

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fulvestrant Dr. Reddy's 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.

Ogni ml contiene 50 mg di fulvestrant.

Eccipienti con effetti noti:

Una siringa preriempita contiene 500 mg di etanolo 96% (alcol), 500 mg di alcol benzilico, 750 mg di benzil benzoato, fino a 5 ml di olio di ricino raffinato.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

Soluzione limpida, da incolore a gialla, viscosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Fulvestrant è indicato per il trattamento di donne in postmenopausa affette da carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico con recettori per gli estrogeni positivi, in ricaduta di malattia durante o dopo terapia antiestrogenica adiuvante, o progressione di malattia durante terapia con un antiestrogeno.

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.

Popolazioni speciali

Danno renale

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

Compromissione epatica

Non sono raccomandati aggiustamenti del dosaggio per le pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Tuttavia, dato che l'esposizione a fulvestrant può essere aumentata, fulvestrant deve essere utilizzato con cautela in queste pazienti. Non ci sono dati in pazienti con compromissione epatica grave (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 deve essere somministrato con due iniezioni consecutive di 5 ml per iniezione

intramuscolare (una 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 principio attivo o a uno qualsiasi degli 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 di 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 danno renale grave (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 gli studi clinici 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 esercitare 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.

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).

Eccipienti

Questo medicinale contiene il 10% peso/volume di etanolo (alcol), cioè fino a 1000 mg per dose, cioè equivalente a 20 ml di birra o 8 ml di vino per dose. Nocivo per chi soffre di alcolismo. Da tenere in considerazione nei gruppi ad alto rischio come i pazienti con malattia epatica o epilessia.

Questo medicinale contiene alcol benzilico, che non deve essere somministrato a bambini prematuri o neonati. Può causare reazioni tossiche e reazioni anafilattoidi nei neonati e nei bambini fino a 3 anni di età.

Questo medicinale contiene olio di ricino che può causare gravi reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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

Fulvestrant 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, 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, nelle pazienti che manifestano questa reazione avversa deve essere prestata cautela quando guidano o usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Questo paragrafo fornisce informazioni provenienti da tutte le reazioni avverse dagli studi clinici, dagli studi di post-marketing o da report spontanei. Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono reazioni al sito di iniezione, astenia, nausea e aumento degli enzimi epatici (ALT, AST, ALP).

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 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 seguente sono state basate su tutti gli eventi riportati indipendentemente dalla valutazione di causalità dello sperimentatore.

Le reazioni avverse di seguito riportate sono classificate in accordo alla frequenza e alla Classificazione per Organi e Sistemi (SOC). I raggruppamenti per frequenza sono definiti in accordo alla seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$ 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

Reazioni avverse in base alla classificazione per organi e sistemi e alla frequenza		
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezioni del tratto urinario
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Ridotta conta piastrinica
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Reazioni di ipersensibilità
	Non comune	Reazioni anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Anoressia ^a
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
Patologie vascolari	Comune	Tromboembolismo venoso ^a , vampate di calore

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 , epatite, valori elevati di gamma-GT
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzioni cutanee
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Dolore alla schiena ^a
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Moniliasi vaginale, leucorrea, emorragia vaginale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Astenia ^a , reazioni al sito di iniezione ^b
	Non comune	Emorragia al sito di iniezione, ematoma al sito di iniezione, sciatica, nevralgia ^c , neuropatia periferica

^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, 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".

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

Non esiste esperienza di sovradosaggio nell'uomo. 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). Se si verifica sovradosaggio, si raccomanda un trattamento sintomatico di supporto.

5. PROPRIETA' 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 nel carcinoma della mammella in fase avanzata

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 2.

Tabella 2 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	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; 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 %	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 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 \geq 24 settimane.

PFS: Sopravvivenza libera da progressione; ORR: Tasso di risposta obiettiva; OR: Risposta obiettiva; CBR: Tasso di beneficio clinico; CB: Beneficio clinico; OS: Sopravvivenza globale; K-M: Kaplan-Meier; CI: intervallo di confidenza. AI: inibitore dell'aromatasi; AE: antiestrogeno.

Due studi clinici di fase III 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 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 paragonato con l'85% dei pazienti che avevano ricevuto anastrozolo. L'analisi combinata di entrambi gli studi ha dimostrato che, per quanto riguarda la sopravvivenza libera da progressione, il rapporto di rischio di fulvestrant 250 mg rispetto ad anastrozolo è stato 0,95 (95% CI 0,82 a 1,10). Il tasso di risposta obiettiva per fulvestrant 250 mg è stato del 19,2% rispetto al 16,5% per anastrozolo. Il tempo mediano al decesso è stato di 27,4 mesi per pazienti in trattamento con fulvestrant e 27,6 mesi per pazienti in trattamento con anastrozolo. Il rapporto di rischio di fulvestrant 250 mg rispetto ad anastrozolo, per quanto riguarda il tempo al decesso, è stato 1,01 (95% CI 0,86 a 1,19).

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 2 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 assunto una dose mensile intramuscolare di fulvestrant di 4 mg/kg. Questo studio di 12 mesi ha investigato una serie di endpoints la MAS ed ha mostrato una riduzione nella frequenza di sanguinamento vaginale ed una riduzione del tasso di progressione dell'età ossea. Le concentrazioni minime allo stato stazionario di fulvestrant nella bambine di 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 concentrazione stazionaria 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 ($V_{d,ss}$), approssimativamente da 3 a 5 l/kg, suggerisce che la distribuzione sia per la maggior parte extravascolare. Fulvestrant è altamente legato alle proteine plasmatiche (99%). Le frazioni di lipoproteine a bassissima densità (VLDL), a bassa densità (LDL) e ad alta densità (HDL) sono i principali componenti leganti. Non sono stati effettuati studi di interazione sul legame competitivo con le proteine. Il ruolo della globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) non è stato determinato.

Biotrasformazione

Il metabolismo di fulvestrant non è stato completamente valutato, ma coinvolge un insieme di numerose possibili vie di biotrasformazione analoghe a quelle degli steroidi endogeni. I metaboliti identificati (inclusi i metaboliti 17-chetone, 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 ricombinati 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 d'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 di farmacocinetica di popolazione dei dati derivanti dagli studi di fase III non è stata rilevata alcuna differenza nel profilo farmacocinetico di fulvestrant rispetto all'età (intervallo da 33 a 89 anni), al peso (40-127 kg) o alla razza.

Danno renale

La farmacocinetica di fulvestrant non è influenzata in modo clinicamente rilevante in caso di danno renale da lieve a moderato.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di fulvestrant è stata valutata in uno studio clinico a singola dose eseguito 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. I soggetti con grave compromissione epatica (Child-Pugh classe C) non sono stati valutati.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di fulvestrant è stata valutata in uno studio clinico condotto in 30 bambine con Pubertà Precoce Progressiva associata con la sindrome di McCune Albright (MAS) (vedere paragrafo 5.1). Le pazienti pediatriche avevano un'età 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 3680 (1020) 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 fulvestant è bassa.

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 la 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 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 nel coniglio (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 di tumori stromali del cordone sessuale ovarico (sia benigno sia 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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Devono essere limitate le escursioni di temperatura al di fuori dei 2°C-8°C. Questo include l'evitare la conservazione a temperature superiori a 30°C, e il non superare un periodo di 28 giorni ad una temperatura superiore a 15°C e inferiore a 25°C del prodotto inferiore a 25°C (ma superiore ai 2°C-8°C). Dopo

le escursioni termiche il prodotto deve essere riportato immediatamente alle condizioni di conservazione raccomandate (conservare e trasportare in frigorifero 2°C-8°C). Le escursioni termiche hanno un effetto cumulativo sulla qualità del prodotto e il periodo di tempo di 28 giorni non deve essere superato nella durata dei 2 anni del periodo di validità di Fulvestrant Dr. Reddy's (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:

Siringhe preriempite di vetro chiaro tipo 1, con pistone in poliestirene, dotate di cappuccio antimanomissione in stirene-butadiene, con impugnatura e un tappo di gomma bromobutilica, ciascuna contenente 5 ml di fulvestrant soluzione per iniezione. È fornito anche un ago di sicurezza in acciaio inossidabile/polipropilene (Terumo® SurGuard® 3) per la connessione al corpo della siringa.

Confezioni:

1 siringa preriempita + 1 ago di sicurezza

2 siringhe preriempite + 2 aghi di sicurezza

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e altre manipolazioni

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 al sito di iniezione dorsogluteale (vedere paragrafo 4.4).

Avvertenze - Non sterilizzare in autoclave l'ago 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.
- Rompere il sigillo del coperchio di plastica bianco sul connettore Luer-Lok della siringa Luer per rimuovere il coperchio con il tappo in gomma accluso (vedere Figura 1).
- Togliere l'ago di sicurezza dal confezionamento esterno (Terumo® SurGuard). Fissare l'ago di sicurezza al Luer Lock (vedere Figura 2).
- Ruotare finché solidamente posizionato.
- Ruotare per bloccare l'ago al connettore Luer.
- Trasportare la siringa piena al sito di somministrazione.

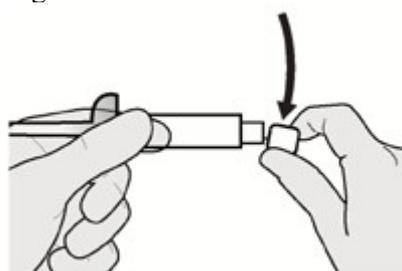
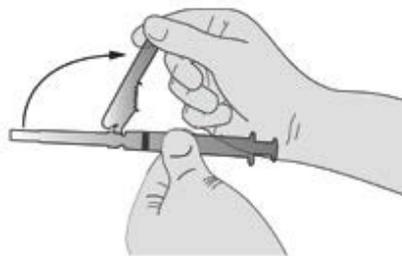


Figura 2



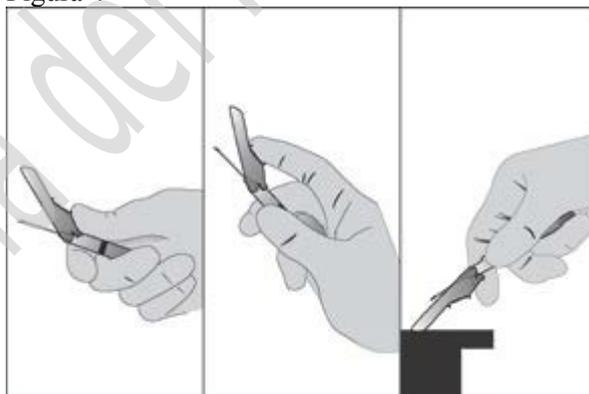
- Rimuovere la guaina di sicurezza dell'ago e portarla intorno al corpo della siringa secondo l'angolo mostrato, prima di rimuovere il tappo dell'ago.

Figura 3



- Prima della somministrazione le soluzioni parenterali devono essere ispezionate visivamente per la contaminazione particellare e per lo scolorimento.
 - Espellere l'eccesso di gas dalla siringa.
 - Somministrare lentamente (1 o 2 minuti/iniezione) per via intramuscolare nel gluteo (area glutea). Per comodità dell'utilizzatore la punta dell'ago "smussata" è allineata al braccio della leva (vedere Figura 3).
 - Se necessario, usare la presa per le dita.
- Dopo l'iniezione, applicare la tecnica ad una mano per attivare il meccanismo di sicurezza usando uno dei tre metodi illustrati sopra (l'attivazione è verificata da un udibile e/o tattile "click" e può essere confermata visivamente.) (vedere Figura 4).
 NOTA: attivarlo lontano da sé e dagli altri. Udire il click e confermare visivamente che la punta dell'ago sia completamente coperta.

Figura 4



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

Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd
 6 Riverview Road, Beverley, HU17 0LD
 Regno Unito

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

045435017 - "250 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEPITA" 1
 SIRINGA PRERIEPITA + 1 AGO

045435029 - "250 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEPITA" 2
 SIRINGHE PRERIEPITE + 2 AGHI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

Documento reso disponibile da AIFA il 10/01/2019

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).

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco