

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fulvestrant/DEMO 250 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μια προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 250 mg φουλβεστράντης σε 5 ml διαλύματος. Κάθε ml διαλύματος περιέχει 50 mg φουλβεστράντης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 500 mg αλκοόλης (αιθανόλης) ανά σύριγγα, που ισοδυναμεί με 10 vol %.

Το φάρμακο αυτό περιέχει 500 mg βενζυλικής αλκοόλης σε κάθε σύριγγα, που ισοδυναμεί με 100 mg/ml.

Το φάρμακο αυτό περιέχει 750 mg βενζοϊκού βενζυλεστέρα σε κάθε σύριγγα, που ισοδυναμεί με 150 mg/ml.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

Διαυγές, άχρωμο έως κίτρινο, ιζώδες διάλυμα, πρακτικά ελεύθερο σωματιδίων.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Fulvestrant/DEMO 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 επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER-2) σε γυναίκες που έχουν λάβει προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε προ- ή περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η θεραπεία συνδυασμού με παλμποσικλίμπη πρέπει να συνδυάζεται με αγωνιστή της ορμόνης απελευθέρωσης της ωχρινοτρόπου 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/DEMO 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/DEMO 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 δόσης 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 (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φουλβεστράντης σε παιδιά ηλικίας έως 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση σχετικά με τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Fulvestrant/DEMO 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/DEMO ενίεται σε οπίσθια γλουτιαία θέση λόγω της εγγύτητας του υποκείμενου ισχιακού νεύρου.

Για λεπτομερείς οδηγίες για την χορήγηση, βλ. 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 (βλ. παράγραφο 4.6).

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Το Fulvestrant/DEMO 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/DEMO πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με αιμορραγική διάθεση, θρομβοπενία ή εκείνων που λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή.

Θρομβοεμβολικά επεισόδια παρατηρούνται συχνά σε γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού και έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με φουλβεστράντη (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το Fulvestrant/DEMO 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 φουλβεστράντης. Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε περίπτωση που το Fulvestrant/DEMO ενίεται

σε οπίσθια γλουτιαία θέση λόγω της εγγύτητας του υποκείμενου ισχιακού νεύρου (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Η ποσότητα αλκοόλης σε κάθε σύριγγα αυτού του φαρμάκου είναι ισοδύναμη με λιγότερο από 10 ml μύρας ή 4 ml κρασιού. Η μικρή ποσότητα αλκοόλης σε αυτό το φάρμακο δεν θα έχει αξιοσημείωτες επιδράσεις.

Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ομάδες υψηλού κινδύνου όπως οι ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία.

Το Fulvestrant/DEMO περιέχει 500 mg βενζυλικής αλκοόλης σε κάθε σύριγγα, που ισοδυναμεί με 100 mg/ml. Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Μεγάλες ποσότητες πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και μόνο εάν είναι απαραίτητο, ειδικά σε άτομα με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία εξαιτίας του κινδύνου συσσώρευσης και τοξικότητας (μεταβολική οξέωση).

Το φάρμακο αυτό περιέχει 750 mg βενζοϊκού βενζυλεστέρα σε κάθε σύριγγα, που ισοδυναμεί με 150 mg/ml.

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/DEMO (είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με παλμψοσικλίμη) δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με κρίσιμη σπλαγχνική νόσο.

Όταν το Fulvestrant/DEMO συνδυάζεται με παλμψοσικλίμη, παρακαλείσθε να ανατρέξετε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της παλμψοσικλίμης.

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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν συνιστάται η χρήση του Fulvestrant/DEMO σε παιδιά και εφήβους καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλ. παράγραφο 5.1). Το Fulvestrant/DEMO περιέχει βενζυλική αλκοόλη. Ο κίνδυνος τοξικότητας αυξάνεται στα μικρά παιδιά λόγω συσσώρευσης.

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 κετοκοναζόλη (αναστολέας του CYP3A4) δεν έδειξαν κλινικά σημαντική μεταβολή στην κάθαρση της φουλβεστράντης.

Προσαρμογή της δόσης δεν είναι συνεπώς απαραίτητη στους ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα φουλβεστράντη με αναστολείς ή επαγωγείς του CYP 3A4.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι ασθενείς που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Fulvestrant/DEMO και για 2 χρόνια μετά την τελευταία δόση.

Κύηση

Το Fulvestrant/DEMO αντενδείκνυται κατά την κύηση (βλ. παράγραφο 4.3). Η φουλβεστράντη έχει

αποδειχθεί ότι διαπερνά τον πλακούντα μετά από εφάπαξ ενδομυϊκή χορήγηση δόσεων σε αρουραίους και κουνέλια. Μελέτες σε ζώα 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/DEMO, η ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο και τον πιθανό κίνδυνο αποβολής.

Θηλασμός

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με Fulvestrant/DEMO. Η φουλβεστράντη απεκκρίνεται στο γάλα των θηλαζόντων αρουραίων. Δεν είναι γνωστό εάν η φουλβεστράντη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λαμβάνοντας υπόψη την πιθανότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που οφείλονται στη φουλβεστράντη σε θηλάζοντα βρέφη, η χρήση κατά τη διάρκεια του θηλασμού αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Η επίδραση της φουλβεστράντης στη γονιμότητα στους ανθρώπους δεν έχει μελετηθεί.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Fulvestrant/DEMO δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Εντούτοις, επειδή έχει αναφερθεί πολύ συχνά εξασθένιση με τη φουλβεστράντη, οι ασθενείς 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 παρέχει πληροφορίες βασισμένες σε όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τις κλινικές μελέτες, τις μελέτες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος ή τις αυθόρμητες αναφορές. Στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων της μονοθεραπείας με φουλβεστράντη, οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αντιδράσεις της θέσης 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 της φουλβεστράντης 500 mg σε συγκεντρωτικές αναλύσεις ασφάλειας των μελετών που συνέκριναν τη φουλβεστράντη 500 mg με φουλβεστράντη 250 mg [μελέτες CONFIRM (Μελέτη D6997C00002), FINDER 1 (Μελέτη D6997C00004), FINDER 2 (Μελέτη D6997C00006), και NEWEST (Μελέτη D6997C00003)], ή από τη FALCON (Μελέτη D699BC00001) μόνο που συνέκρινε τη φουλβεστράντη 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 όλες τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις του φαρμάκου, 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 αντιδράσεων υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρονται παρακάτω κατατάσσονται σύμφωνα με τη συχνότητα και την Κατάταξη του Οργανικού Συστήματος (SOC).

Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις Φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε ασθενείς υπό μονοθεραπεία με φουλβεστράντη

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις ανά οργανικό σύστημα και 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	Εξάνθειες ^ε
	Συχνές	Φλεβική θρομβοεμβολή ^α
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	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 κόλλου ^{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 αντιδράσεις φαρμάκου για τις οποίες ο ακριβής βαθμός συμμετοχής της φουλβεστράντης δεν μπορεί να καθοριστεί λόγω της υποκειμένης 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 φουλβεστράντης 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 αντίδραση αρθραλγίας και

μυοσκελετικού πόνου ήταν 65 (31,2%) και 48 (24,1%) για τα σκέλη φουλβεστράντης και αναστροζόλης αντίστοιχα. Από τις 65 ασθενείς στο σκέλος φουλβεστράντης, 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 αντιδράσεων.

Θεραπεία συνδυασμού με παλμποσικλίμη

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας της φουλβεστράντης όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την 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 αντιδράσεις ($\geq 20\%$) οποιουδήποτε βαθμού που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν φουλβεστράντη σε συνδυασμό με παλμποσικλίμη ήταν ουδετεροπενία, λευκοπενία, λοιμώξεις, κόπωση, ναυτία, αναιμία, στοματίτιδα, διάρροια, θρομβοπενία και έμετος. Οι πιο συχνές ($\geq 2\%$) ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού ≥ 3 ήταν ουδετεροπενία, λευκοπενία, λοιμώξεις, αναιμία, αυξημένη AST, θρομβοπενία και κόπωση.

Στον Πίνακα 2 αναφέρονται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις από την PALOMA3.

Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης σε φουλβεστράντη ήταν 11,2 μήνες στο σκέλος φουλβεστράντης + παλμποσικλίμης και 4,9 μήνες στο σκέλος φουλβεστράντης + εικονικού φαρμάκου. Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης σε παλμποσικλίμη στο σκέλος φουλβεστράντης + παλμποσικλίμης ήταν 10,8 μήνες.

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις με βάση τη Μελέτη PALOMA3 (N=517)

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος Συχνότητα Προτιμώμενος Όρος ^α	Φουλβεστράντη+Παλμποσικλίμη (N=345)		Φουλβεστράντη+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 ^ς	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
<i>Συχνές</i>				
Εξασθένιση	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Παρακλινικές εξετάσεις				
<i>Πολύ συχνές</i>				
AST αυξημένη	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Συχνές</i>				
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.

^ς 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 κνηστώδες, Εξάνθημα ερυθματώδες, Εξάνθημα βλατιδώδες, Δερματίτιδα, Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, Τοξικό εξάνθημα δέρματος.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Ουδετεροπενία

Σε ασθενείς που έλαβαν φουλβεστράντη σε συνδυασμό με παλμψοκλίμπη 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 φουλβεστράντης + εικονικού φαρμάκου (n=172), αναφέρθηκε ουδετεροπενία οποιουδήποτε βαθμού σε 6 (3,5%) ασθενείς. Δεν υπήρξαν αναφορές ουδετεροπενίας Βαθμού 3 και 4 στο σκέλος φουλβεστράντης + εικονικού φαρμάκου.

Σε ασθενείς που έλαβαν φουλβεστράντη σε συνδυασμό με παλμψοκλίμπη, ο διάμεσος χρόνος έως το πρώτο επεισόδιο ουδετεροπενίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 15 ημέρες (εύρος: 13-512) 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 στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές υπερδοσολογίας με φουλβεστράντη σε ανθρώπους. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η συμπτωματική υποστηρικτική θεραπεία.

Μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ότι με υψηλότερες δόσεις φουλβεστράντης δεν γίνονται αντιληπτές άλλες επιδράσεις εκτός από εκείνες που σχετίζονται άμεσα ή έμμεσα με την αντι-οιστρογονική δράση (βλ. παράγραφο 5.3).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ενδοκρινική θεραπεία, Αντι-οιστρογόνα, κωδικός ATC: L02BA03

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η 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 «υποέκφραση» 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 συνάδει 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 σε προχωρημένο καρκίνου 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 παρουσίασαν επιδείνωση κατά τη διάρκεια αντι-οιστρογονικής θεραπείας (υποομάδα ΑΕ) και 313 ασθενείς οι οποίες υποτροπίασαν ή παρουσίασαν επιδείνωση κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολέα αρωματάσης (υποομάδα ΑΙ). Η μελέτη αυτή συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της φουλβεστράντης 500 mg (n=362) με αυτή της φουλβεστράντης 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 σχετικά με την αποτελεσματικότητα 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 θεραπείας	Φουλβεστράντη 500 mg (N=362)	Φουλβεστράντη 250 mg (N=374)	Σύγκριση μεταξύ των ομάδων (Φουλβεστράντη 500 mg/ Φουλβεστράντη 250 mg)		
				Αναλογία κινδύνου	95% CI	τιμή p
PFS	Διάμεση K-M σε μήνες, αναλογία κινδύνου					
Όλες 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 υπολογισμού, σύγκριση θεραπείας	Φουλβεστράντη 500 mg (N=362)	Φουλβεστράντη 250 mg (N=374)	Σύγκριση μεταξύ των ομάδων (Φουλβεστράντη 500 mg/ Φουλβεστράντη 250 mg)		
				Απόλυτη διαφορά %	95% CI	
ORR^δ	% ασθενών με OR, απόλυτη διαφορά %					
Όλες 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 %					
Όλες 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 Η φουλβεστράντη 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 στις ασθενείς οι οποίες ήταν αξιολογήσιμες για ανταπόκριση κατά την έναρξη (δηλ. αυτές με μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη: 240 ασθενείς στην ομάδα της φουλβεστράντης 500 mg και 261 ασθενείς στην ομάδα της φουλβεστράντης 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, KM: Kaplan-Meier, CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, ΑΙ: Αναστολέας της αρωματάσης, ΑΕ: Αντι-οιστρογόνο.

Μία Φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, διπλά-εικονική, πολυκεντρική μελέτη φουλβεστράντης

500 mg έναντι αναστροζόλης 1 mg διεξήχθη σε μετεμμηνοπαυσιακές 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 Ογκούς) 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 τα 63 έτη (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), η αναλογία κινδύνου (HR) ήταν 0,592 (95% CI: 0,419, 0,837) για το σκέλος της φουλβεστράντης σε σύγκριση με το σκέλος της αναστροζόλης. Για την υποομάδα των ασθενών με σπλαχνικές μεταστάσεις (n=254), η αναλογία κινδύνου (HR) ήταν 0,993 (95% CI: 0,740, 1,331) για το σκέλος της φουλβεστράντης σε σύγκριση με το σκέλος της αναστροζόλης. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης FALCON παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 και στην Εικόνα 1.

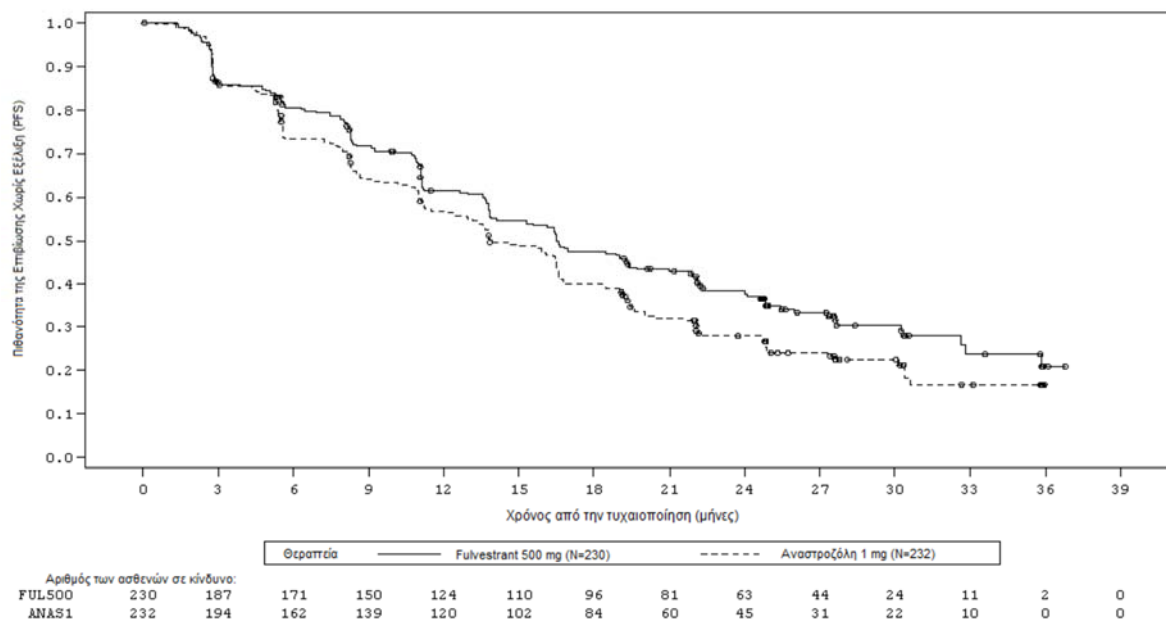
Πίνακας 4 Περίληψη των αποτελεσμάτων του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (PFS) και των κύριων δευτερευόντων καταληκτικών σημείων (Αξιολόγηση Ερευνητή, Πληθυσμός με Πρόθεση για Θεραπεία) – μελέτη FALCON

	Φουλβεστράντη 500 mg (N=230)	Αναστροζόλη 1 mg (N=232)
Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη		
Αριθμός Συμβαμάτων PFS (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
Αναλογία κινδύνου PFS (95% CI) και p-τιμή	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
Διάμεση 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%)
Αναλογία κινδύνου OS (95% CI) και p-τιμή	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1%)	88 (44,9%)
Λόγος Πιθανοτήτων ORR (95% CI) και τιμή p	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
Διάμεση 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 μετεμμηνοπαυσιακών 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 φουλβεστράντης 250 mg έναντι της ημερήσιας χορήγησης 1 mg αναστροζόλης (αναστολέας της αρωματάσης). Συνολικά, η φουλβεστράντη σε μηνιαία δοσολογία 250 mg ήταν τουλάχιστον τόσο αποτελεσματική 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 φουλβεστράντη παρουσίασε επιδείνωση, σε σύγκριση με το 85% των ασθενών που έλαβε αναστροζόλη. Η συνδυασμένη ανάλυση των δύο μελετών έδειξε ότι η αναλογία κινδύνου της φουλβεστράντης 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 τη φουλβεστράντη 250 mg ήταν 19,2% σε σύγκριση με 16,5% για την αναστροζόλη. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι το θάνατο ήταν 27,4 μήνες για τις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουλβεστράντη και 27,6 μήνες για τις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστροζόλη. Η αναλογία κινδύνου για τη φουλβεστράντη 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 με φουλβεστράντη 500 mg και παλμποσικλίμπη 125 mg έναντι φουλβεστράντης 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 φουλβεστράντη και παλμποσικλίμπη ή φουλβεστράντη 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 σπλαγχνικών μεταστάσεων. Οι προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έλαβαν τον αγωνιστή LHRH γοσερελίνη. Οι ασθενείς με προχωρημένη/μεταστατική, συμπτωματική, επεκταμένη σπλαγχνική νόσο, οι οποίες βρίσκονταν σε κίνδυνο απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών βραχυπρόθεσμα (συμπεριλαμβανομένων ασθενών με μαζικές μη ελεγχόμενες συλλογές [υπεζωκοτική, περικαρδιακή, περιτοναϊκή], με πνευμονική λεμφαγγειίτιδα και με πάνω από 50% εμπλοκή 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 αντιστοίχιση αρχικών δημογραφικών και προγνωστικών χαρακτηριστικών μεταξύ του σκέλους της φουλβεστράντης και παλμποσικλίμπης και του σκέλους της φουλβεστράντης και εικονικού φαρμάκου. Η διάμεση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη αυτή ήταν τα 57 έτη (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 προηγούμενος 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 σπλαγχνικές μεταστάσεις, και 60% είχαν λάβει προηγούμενος 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 συνολικής επιβίωσης (OS) πραγματοποιήθηκε με βάση 310 συμβάντα (60% τυ:χαιοποιημένων ασθενών). Παρατηρήθηκε διαφορά 6,9 μηνών στη διάμεση OS στο σκέλος της παλμποσικλίμπης 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 του εικονικού φαρμάκου μαζί με φουλβεστράντη, το 15,5% των τυχαιοποιημένων ασθενών έλαβε παλμποσικλίμπη και άλλους αναστολείς CDK ως επακόλουθη θεραπεία μετά την εξέλιξη της νόσου.

Τα αποτελέσματα της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS) όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή και τα τελικά δεδομένα OS από τη μελέτη PALOMA3 παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Τα σχετικά σχεδιαγράμματα Kaplan-Meier παρουσιάζονται στις Εικόνες 2 και 3, αντίστοιχα.

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

	Επικαιροποιημένη Ανάλυση (Αποκοπή 23 Οκτωβρίου 2015)	
	Φουλβεστράντη και παλμποςικλίμπη (N=347)	Φουλβεστράντη 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)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) και p-τιμή	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,

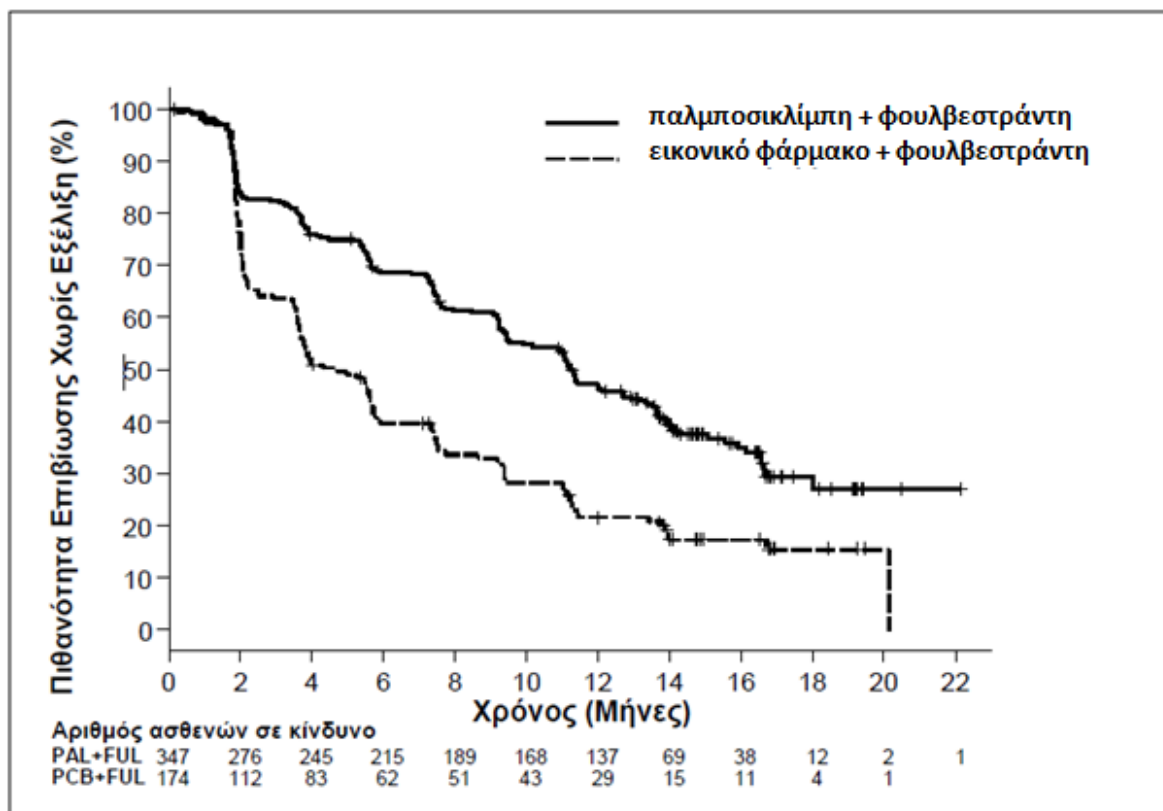
OR=αντικειμενική ανταπόκριση

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.

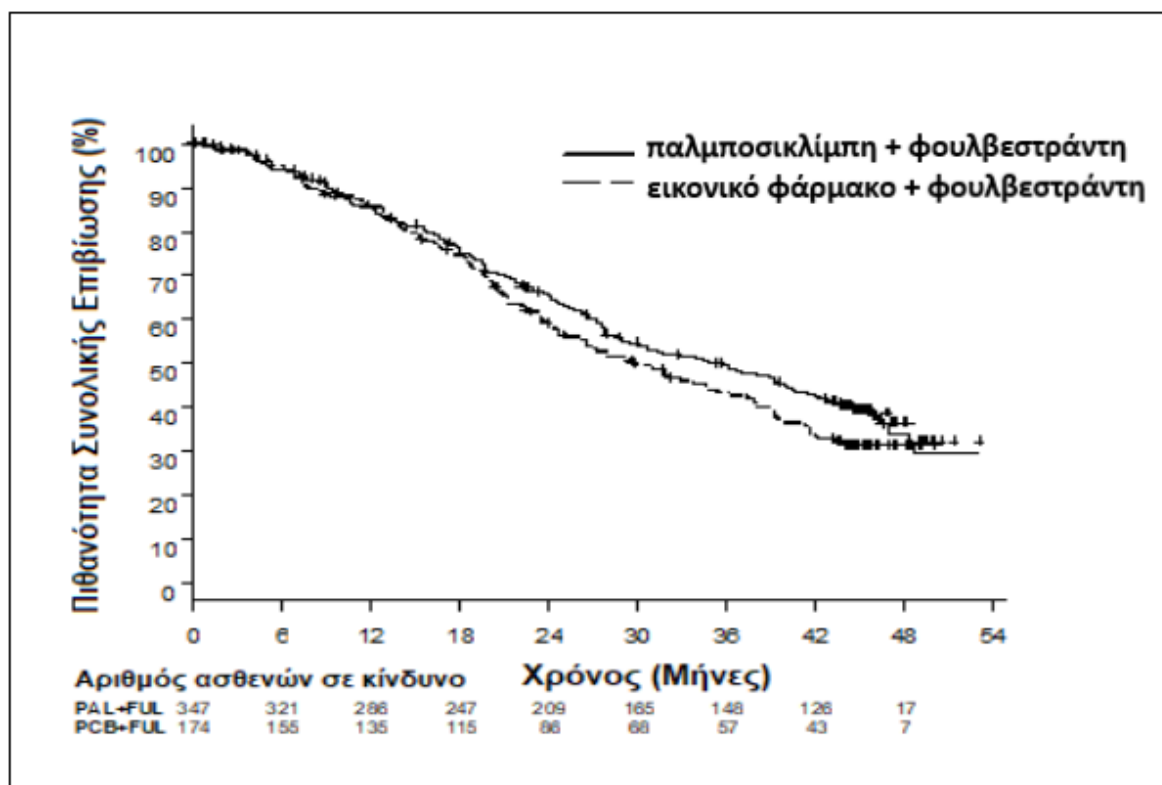
Εικόνα 2 Σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (αξιολόγηση ερευνητή, πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) – μελέτη PALOMA3 (αποκοπή 23 Οκτωβρίου 2015)



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

Παρατηρήθηκε μείωση στον κίνδυνο για εξέλιξη της νόσου ή θάνατο στο σκέλος των φυλβεστράντης και παλμποσικλίμπης 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 σπλαγχνικές προσβολές μεταστατικής νόσου (HR 0,50 [95% CI: 0,38, 0,65]) και μη σπλαγχνικές 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=φουλβεστράντη, PAL=παλμποσικλίμπη, PCB=εικονικό φάρμακο.

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

Πίνακας 6 Αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα σε σπλαγγχική και μη σπλαγγχική νόσο από τη μελέτη PALOMA3 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)

	Σπλαγγχική Νόσος		Μη Σπλαγγχική Νόσος	
	Φουλβεστράντη και παλμποσικλίμπη (N=206)	Φουλβεστράντη και εικονικό φάρμακο (N=105)	Φουλβεστράντη και παλμποσικλίμπη (N=141)	Φουλβεστράντη 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 ενότητά του για τον καρκίνο του μαστού (EORTC QLQ-BR23). Συνολικά 335 ασθενείς στο σκέλος των φυλβεστράντης και παλμποσικλίμπης και 166 ασθενείς στο σκέλος των φυλβεστράντης και

εικονικού φαρμάκου 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 παλμοσυκλιμπίης στη φουλβεστράντη οδήγησε σε όφελος όσον αφορά στα συμπτώματα, καθυστερώντας σημαντικά το χρόνο μέχρι την επιδείνωση των συμπτωμάτων του πόνου σε σύγκριση με τη φουλβεστράντη και το 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 (βλ. παράγραφο 5.3). Μία μελέτη 2 εβδομάδων σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές εθελόντριες, που λάμβαναν 20 μικρογραμμάρια αιθυνυλοιστραδιόλης ημερησίως έδειξε ότι η προηγούμενη θεραπεία με φουλβεστράντη 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 φουλβεστράντης 500 mg είτε φουλβεστράντης 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 της 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 φουλβεστράντη 500 mg είτε με φουλβεστράντη 250 mg δεν είχε ως αποτέλεσμα κλινικώς σημαντικές μεταβολές στους δείκτες ανακατασκευής οστού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν συνιστάται η χρήση της φουλβεστράντης σε παιδιά. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με φουλβεστράντη 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 Σύνδρομο 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 Σύνδρομου 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 (βλ. 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 φουλβεστράντης, η φουλβεστράντη απορροφάται αργά και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνονται μετά από περίπου 5 ημέρες. Η χορήγηση σχήματος φουλβεστράντης 500 mg επιτυγχάνει επίπεδα έκθεσης ίσα,

ή κοντά στη σταθεροποιημένη κατάσταση εντός του πρώτου μήνα χορήγησης (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 περίπου έως τριπλάσια διαφορά μεταξύ των μέγιστων και των κατώτατων συγκεντρώσεων. 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 κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (V_{dss}) περίπου 3 έως 5 l/kg, υποδηλώνει ότι η κατανομή είναι σε μεγάλο βαθμό εξωαγγειακή. Η φουλβεστράντη 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 βιομετασχηματισμού ανάλογων με αυτών των ενδογενών στεροειδών. Οι μεταβολίτες που έχουν ταυτοποιηθεί (περιλαμβάνουν 17-κετονικούς, σουλφονικούς, 3-θειικούς και 3- και 17-γλυκουρονικούς μεταβολίτες) είναι είτε λιγότερο δραστικοί ή παρουσιάζουν παρόμοια δραστηριότητα με τη φουλβεστράντη σε αντι-οιστρογονικά μοντέλα. Μελέτες που χρησιμοποίησαν ανθρώπινα ηπατικά παρασκευάσματα και ανασυνδυασμένα ανθρώπινα ένζυμα έδειξαν ότι το CYP-3A4 είναι το μόνο P450 ισόενζυμο που ενέχεται στην οξειδωση 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 ισόενζυμα του CYP450.

Αποβολή

Η φουλβεστράντη αποβάλλεται 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

Η ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρέασε σε κλινικά σημαντικό βαθμό την φαρμακοκινητική της φουλβεστράντης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της φουλβεστράντης αξιολογήθηκε σε μία κλινική μελέτη εφάπαξ δόσης σε γυναίκες με ήπια έως μέτρια ηπατικής δυσλειτουργία (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 στα άτομα με ηπατική δυσλειτουργία σε σχέση με τα υγιή άτομα. Στους ασθενείς που χορηγείται φουλβεστράντη, μία αύξηση στην έκθεση αυτού του μεγέθους αναμένεται να είναι καλά ανεκτή. Δεν αξιολογήθηκαν άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου C κατά Child – Pugh).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της φουλβεστράντης έχει αξιολογηθεί σε μια κλινική μελέτη που διεξήχθη σε 30 κορίτσια με Προοδευτικά Πρώιμη Ήβη που συνδεόταν με Σύνδρομο McCune Albright (βλ. 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 πρωτότυπο προϊόν και τα άλλα σκευάσματα φουλβεστράντης έγιναν καλώς ανεκτά από τα είδη ζώων που χρησιμοποιήθηκαν 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 αντι-οιστρογονική 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 ορισμένους σκύλους μετά από χρόνια χορήγηση (12 μήνες).

Σε μελέτες σε σκύλους μετά από στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα (ελαφρά ανάσπαση του διαστήματος ST στο ΗΚΓ [σε χορήγηση από 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.

Η φουλβεστράντη δεν έδειξε γενετοξικό δυναμικό.

Η φουλβεστράντη έδειξε επιδράσεις στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη του εμβρύου που συμβαδίζουν με την αντι-οιστρογονική της 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 27^{ου} προϊερού σπονδύλου).

Μια διετής ογκογενετική μελέτη σε αρουραίους (με ενδομυϊκή χορήγηση φουλβεστράντης) έδειξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καλοήθων κοκκιοκυτταρικών όγκων στις ωθήκες 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 στόματος χορήγηση) υπήρξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ωθηκικών 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 αντι-οιστρογόνα 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 (ΑΠΚ)

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%)
Βενζυλική αλκοόλη
Βενζοϊκός βενζυλεστέρας
Κικέλαιο, παρθένο

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 την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το BD SafetyGlide είναι εμπορικό σήμα της Becton Dickinson and Company και φέρει τη σήμανση CE: CE 0050.

Η συσκευασία της προγεμισμένης σύριγγας αποτελείται από:

Μία διαυγής γυάλινη τύπου I προγεμισμένη σύριγγα με ελαστικό πάμα βρωμοβουτυλίου, ραβδοειδές έμβολο και ανασχετικό, με σύστημα κλεισίματος ασφαλείας, η οποία περιέχει 5 ml Fulvestrant/DEMO ενέσιμου διαλύματος σε προγεμισμένη σύριγγα.

Παρέχεται επίσης μια βελόνα ασφαλείας 21G x 1½ ίντσα (BD SafetyGlide™) για σύνδεση στον κύλινδρο της σύριγγας.

Ή

Δύο διαυγείς γυάλινες τύπου I προγεμισμένες σύριγγες με ελαστικό πάμα βρωμοβουτυλίου, ραβδοειδές έμβολο και ανασχετικό, με σύστημα κλεισίματος ασφαλείας, που η καθεμία περιέχει 5 ml Fulvestrant/DEMO ενέσιμου διαλύματος σε προγεμισμένη σύριγγα. Παρέχονται επίσης βελόνες ασφαλείας 21G x 1½ ίντσα (BD SafetyGlide™) για σύνδεση σε κάθε κύλινδρο της σύριγγας.

Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 4 (2 συσκευασίες των 2) ή 6 (3 συσκευασίες των 2) προγεμισμένες σύριγγες (5 ml η καθεμία)

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες χορήγησης

Χορηγήστε 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/DEMO ενίεται σε οπίσθια γλουτιαία θέση (βλ. παράγραφο 4.4).

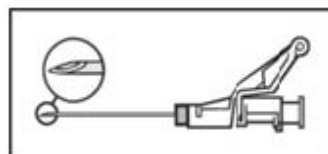
Προειδοποίηση - Μην αποστειρώνετε τη βελόνα ασφαλείας (BD SafetyGlide™ Shielding Hypodermic Needle) πριν από τη χρήση. Τα χέρια πρέπει να παραμένουν πίσω από την βελόνα καθ' όλη τη διάρκεια της χρήσης και της απόρριψης.

Για καθεμία από τις μια ή δύο σύριγγες:

- Αφαιρέστε τη βελόνα και τη σύριγγα από τη συσκευασία και ελέγξτε ότι δεν έχουν φθαρεί.
- Ανοίξτε την εξωτερική συσκευασία της βελόνας ασφαλείας (BD SafetyGlide).
- Τα παρεντερικά διαλύματα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση.
- Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα από το άκρο του κυλίνδρου της σύριγγας. Για να διατηρηθεί η αποστείρωση μην ακουμπάτε το άκρο της σύριγγας.
- Προσαρμόστε τη βελόνα ασφαλείας στο σημείο σύνδεσης Luer-Lock.
- Περιστρέψτε για να κλειδώσετε τη βελόνα στο σημείο σύνδεσης Luer. Περιστρέψτε έως ότου εφαρμόσει σταθερά.
- Τραβήξτε το κάλυμμα της βελόνας στην ευθεία, ώστε να αποφευχθεί φθορά του άκρου της βελόνας.



- Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας.
- Κρατώντας τη σύριγγα με τη βελόνα στραμμένη προς τα επάνω, σπρώξτε απαλά το έμβολο έως ότου το φάρμακο φτάσει στην κορυφή της σύριγγας. Δεν πρέπει να υπάρχει αέρας μέσα στη σύριγγα.
- 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.



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



Απόρριψη

Οι προγεμισμένες σύριγγες προορίζονται για εφάπαξ χρήση **μόνο**.

Το φάρμακο αυτό μπορεί να ενέχει κίνδυνο για το υδρόβιο περιβάλλον. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

DEMO ABEE
21 ΧΛΜ. ΕΘΝ.ΟΔΟΥ ΑΘΗΝΩΝ-ΛΑΜΙΑΣ, 145
68, ΚΡΥΟΝΕΡΙ, Ελλάδα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

85692/27-08-2020

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Αυγούστου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ