

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fulvestrant Mylan 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 effetti noti (in 5 mL):

Etanolo anidro (500 mg)

Alcool benzilico (500 mg)

Benzil benzoato (750 mg).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione, limpida, da incolore a gialla, viscosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Fulvestrant 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 (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

Compromissione renale

Non sono raccomandati aggiustamenti del dosaggio per le pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina ≥ 30 mL/min). La sicurezza e l'efficacia non sono state valutate nelle pazienti con compromissione renale severa (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 deve essere utilizzato con cautela in queste pazienti. Non ci sono dati nelle pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di fulvestrant nei bambini dalla nascita ai 18 anni di età non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Fulvestrant Mylan 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 usare cautela durante l'iniezione di Fulvestrant Mylan 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 principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Fulvestrant deve essere utilizzato con cautela in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min).

A causa della via di somministrazione intramuscolare, fulvestrant 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 le sperimentazioni cliniche con fulvestrant (vedere paragrafo 4.8). Questo deve essere tenuto in considerazione quando fulvestrant viene prescritto a pazienti a rischio.

Eventi correlati al sito di iniezione che comprendono sciatica, nevralgia, dolore neuropatico e neuropatia periferica sono stati riportati con l'iniezione di fulvestrant. Si deve usare cautela durante la somministrazione di fulvestrant 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 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 Mylan contiene etanolo 10% in peso/volume (alcool)

Questo medicinale contiene il 10% in peso/volume di etanolo (alcool) come eccipiente, cioè 500 mg in 5 mL. La quantità presente nella dose di un trattamento (cioè due siringhe) di questo medicinale è equivalente a 25 mL di birra o 10 mL di vino. La quantità ridotta di alcool presente in questo medicinale non ha effetti rilevabili.

Fulvestrant Mylan contiene alcool benzilico

Questo medicinale contiene 500 mg di alcool benzilico in 5 ml, equivalenti a 100 mg/mL (10% in peso/volume). L'alcool benzilico può causare reazioni allergiche.

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 in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Fulvestrant Mylan e per 2 anni dopo l'ultima dose.

Gravidanza

Fulvestrant è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Nel ratto e nel coniglio fulvestrant ha dimostrato di attraversare 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, 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. 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 sulla fertilità negli umani non sono stati studiati.

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

Fulvestrant non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Comunque, poiché con fulvestrant è stata riportata molto comunemente astenia, le pazienti che manifestano questa reazione avversa devono prestare cautela quando guidano o usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Monoterapia

Questo paragrafo fornisce informazioni su tutte le reazioni avverse provenienti 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 aggregata di sicurezza degli studi CONFIRM (Studio D6997C00002), FINDER 1 (Studio D6997C00004), FINDER 2 (Studio D6997C00006) e NEWEST (Studio D6997C00003) che hanno confrontato fulvestrant 500 mg con fulvestrant 250 mg. 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 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 Sistemi, Organi e Frequenza		
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezioni delle vie urinarie
Sistema emolinfopoietico	Comune	Ridotta conta piastrinica ^c
Disturbi del sistema immunitario	Molto Comune	Reazioni di ipersensibilità ^c
	Non comune	Reazioni anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Anoressia ^a
Patologie del sistema nervoso	Comune	Mal di testa
Patologie vascolari	Comune	Tromboembolismo venoso ^a
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Vomito, diarrea

Reazioni avverse in base alla classificazione per Sistemi, Organi e Frequenza		
Patologie epatobiliari	Molto comune	Enzimi epatici elevati (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	Mal di 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 , sciatica, nevralgia ^{c,f} ,

^a Include reazioni avverse al farmaco per le quali l'esatto contributo di fulvestrant non può essere valutato a causa della malattia di base.

^b Il termine reazioni al sito di iniezione non include i termini emorragia nel sito di iniezione, ematoma nel sito di iniezione, sciatica, nevralgia 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.

Dolore muscolo-scheletrico ed articolare

Nello studio FALCON, il numero di pazienti che ha riportato la reazione avversa dolore muscoloscheletrico 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 di Grado CTCAE ≥ 3 o che hanno richiesto una riduzione di dose, un'interruzione di dose o un'interruzione del trattamento a causa di queste reazioni avverse.

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, trombocitopenia e vomito. Le più comuni ($\geq 2\%$) reazioni avverse di Grado ≥ 3 sono state neutropenia, leucopenia, infezioni, anemia, 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 4,8 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	188 (54.5)	19 (5.5)	60 (34.9)	6 (3.5)
Patologie del sistema emolinfopoietico				
<i>Molto comune</i>				
Neutropenia ^c	290 (84.1)	240 (69.6)	6 (3.5)	0
Leucopenia ^d	207 (60.0)	132 (38.3)	9 (5.2)	1 (0.6)
Anemia ^e	109 (31.6)	15 (4.3)	24 (14.0)	4 (2.3)
Trombocitopenia ^f	88 (25.5)	10 (2.9)	0	0
<i>Non comune</i>				
Neutropenia febbrile	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				
<i>Molto comune</i>				
Riduzione dell'appetito	60 (17.4)	4 (1.2)	18 (10.5)	1 (0.6)
Patologie del sistema nervoso				
<i>Comune</i>				
Disgeusia	27 (7.8)	0	6 (3.5)	0
Patologie dell'occhio				
<i>Comune</i>				
Lacrimazione aumentata	25 (7.2)	0	2 (1.2)	0
Visione annebbiata	24 (7.0)	0	3 (1.7)	0
Occhio secco	15 (4.3)	0	3 (1.7)	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
<i>Comune</i>				
Epistassi	25 (7.2)	0	4 (2.3)	0
Patologie gastrointestinali				
<i>Molto comune</i>				
Nausea	124 (35.9)	2 (0.6)	53 (30.8)	1 (0.6)
Stomatite ^g	104 (30.1)	3 (0.9)	24 (14.0)	0
Diarrea	94 (27.2)	0	35 (20.3)	2 (1.2)
Vomito	75 (21.7)	2 (0.6)	28 (16.3)	1 (0.6)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
<i>Molto comune</i>				
Alopecia	67 (19.4)	NA	11 (6,4)	NA
Eruzione cutanea ^h	63 (18.3)	3 (0.9)	10 (5.8)	0
<i>Comune</i>				
Cute secca	28 (8.1)	0	3 (1.7)	0
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				
<i>Molto comune</i>				
Affaticamento	152 (44.1)	9 (2.6)	54 (31.4)	2 (1,2)
Piressia	47 (13.6)	1 (0,3)	10 (5.8)	0
<i>Comune</i>				
Astenia	27 (7.8)	1 (0.3)	13 (7.6)	2 (1.2)
Esami diagnostici				
<i>Molto comune</i>				
AST aumentata	40 (11.6)	11 (3.2)	13 (7.6)	4 (2.3)
<i>Comune</i>				
ALT aumentata	30 (8.7)	7 (2.0)	10 (5.8)	1 (0.6)

ALT= alanina aminotransferasi; AST= aspartato aminotransferasi; N/n= numero di pazienti, NA=Non applicabile

^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 neutrofilidi 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 290 (84.1%) pazienti, con neutropenia di Grado 3 riportata in 200 (58.0%) pazienti e neutropenia di Grado 4 riportata in 40 (11.6%) pazienti. Nel braccio fulvestrant + placebo (n=172), la neutropenia di qualsiasi grado è stata riportata in 6 (3.5%) pazienti. Non sono stati riportati eventi di neutropenia di Grado 3 e 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: 13-512 giorni) e la durata mediana della neutropenia di grado ≥ 3 è stata di 16 giorni. La neutropenia febbrile è stata riportata in 3 (0,9%) 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 con 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'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.

Efficacia e sicurezza clinica ed nel carcinoma della mammella in fase avanzata

Monoterapia

Uno studio clinico di fase 3 è stato completato 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; confronto tra trattamenti	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Confronto tra gruppi (Fulvestrant 500 mg/ Fulvestrant 250 mg)		
				Hazard ratio	IC 95%	valore p
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, confronto tra trattamenti	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Confronto tra gruppi (Fulvestrant 500 mg/ Fulvestrant 250 mg)		
				Differenza assoluta in %	IC 95%	
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 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 al basale (cioè quelli con malattia misurabile al basale: 240 pazienti nel gruppo di fulvestrant 500 mg e 261 pazienti nel gruppo di fulvestrant 250 mg).

^e Pazienti con miglior risposta obiettiva di risposta completa, di risposta parziale o malattia stabile ≥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; IC: Intervallo di Confidenza; AI: Inibitore dell'Aromatasi; AE: Antiestrogeno.

È stato condotto uno studio multicentrico di Fase 3, randomizzato, in doppio cieco, doppio placebo, con fulvestrant 500 mg rispetto ad 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 fulvestrant 500 mg o anastrozolo 1 mg. La randomizzazione è stata stratificata per setting di malattia (localmente avanzata o metastatica), previa chemioterapia per malattia in fase 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 a metastasi non-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 3 ed in Figura 1.

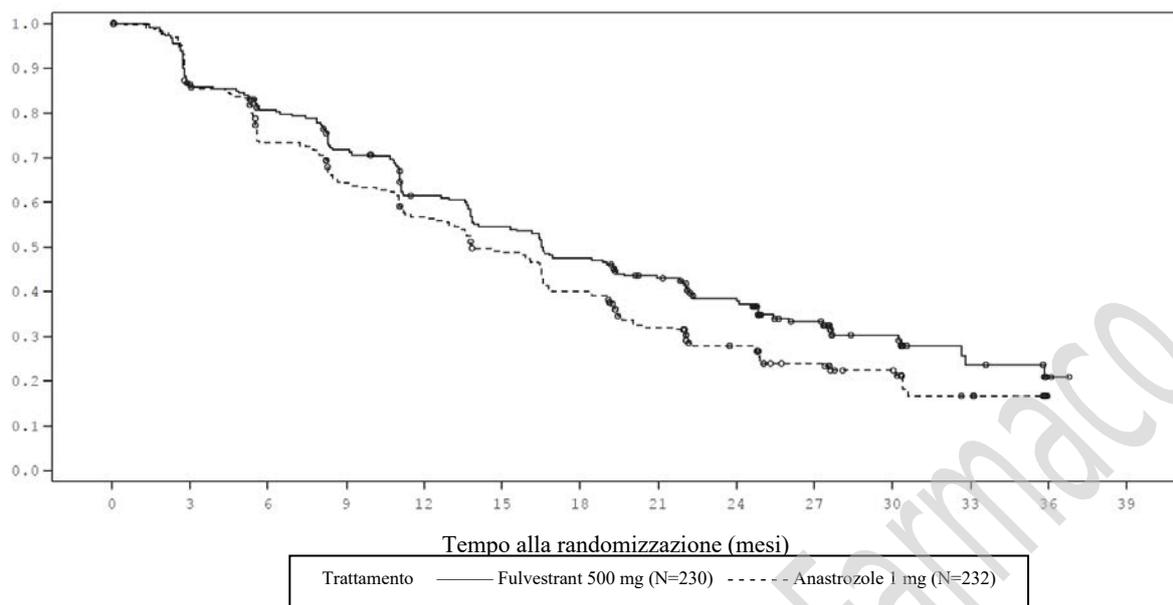
Tabella 4 Riassunto dei risultati degli endpoint primari di efficacia (PFS) e dei principali endpoint secondari di efficacia (Valutazione dello Sperimentatore, Intent-To-Treat Population) – Studio FALCON

	Fulvestrant 500 mg (N=230)	Anastrozole 1 mg (N=232)
Sopravvivenza Libera da Progressione		
Numero di Eventi di PFS (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
PFS Hazard Ratio (IC95%) e p-value	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
PFS Mediana [mesi (IC95%)]	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 (IC95%) e p-value	HR 0,875 (0,629;1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1%)	88 (44,9%)
ORR Odds Ratio (IC95%) 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 (IC95%) 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



Numero dei pazienti a rischio

FUL500	230	187	171	150	124	110	96	81	63	44	24	11	2	0
ANASI	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 progressione dopo terapia endocrina per malattia avanzata. Il settantasette per cento (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 entrambe le sperimentazioni ha dimostrato che l'83% dei pazienti che avevano ricevuto fulvestrant ha 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 (IC95% 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 (IC95% 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 più placebo e stratificate per documentata sensibilità alla precedente terapia ormonale, stato

menopausale all'ingresso nello studio (pre/perì 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, sopravvivenza globale (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.

Dopo un tempo mediano di follow-up di 45 mesi, l'analisi finale della OS è stata eseguita basandosi su 310 eventi (60% dei pazienti randomizzati). È stata osservata una differenza di 6,9 mesi nella OS mediana per il braccio palbociclib più fulvestrant rispetto al placebo più fulvestrant; questo risultato non è statisticamente significativo al livello di rilevanza predeterminato di 0,0235 (1 lato). Nel braccio placebo più fulvestrant, il 15,5% dei pazienti randomizzati ha ricevuto palbociclib e altri inibitori CDK come trattamenti successivi post-progressione.

I risultati dello studio PFS valutato dallo sperimentatore e i dati finali della OS secondo lo studio PALOMA3 sono riportati in Tabella 5. Le relative curve di Kaplan-Meier sono rappresentate in Figura 2 e 3, rispettivamente.

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)
CBR [% (IC 95%)]	68,0 (62,8- 72,9)	39,7 (32,3- 47,3)
Sopravvivenza globale generale (OS) (Cutoff 13 aprile 2018)		
Numero di eventi (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana [mesi (IC 95%)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Hazard ratio (IC 95%) e p-value [†]	0,814 (0,644, 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

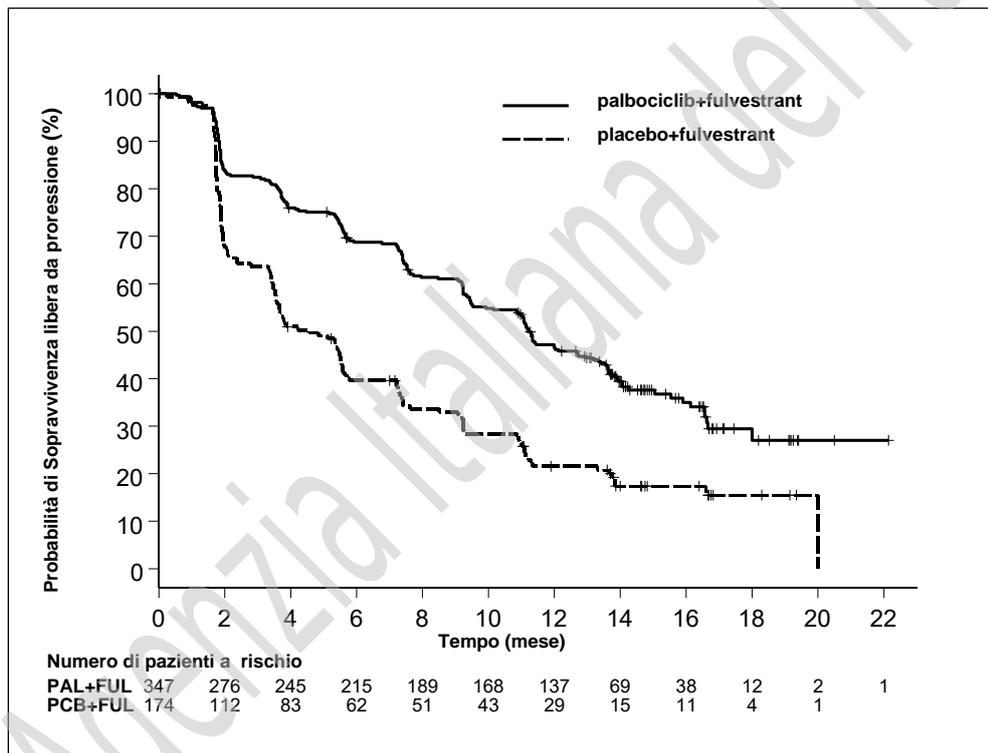
CBR= risposta in termini di beneficio clinico; IC= intervallo di confidenza; N=numero di pazienti; OR= risposta obiettiva

I risultati degli endpoint secondari sono basati su risposte confermate e non confermate secondo RECIST 1.1.

*Non statisticamente significativo.

[†]p-value di 1 lato dal test log-rank stratificato in base alla presenza di metastasi viscerali e sensibilità alla precedente terapia endocrina per randomizzazione.

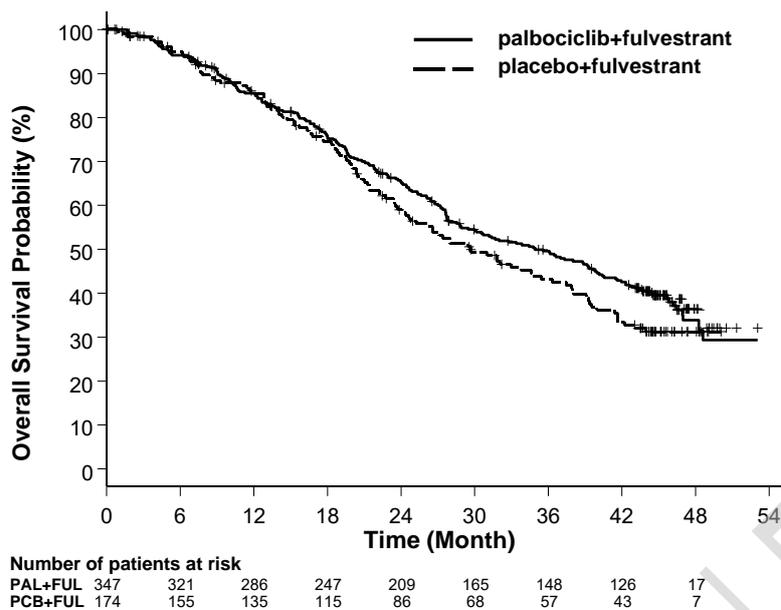
Figura 2. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (valutazione dello sperimentatore, popolazione intent-to-treat) – Studio PALOMA-3 (Cutoff 23 ottobre 2015)



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]).

Figura 3. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale (popolazione intent-to-treat) – Studio PALOMA-3 (Cutoff 13 aprile 2018)



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

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%)]	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 risulta in una stimolazione significativamente ridotta dell'endometrio postmenopausale, confrontato con il pre-trattamento 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 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 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 endpoint 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.

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, C_{max} 25,1 [35,3%] ng/mL C_{min} 16,3 [25,9%] ng/mL, rispettivamente). 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 minima. 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, $11 \pm 1,7$ mL/min/kg, che suggerisce un rapporto elevato di estrazione epatica. Dopo somministrazione intramuscolare, l'emivita terminale ($t_{1/2}$) è regolamentata dalla velocità di assorbimento ed è stata stimata essere 50 giorni.

Popolazioni speciali

In una analisi farmacocinetica di popolazione dei 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 alla razza.

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

La farmacocinetica di fulvestrant è stata valutata in una sperimentazione clinica a singola dose eseguita in soggetti 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. Nei soggetti 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 state valutate.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di fulvestrant è stata valutata in una sperimentazione clinica condotta 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 nelle bambine appaiono essere coerenti con quelle degli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta di fulvestrant è bassa.

La soluzione iniettabile 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 [endovenosa]). 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 embrionale/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 anomalie 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. È 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 alte 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, nei topi invece, 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

Benzil benzoato
Alcool benzilico
Etanolo, anidro
Olio di ricino, purificato

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 refrigerato (2 °C – 8 °C).

Devono essere limitate le escursioni di temperatura al di fuori dei 2 °C; 8 °C e si deve evitare un periodo di conservazione superiore a 28 giorni a una temperatura di conservazione del prodotto <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 superiore alla durata del periodo di validità di Fulvestrant Mylan (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 1 con pistone in polipropilene, assemblata con una chiusura di garanzia, contenente 5 mL di Fulvestrant Mylan soluzione per iniezione. È fornito anche un ago di sicurezza provvisto di dispositivo (BD SafetyGlide) per la connessione al corpo della siringa.

Oppure

due siringhe preriempite di vetro chiaro tipo 1 con pistone in polipropilene, assemblate con una chiusura di garanzia, contenenti ciascuna 5 mL di Fulvestrant Mylan soluzione per iniezione. Sono forniti anche aghi di sicurezza provvisti di dispositivo (BD SafetyGlide) per la connessione a ciascun corpo della siringa.

Oppure

quattro siringhe preriempite di vetro chiaro tipo 1 con pistone in polipropilene, assemblate con una chiusura di garanzia, contenenti ciascuna 5 mL di Fulvestrant Mylan soluzione per iniezione. Sono forniti anche aghi di sicurezza provvisti di dispositivo (BD SafetyGlide) per la connessione a ciascun corpo della siringa.

Oppure

sei siringhe preriempite di vetro chiaro tipo 1 con pistone in polipropilene, assemblate con una chiusura di garanzia, contenenti ciascuna 5 mL di Fulvestrant Mylan soluzione per iniezione. Sono forniti anche aghi di sicurezza provvisti di dispositivo (BD SafetyGlide) 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 usare cautela durante la somministrazione di Fulvestrant Mylan al sito di iniezione dorsogluteale (vedere paragrafo 4.4).

Avvertenze – Non sterilizzare in autoclave l'ago con il dispositivo di protezione (Ago Ipodermico con protezione BD SafetyGlide) 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 (SafetyGlide) 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 inclinare avanti e indietro fino a quando il tappo si stacca e può essere rimosso, non ruotare (vedere Figura 1)
- Rimuovere il tappo (A) tirandolo dritto verso l'alto. Per assicurare la sterilità non toccare la punta della siringa (B) (vedere Figura 2).

Figura 1

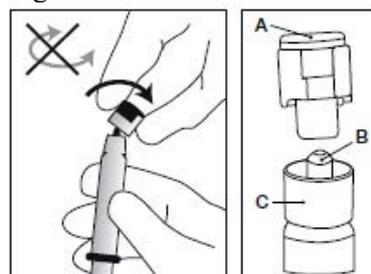
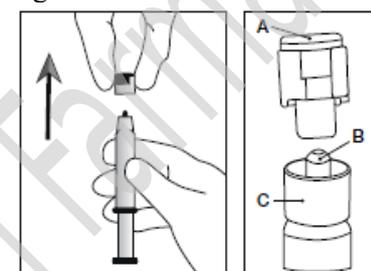
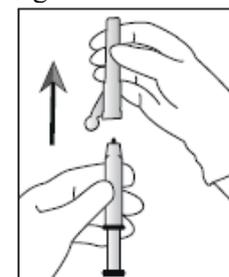


Figura 2



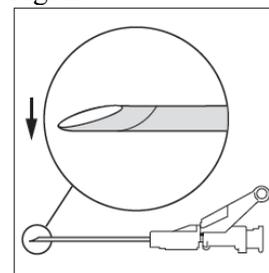
- Attaccare l'ago di sicurezza al Luer-Lok e ruotare per bloccare saldamente (vedere Figura 3).
- Controllare che l'ago sia fissato sul connettore Luer prima di rimuoverlo al di fuori del piano verticale
- Togliere la protezione dell'ago rapidamente per evitare danni alla punta dell'ago.
- Portare la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

Figura 3



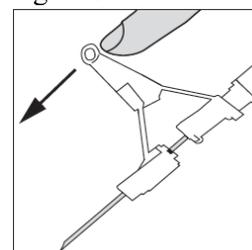
- Somministrare lentamente (1 o 2 minuti/iniezione) per via intramuscolare nel gluteo (area glutea). Per comodità dell'utilizzatore la punta dell'ago "smussata" è allineata al braccio della leva (vedere Figura 4).

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. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente (vedere paragrafo 5.3).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MYLAN S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 SAINT-PRIEST
FRANCIA

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

EU/1/17/1253/001
EU/1/17/1253/002
EU/1/17/1253/003
EU/1/17/1253/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08 gennaio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Mylan Teoranta
Coill Rua
Inverin
Co. Galway
IRLANDA

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
GERMANIA

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).