto una dose mensile intramuscolare di fulvestrant di 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. Le concentrazioni minime allo stato stazionario di fulvestrant nelle bambine in questo studio 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 [35,3%] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9%] ng/ml). Le concentrazioni plasmatiche di fulvestrant allo stato stazionario si mantengono entro un intervallo relativamente stretto fino ad una differenza di circa 3 volte tra la concentrazione massima e di valle. 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_{dss}), 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, solfone, 3-solfato, 3 e 17 glucuronidi) 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±1,7 ml/min/kg, che suggerisce un rapporto elevato di estrazione epatica. Dopo somministrazione intramuscolare, l'emivita terminale (t1/2) è regolamentata dalla velocità di assorbimento ed è stata stimata essere 50 giorni.

Popolazioni speciali
Nella popolazione dall'analisi farmacocinetica dei dati derivanti dagli studi di fase III 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 alla razza.

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

Insufficienza epatica
La farmacocinetica di fulvestrant è stata valutata in uno studio clinico a singola dose eseguito in donne con insufficienza 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. Nei soggetti con insufficienza epatica vi è stato un incremento fino a circa 2,5 volte del valore di AUC rispetto adonne sane. Nei pazienti trattati con fulvestrant, un incremento dell'esposizione di questa entità è considerato essere ben tollerato. Donne con grave insufficienza epatica (Child-Pugh classe C) non sono stati valutati.

Popolazione Pediatrica

Documento reso disponibile da AIFA il 29/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 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 minima 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.
Fulvestrant 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, particolarmente 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 sopralivellamenti del segmento S-T dell'ECG [orale] e 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 ha mostrato effetti sulla riproduzione e sullo sviluppo embrio/fetale compatibili con la sua attività antiestrogenica a dosi simili alla dose clinica. Nei ratti sono state osservate una riduzione reversibile della fertilità nella femmina e della sopravvivenza dell'embrione, distocia e un'aumentata incidenza di anormalità del feto incluso 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. E' stata osservata un'aumentata incidenza di variazioni fetali nei conigli (spostamento all'indietro della cintura pelvica e della 27a vertebra pre-sacrale).

Uno studio a due anni di oncogenesi nei ratti (con somministrazione intramuscolare di fulvestrant) ha mostrato un'aumentata incidenza di tumori ovarici benigni delle cellule della granulosa nelle femmine di ratto alle alti dosi, 10 mg/ratto/15 giorni, e un'aumentata incidenza di tumori testicolari delle cellule di Leydig nei maschi. In uno studio a due anni di oncogenesi nel topo (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 nelle femmine e 0,8 volte nei maschi, e nei topi, approssimativamente 0,8 volte il livello di esposizione previsto nell'uomo sia nei maschi che nelle femmine. L'induzione di tali tumori è compatibile con le alterazioni del feedback endocrino correlate alla farmacologia nei livelli di gonadotropina causate da 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

Documento reso disponibile da AIFA il 29/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Etanolo (96 per cento)
Alcool benzilico
Benzil benzoato
Olio di ricino

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 in frigorifero (2°C – 8°C)
Conservare la siringa preriempita nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fulvestrant Sandoz è fornito in uno o due siringhe monouso preriempite, costituite da un cilindro in vetro tipo 1 siliconato dotato di:
un connettore con sistema di chiusura antimanomissione, uno stantuffo siliconato in gomma bromobutilica, un cappuccio in gomma bromobutilica/isoprene sintetico, un pistone in polistirene, un anello di arresto in polipropilene.
Inoltre per ogni siringa preriempita è fornito un ago sterile.

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 Sandoz al sito di iniezione dorsogluteale (vedere paragrafo 4.4).

Avvertenze - 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.

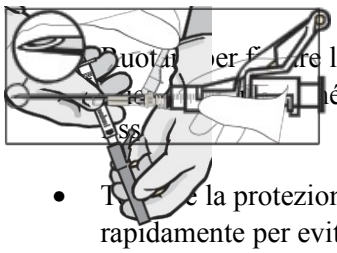
Le siringhe sono fornite con un ago di sicurezza BD SafetyGlide® o Terumo SurGuard®.

Istruzioni per l'uso dell'ago di sicurezza BD SafetyGlide®

Per ciascuna delle due siringhe:

- Rimuovere con attenzione l'ago e la siringa dalla confezione.
- Rimuovere il cappuccio protettivo dalla punta della siringa
- Togliere l'ago di sicurezza (BD SafetyGlide) dalla confezione esterna. Attaccare l'ago di sicurezza al Luer-Lock

Documento reso disponibile da AIFA il 29/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco



- Ruotare per fissare l'ago al connettore
- [illegible] né non è saldamente [illegible]
- T[illegible] la protezione dell'ago rapidamente per evitare danni alla punta dell'ago.

- Rimuovere la guaina protettiva dell'ago.

- Tenendo la siringa con l'ago rivolto verso l'alto, spingere delicatamente lo stantuffo fino a quando il medicinale raggiunge la cima della siringa. Non deve esserci aria all'interno della canna.
- Somministrare lentamente (1 o 2 minuti/iniezione) per via intramuscolare nel gluteo. Per comodità dell'utilizzatore, la punta dell'ago "smussata" è allineata al braccio della leva.
- Dopo l'iniezione applicare immediatamente la forza di un singolo dito sul braccio della leva con attivazione assistita per attivare il meccanismo di protezione.

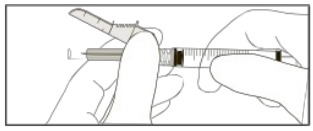
NOTA: attivarlo lontano da sé e dagli altri. Udire il click e confermare visivamente che la punta dell'ago sia completamente coperta.

<u>Istruzioni per l'ago di sicurezza Terumo SurGuard®</u>

Per ciascuna delle due siringhe:

- Rimuovere con attenzione l'ago e la siringa dalla confezione.

- Rimuovere il cappuccio protettivo dalla punta della siringa
- Fissare la siringa all'ago con tecnica asettica. Impugnare la base dell'ago, non la guaina, e ruotare la siringa in senso orario.

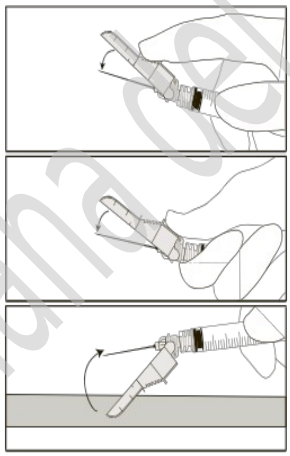


- Spostare lo schermo di sicurezza lontano dall'ago e verso il cilindro della siringa con l'angolazione mostrata in figura. Quindi rimuovere il cappuccino dell'ago.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Tenendo la siringa con l'ago rivolto verso l'alto, spingere delicatamente lo stantuffo fino a quando il medicinale non raggiunge la cima della siringa. Non deve esserci aria all'interno della canna.
- Somministrare lentamente (1 o 2 minuti/iniezione) per via intramuscolare nel gluteo.
- Al termine dell'iniezione, allontanare l'ago dalla pelle e utilizzare una tecnica ad una mano per attivare il meccanismo di protezione utilizzando uno dei tre metodi:

  - Attivazione con il dito
  - Attivazione con il pollice
  - Attivazione con una superficie



L'attivazione è dimostrata da un "click" sonoro e/o tattile, e può essere confermata visivamente.
In caso di dubbio che il sistema di protezione sia correttamente attivato, ripetere questo passaggio.

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

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A.
L.go U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA)
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Documento reso disponibile da AIFA il 29/10/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

AIC n. 043687019 - "250 MG SOLUZIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 1 SIRINGA PRERIEMPITA IN VETRO DA 5 ML CON AGO STERILE
AIC n. 043687021 - "250 MG SOLUZIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 2 SIRINGHE PRERIEMPITE IN VETRO DA 5 ML CON AGO STERILE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26/08/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/10/2019

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).