

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fulvestrant/Innovis 250 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μια προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 250 mg φουλβεστράντη σε 5 ml διαλύματος.

Έκδοχα με γνωστή δράση (ανά 5 ml)

Αιθανόλη (96%, 500 mg) Βενζυλική

αλκοόλη (E1519) ,(500 mg)

Βενζυλεστέρας βενζοϊκός (750 mg)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

Διαυγές, άωχρο έως κίτρινο, ιζώδες διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Fulvestrant/Innovis ενδείκνυται:

- ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς:
 - που δεν έχουν λάβει προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία ή
 - με υποτροπή της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από επικουρική αντιοιστρογονική θεραπεία ή σε επιδείνωση της νόσου κατά τη θεραπεία με αντιοιστρογόνο.
- σε συνδυασμό με παλμποσικλίμπη για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς (HR), αρνητικούς υποδοχείς τύπου 2 του ανθρώπινου αυξητικού παράγοντα (HER-2) σε γυναίκες που έχουν λάβει προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1).

Σε προ- ή περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η θεραπεία συνδυασμού με παλμποσικλίμπη πρέπει να συνδυάζεται με αγωνιστή της ορμόνης απελευθέρωσης της ωχρινότροπου ορμόνης (LHRH).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες γυναίκες (συμπεριλαμβανομένων των Ηλικιωμένων)

Η συνιστώμενη δόση είναι 500 mg σε διαστήματα ενός μηνός, με μια πρόσθετη δόση των 500 mg χορηγούμενη δύο εβδομάδες μετά την αρχική δόση.

Όταν το Fulvestrant/Innovis χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με παλμποσικλίμπη, παρακαλείσθε να ανατρέξετε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της παλμποσικλίμπης.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με τον συνδυασμό Fulvestrant/Innovis και παλμποσικλίμπης και καθ' όλη τη διάρκειά της, οι προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με αγωνιστές LHRH σύμφωνα με την τοπική κλινική πρακτική.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 ml/min). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), και ως εκ τούτου, συνιστάται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν προτείνονται προσαρμογές της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Εντούτοις, καθώς η έκθεση στη φουλβεστράντη μπορεί να αυξηθεί, το Fulvestrant/Innovis πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς αυτούς. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Fulvestrant/Innovis σε παιδιά ηλικίας έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιλαμβάνονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση σχετικά με τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Fulvestrant/Innovis πρέπει να χορηγείται ως δύο διαδοχικές ενέσεις των 5 ml με αργή ενδομυϊκή ένεση (1-2 λεπτά/ένεση), μία σε κάθε γλουτό (γλουτιαία περιοχή).

Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε περίπτωση που το Fulvestrant/Innovis ενίεται σε οπίσθια γλουτιαία θέση λόγω της εγγύτητας του υποκείμενου ισχιακού νεύρου.

Για λεπτομερείς οδηγίες για την χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κύηση και γαλουχία (βλέπε παράγραφο 4.6).

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Fulvestrant/Innovis πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Το Fulvestrant/Innovis πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 30 ml/min).

Λόγω της ενδομυϊκής οδού χορήγησης, το Fulvestrant/Innovis πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με αιμορραγική διάθεση, θρομβοπενία ή που λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή.

Θρομβοεμβολικά επεισόδια παρατηρούνται συχνά σε γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού και έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με το Fulvestrant/Innovis (βλέπε παράγραφο 4.8). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το Fulvestrant/Innovis συνταγογραφείται σε ασθενείς που διατρέχουν αυτόν τον κίνδυνο.

Συμβάματα που σχετίζονται με τη θέση ένεσης, συμπεριλαμβανομένων ισχιαλγίας, νευραλγίας, νευροπαθητικού πόνου και περιφερικής νευροπάθειας, έχουν αναφερθεί με την ένεση Fulvestrant/Innovis. Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε περίπτωση που το Fulvestrant/Innovis ενίεται σε οπίσθια γλουτιαία θέση λόγω της εγγύτητας του υποκείμενου ισχιακού νεύρου (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Δεν υπάρχουν δεδομένα μακροχρόνιας χορήγησης για την επίδραση της φουλβεστράντης στα οστά. Εξαιτίας του μηχανισμού δράσης της φουλβεστράντης υπάρχει ενδεχόμενος κίνδυνος οστεοπόρωσης.

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Fulvestrant/Innovis (είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό μεπαλμποσικλίμπη) δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με κρίσιμη σπλαγγχνική νόσο.

Όταν το Fulvestrant/Innovis συνδυάζεται με παλμποσικλίμπη, παρακαλείσθε να ανατρέξετε επίσης στην Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της παλμποσικλίμπης.

Παρεμβολή σε δοκιμασίες αντισώματος οιστραδιόλης

Λόγω της δομικής ομοιότητας της φουλβεστράντης και της οιστραδιόλης, η φουλβεστράντη μπορεί να επηρεάσει τις δοκιμασίες αντισώματος οιστραδιόλης και ενδέχεται να οδηγήσει σε ψευδώς αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης.

Αιθανόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 500 mg αλκοόλης (αιθανόλη) σε κάθε ένεση που ισοδυναμεί με 100 mg/ ml (10% w/ v). Η ποσότητα σε κάθε ένεση αυτού του φαρμάκου ισοδυναμεί με 13 ml μύρας ή 5 ml κρασιού.

Μια δόση 500 mg αυτού του φαρμάκου (δύο σύριγγες) χορηγούμενη σε ενήλικες γυναίκες που ζυγίζουν 70 κιλά θα οδηγούσε σε έκθεση σε 14,3 mg / kg αιθανόλης, η οποία μπορεί να προκαλέσει αύξηση της συγκέντρωσης αλκοόλης στο αίμα (BAC) περίπου 2,4 mg / 100 ml (βλ. Παράρτημα I της έκθεσης EMA/CHMP/43486/2018).

Για σύγκριση, για έναν ενήλικα που πίνει ένα ποτήρι κρασί ή 500 ml μύρας, το BAC είναι πιθανό να είναι περίπου 50 mg/ 100 ml.

Συγχρόνηση με φάρμακα που περιέχουν π.χ. προπυλενογλυκόλη ή αιθανόλη μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση αιθανόλης και να προκαλέσει δυσμενείς επιπτώσεις.

Βενζυλική αλκοόλη

Το Fulvestrant/Innovis περιέχει βενζυλική αλκοόλη ως έκδοχο η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν συνιστάται η χρήση του Fulvestrant/Innovis σε παιδιά και εφήβους καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μια κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης με μιδαζολάμη (υπόστρωμα του CYP3A4) έδειξε ότι η φουλβεστράντη δεν αναστέλλει το CYP3A4. Κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης με ριφαμπικίνη (επαγωγέας του CYP3A4) και κετοконаζόλη (αναστολέας του CYP3A4) δεν έδειξαν κλινικά σημαντική μεταβολή στην κάθαρση της φουλβεστράντης. Προσαρμογή της δόσης δεν είναι συνεπώς απαραίτητη στους ασθενείς στους οποίους η φουλβεστράντη συνταγογραφείται παράλληλα με αναστολείς ή επαγωγείς του CYP 3A4.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι ασθενείς με αναπαραγωγική ικανότητα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Fulvestrant/Innovis και 2 χρόνια μετά την τελευταία δόση.

Κύηση

Το Fulvestrant/Innovis αντενδείκνυται κατά την κύηση (βλέπε παράγραφο 4.3). Η φουλβεστράντη έχει αποδειχθεί ότι διαπερνά τον πλακούντα μετά από εφάπαξ ενδομυϊκή χορήγηση σε αρουραίους και κουνέλια.

Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, συμπεριλαμβανομένης αυξημένης συχνότητας εμφάνισης εμβρυϊκών ανωμαλιών και θανάτων (βλ. παράγραφο 5.3). Εάν προκύψει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Fulvestrant/Innovis, η ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβryo και τον πιθανό

κίνδυνο αποβολής.

Θηλασμός

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με Fulvestrant/Innovis. Η φουλβεστράντη απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων σε γαλουχία. Δεν είναι γνωστό αν η φουλβεστράντη απεκκρίνεται στο γάλα γυναικών. Λαμβάνοντας υπόψη τη δυνατότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα βρέφη που οφείλονται στη φουλβεστράντη, η χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Η επίδραση του Fulvestrant/Innovis στη γονιμότητα στους ανθρώπους δεν έχει μελετηθεί.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Fulvestrant/Innovis δεν έχει καμία αντίδραση ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Εντούτοις, επειδή έχει αναφερθεί πολύ συχνά εξασθένιση με το Fulvestrant/Innovis, οιασθενείς εκείνοι, που εμφανίζουν αυτήν την ανεπιθύμητη ενέργεια, πρέπει να προσέχουν όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Μονοθεραπεία

Αυτή η παράγραφος σας δίνει πληροφορίες βασισμένες σε όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τις κλινικές μελέτες, τις μελέτες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος ή αυθόρμητες αναφορές. Στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων της μονοθεραπείας με φουλβεστράντη, οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, εξασθένιση, ναυτία, και αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ALT, AST, ALP).

Στον Πίνακα 1, οι ακόλουθες κατηγορίες συχνότητας για ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) υπολογίστηκαν με βάση την ομάδα θεραπείας του Fulvestrant/Innovis 500 mg σε συγκεντρωτικές αναλύσεις ασφάλειας των μελετών που συνέκριναν το Fulvestrant/Innovis 500 mg με το Fulvestrant/Innovis 250 mg [CONFIRM (Μελέτη D6997C00002), FINDER 1 (Μελέτη D6997C00004), FINDER 2 (Μελέτη D6997C00006), και NEWEST (Μελέτη D6997C00003)], ή από τη FALCON (Μελέτη D699BC00001) μόνο που συνέκρινε το Fulvestrant/Innovis 500 mg με αναστροζόλη 1 mg. Όπου οι συχνότητες μεταξύ των συγκεντρωτικών αναλύσεων ασφάλειας και της FALCON διαφέρουν, αναγράφεται η μεγαλύτερη συχνότητα. Οι συχνότητες στον Πίνακα 1 βασίστηκαν σε όλα τα αναφερθέντα συμβάματα, ανεξάρτητα από την αξιολόγηση του ερευνητή για την αιτιότητα. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με φουλβεστράντη 500 mg στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων (συμπεριλαμβανομένων των μελετών που αναφέρθηκαν παραπάνω και της FALCON) ήταν 6,5 μήνες.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω κατατάσσονται σύμφωνα με τη συχνότητα και την Κατάταξη του Οργανικού Συστήματος (SOC). Οι κατηγορίες των συχνότητων ορίζονται σύμφωνα με τον παρακάτω κανόνα: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε ασθενείς υπό μονοθεραπεία με Fulvestrant/Innovis

Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά οργανικό σύστημα και τη συχνότητα		
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Ουρολοιμώξεις
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων ^ε
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας ^ε
	Όχι συχνές	Αναφυλακτικές αντιδράσεις
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Ανορεξία ^α
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Εξάψεις ^ε
	Συχνές	Φλεβική θρομβοεμβολή ^α
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία
	Συχνές	Έμετος, διάρροια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ALT, AST, ALP) ^α
	Συχνές	Αυξημένη χολερυθρίνη ^α
	Όχι συχνές	Ηπατική ανεπάρκεια ^{γ,στ} , ηπατίτιδα ^{στ} , αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση ^{στ}
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα ^ε
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία και μυοσκελετικός πόνος ^δ
	Συχνές	Οσφυαλγία ^α
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές	Κολπική αιμορραγία ^ε
	Όχι συχνές	Μονιλίαση του κόλπου ^{στ} , λευκόρροια ^{στ}
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Εξασθένιση ^α , αντίδραση της θέσης ένεσης ^β
	Συχνές	Περιφερική νευροπάθεια ^ε , ισχιαλγία ^ε
	Όχι συχνές	Αιμορραγία της θέσης ένεσης ^{στ} , αιμάτωμα της θέσης ένεσης ^{στ} , νευραλγία ^{γ,στ}

^α Περιλαμβάνονται ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου για τις οποίες ο ακριβής βαθμός συμμετοχής του Fulvestrant/Innovis δεν μπορεί να καθοριστεί λόγω της υποκείμενης νόσου.

^β Ο όρος αντίδραση της θέσης ένεσης δεν περιλαμβάνει τους όρους αιμορραγία της θέσης ένεσης, αιμάτωμα της θέσης ένεσης, ισχιαλγία, νευραλγία και περιφερική νευροπάθεια.

^γ Το συμβάν δεν παρατηρήθηκε σε μείζονες κλινικές μελέτες (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Η συχνότητα υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας το άνω όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% για τη σημειακή εκτίμηση. Αυτό υπολογίζεται ως 3/560 (όπου 560 είναι ο αριθμός των ασθενών στις μείζονες κλινικές μελέτες), που ισοδυναμεί με κατηγορία συχνότητας "όχι συχνή".

^δ Περιλαμβάνονται: αρθραλγία και λιγότερο συχνά μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία και πόνος άκρου.

^ε Η κατηγορία συχνότητας διαφέρει μεταξύ του συνόλου δεδομένων συγκεντρωτικών αναλύσεων ασφάλειας και της FALCON.

^{στ} Ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου που δεν παρατηρήθηκε στη FALCON.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι περιγραφές που περιλαμβάνονται παρακάτω βασίζονται στο σύνολο αναλύσεων ασφάλειας 228 ασθενών που έλαβαν τουλάχιστον μία (1) δόση φουλβεστράντη και 232 ασθενών που έλαβαν τουλάχιστον μία (1) δόση αναστροζόλης, αντίστοιχα στη μελέτη FALCON Φάσης 3.

Αρθραλγία και μυοσκελετικός πόνος

Στη μελέτη FALCON, ο αριθμός των ασθενών που ανέφεραν ανεπιθύμητη ενέργεια αρθραλγίας και μυοσκελετικού πόνου ήταν 65 (31,2%) και 48 (24,1%) για τα σκέλη φουλβεστράντη και αναστροζόλης αντίστοιχα. Από τις 65 ασθενείς στο σκέλος Fulvestrant/Innovis, το 40% (26/65) των ασθενών ανέφερε αρθραλγία και μυοσκελετικό πόνο μέσα στον πρώτο μήνα θεραπείας και το 66,2% (43/65) των ασθενών μέσα στους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας. Καμία ασθενής δεν ανέφερε συμβάματα που ήταν Βαθμού CTCAE (Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας Ανεπιθύμητων Συμβάντων) ≥ 3 ή που απαιτούσαν μείωση της δόσης, διακοπή της δόσης ή διακοπή της θεραπείας εξαιτίας αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Θεραπεία συνδυασμού με παλμποσικλίμη

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας της φουλβεστράντης όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το παλμποσικλίμη βασίζεται σε δεδομένα από 517 ασθενείς με HR-θετικό, HER2-αρνητικό προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού στην τυχαιοποιημένη μελέτη PALOMA3 (βλ. παράγραφο 5.1). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) οποιουδήποτε βαθμού που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν φουλβεστράνη σε συνδυασμό με παλμποσικλίμη ήταν ουδετεροπενία, λευκοπενία, λοιμώξεις, κόπωση, ναυτία, αναιμία, στοματίτιδα, διάρροια, θρομβοπενία και έμετος. Οι πιο συχνές ($\geq 2\%$) ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥ 3 ήταν ουδετεροπενία, λευκοπενία, λοιμώξεις, αναιμία, αυξημένη AST, θρομβοπενία και κόπωση.

Στον Πίνακα 2 αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την PALOMA3.

Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης σε φουλβεστράνη ήταν 11,2 μήνες στο σκέλος φουλβεστράνη + παλμποσικλίμη και 4,8 μήνες στο σκέλος φουλβεστράνη + εικονικό φάρμακο. Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης σε παλμποσικλίμη στο σκέλος φουλβεστράνη + παλμποσικλίμη ήταν 10,8 μήνες.

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες που βασίζονται στη Μελέτη PALOMA3 (N=517)

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος Συχνότητα Προτιμώμενος Όρος ^α	Fulvestrant/Innovis + Παλμωσική πη(N=345)		Fulvestrant/Innovis + εικονικό φάρμακο (N=172)	
	Όλοι οι Βαθμοί n (%)	Βαθμός ≥ 3 n (%)	Όλοι οι Βαθμοί n (%)	Βαθμός ≥ 3 n (%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις				
<i>Πολύ συχνές</i>				
Λοιμώξεις ^β	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				
<i>Πολύ συχνές</i>				
Ουδετεροπενία ^γ	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Λευκοπενία ^δ	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Αναιμία ^ε	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Θρομβοπενία ^{στ}	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Όχι συχνές</i>				
Εμπύρετη ουδετεροπενία	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης				
<i>Πολύ συχνές</i>				
Μειωμένη όρεξη	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
<i>Συχνές</i>				
Δυσγευσία	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Οφθαλμικές διαταραχές				
<i>Συχνές</i>				
Δακρύρροια αυξημένη	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Όραση θαμπή	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Ξηροφθαλμία	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				
<i>Συχνές</i>				
Επίσταξη	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Διαταραχές του γαστρεντερικού				
<i>Πολύ συχνές</i>				
Ναυτία	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Στοματίτιδα ^ζ	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Διάρροια	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Έμετος	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
<i>Πολύ συχνές</i>				
Αλωπεκία	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
Εξάνθημα ^η	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Συχνές</i>				
Ξηροδερμία	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
<i>Πολύ συχνές</i>				
Κόπωση	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)

Πυρεξία	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
Συχνές				
Εξασθένιση	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Παρακλινικές εξετάσεις				
Πολύ συχνές				
AST αυξημένη	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
Συχνές				
ALT αυξημένη	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALT= αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST= ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, N/n = αριθμός ασθενών, NA = Δεν εφαρμόζεται.

^α Οι Προτιμώμενοι Όροι (PTs, Preferred Terms) αναγράφονται σύμφωνα με το MedDRA 17.1.

^β Οι λοιμώξεις περιλαμβάνουν όλους τους PTs που αποτελούν μέρος της Κατηγορίας Οργανικού Συστήματος Λοιμώξεις και παρασιτώσεις.

^γ Η ουδετεροπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PTs: Ουδετεροπενία, Αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος.

^δ Η λευκοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PTs: Λευκοπενία, Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος.

^ε Η αναιμία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PTs: Αναιμία, Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, Αιματοκρίτης μειωμένος.

^{στ} Η θρομβοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PTs: Θρομβοπενία, Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος.

^ζ Η στοματίτιδα περιλαμβάνει τους ακόλουθους PTs: Αφθώδης στοματίτιδα, Χειλίτιδα, Γλωσσίτιδα, Γλωσσοδυνία, Εξέλκωση του στόματος, Φλεγμονή βλεννογόνου, Άλγος του στόματος, Στοματοφαρυγγική δυσφορία, Στοματοφαρυγγικό άλγος, Στοματίτιδα.

^η Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους ακόλουθους PTs: Εξάνθημα, Εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, Εξάνθημα κνησμώδες, Εξάνθημα ερυθρηματώδες, Εξάνθημα βλατιδώδες, Δερματίτιδα, Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, Τοξικό εξάνθημα δέρματος.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ουδετεροπενία

Σε ασθενείς που έλαβαν φουλβεστράντη σε συνδυασμό με παλμποσικλίμπη στη μελέτη PALOMA3, αναφέρθηκε ουδετεροπενία οποιουδήποτε βαθμού σε 290 (84,1%) ασθενείς, με ουδετεροπενία Βαθμού 3 να έχει αναφερθεί σε 200 (58,0%) ασθενείς και ουδετεροπενία Βαθμού 4 να έχει αναφερθεί σε 40 (11,6%). Στο σκέλος φουλβεστράντη + εικονικό φάρμακο (n=172), αναφέρθηκε ουδετεροπενία οποιουδήποτε βαθμού σε 6 (3,5%) ασθενείς. Δεν υπήρξαν αναφορές ουδετεροπενίας Βαθμού 3 και 4 στο σκέλος φουλβεστράντη + εικονικό φάρμακο.

Σε ασθενείς που έλαβαν φουλβεστράντη σε συνδυασμό με παμπλοσικλίμπη, ο διάμεσος χρόνος έως το πρώτο επεισόδιο ουδετεροπενίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 15 ημέρες (εύρος: 13-512 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια της ουδετεροπενίας Βαθμού ≥ 3 ήταν 16 ημέρες. Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε σε 3 (0,9%) ασθενείς που έλαβαν φουλβεστράντη σε συνδυασμό με παλμποσικλίμπη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές υπερδοσολογίας με Fulvestrant/Innovis σε ανθρώπους. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η συμπτωματική υποστηρικτική θεραπεία. Μελέτες σε πειραματόζωα υποδηλώνουν ότι με υψηλότερες δόσεις φουλβεστράντης δεν γίνονται αντιληπτές άλλες επιδράσεις εκτός από εκείνες που σχετίζονται άμεσα ή έμμεσα με την αντιοιστρογονική δράση (βλέπε παράγραφο 5.3).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμονική θεραπεία, Αντιοιστρογόνα, κωδικός ATC: L02BA03

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το φουλβεστράντη είναι ένας ανταγωνιστής των οιστρογονικών υποδοχέων με συγγένεια συγκρίσιμη με την οιστραδιόλη. Η φουλβεστράντη αναστέλλει τις τροφικές δράσεις των οιστρογόνων, χωρίς καμία μερικώς αγωνιστική (οιστρογονική) δράση. Ο μηχανισμός δράσης συσχετίζεται με την «υπόεκφραση» των επιπέδων της πρωτεΐνης των οιστρογονικών υποδοχέων. Κλινικές μελέτες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρωτοπαθή καρκίνο του μαστού έδειξαν ότι η φουλβεστράντη ελαττώνει σημαντικά την έκφραση της πρωτεΐνης του οιστρογονικού υποδοχέα σε όγκους με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Υπήρξε επίσης σημαντική μείωση της έκφρασης των υποδοχέων της προγεστερόνης, γεγονός που είναι σε συμφωνία με την έλλειψη εγγενούς οιστρογονικής αγωνιστικής δράσης. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι τα 500 mg φουλβεστράντης ελαττώνουν την έκφραση του οιστρογονικού υποδοχέα και του δείκτη πολλαπλασιασμού Ki67, σε μεγαλύτερο βαθμό από τα 250 mg φουλβεστράντης σε νεοεπικουρική χορήγηση σε μετεμμηνοπαυσιακούς καρκίνους του μαστού.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στον προχωρημένο καρκίνο του μαστού

Μονοθεραπεία

Μια κλινική μελέτη Φάσης 3 ολοκληρώθηκε σε 736 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, οι οποίες εμφάνισαν υποτροπή της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από επικουρική ορμονοθεραπεία ή παρουσίασαν επιδείνωση μετά από την ορμονική θεραπεία για προχωρημένη νόσο. Στη μελέτη πήραν μέρος 423 ασθενείς οι οποίες υποτροπίασαν ή επιδεινώθηκαν κατά τη διάρκεια αντι-οιστρογονικής θεραπείας (υποομάδα ΑΕ) και 313 ασθενείς οι οποίες υποτροπίασαν ή επιδεινώθηκαν κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολέα αρωματάσης (υποομάδα ΑΙ). Η μελέτη αυτή συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Fulvestrant/Innovis 500 mg (n=362) με του Fulvestrant/Innovis 250 mg (n=374). Η επιβίωση-χωρίς εξέλιξη (PFS) ήταν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), το ποσοστό κλινικού οφέλους (CBR) και τη συνολική επιβίωση (OS). Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη CONFIRM συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3 Σύννοψη των αποτελεσμάτων του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου αποτελεσματικότητας (PFS) και των κύριων δευτερευόντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας στη μελέτη CONFIRM

Μεταβλητή	Τύπος υπολογισμού; Σύγκριση θεραπειάς	Fulvestr ant/Inno vis500 mg (N=362)	Fulvestr ant/Inno vis250 mg (N=374)	Σύγκριση μεταξύ των ομάδων (Fulvestrant/Innovis 500 mg/Fulvestrant/Innovis 250 mg)		
				Πηλίκιο κινδύνου	95% CI	τιμή p
PFS	Διάμεση K-M σε μήνες; αναλογία κινδύνου					
Όλοι οι ασθενείς		6,5	5,5	0,80	0,68, 0,94	0,006
-Υποομάδα ΑΕ (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62, 0,94	0,013
-Υποομάδα ΑΙ (n=313) ^α		5,4	4,1	0,85	0,67, 1,08	0,195
OS^β	Διάμεση K-M σε μήνες; αναλογία κινδύνου					
Όλοι οι ασθενείς		26,4	22,3	0,81	0,69, 0,96	0,016 ^γ
-Υποομάδα ΑΕ (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63, 0,99	0,038 ^γ
-Υποομάδα ΑΙ (n=313) ^α		24,1	20,8	0,86	0,67, 1,11	0,241 ^γ
Μεταβλητή	Τύπος	Fulvestr ant/Inno vis	Fulvestr ant/Inno vis	Σύγκριση μεταξύ των ομάδων		

υπολογισμού; 500 mg 250 mg (Fulvestrant/Innovis 500 mg/Fulvestrant/Innovis 250 mg)

	(N=362)	(N=374)	Απόλυτη διαφορά %	95% CI
Σύγκριση θεραπείας				
ORR^δ	% ασθενών με OR; απόλυτη διαφορά %			
Όλοι οι ασθενείς	13,8	14,6	-0,8	-5,8, 6,3
-Υποομάδα ΑΕ (n=296)	18,1	19,1	-1,0	-8,2, 9,3
-Υποομάδα ΑΙ (n=205)^α	7,3	8,3	-1,0	-5,5, 9,8
CBR^ε	% ασθενών με CB; Απόλυτη διαφορά %			
Όλοι οι ασθενείς	45,6	39,6	6,0	-1,1, 13,3
-Υποομάδα ΑΕ (n=423)	52,4	45,1	7,3	-2,2, 16,6
-Υποομάδα ΑΙ (n=313)^α	36,2	32,3	3,9	-6,1, 15,2

^α Το Fulvestrant/Innovis ενδείκνυται σε ασθενείς των οποίων η ασθένεια είχε υποτροπιάσει ή επιδεινωθεί με αντι-οιστρογονική θεραπεία. Τα αποτελέσματα της υποομάδας ΑΙ δεν οδηγούν σε συμπέρασμα.

^β Η συνολική επιβίωση παρουσιάζεται για τις τελικές αναλύσεις επιβίωσης στο 75% ωρίμανσης των δεδομένων.

^γ Ονομαστική τιμή p χωρίς προσαρμογές έγινε για πολλαπλότητα μεταξύ των αρχικών συνολικών αναλύσεων επιβίωσης στο 50% ωρίμανσης των δεδομένων και οι επικαιροποιημένες αναλύσεις επιβίωσης στο 75% ωρίμανσης των δεδομένων.

^δ Το ORR προσδιορίστηκε στους ασθενείς οι οποίοι ήταν αξιολογήσιμοι για ανταπόκριση κατά την έναρξη (δηλ. αυτοί με μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη: 240 ασθενείς στην ομάδα του Fulvestrant/Innovis 500 mg και 261 ασθενείς στην ομάδα του Fulvestrant/Innovis 250 mg).

^ε Ασθενείς με βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση πλήρους ανταπόκρισης, μερική ανταπόκριση ή σταθερή νόσο >24 εβδομάδων.

PFS: Επιβίωση -χωρίς εξέλιξη; ORR: Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης; OR: Αντικειμενική ανταπόκριση, CBR: Ποσοστό κλινικού οφέλους, CB: Κλινικό όφελος, OS: Συνολική επιβίωση, K-M:Kaplan-Meier, CI:Διάστημα εμπιστοσύνης, ΑΙ: Αναστολέας αρωματάσης, ΑΕ: Αντι-οιστρογόνο.

Μία Φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, διπλά-εικονική, πολυκεντρική μελέτη του Fulvestrant/Innovis 500 mg έναντι αναστροζόλης 1 mg διεξήχθη σε μετεμμηνόπαυσιες γυναίκες με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς (ER) και/ή θετικούς υποδοχείς προγεστερόνης (PgR) με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού που δεν είχαν λάβει προηγουμένως οποιαδήποτε ορμονική θεραπεία. Συνολικά 462 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 διαδοχικά για να λάβουν είτε φουλβεστράντη 500 mg είτε αναστροζόλη 1 mg. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση την κατάσταση της νόσου (τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική), την προηγούμενη χημειοθεραπεία για προχωρημένη νόσο και τη μετρήσιμη ή όχι νόσο.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή με αξιολόγηση σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST (Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους) 1.1. Τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS) και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR).

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν σε αυτή τη μελέτη είχαν διάμεση ηλικία 63 χρονών (εύρος 36-90). Η πλειονότητα των ασθενών (87,0%) είχε μεταστατική νόσο κατά την έναρξη. Πενήντα πέντε τοις εκατό (55,0%) των ασθενών είχαν σπλαχνικές μεταστάσεις κατά την έναρξη. Συνολικά το 17,1% των ασθενών έλαβε προηγούμενο σχήμα χημειοθεραπείας για προχωρημένη νόσο, το 84,2% των ασθενών είχε μετρήσιμη νόσο.

Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στην πλειονότητα των προκαθορισμένων υποομάδων ασθενών. Για την υποομάδα ασθενών με νόσο που περιορίστηκε σε μη σπλαχνικές μεταστάσεις (n=208), το πηλίκο κινδύνου (HR) ήταν 0,592 (95% CI: 0,419, 0,837) για το σκέλος Fulvestrant/Innovis σε σύγκριση με το σκέλος αναστροζόλης. Για την υποομάδα των ασθενών με σπλαχνικές μεταστάσεις (n=254), το πηλίκο κινδύνου (HR) ήταν 0,993 (95% CI: 0,740, 1,331) για το σκέλος Fulvestrant/Innovis σε σύγκριση με το σκέλος αναστροζόλης. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης FALCON παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 και στην Εικόνα 1.

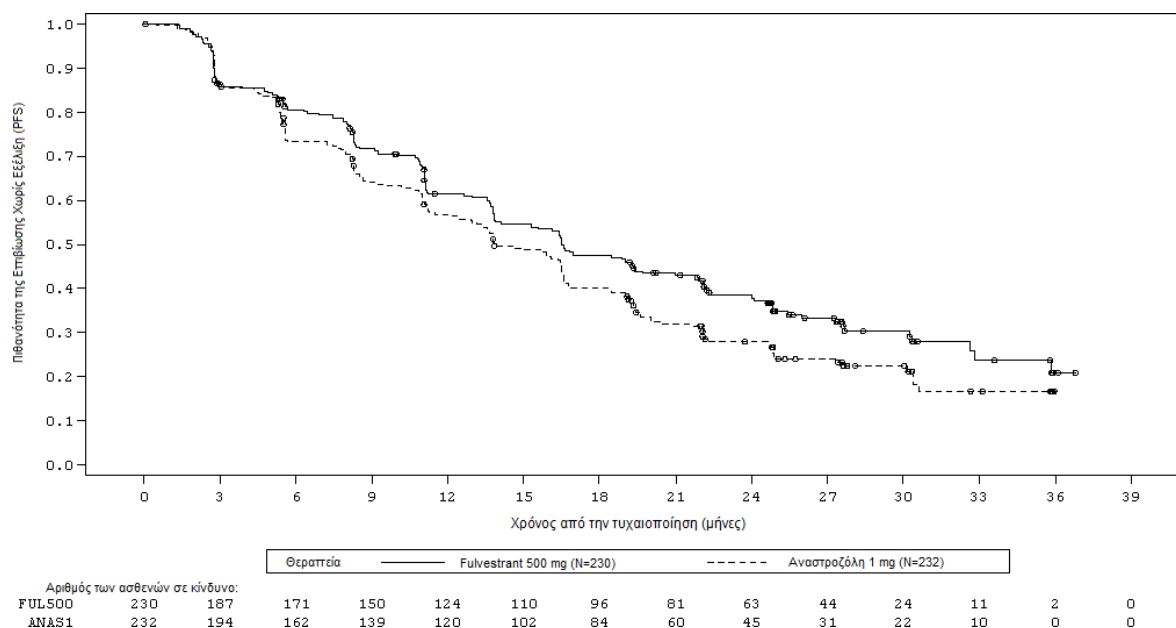
Πίνακας 4 Περίληψη των αποτελεσμάτων του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (PFS) και των κύριων δευτερευόντων καταληκτικών σημείων (Αξιολόγηση Ερευνητή, Πληθυσμός με Πρόθεση για Θεραπεία) – μελέτη FALCON

	Fulvestrant /Innovis 500 mg (N=230)	Αναστορόζλη 1 mg (N=232)
Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη		
Αριθμός Συμβαμάτων PFS (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
Πηλίκιο κινδύνου PFS (95% CI) και p-τιμή	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
Διάρκεια PFS [μήνες (95% CI)]	16,6 (13,8, 21,0)	13,8 (12,0, 16,6)
Αριθμός Συμβαμάτων OS*	67 (29,1%)	75 (32,3%)
Πηλίκιο κινδύνου OS (95% CI) και τιμή p	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
Ποσοστό Αντικειμενικής ανταπόκρισης**	89 (46,1%)	88 (44,9%)
Λόγος Πιθανοτήτων ORR (95% CI) και τιμή p	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
Διάρκεια Διάρκεια της Ανταπόκρισης (DoR) (μήνες)	20,0	13,2
Ποσοστό κλινικού οφέλους (CBR)	180 (78,3%)	172 (74,1%)
Λόγος Πιθανοτήτων CBR (95% CI) και τιμή p	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

*(31% ολοκλήρωση)-μη τελική ανάλυση συνολικής επιβίωσης (OS)

**για ασθενείς με μετρήσιμη νόσο

Εικόνα 1 Σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier της Επιβίωσης Χωρίς Εξέλιξη (Αξιολόγηση Ερευνητή, Πληθυσμός με Πρόθεση για Θεραπεία) – μελέτη FALCON



Δύο κλινικές μελέτες Φάσης 3 ολοκληρώθηκαν σε σύνολο 851 μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, οι οποίες επανεμφάνισαν τη νόσο κατά τη διάρκεια ή μετά από επικουρική ορμονοθεραπεία ή παρουσίασαν επιδείνωση μετά από την ορμονική θεραπεία για

προχωρημένη νόσο. Το εβδομήντα επτά τοις εκατό (77%) του πληθυσμού της μελέτης είχε καρκίνο του μαστού με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς. Οι μελέτες αυτές συνέκριναν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μηνιαίας χορήγησης Fulvestrant/Innovis 250 mg έναντι της ημερήσιας χορήγησης του 1 mg αναστροζόλης, (αναστολέας της αρωματάσης). Συνολικά, το Fulvestrant/Innovis σε μηνιαία δοσολογία 250 mg ήταν τουλάχιστον τόσο αποτελεσματικό όσο η αναστροζόλη όσον αφορά την επιβίωση-χωρίς εξέλιξη, την αντικειμενική ανταπόκριση και το χρόνο μέχρι τον θάνατο. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές για οποιοδήποτε από τα καταληκτικά αυτά σημεία ανάμεσα στις δύο θεραπευτικές ομάδες. Η επιβίωση-χωρίς εξέλιξη ήταν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Η συνδυασμένη ανάλυση των δύο μελετών έδειξε ότι 83% των ασθενών που έλαβε Fulvestrant/Innovis παρουσίασε επιδείνωση, σε σύγκριση με το 85% των ασθενών που έλαβε αναστροζόλη. Η συνδυασμένη ανάλυση των δύο μελετών έδειξε ότι το πηλίκιο κινδύνου του Fulvestrant/Innovis 250 mg ως προς την αναστροζόλη για την επιβίωση-χωρίς εξέλιξη ήταν 0,95 (95% CI 0,82 έως 1,10). Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης για το Fulvestrant/Innovis 250 mg ήταν 19,2% σε σύγκριση με 16,5% για την αναστροζόλη. Ο μέσος χρόνος μέχρι το θάνατο ήταν 27,4 μήνες για τις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Fulvestrant/Innovis και 27,6 μήνες για τις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστροζόλη. Το πηλίκιο κινδύνου για το Fulvestrant/Innovis 250 mg ως προς την αναστροζόλη για τον χρόνο μέχρι το θάνατο ήταν 1,01 (95% CI 0,86 έως 1,19).

Θεραπεία συνδυασμού με παλμποσικλίμπη

Μία Φάσης 3, διεθνής, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρική μελέτη του Fulvestrant/Innovis 500 mg και *παλμποσικλίμπη* 125 mg έναντι του Fulvestrant/Innovis 500 mg και εικονικού φαρμάκου πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες με HR-θετικό, HER-2 αρνητικό τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού που δεν επιδέχεται εκτομή ή ακτινοθεραπεία με θεραπευτική πρόθεση ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ανεξαρτήτως της εμμηνοπαυσιακής τους κατάστασης, των οποίων η νόσος εξελίχθηκε μετά από προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία σε (νεο)επικουρικό ή μεταστατικό πλαίσιο.

Συνολικά, 521 προ/περι- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες των οποίων η νόσος είχε εξελιχθεί κατά τη διάρκεια ή εντός 12 μηνών από την ολοκλήρωση της επικουρικής ενδοκρινικής θεραπείας ή κατά τη διάρκεια ή εντός 1 μηνός από προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία για προχωρημένη νόσο, τυχαιοποιήθηκαν 2: 1 σε Fulvestrant/Innovis και *παλμποσικλίμπη* ή Fulvestrant/Innovis και εικονικό φάρμακο και στρωματοποιήθηκαν με βάση την τεκμηριωμένη ευαισθησία σε προηγούμενη ορμονοθεραπεία, την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση κατά την εισαγωγή στη μελέτη (προ/περι- έναντι μετεμμηνοπαυσιακών) και την παρουσία σπλαγγικών μεταστάσεων. Οι προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έλαβαν τον αγωνιστή LHRH γοσερελίνη. Οι ασθενείς με προχωρημένη/μεταστατική, συμπτωματική, επεκταμένη σπλαγγική νόσο, οι οποίες βρίσκονταν σε κίνδυνο απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών βραχυπρόθεσμα (συμπεριλαμβανομένων ασθενών με μαζικές μη ελεγχόμενες συλλογές [υπεζωκοτική, περικαρδιακή, περιτοναϊκή], με πνευμονική λεμφαγγείτιδα και με πάνω από 50% εμπλοκής του ήπατος), δεν ήταν κατάλληλες για ένταξη στη μελέτη.

Οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν την καθορισμένη θεραπεία μέχρι την αντικειμενική εξέλιξη της νόσου, τη συμπτωματική επιδείνωση, τη μη αποδεκτή τοξικότητα, τον θάνατο ή την απόσυρση της συγκατάθεσης, οποιοδήποτε από αυτά συνέβη πρώτο. Η μετάταξη μεταξύ θεραπευτικών σκελών δεν επιτρεπόταν.

Οι ασθενείς είχαν καλή αντιστοιχία αρχικών δημογραφικών και προγνωστικών χαρακτηριστικών μεταξύ του σκέλους του Fulvestrant/Innovis και *παλμποσικλίμπη* και του σκέλους Fulvestrant/Innovis και εικονικού φαρμάκου. Η διάμεση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη αυτή ήταν τα 57 χρόνια (εύρος 29, 88). Σε κάθε σκέλος θεραπείας οι ασθενείς στην πλειοψηφία τους ήταν Λευκές, είχαν τεκμηριωμένη ευαισθησία σε προηγούμενη ορμονοθεραπεία, και ήταν μετεμμηνοπαυσιακές. Περίπου το 20% των ασθενών ήταν προ/περιεμμηνοπαυσιακές. Όλες οι ασθενείς είχαν λάβει προηγουμένως συστηματική θεραπεία και οι περισσότερες ασθενείς σε κάθε σκέλος θεραπείας είχαν λάβει προηγούμενο σχήμα χημειοθεραπείας για την πρωτοπαθή τους διάγνωση. Περισσότερες από τις μισές (62%) είχαν κατάσταση απόδοσης (PS) κατά ECOG 0, 60%, είχαν σπλαγγικές μεταστάσεις, και 60% είχαν λάβει προηγουμένως περισσότερα από 1 ορμονικά σχήματα θεραπείας για την πρωτοπαθή τους διάγνωση.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή με αξιολόγηση σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST (Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους) 1.1. Υποστηρικτικές αναλύσεις της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη βασίστηκαν σε Ανεξάρτητη Κεντρική Ακτινολογική Αξιολόγηση. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την Αντικειμενική ανταπόκριση (OR), το Ποσοστό κλινικού οφέλους (CBR), τη συνολική επιβίωση (OS), την ασφάλεια και το σύνθετο καταληκτικό σημείο του χρόνου μέχρι την επιδείνωση του πόνου (TTD).

Η μελέτη πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της παράτασης της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS) όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή κατά την ενδιάμεση ανάλυση που διεξήχθη στο 82% των προγραμματισμένων συμβάντων επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS). Τα αποτελέσματα ξεπέρασαν το προκαθορισμένο όριο αποτελεσματικότητας κατά Haybittle-Peto ($\alpha=0,00135$), καταδεικνύοντας μία στατιστικά σημαντική παράταση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) και ένα κλινικά σημαντικό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Πιο ώριμα επικαιροποιημένα δεδομένα αποτελεσματικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 5.

Μετά από διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 45 μηνών, η τελική ανάλυση της OS πραγματοποιήθηκε με βάση 310 συμβάντα (60% τυχαιοποιημένων ασθενών). Παρατηρήθηκε διαφορά 6,9 μηνών στη διάμεση OS στο σκέλος της παλμποσικλίμπης μαζί με φουλβεστράντη σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου μαζί με φουλβεστράντη. Αυτό το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό βάσει του προκαθορισμένου επιπέδου σημαντικότητας 0,0235 (μονόπλευρο). Στο σκέλος εικονικού φαρμάκου μαζί με φουλβεστράντη, το 15,5% των τυχαιοποιημένων ασθενών έλαβε παλμποσικλίμπη και άλλους αναστολείς CDK ως μετέπειτα θεραπεία μετά την εξέλιξη της νόσου.

Τα αποτελέσματα από την PFS όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή και τα δεδομένα τελικής OS από τη μελέτη PALOMA3 παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Τα σχετικά σχεδιαγράμματα Kaplan-Meier παρουσιάζονται στις Εικόνες 2 και 3, αντίστοιχα.

Πίνακας 5 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας – μελέτη PALOMA3 (Αξιολόγηση ερευνητή, πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)

	Επικαιροποιημένη Ανάλυση (Αποκοπή 23 Οκτωβρίου 2015)	
	Fulvestrant/Innovis και παλμποσικλίμπη (N=347)	Fulvestrant/Innovis και εικονικό φάρμακο (N=174)
Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη		
Διάμεση διάρκεια [μήνες (95% CI)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Πηλίκιο κινδύνου (95% CI) και τιμή p	0,497 (0,398, 0,620), p <0,000001	
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (μετρήσιμη νόσος) [% (95% CI)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
CBR [% (95% CI)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
Τελική συνολική επιβίωση (OS) (Αποκοπή 13 Απριλίου 2018)		
Αριθμός συμβάντων (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Διάμεση διάρκεια [μήνες (95% CI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Πηλίκιο κινδύνου (95% CI) και τιμή p [†]	0,814 (0,644, 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

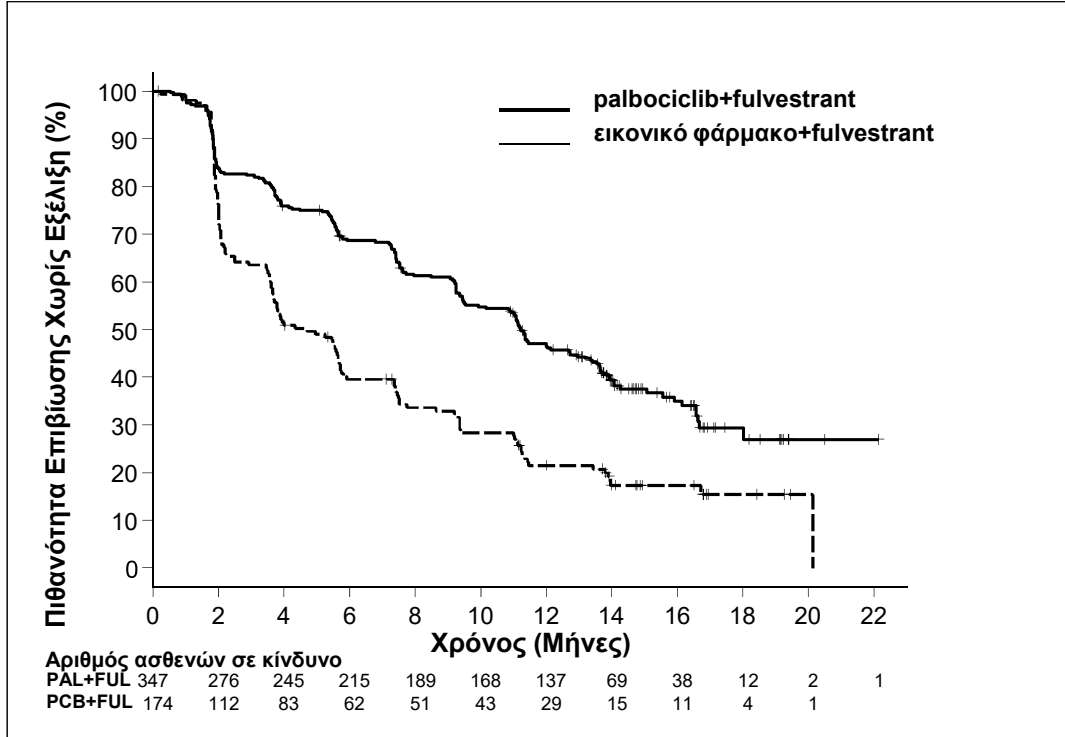
CBR=ποσοστό κλινικού οφέλους, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, N=αριθμός ασθενών, OR=αντικειμενική ανταπόκριση

Τα αποτελέσματα για το δευτερεύον καταληκτικό σημείο βασίστηκαν σε επιβεβαιωμένες και μη επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1.

* Μη στατιστικά σημαντικό.

† Μονόπλευρη τιμή p από τη διαδικασία ελέγχου log-rank στρωματοποιημένη με βάση την παρουσία σπλαγγικών μεταστάσεων και την ευαισθησία σε προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία ανά τυχαιοποίηση.

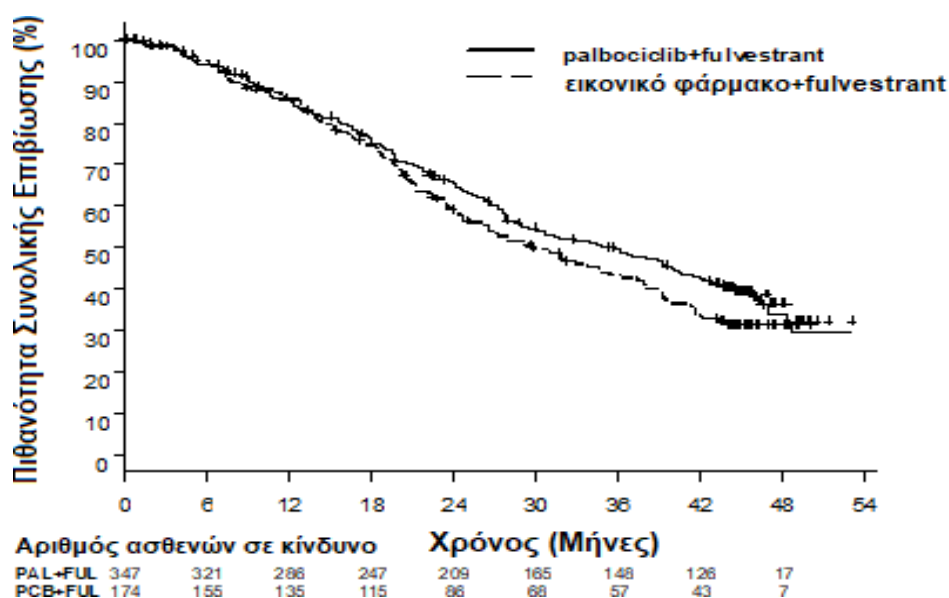
Εικόνα 2 Σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (αξιολόγηση ερευνητή, πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) – μελέτη PALOMA3 (αποκοπή 23 Οκτωβρίου 2015)



FUL=φουλβεστράντη, PAL=παλμποσικλίμη, PCB=εικονικό φάρμακο.

Παρατηρήθηκε μείωση στον κίνδυνο για εξέλιξη της νόσου ή θάνατο στο σκέλος Fulvestrant/Innovis και παλμποσικλίμη σε όλες τις μεμονωμένες υποομάδες ασθενών, όπως ορίστηκαν από τους παράγοντες στρωματοποίησης και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη. Αυτό ήταν εμφανές για τις προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (HR 0,46 [95% CI: 0,28, 0,75]) και τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (HR 0,52 [95% CI: 0,40, 0,66]) και για ασθενείς με σπλαγγικές προσβολές μεταστατικής νόσου (HR 0,50 [95% CI: 0,38, 0,65]) και μη-σπλαγγικές προσβολές μεταστατικής νόσου (HR 0,48 [95% CI: 0,33, 0,71]). Όφελος παρατηρήθηκε επίσης ανεξάρτητα από τις γραμμές της προηγούμενης θεραπείας στο μεταστατικό πλαίσιο, είτε 0 (HR 0,59 [95% CI: 0,37, 0,93]), 1 (HR 0,46 [95% CI: 0,32, 0,64]), 2 (HR 0,48 [95% CI: 0,30, 0,76]), ή ≥ 3 γραμμές (HR 0,59 [95% CI: 0,28, 1,22]).

Εικόνα 3. Σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) – Μελέτη PALOMA3 (αποκοπή 13 Απριλίου 2018)



FUL=φουλβεστράνη, PAL=παλμποσικλίμη, PCB=εικονικό φάρμακο.

Πρόσθετες μετρήσεις αποτελεσματικότητας (OR και TTR) που αξιολογήθηκαν στις υποομάδες ασθενών με ή χωρίς σπλαγγχική νόσο παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε σπλαγγχική και μη-σπλαγγχική νόσο από τη μελέτη PALOMA3 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)

	Σπλαγγχική Νόσος		Μη-Σπλαγγχική Νόσος	
	Fulvestrant/ Innovis και palbociclib (N=206)	Fulvestrant/ Innovis και εικονικό φάρμακο (N=105)	Fulvestrant/ Innovis και palbociclib (N=141)	Fulvestrant/ Innovis και εικονικό φάρμακο (N=69)
OR [% (95% CI)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
TTR*, Διάμεσος [μήνες (εύρος)]	3,8 (3,5, 16,7)	5,4 (3,5, 16,7)	3,7 (1,9, 13,7)	3,6 (3,4, 3,7)

*Αποτελέσματα ανταπόκρισης που βασίστηκαν σε επιβεβαιωμένες και μη επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις. N=αριθμός ασθενών, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, OR= αντικειμενική ανταπόκριση, TTR=χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση του όγκου.

Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τις ασθενείς αξιολογήθηκαν με βάση το ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής (QLQ)-C30 του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και τη Θεραπεία του Καρκίνου (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) και την ενότητα του για τον καρκίνο του μαστού (EORTC QLQ-BR23). Συνολικά 335 ασθενείς στο σκέλος του Fulvestrant/Innovis και παλμποσικλίμης και 166 ασθενείς στο σκέλος Fulvestrant/Innovis και εικονικό φάρμακο συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο κατά την έναρξη και σε μία τουλάχιστον επίσκεψη μετά την έναρξη.

Ο χρόνος μέχρι την επιδείνωση είχε προκαθοριστεί ως ο χρόνος μεταξύ της έναρξης και της πρώτης εμφάνισης αύξησης ≥ 10 βαθμών, από την έναρξη στις βαθμολογίες, των συμπτωμάτων του πόνου. Η προσθήκη της παλμποσικλίμης στο Fulvestrant/Innovis οδήγησε σε όφελος όσον αφορά στα συμπτώματα, καθυστερώντας σημαντικά το χρόνο μέχρι την επιδείνωση των συμπτωμάτων του πόνου σε σύγκριση με το Fulvestrant/Innovis και εικονικό φάρμακο (διάμεση τιμή 8,0 μήνες έναντι 2,8 μηνών, HR 0,64 [95% CI 0,49, 0,85], $p < 0,001$).

Επιδράσεις στο ενδομήτριο μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών

Τα προκλινικά στοιχεία δεν υποδηλώνουν διεγερτική δράση της φουλβεστράντης στο ενδομήτριο των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (βλέπε παράγραφο 5.3). Μία μελέτη 2 εβδομάδων σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές εθελόντριες, που έλαβαν 20 μικρογραμμάρια αιθυνυλοιστραδιόλης ημερησίως έδειξε ότι η προηγούμενη θεραπεία με Fulvestrant/Innovis 250 mg οδήγησε σε σημαντικά μειωμένη διέγερση του μετεμμηνοπαυσιακού ενδομητρίου, συγκριτικά με προηγούμενη θεραπεία με εικονικό φάρμακο, όπως εκτιμήθηκε από την υπερηχογραφική μέτρηση του πάχους του ενδομητρίου.

Νεοεπικουρική θεραπεία έως και για 16 εβδομάδες σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού υπό χορήγηση είτε Fulvestrant/Innovis 500 mg είτε Fulvestrant/Innovis 250 mg δεν είχε ως αποτέλεσμα κλινικώς σημαντικές μεταβολές στο πάχος του ενδομητρίου, υποδεικνύοντας έλλειψη επίδρασης αγωνιστή. Δεν υπάρχουν αποδείξεις για ανεπιθύμητες ενέργειες στο ενδομήτριο σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που μελετήθηκαν.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την μορφολογία του ενδομητρίου.

Σε δύο βραχυπρόθεσμες μελέτες (1 και 12 εβδομάδες) σε προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με καλοήθεις γυναικολογικές παθήσεις, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στο πάχος του ενδομητρίου (με υπερηχογραφική μέτρηση) μεταξύ των ομάδων του φουλβεστράντης και του εικονικού φαρμάκου.

Επιδράσεις στα οστά

Δεν υπάρχουν δεδομένα μακροχρόνιας χορήγησης για την επίδραση της φουλβεστράντης στα οστά. Νεοεπικουρική θεραπεία έως και για 16 εβδομάδες σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού είτε με Fulvestrant/Innovis 500 mg είτε με Fulvestrant/Innovis 250 mg δεν είχε ως αποτέλεσμα κλινικώς σημαντικές μεταβολές στους δείκτες ανακατασκευής οστού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν συνιστάται η χρήση του Fulvestrant/Innovis σε παιδιά. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Fulvestrant/Innovis σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον καρκίνο του μαστού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Μια ανοικτή μελέτη Φάσης 2 διερεύνησε την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και τις φαρμακοκινητικές της φουλβεστράντης σε 30 κορίτσια ηλικίας 1 έως 8 ετών με Προοδευτικά Πρώιμη Ήβη που συνδεόταν με Σύδρομο McCune Albright (MAS). Οι παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν μηνιαίες ενδομυϊκές δόσεις φουλβεστράντης των 4 mg/kg. Αυτή η 12μηνη μελέτη διερεύνησε μια σειρά από τελικά σημεία Συνδρόμου McCune Albright και έδειξε μια μείωση στη συχνότητα της κολπικής αιμορραγίας και μια μείωση του ρυθμού εξέλιξης της ηλικίας των οστών. Σε αυτή τη μελέτη οι συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση της φουλβεστράντης στα παιδιά ήταν σύμφωνες με εκείνες των ενηλίκων (βλέπε παράγραφο 5.2). Από αυτή τη μικρή μελέτη δεν προκύπτουν νέοι προβληματισμοί ως προς την ασφάλεια, αλλά δεν είναι ακόμη διαθέσιμα τα 5ετή δεδομένα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση μακράς δράσης ενδομυϊκής ένεσης Fulvestrant/Innovis, η φουλβεστράντη απορροφάται αργά και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνονται μετά από περίπου 5 ημέρες. Η χορήγηση σχήματος Fulvestrant/Innovis 500 mg επιτυγχάνει επίπεδα έκθεσης ίσα, ή κοντά στη σταθεροποιημένη κατάσταση εντός ενός μηνός από τη χορήγηση (μέση [CV]: AUC 475

[33,4%] ng.ημέρες/ml, C_{max} 25,1 [35,3%] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9%] ng/ml, αντίστοιχα). Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, οι συγκεντρώσεις πλάσματος της φουλβεστράντης διατηρούνται εντός σχετικά μικρού εύρους με τις μέγιστες συγκεντρώσεις έως περίπου στο τριπλάσιο των συγκεντρώσεων κατά την έναρξη. Μετά από την ενδομυϊκή χορήγηση, η έκθεση είναι περίπου ανάλογη της δόσης για το εύρος των δόσεων από 50 έως 500 mg.

Κατανομή

Η φουλβεστράντη υπόκειται σε εκτενή και ταχεία κατανομή. Ο μεγάλος φαινομενικός όγκος

κατανομή σε σταθεροποιημένη κατάσταση ($V_{d_{ss}}$) περίπου 3 έως 5 l/kg, υποδηλώνει ότι η κατανομή είναι σε μεγάλο βαθμό εξω-αγγειακή. Το fulvestrant συνδέεται εκτενώς (99%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Τα πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL), χαμηλής πυκνότητας (LDL) και υψηλής πυκνότητας (HDL) λιποπρωτεϊνικά κλάσματα είναι τα κύρια συστατικά σύνδεσης. Δεν διεξήχθησαν μελέτες αλληλεπίδρασης που να αφορούν ανταγωνιστική σύνδεση με τις πρωτεΐνες. Ο ρόλος της σφαιρίνης που συνδέεται με τις ορμόνες φύλου δεν έχει διευκρινισθεί.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της φουλβεστράντης δεν έχει πλήρως διερευνηθεί, αλλά περιλαμβάνει συνδυασμούς ενός αριθμού πιθανών οδών βιομετατροπής ανάλογων με αυτών των ενδογενών στεροειδών. Οι μεταβολίτες που έχουν ταυτοποιηθεί (περιλαμβάνει 17-κετονικούς, σουλφονικούς, 3-θειικούς και 3- και 17-γλυκουρονικούς μεταβολίτες) είναι είτε λιγότερο δραστικοί ή παρουσιάζουν παρόμοια δραστικότητα με τη φουλβεστράντη σε αντιστρογονικά μοντέλα. Μελέτες που χρησιμοποίησαν ανθρώπινα ηπατικά παρασκευάσματα και ανασυνδυασμένα ανθρώπινα ένζυμα έδειξαν ότι το CYP3A4 είναι το μόνο P450 ισοένζυμο που ενέχεται στην οξείδωση της φουλβεστράντης, ωστόσο επικρατέστεροι *in vivo* εμφανίζονται οι οδοί που δεν σχετίζονται με το P450. Δεδομένα *in-vitro* υποδηλώνουν ότι η φουλβεστράντη δεν αναστέλλει τα ισοένζυμα του CYP450.

Αποβολή

Το fulvestrant απομακρύνεται κυρίως με μεταβολισμένη μορφή. Η κύρια οδός απέκκρισης είναι μέσω των κοπράνων, με κάτω του 1% να απεκκρίνεται στα ούρα. Η φουλβεστράντη έχει υψηλή κάθαρση, $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, γεγονός που υποδηλώνει υψηλή αναλογία ηπατικής απέκκρισης. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) μετά την ενδομυϊκή χορήγηση εξαρτάται από το ρυθμό απορρόφησης και υπολογίζεται στις 50 ημέρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Σε πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση των δεδομένων από μελέτες Φάσης 3, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο φαρμακοκινητικό προφίλ της φουλβεστράντης με βάση την ηλικία (εύρος 33 έως 89 έτη), το βάρος (40-127 kg) ή τη φυλή.

Νεφρική δυσλειτουργία

Ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρέασε κλινικά σημαντικά την φαρμακοκινητική της φουλβεστράντης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της φουλβεστράντης αξιολογήθηκε σε μία κλινική μελέτη εφάπαξ δόσης σε γυναίκες με ήπια έως μέτρια διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (σταδίου A και B κατά Child – Pugh).

Χρησιμοποιήθηκε μία υψηλή δόση βραχύτερης διάρκειας σε μορφή ενδομυϊκής ένεσης. Σημειώθηκε μία αύξηση κατά περίπου 2,5 φορές της AUC στις γυναίκες με ηπατική διαταραχή σε σχέση με τους υγιείς. Στους ασθενείς που χορηγείται Fulvestrant/Innovis, μία αύξηση στην έκθεση αυτού του μεγέθους αναμένεται να είναι καλά ανεκτή. Δεν αξιολογήθηκαν γυναίκες με σοβαρή ηπατική διαταραχή (σταδίου C κατά Child – Pugh).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές της φουλβεστράντης έχουν αξιολογηθεί σε μια κλινική μελέτη που διεξήχθη σε 30 κορίτσια με Προοδευτικά Πρώιμη Ήβη που συνδεόταν με Σύνδρομο McCune Albright (βλέπε παράγραφο 5.1). Οι παιδιατρικοί ασθενείς ήταν ηλικίας 1 έως 8 ετών και έλαβαν μηνιαίες ενδομυϊκές δόσεις φουλβεστράντης των 4 mg/kg. Η γεωμετρική μέση συγκέντρωση (σταθερή απόκλιση) σε σταθεροποιημένη κατάσταση ύφεσης ($C_{min, ss}$) και η AUC_{ss} ήταν 4,2 (0,9) ng/ml και 3680 (1020) ng hr*/ml, αντίστοιχα. Αν και τα στοιχεία που συλλέχθηκαν ήταν περιορισμένα, οι συγκεντρώσεις της φουλβεστράντης σε σταθεροποιημένη κατάσταση στα παιδιά φαίνονται να είναι σύμφωνες με εκείνες των ενηλίκων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η οξεία τοξικότητα της φουλβεστράντης είναι χαμηλή.

Το Fulvestrant/Innovis και τα άλλα σκευάσματα με φουλβεστράντη έγιναν καλώς ανεκτά από τα είδη πειραματόζωων σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων. Τοπικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης μυοσίτιδας και κοκκιωμάτων στο σημείο της ένεσης αποδόθηκαν στα έκδοχα, όμως η σοβαρότητα της μυοσίτιδας στα κουνέλια ήταν αυξημένη με τη φουλβεστράντη, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που έλαβε ορό. Σε μελέτες τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες ενδομυϊκές δόσεις φουλβεστράντης σε αρουραίους και σκύλους, η αντιοιστρογονική δράση της φουλβεστράντης ήταν υπεύθυνη για τις περισσότερες από τις επιδράσεις που παρατηρήθηκαν, ιδιαίτερα στο αναπαραγωγικό σύστημα των θηλυκών, αλλά επίσης και σε άλλα ορμονο-ευαίσθητα όργανα και των δύο φύλων. Αρτηρίτιδα που περιλαμβάνει ένα φάσμα διαφορετικών ιστών παρατηρήθηκε σε ορισμένα σκυλιά μετά από χρόνια χορήγηση (12 μήνες).

Σε μελέτες σε σκύλους μετά από του στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα (ελαφρά ανόσπαση του διαστήματος ST στο ΗΚΓ [σε χορήγηση από του στόματος] και κολποκοιλιακός αποκλεισμός σε ένα σκύλο [σε ενδοφλέβια χορήγηση]). Αυτές συνέβησαν σε επίπεδα έκθεσης υψηλότερα από αυτά των ασθενών ($C_{max} > 15$ φορές) και είναι επομένως πιθανό να είναι μικρής σημασίας για την ασφάλεια των ασθενών στην κλινική δόση.

Το fulvestrant δεν έδειξε γενοτοξικό δυναμικό.

Η φουλβεστράντη έδειξε επιδράσεις στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη του εμβρύου που συμβαδίζουν με την αντιοιστρογονική του δράση, σε δόσεις παρόμοιες με την κλινική δόση. Στους αρουραίους παρατηρήθηκαν αναστρέψιμη μείωση στην γονιμότητα των θηλυκών και την επιβίωση των εμβρύων, δυστοκία και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εμβρυϊκών ανωμαλιών, συμπεριλαμβανομένης κάμψης των τάρσεων. Κουνέλια στα οποία χορηγήθηκε φουλβεστράντη απέτυχαν να διατηρήσουν την κύηση.

Παρατηρήθηκαν αυξήσεις του βάρους του πλακούντα και αποβολές μετά την εμφύτευση. Υπήρξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαφοροποιήσεων των εμβρύων στα κουνέλια (εκτόπιση προς τα πίσω των οστών της πυελικής ζώνης και του 27ου προϊερού σπονδύλου).

Μια διετής ογκογενετική μελέτη σε αρουραίους (με ενδομυϊκή χορήγηση Fulvestrant/Innovis) έδειξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καλοήθων κοκκιοκυτταρικών όγκων στις ωοθήκες των θηλυκών αρουραίων στην υψηλή δόση, 10 mg/αρουραίος/15 ημέρες και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκινικών κυττάρων Leydig στους όρχεις στα αρσενικά. Σε ογκογενετική μελέτη διάρκειας δύο ετών σε ποντικούς (ημερήσια από του στόματος χορήγηση) υπήρξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ωοθηκικών στρωματικών όγκων της γεννητικής χορδής (καλοήθων και κακοήθων) σε δόσεις 150 και 500 mg/kg/ημέρα. Στο επίπεδο μη επίδρασης για τα ευρήματα αυτά, τα επίπεδα συστηματικής έκθεσης (AUC) ήταν, σε αρουραίους, περίπου 1,5-φορά των αναμενόμενων ανθρώπινων επιπέδων έκθεσης στα θηλυκά και 0,8-φορές στα αρσενικά και στα ποντίκια, περίπου 0,8-φορές των αναμενόμενων ανθρώπινων επιπέδων έκθεσης και στα αρσενικά και στα θηλυκά. Η επαγωγή τέτοιων όγκων είναι σύμφωνη με τις φαρμακολογικά σχετιζόμενες ενδοκρινικές αλλαγές παλίνδρομης ρύθμισης στα επίπεδα της γοναδοτροπίνης, που προκαλούνται από αντιοιστρογόνα σε ζώα με γενετήσιο κύκλο. Τα ευρήματα αυτά επομένως δεν θεωρείται ότι έχουν σχέση με τη χρήση της φουλβεστράντης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού.

Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου

Μελέτες αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου έχουν δείξει ότι η φουλβεστράντη μπορεί να επιφέρει δυσμενείς επιπτώσεις στο υδρόβιο περιβάλλον (βλ. παράγραφο 6.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Αιθανόλη (96 τοις εκατό)
Βενζυλική αλκοόλη
Βενζυλεστέρας βενζοϊκός
Κικέλαιο εξευγενισμένο

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Οι διακυμάνσεις της θερμοκρασίας πέραν των 2°C-8°C πρέπει να περιορίζονται. Αυτό περιλαμβάνει αποφυγή αποθήκευσης σε θερμοκρασίες άνω των 30°C και δεν πρέπει η αποθήκευση σε μέση θερμοκρασία κάτω από 25°C (αλλά άνω των 2°C-8°C) να ξεπερνά μια περίοδο μεγαλύτερη των 28-ημερών. Μετά από διακυμάνσεις της θερμοκρασίας, το προϊόν πρέπει να επιστρέφεται αμέσως στις συνιστώμενες συνθήκες αποθήκευσης (αποθήκευση και μεταφορά σε ψυγείο 2°C-8°C). Οι διακυμάνσεις της θερμοκρασίας έχουν αθροιστική επίδραση στην ποιότητα του προϊόντος και η χρονική περίοδος των 28-ημερών δεν πρέπει να υπερβαίνεται κατά τη διάρκεια των 2-ετών της διάρκειας ζωής του Fulvestrant/Innovis (βλέπε παράγραφο 6.3). Η έκθεση σε θερμοκρασίες κάτω των 2°C, δεν θα βλάψει το προϊόν με την προϋπόθεση ότι δεν αποθηκεύεται κάτω από -20°C.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Η συσκευασία της προγεμισμένης σύριγγας αποτελείται από:

Μία προγεμισμένη σύριγγα από διαυγές, γυαλί (Τύπου 1) με έμβολο από πολυστυρένιο, εφοδιασμένη με πόμα, το οποίο καθιστά εμφανή κάθε παραβίαση, η οποία περιέχει 5 ml διαλύματος για ένεση Fulvestrant/Innovis.

Παρέχεται επίσης μια βελόνα ασφαλείας (BD SafetyGlide), η οποία θα συνδεθεί στον κύλινδρο της σύριγγας.

Ή

Δύο προγεμισμένες σύριγγες από διαυγές, γυαλί (Τύπου 1) με έμβολο από πολυστυρένιο, εφοδιασμένες με πόμα, το οποίο καθιστά εμφανή κάθε παραβίαση, η καθεμία περιέχει 5 ml διαλύματος για ένεση Fulvestrant/Innovis. Παρέχονται επίσης δύο βελόνες ασφαλείας (BD SafetyGlide), οι οποίες θα συνδεθούν σε κάθε κύλινδρο της σύριγγας.

Ή

Έξι προγεμισμένες σύριγγες από διαυγές, γυαλί (Τύπου 1) με έμβολο από πολυστυρένιο, εφοδιασμένες με πόμα, το οποίο καθιστά εμφανή κάθε παραβίαση, η καθεμία περιέχει 5 ml διαλύματος για ένεση Fulvestrant/Innovis. Παρέχονται επίσης έξι βελόνες ασφαλείας (BD SafetyGlide), οι οποίες θα συνδεθούν σε κάθε κύλινδρο της σύριγγας

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες χορήγησης

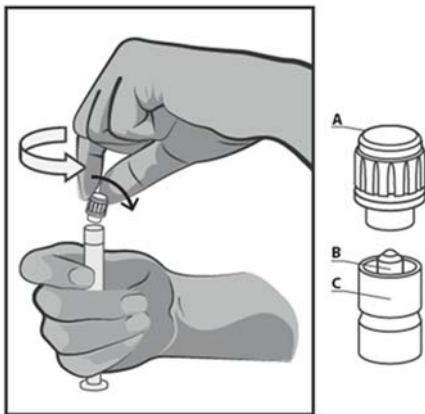
Χορηγείστε την ένεση σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές για την εκτέλεση ενδομυϊκών ενέσεων μεγάλου όγκου.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Λόγω της εγγύτητας του υποκείμενου ισχιακού νεύρου, πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε περίπτωση που το Fulvestrant/Innovis ενίεται σε οπίσθια γλουτιαία θέση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Προειδοποίηση - Μην αποστειρώνετε τη βελόνα ασφαλείας (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) πριν από τη χρήση. Τα χέρια θα πρέπει να παραμένουν πίσω από την βελόνα καθ' όλη τη διάρκεια της χρήσης και της απόρριψης.

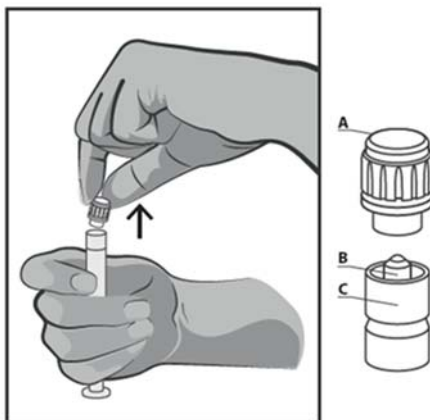
Για καθεμία από τις δύο σύριγγες:

- Αφαιρέστε τη γυάλινη κυλινδρική σύριγγα από το δίσκο και ελέγξτε ότι δεν έχει φθαρεί.
- Βγάλτε την εξωτερική συσκευασία της βελόνας ασφαλείας (SafetyGlide).
- Τα παρεντερικά διαλύματα πρέπει να ελέγχονται οπτικά πριν από τη χορήγηση για σωματίδια και αποχρωματισμό.
- Κρατήστε τη σύριγγα σε κατακόρυφη θέση από το ραβδωτό μέρος (C). Με το άλλο χέρι, πιάστε το πώμα (A) και προσεκτικά κάμψτε το εμπρός και πίσω μέχρι το πώμα να αποσυνδεθεί και να μπορεί να αποσπαστεί, μην περιστρέφεται (βλέπε Εικόνα 1).



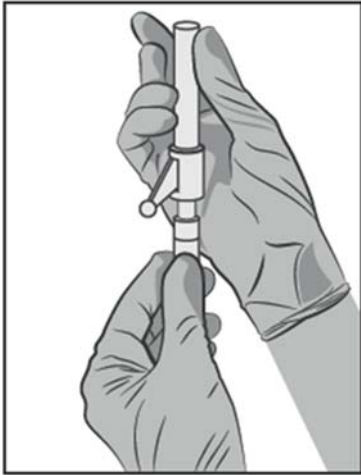
Εικόνα 1

- Αφαιρέστε το πώμα (A) σε ευθεία ανοδική κατεύθυνση. Για να διατηρηθεί η στειρότητα μην αγγίζετε την άκρη της σύριγγας (B) (βλέπε Εικόνα 2)



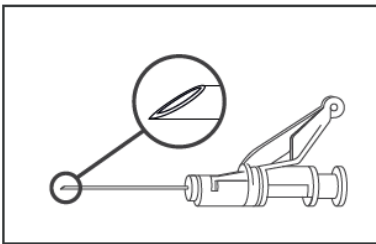
Εικόνα 2

- Προσαρμόστε τη βελόνα ασφαλείας στο σημείο σύνδεσης Luer-Lok και περιστρέψτε έως ότου εφαρμόσει σταθερά (βλέπε Εικόνα 3).
- Βεβαιωθείτε ότι η βελόνα είναι ασφαλισμένη στο σημείο σύνδεσης Luer πριν τη μετακινήσετε από την κατακόρυφη θέση.
- Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας στην ευθεία, ώστε να αποφευχθεί φθορά του άκρου της βελόνας.
- Μεταφέρετε την προγεμισμένη σύριγγα στο σημείο χορήγησης.
- Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας.
- Αποβάλλετε τον περίσσειο αέρα από τη σύριγγα.



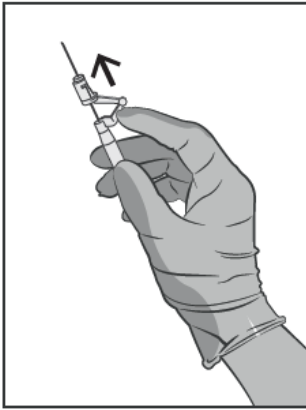
Εικόνα 3

- Χορηγείστε ενδομυϊκά αργά (1-2 λεπτά/ένεση) στο γλουτό (γλουτιαία περιοχή). Για την διευκόλυνση του χρήστη, η θέση της βελόνας με τη λοξοτόμηση προς τα επάνω προσανατολίζεται προς τον βραχίονα του μοχλού (βλέπε Εικόνα 4).



Εικόνα 4

- Μετά την ένεση, αμέσως χτυπήστε με το ένα δάκτυλο τον ενεργοποιούμενο με υποβοήθηση βραχίονα του μοχλού ώστε να ενεργοποιήσετε το μηχανισμό προστασίας (βλέπε Εικόνα 5).
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Ενεργοποιείτε μακριά από εσάς και άλλους. Ακούστε το κλικ και επιβεβαιώστε οπτικά ότι το άκρο της βελόνας είναι πλήρως καλυμμένο.



Εικόνα 5

Απόρριψη

Οι προγεμισμένες σύριγγες είναι για εφάπαξ χρήση

Το φάρμακο αυτό μπορεί να ενέχει κίνδυνο για το υδρόβιο περιβάλλον. Οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις (βλ. παράγραφο 5.3).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

INNOVIS PHARMA AEBE
ΛΕΩΦ. ΜΑΡΑΘΩΝΟΣ 144,
153 51, ΠΑΛΛΗΝΗ, ΑΤΤΙΚΗΣ
Τηλ: 216 200 5600
Fax: 210 666 4804
e-mail:info@innovispharma.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟ

