

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Faslodex 250 mg, roztwór do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 250 mg fulwestrantu w 5 ml roztworu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu (na 5 ml)

Etanol (96%, 500 mg)

Alkohol benzylowy (500 mg)

Benzoesan benzylu (750 mg)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny do żółtego, lepki roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Faslodex jest wskazany:

- w monoterapii do leczenia raka piersi z obecnymi receptorami estrogenowymi, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u kobiet po menopauzie:
 - wcześniej nieleczonych terapią hormonalną lub
 - z nawrotem choroby podczas lub po zakończeniu leczenia uzupełniającego lekiem z grupy antyestrogenów lub, gdy nastąpiła progresja choroby podczas leczenia lekiem z grupy antyestrogenów.
- w skojarzeniu z palbocyklibem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. hormone receptor, HR), bez nadmiernej ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2, HER2) u kobiet, które wcześniej otrzymały leczenie hormonalne (patrz punkt 5.1).

U kobiet przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym leczenie skojarzone z palbocyklibem należy stosować jednocześnie z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. luteinizing hormone releasing hormone, LHRH).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośle pacjentki (także starsze pacjentki)

Zalecana dawka leku to 500 mg, podawana w odstępach jednomiesięcznych z dodatkową dawką 500 mg po upływie 2 tygodni od podania pierwszej dawki.

Gdy Faslodex jest stosowany w skojarzeniu z palbocyklibem, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego palbocyklibu.

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego produktem leczniczym Faslodex z palbocyklibem i przez cały czas jego trwania pacjentki w wieku przed- i okołomenopauzalnym powinny otrzymywać leczenie agonistami LHRH zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką kliniczną.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki produktu u pacjentek z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min). Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), dlatego zaleca się ostrożność podczas stosowania w tej grupie pacjentek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawki produktu u pacjentek z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Jednak u tej grupy pacjentek produkt Faslodex należy stosować ostrożnie ze względu na możliwość zwiększenia ekspozycji na fulwestrant. Brak danych dotyczących stosowania produktu u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność działania produktu Faslodex u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat nie zostały ustalone. Obecnie dostępne dane są opisane w punkcie 5.1 i 5.2, ale niemożliwe jest ustalenie dawkowania.

Sposób podawania

Lek Faslodex należy podawać powoli (czas jednego wstrzyknięcia 1-2 minuty), domięśniowo w dwóch kolejnych wstrzyknięciach po 5 ml, każde w inny pośladek (miejsce na pośladku).

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Faslodex w górnoboczną okolicę pośladka ze względu na bliskość nerwu kulszowego.

Pełna instrukcja podawania patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Faslodex należy stosować ostrożnie u pacjentek z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2, 4.3 i 5.2).

Produkt Faslodex należy stosować ostrożnie u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min).

Ze względu na domięśniową drogę podania, produkt Faslodex należy stosować ostrożnie u pacjentek ze skazą krwotoczną, trombocytopenią lub u pacjentek stosujących leki przeciwzakrzepowe.

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi często występują zaburzenia zatorowo-zakrzepowe. Zaburzenia te obserwowano także u pacjentek w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Faslodex (patrz punkt 4.8). Należy wziąć to pod uwagę stosując produkt Faslodex u pacjentek z grupy ryzyka.

W związku ze wstrzyknięciem produktu Faslodex zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia takie jak rwa kulszowa, nerwoból, ból neuropatyczny i neuropatia obwodowa. Należy zachować ostrożność

podczas podawania produktu leczniczego Faslodex w górnoboczną okolicę pośladka ze względu na bliskość nerwu kulszowego (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Brak jest danych dotyczących odległych skutków działania fulwestrantu na kości. W związku z mechanizmem działania fulwestrantu istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia osteoporozy.

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Faslodex (podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu z palbocyklibem) u pacjentek z masywnymi przerzutami do narządów mięszzowych.

Gdy Faslodex jest stosowany w skojarzeniu z palbocyklibem, należy zapoznać się także z Charakterystyką Produktu Leczniczego palbocyklibu.

Interakcje z testami przeciwciał estradiolu

Ze względu na podobieństwo struktury fulwestrantu i estradiolu, fulwestrant może oddziaływać z testami wykrywającymi poziom estradiolu opartymi na przeciwciałach oraz może powodować fałszywie wysoki poziom estradiolu.

Etanol

Faslodex zawiera etanol jako substancję pomocniczą, który może być szkodliwy dla osób cierpiących na alkoholizm, co należy wziąć pod uwagę w grupach wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby i padaczką.

Alkohol benzyłowy

Faslodex zawiera alkohol benzyłowy jako substancję pomocniczą, który może powodować reakcje alergiczne.

Dzieci i młodzież

Produkt Faslodex nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ponieważ nie zostało ustalone bezpieczeństwo stosowania i skuteczność u tej grupy pacjentów (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wyniki badania klinicznego nad interakcją z midazolamem (substratem CYP 3A4) wykazują, że fulwestrant nie wpływa hamująco na CYP 3A4. W przeprowadzonych badaniach klinicznych nad interakcją z ryfampicyną (działa pobudzająco na CYP 3A4) i ketokonazolem (działa hamująco na CYP 3A4), nie stwierdzono istotnej klinicznie zmiany klirensu fulwestrantu. W związku z powyższym nie ma konieczności zmiany dawki fulwestrantu, jeśli jest on stosowany jednocześnie z innymi lekami o działaniu hamującym lub pobudzającym aktywność CYP 3A4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny być poinformowane o konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji w trakcie leczenia.

Ciąża

Produkt Faslodex jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3). W badaniach na szczurach i królikach wykazano, że fulwestrant po podaniu pojedynczej dawki domięśniowej przenika przez łożysko. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym zwiększoną liczbę nieprawidłowości i zgonów płodów (patrz punkt 5.3). Jeśli podczas stosowania produktu Faslodex zostanie stwierdzona ciąża, pacjentkę należy niezwłocznie poinformować o potencjalnym ryzyku uszkodzenia płodu i utraty ciąży.

Karmienie piersią

W przypadku konieczności rozpoczęcia leczenia fulwestrantem należy przerwać karmienie piersią. Fulwestrant przenika do mleka karmiących samic szczura. Nie wiadomo, czy fulwestrant przenika do

mleka kobiet karmiących. W związku z możliwością wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u karmionego piersią dziecka, którego matka jest leczona fulwestrantem, stosowanie leku w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność

Nie badano wpływu stosowania produktu Faslodex na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Faslodex nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak w trakcie stosowania produktu Faslodex bardzo często występuje astenia. Pacjenci, u których występuje to działanie niepożądane, powinni zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Monoterapia

W tym punkcie przedstawiono informacje dotyczące wszystkich działań niepożądanych, uzyskane podczas badań klinicznych, stosowania klinicznego po rejestracji produktu lub pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych. W zbiorczej grupie danych dotyczących stosowania fulwestrantu w monoterapii, do najczęściej opisywanych działań niepożądanych należały odczyny w miejscu podania leku, astenia, nudności i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza alkaliczna).

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych podane w Tabeli 1 zostały zdefiniowane w oparciu o zbiorcze analizy bezpieczeństwa stosowania w grupie terapeutycznej Faslodex 500 mg w badaniach porównujących produkt Faslodex 500 mg z produktem Faslodex 250 mg [CONFIRM (badanie D6997C00002), FINDER 1 (badanie D6997C00004), FINDER 2 (badanie D6997C00006), NEWEST (badanie D6997C00003)] lub tylko z badania FALCON (badanie D699BC00001), w którym porównywano Faslodex 500 mg z anastrozolem 1 mg. W przypadku różnic w częstości występowania między zbiorczą analizą bezpieczeństwa a badaniem FALCON, przedstawiono największą częstość występowania. Częstości wymienione w Tabeli 1 są podane w oparciu o wszystkie zgłoszone incydenty niezależnie od oceny związku przyczynowo-skutkowego przez badacza. Mediana czasu trwania leczenia fulwestrantem w dawce 500 mg dla zbiorczej grupy danych (w tym w badaniach wymienionych wyżej i w badaniu FALCON) wyniosła 6,5 miesiąca.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z częstością ich występowania w poszczególnych układach. Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W każdej grupie o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały wymienione według zmniejszającego się nasilenia.

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentek leczonych produktem Faslodex w monoterapii

Działania niepożądane zgodnie z częstością ich występowania w poszczególnych układach		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Zmniejszenie liczby płytek krwi ^c
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	Reakcje nadwrażliwości ^c
	Niezbyt często	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Anoreksja ^a

Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Uderzenia gorąca ^e
	Często	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa ^a
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Wymioty, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza zasadowa) ^a
	Często	Zwiększenie stężenia bilirubiny ^a
	Niezbyt często	Niewydolność wątroby ^{c, f} , zapalenie wątroby ^f , zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) ^f
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka ^e
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe i stawów ^d
	Często	Bóle pleców ^a
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Krwawienia z pochwy ^e
	Niezbyt często	Kandydoza pochwy ^f , obfite białe upławy ^f
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Astenia ^a , reakcje w miejscu podania ^b
	Często	Neuropatia obwodowa ^e , rwa kulszowa ^e
	Niezbyt często	Krwotok z miejsca podania ^f , krwiak w miejscu podania ^f , nerwoból ^{c, f}

^a Dotyczy działań niepożądanych, dla których dokładny zakres udziału produktu Faslodex nie może być określony z powodu istnienia choroby podstawowej.

^b Termin reakcje w miejscu podania nie obejmuje terminów krwotok z miejsca podania, krwiak w miejscu podania, rwa kulszowa, nerwoból^c, neuropatia obwodowa.

^c Zdarzenia nie obserwowano podczas dużych badań klinicznych (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Częstość występowania zdarzenia obliczono przyjmując górną granicę 95% przedziału ufności dla estymacji w punkcie. Uzyskano wartość 3/560 (gdzie 560 to liczba pacjentów w dużych badaniach klinicznych), co odpowiada przedziałowi „niezbyt często” dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

^d Obejmuje: ból stawów i rzadziej bóle mięśniowo-szkieletowe, ból mięśni oraz ból kończyny.

^e Kategoria częstości różni się między danymi ze zbiorczej analizy bezpieczeństwa a badaniem FALCON.

^f Tego działania niepożądanego nie obserwowano w badaniu FALCON.

Opis wybranych działań niepożądanych

Podane niżej opisy opierają się na analizie bezpieczeństwa obejmującej 228 pacjentek, które otrzymały przynajmniej jedną (1) dawkę fulwestrantu i 232 pacjentek, które otrzymały przynajmniej jedną (1) dawkę anastrozolu w badaniu III fazy FALCON.

Bóle mięśniowo-szkieletowe i stawów

W badaniu FALCON liczba pacjentek zgłaszających działanie niepożądane w postaci bólów mięśniowo-szkieletowych i stawów wyniosła 65 (31,2%) i 48 (24,1%) odpowiednio w grupie fulwestrantu i anastrozolu. Czterdzieści procent (40%) pacjentek (26/65) spośród 65 z grupy otrzymującej Faslodex zgłaszało bóle mięśniowo-szkieletowe i stawów w pierwszym miesiącu leczenia, a 66,2% (43/65) pacjentek zgłaszało te bóle w pierwszych 3 miesiącach leczenia. Żadna z pacjentek nie zgłosiła zdarzeń o stopniu nasilenia ≥ 3 wg CTCAE lub wymagających zmniejszenia dawki, przerwania podawania leku bądź zakończenia leczenia z powodu tych działań niepożądanych.

Leczenie skojarzone z palbocyklibem

Ogólny profil bezpieczeństwa fulwestrantu stosowanego w skojarzeniu z palbocyklibem opiera się na danych pochodzących od 517 pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych, bez nadmiernej ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2, uczestniczących w randomizowanym badaniu PALOMA3 (patrz punkt 5.1). Najczęstszymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia nasilenia, zgłaszanymi u pacjentek otrzymujących fulwestrant w skojarzeniu z palbocyklibem były neutropenia, leukopenia, zakażenia, uczucie zmęczenia, nudności, niedokrwistość, zapalenie jamy ustnej, biegunka i małopłytkowość. Najczęstszymi ($\geq 2\%$) działaniami niepożądanymi w stopniu nasilenia ≥ 3 były neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zakażenia, zwiększenie aktywności AspAT, małopłytkowość i uczucie zmęczenia.

W Tabeli 2. przedstawiono działania niepożądane występujące w badaniu PALOMA3. Mediana czasu trwania ekspozycji na fulwestrant wyniosła 11,2 miesiąca w grupie otrzymującej fulwestrant w skojarzeniu z palbocyklibem oraz 4,9 miesiąca w grupie otrzymującej fulwestrant plus placebo. Mediana czasu trwania ekspozycji na palbocyklib w grupie otrzymującej fulwestrant w skojarzeniu z palbocyklibem wyniosła 10,8 miesiąca.

Tabela 2 Działania niepożądane na podstawie danych z badania PALOMA3 (N=517)

Klasyfikacja układów i narządów Częstość występowania Preferowana terminologia ^a	Faslodex + Palbocyklib (N=345)		Faslodex + placebo (N=172)	
	Wszystkich stopni nasilenia n (%)	Stopnia ≥ 3 . n (%)	Wszystkich stopni nasilenia n (%)	Stopnia ≥ 3 . n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>Bardzo często</i>				
Zakażenia ^b	163 (47,2)	11 (3,2)	54 (31,4)	5 (2,9)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
<i>Bardzo często</i>				
Neutropenia ^c	287 (83,2)	228 (66,1)	7 (4,1)	1 (0,6)
Leukopenia ^d	183 (53,0)	105 (30,4)	9 (5,2)	2 (1,2)
Niedokrwistość ^e	102 (29,6)	12 (3,5)	22 (12,8)	3 (1,7)
Małopłytkowość ^f	78 (22,6)	8 (2,3)	0 (0,0)	0
<i>Niezbyt często</i>				
Gorączka neutropeniczna	3 (0,9)	3 (0,9)	1 (0,6)	1 (0,6)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
<i>Bardzo często</i>				
Zmniejszenie apetytu	55 (15,9)	3 (0,9)	14 (8,1)	1 (0,6)
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>Często</i>				
Zaburzenia smaku	23 (6,7)	0	5 (2,9)	0

Zaburzenia oka				
<i>Często</i>				
Nasilone łzawienie	22 (6,4)	0	2 (1,2)	0
Nieostre widzenie	20 (5,8)	0	3 (1,7)	0
Suchość oka	13 (3,8)	0	3 (1,7)	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
<i>Często</i>				
Krwawienie z nosa	23 (6,7)	0	3 (1,7)	0
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>Bardzo często</i>				
Nudności	117 (33,9)	0	48 (27,9)	1 (0,6)
Zapalenie jamy ustnej ^g	97 (28,1)	2 (0,6)	22 (12,8)	0
Biegunka	81 (23,5)	0	33 (19,2)	2 (1,2)
Wymioty	65 (18,8)	2 (0,6)	26 (15,1)	1 (0,6)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>Bardzo często</i>				
Łysienie	62 (18,0)	0	11 (6,4)	0
Wysypka ^h	58 (16,8)	2 (0,6)	11 (6,4)	0
<i>Często</i>				
Suchość skóry	21 (6,1)	0	2 (1,2)	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>Bardzo często</i>				
Uczucie zmęczenia	142 (41,2)	8 (2,3)	50 (29,1)	2 (1,2)
Gorączka	44 (12,8)	1 (0,3)	9 (5,2)	0
<i>Często</i>				
Oślabienie	26 (7,5)	0	9 (5,2)	1 (0,6)
Badania diagnostyczne				
<i>Często</i>				
Zwiększenie aktywności AspAT	26 (7,5)	10 (2,9)	9 (5,2)	3 (1,7)
Zwiększenie aktywności AlAT	20 (5,8)	6 (1,7)	6 (3,5)	0

AlAT=aminotransferaza alaninowa; AspAT=aminotransferaza asparaginianowa; N/n=liczba pacjentów

^a Preferowana terminologia (PT) podana zgodnie z MedDRA 17.1.

^b Zakażenia obejmują wszystkie PT należące do zakażeń i zarażeń pasożytniczych w klasyfikacji układów i narządów.

^c Neutropenia obejmuje następujące PT: neutropenię, zmniejszoną liczbę neutrofilów.

^d Leukopenia obejmuje następujące PT: leukopenię, zmniejszoną liczbę białych krwinek.

^e Niedokrwistość obejmuje następujące PT: niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu.

^f Małopłytkowość obejmuje następujące PT: małopłytkowość, zmniejszoną liczbę płytek krwi.

^g Zapalenie jamy ustnej obejmuje następujące PT: aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie czerwieni warg, zapalenie języka, ból języka, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej, ból jamy ustnej, uczucie dyskomfortu w jamie ustnej i gardle, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej.

^h Wysypka obejmuje następujące PT: wysypkę, wysypkę grudkowo-plamkową, wysypkę ze świądem, wysypkę z rumieniem, wysypkę grudkową, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, toksyczne wykwity skórne.

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia

U pacjentek otrzymujących fulwestrant w skojarzeniu z palbocyklibem w badaniu PALOMA3 neutropenię dowolnego stopnia zgłaszano u 287 (83,2%) pacjentek, przy czym neutropenię w 3. stopniu nasilenia zgłoszono u 191 (55,4%) pacjentek, a neutropenię w 4. stopniu nasilenia zgłoszono u 37 (10,7%) pacjentek. W grupie otrzymującej fulwestrant w skojarzeniu z placebo

(n=172) neutropenię dowolnego stopnia zgłaszano u 7 (4,1%) pacjentek, przy czym neutropenię w 3. stopniu nasilenia zgłoszono u 1 (0,6%) pacjentki. Nie zgłaszano występowania neutropenii w 4. stopniu nasilenia w grupie otrzymującej fulwestrant w skojarzeniu z placebo.

U pacjentek otrzymujących fulwestrant w skojarzeniu z palbocyklibem mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu neutropenii dowolnego stopnia nasilenia wyniosła 15 dni (zakres: 13-317), a mediana czasu trwania neutropenii stopnia ≥ 3 wyniosła 7 dni. Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 0,9% pacjentek otrzymujących fulwestrant w skojarzeniu z palbocyklibem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Polska

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono pojedyncze przypadki przedawkowania produktu Faslodex u ludzi. W przypadku przedawkowania należy zastosować objawowe leczenie wspomagające. Z badań przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że w przypadku stosowania fulwestrantu w dawkach większych niż zalecane należy oczekiwać objawów związanych z bezpośrednim lub pośrednim działaniem antyestrogenowym (patrz punkt 5.3).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej, antyestrogeny, kod ATC: L02BA 03

Mechanizm działania i aktywność farmakodynamiczna

Fulwestrant jest kompetycyjnym antagonistą receptora estrogenowego, wykazując porównywalne z estradiolem powinowactwo. Fulwestrant blokuje troficzne działanie estrogenów nie wykazując nawet częściowego (estrogenopodobnego) działania agonistycznego. Mechanizm działania polega na zmniejszeniu ilości (down-regulation) białka receptorowego receptora estrogenowego.

W badaniach klinicznych, u kobiet po menopauzie, z pierwotnym rakiem piersi, stwierdzono, że fulwestrant w porównaniu z placebo znacząco zmniejszyła ilość (down-regulation) białka receptora estrogenowego w guzach zawierających receptory estrogenowe (ER). Stwierdzono także, że w znaczącym stopniu zmniejszyła się ekspresja receptora progesteronowego, co potwierdza brak wewnętrznej aktywności estrogenowej. W przypadku leczenia neoadjuwantowego guzów piersi u kobiet po menopauzie wykazano także, że fulwestrant w dawce 500 mg w większym stopniu ogranicza ekspresję receptora estrogenowego i markera proliferacji Ki67 niż fulwestrant w dawce 250 mg.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo w zaawansowanym raku piersi

Monoterapia

Przeprowadzono badanie kliniczne trzeciej fazy u 736 kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, u których doszło do nawrotu w trakcie lub po zakończeniu hormonalnego leczenia uzupełniającego, albo do progresji po leczeniu hormonalnym nowotworu zaawansowanego. Do badania włączono 423 pacjentki, u których doszło do nawrotu albo do progresji w trakcie leczenia antyestrogenami (podgrupa antyestrogenów) i 313 pacjentek, u których doszło do nawrotu albo do progresji w trakcie leczenia inhibitorami aromatazy (podgrupa inhibitorów aromatazy). Celem tego badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa produktu Faslodex w dawce 500 mg (n=362) i w dawce 250 mg (n=374). Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od progresji choroby (PFS), najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe, które miały na celu ocenę skuteczności leczenia, objęły odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR), odsetek chorych, u których stwierdzono korzyść kliniczną (CBR) i przeżycie całkowite (OS). Wyniki badania CONFIRM, dotyczące skuteczności leczenia podsumowano w tabeli 3.

Tabela 3 Podsumowanie wyników skuteczności leczenia w badaniu CONFIRM: pierwszorzędkowy punkt końcowy (PFS) i najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe.

Zmienna	Sposób oceny; porównanie leczenia	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Porównanie między grupami (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Współczynnik ryzyka	95% CI	Wartość p
PFS	Mediana wyznaczona na podstawie wykresu K-M					
	Współczynnik ryzyka					
Wszystkie pacjentki		6,5	5,5	0,80	0,68; 0,94	0,006
Podgrupa AE (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62; 0,94	0,013
Podgrupa IA (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
OS^b	Mediana wyznaczona na podstawie wykresu K-M					
	Współczynnik ryzyka					
Wszystkie pacjentki		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 ^c
Podgrupa AE (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 ^c
Podgrupa IA (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 ^c
Zmienna	Sposób oceny; porównanie leczenia	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Porównanie między grupami (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Bezwzględna różnica w %	95% CI	
ORR^d	% pacjentek z odpowiedzią obiektywną					
	Bezwzględna różnica odsetka w %					
Wszystkie pacjentki		13,8	14,6	-0,8	-5,8; 6,3	
Podgrupa AE (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2; 9,3	
Podgrupa IA (n=205) ^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8	
CBR^e	% pacjentek z korzyścią kliniczną					
	Bezwzględna różnica odsetka w %					
Wszystkie pacjentki		45,6	39,6	6,0	-1,1; 13,3	
Podgrupa AE (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2; 16,6	
Podgrupa IA (n=313) ^a		36,2	32,3	3,9	-6,1; 15,2	

^a Faslodex jest wskazany u pacjentek, u których nastąpił nawrót lub progresja choroby podczas leczenia lekami z grupy antyestrogenów. Wyniki w podgrupie inhibitorów aromatazy nie są rozstrzygające.

^b OS (przeżycie całkowite) dla końcowej analizy przeżycia przy 75% dojrzałości wyników.

^c Wartość p bez korekty poziomu istotności dla testów wielokrotnych (dwa testy: przy 50% i 75% dojrzałości wyników).

- ^d ORR oceniano u pacjentek, które na wstępie zakwalifikowano do grupy podlegającej ocenie odpowiedzi na leczenie (tzn. do grupy pacjentek, u których na początku badania możliwa była ocena wielkości zmian nowotworowych: 240 pacjentek w grupie leczonej produktem Faslodex w dawce 500 mg i 261 pacjentek w grupie leczonej produktem Faslodex w dawce 250 mg).
- ^e Pacjentki z odpowiedzią obiektywną całkowitą, częściową lub korzyścią kliniczną ≥ 24 tygodni.
PFS: czas wolny od progresji choroby; ORR: odsetek odpowiedzi obiektywnych; OR: odpowiedź obiektywna; CRB: odsetek korzyści klinicznych; CB: korzyść kliniczna; OS: całkowite przeżycie; K-M: Kaplan-Meier; CI: przedział ufności, IA; inhibitory aromatazy; AE: antyestrogeny.

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie, podwójnie pozorowane, wielośrodkowe badanie trzeciej fazy porównujące produkt Faslodex 500 mg z anastrozolem 1 mg u kobiet po menopauzie z ER-dodatnim i (lub) PgR-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi, które wcześniej nie otrzymywały żadnej terapii hormonalnej. Łącznie 462 pacjentki były sekwencyjnie losowo przydzielane w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej fulwestrant w dawce 500 mg lub do grupy otrzymującej anastrozol w dawce 1 mg.

Randomizacja była stratyfikowana według stopnia zaawansowania choroby (miejscowo zaawansowana lub rozsiana), wcześniejszej chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej i obecności zmian, których wielkość była możliwa do oceny.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności w tym badaniu było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez badacza według kryteriów RECIST 1.1 (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych). Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały przeżycie całkowite (OS) i odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR).

Mediana wieku pacjentek włączonych do tego badania wyniosła 63 lata (zakres 36-90). U większości pacjentek (87,0%) przed rozpoczęciem badania występowały przerzuty. U pięćdziesięciu pięciu procent (55,0%) pacjentek przed rozpoczęciem badania występowały przerzuty do narządów mięszkowych. Łącznie 17,1% pacjentek otrzymało wcześniej chemioterapię z powodu choroby zaawansowanej; u 84,2% pacjentek możliwa była ocena wielkości zmian nowotworowych.

W większości predefiniowanych podgrup pacjentek otrzymane wyniki były spójne. W podgrupie pacjentek z chorobą ograniczoną do przerzutów innych niż przerzuty do narządów mięszkowych (n=208), HR wyniósł 0,592 (95% CI: 0,419; 0,837) w grupie otrzymującej Faslodex w porównaniu z grupą leczoną anastrozolem. W podgrupie pacjentek z przerzutami do narządów mięszkowych (n=254) HR wyniósł 0,993 (95% CI: 0,740; 1,331) w grupie otrzymującej Faslodex w porównaniu z grupą leczoną anastrozolem. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu FALCON zostały przedstawione w Tabeli 4. i na Rycinie 1.

Tabela 4. Podsumowanie wyników dotyczących pierwszorzędowego punktu końcowego oceny skuteczności (PFS) i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności (ocena badacza, populacja zgodna z intencją leczenia) – badanie FALCON

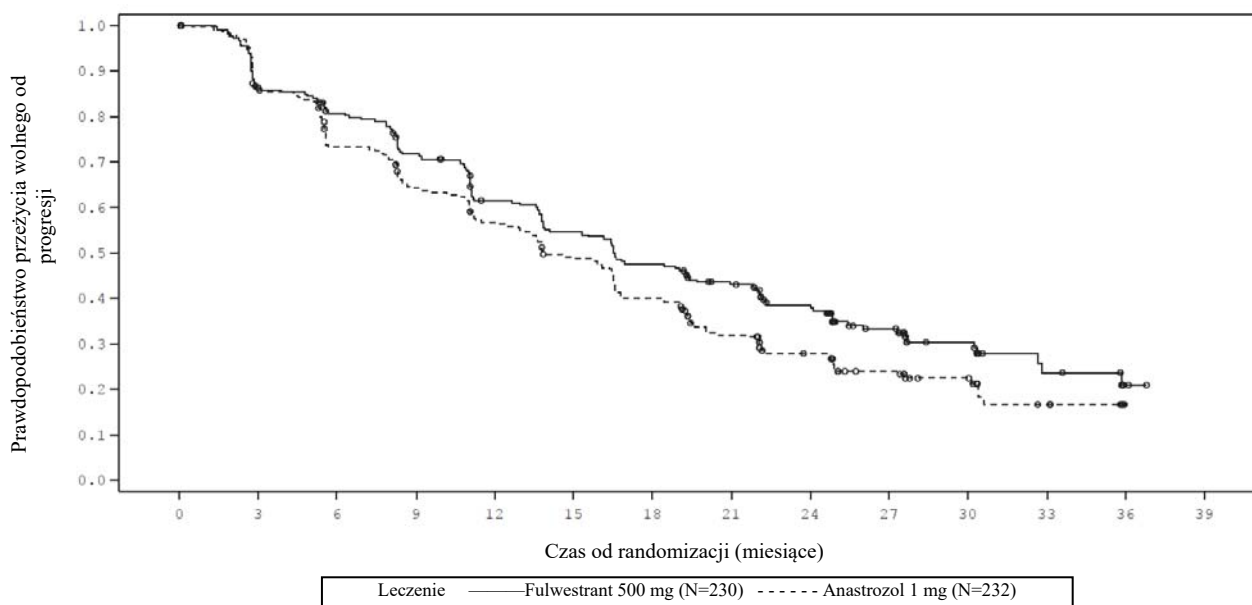
	Faslodex 500 mg (N=230)	Anastrozol 1 mg (N=232)
Przeżycie wolne od progresji choroby		
Liczba zdarzeń PFS (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p dla PFS	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
Mediana PFS [miesiące (95% CI)]	16,6 (13,8; 21,0)	13,8 (12,0; 16,6)
Liczba zdarzeń OS*	67 (29,1%)	75 (32,3%)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	HR 0,875 (0,629 – 1,217)	

i wartość p dla OS	p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1%)	88 (44,9%)
Iloraz szans (95% CI) i wartość p dla ORR	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
Mediana DoR (miesiące)	20,0	13,2
CBR	180 (78,3%)	172 (74,1%)
Iloraz szans (95% CI) i wartość p dla CBR	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

*(31% dojrzałość danych) - nieostateczna analiza OS

**u pacjentek ze zmianami mierzalnymi

Rycina 1. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena badacza, populacja zgodna z intencją leczenia) – badanie FALCON



Liczba pacjentek:

FUL500	230	187	171	150	124	110	96	81	63	44	24	11	2	0
ANAS1	232	194	162	139	120	102	84	60	45	31	22	10	0	0

Przeprowadzono dwa badania kliniczne III fazy, w których udział wzięło 851 kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, u których nastąpił nawrót choroby w trakcie lub po zakończeniu hormonalnego leczenia uzupełniającego, lub doszło do progresji choroby podczas leczenia hormonalnego zaawansowanego raka piersi. U siedemdziesięciu siedmiu procent pacjentek (77%) biorących udział w badaniach wykazano obecność receptora estrogenowego w komórkach raka piersi. W badaniach tych porównywano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Faslodex, podawanego w dawce 250 mg raz na miesiąc i anastrozolu, inhibitora aromatazy, podawanego raz na dobę w dawce 1 mg. Stwierdzono, że produkt Faslodex podawany w dawce 250 mg raz na miesiąc jest co najmniej tak skuteczny jak anastrozol, pod względem czasu wolnego od progresji choroby, obiektywnej odpowiedzi na leczenie i czasu do zgonu. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w żadnym z punktów końcowych badania w obu badanych grupach. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był czas wolny od progresji choroby. Analiza łączna wyników uzyskanych w obu badaniach wykazała, że u 83% pacjentek otrzymujących Faslodex obserwowano progresję w porównaniu z 85% pacjentek otrzymujących anastrozol. Analiza łączna wyników uzyskanych w obu badaniach wykazała, że współczynnik ryzyka dla porównania produktu Faslodex 250 mg do anastrozolu pod względem czasu wolnego od progresji choroby wynosi 0,95 (95,14% CI 0,82 do 1,10). Obiektywny odsetek odpowiedzi dla produktu Faslodex 250 mg wynosił 19,2% w porównaniu z 16,5% dla anastrozolu. Mediana czasu do wystąpienia zgonu wynosiła 27,4 miesiąca dla pacjentek leczonych produktem Faslodex i 27,6 miesiąca dla pacjentek leczonych anastrozolem. Współczynnik

ryzyka dla porównania produktu Faslodex 250 mg fulwestrantu do anastrozolu pod względem czasu do wystąpienia zgonu wynosił 1,01 (95% CI 0,86 do 1,19).

Leczenie skojarzone palbocyklibem

Przeprowadzono międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badanie III fazy w grupach równoległych, porównujące leczenie produktem Faslodex 500 mg w skojarzeniu z palbocyklibem w dawce 125 mg z leczeniem produktem Faslodex 500 mg w skojarzeniu z placebo u kobiet z hormonozależnym rakiem piersi, bez nadmiernej ekspresji HER2, miejscowo zaawansowanym, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii z intencją wyleczenia, lub z rozsianym rakiem piersi, niezależnie od statusu menopauzy, u których doszło do progresji choroby po wcześniejszej terapii hormonalnej w leczeniu (neo) adjuwantowym lub w chorobie rozsianej.

Łącznie 521 kobiet w okresie przed-/około- i pomenopauzalnym, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia uzupełniającej terapii hormonalnej, lub podczas albo w ciągu 1 miesiąca od wcześniejszej terapii hormonalnej z powodu choroby zaawansowanej, zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej Faslodex w skojarzeniu z palbocyklibem lub do grupy otrzymującej Faslodex w skojarzeniu z placebo. Randomizację stratyfikowano według udokumentowanej wrażliwości na wcześniejszą terapię hormonalną, okresu menopauzy w chwili przystąpienia do badania (okres przed-/okołomenopauzalny w porównaniu z okresem pomenopauzalnym) i obecności przerzutów do narządów miękkich. Kobiety w okresie przed-/okołomenopauzalnym otrzymywały agonistę LHRH, goserelinę. Pacjentki z chorobą zaawansowaną/rozsianą, objawową, z zajęciem narządów miękkich, u których istniało ryzyko wystąpienia w krótkim czasie powikłań zagrażających życiu (w tym pacjentki z masywnymi niekontrolowanymi wysiękami [opłucnowymi, osierdżiowymi, otrzewnowymi], zapaleniem naczyń chłonnych płuc i zajęciem ponad 50% miększu wątroby) nie spełniały kryteriów włączenia do tego badania.

Pacjentki kontynuowały przydzielone leczenie do chwili wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nasilenia objawów, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, zgonu lub wycofania zgody na udział w badaniu, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpiło jako pierwsze. Zmiana grup leczenia nie była dozwolona.

Pacjentki z grupy otrzymującej Faslodex w skojarzeniu z palbocyklibem i pacjentki z grupy otrzymującej Faslodex w skojarzeniu z placebo były dobrze dobrane pod względem wyjściowych danych demograficznych i cech prognostycznych. Mediana wieku pacjentek włączonych do tego badania wyniosła 57 lat (zakres 29, 88). W każdej grupie badanej większość stanowiły kobiety rasy białej, z udokumentowaną wrażliwością na wcześniejszą terapię hormonalną i w okresie pomenopauzalnym. Około 20% pacjentek stanowiły kobiety w okresie przed-/okołomenopauzalnym. Wszystkie pacjentki otrzymały wcześniej leczenie systemowe i większość pacjentek z każdej grupy terapeutycznej była poddana wcześniej chemioterapii z powodu pierwotnego rozpoznania. U ponad połowy (62%) stan sprawności wg ECOG wyniósł 0, u 60% występowały przerzuty do narządów miękkich, a 60% otrzymało wcześniej więcej niż 1 linię hormonoterapii z powodu pierwotnego rozpoznania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu było PFS oceniane przez badacza według kryteriów RECIST 1.1. Wspomagające analizy PFS opierały się na niezależnej, centralnej ocenie radiologicznej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały OR, CBR, OS, bezpieczeństwo stosowania i czas do pogorszenia (ang. time-to-deterioration, TTD) punktu końcowego dotyczącego bólu.

W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, uzyskano wydłużenie PFS wg oceny badacza w analizie etapowej przeprowadzonej po wystąpieniu 82% planowanych zdarzeń PFS; wyniki przekroczyły predefiniowaną granicę skuteczności Haybittle-Peto ($\alpha=0,00135$) wykazując statystycznie znamienne wydłużenie PFS i klinicznie znaczący efekt leczenia. Bardziej dojrzałą aktualizację danych dotyczących skuteczności przedstawiono w Tabeli 5.

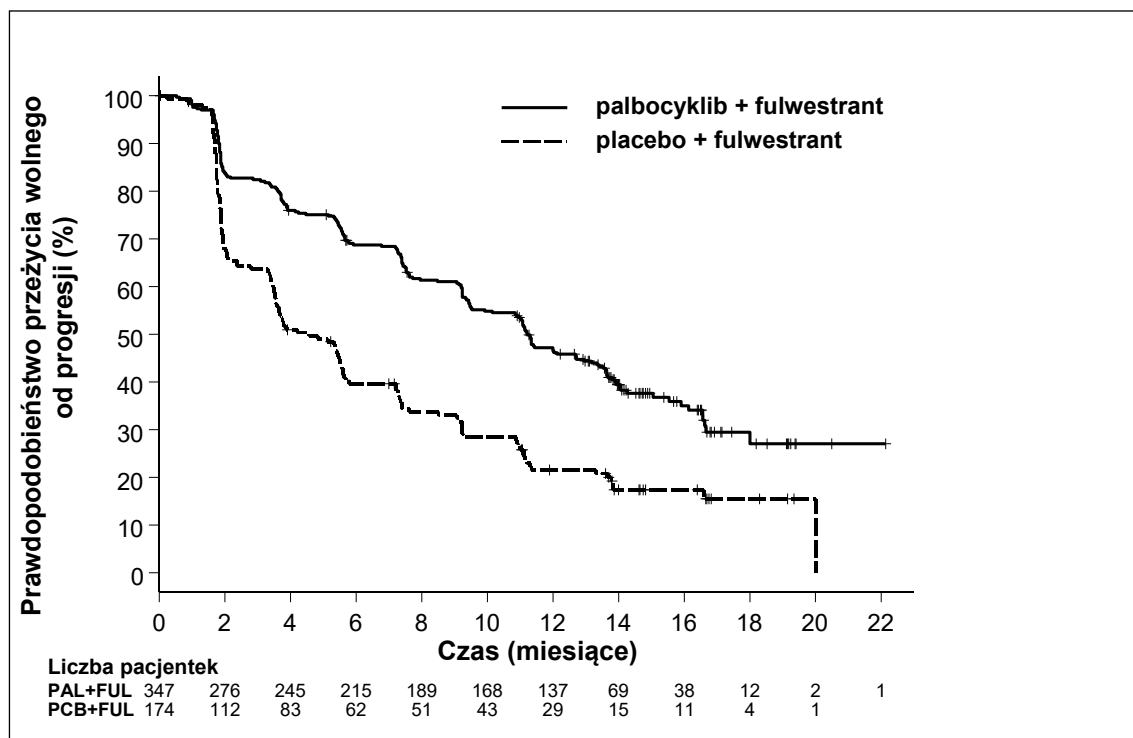
Tabela 5 Wyniki dotyczące skuteczności – badanie PALOMA3 (ocena badacza, populacja zgodna z intencją leczenia)

	Aktualizacja analizy (data ucięcia danych: 23 października 2015 r.)	
	Faslodex + palbocyklib (N=347)	Faslodex + placebo (N=174)
Przeżycie wolne od progresji choroby		
Mediana [miesiące (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p	0,497 (0,398; 0,620), p <0,000001	
Drugorzędowe punkty końcowe*		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (zmiany mierzalne) [% (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)

*Punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie na podstawie potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedzi.

N=liczba pacjentek; CI=przedział ufności; OR=odpowiedź obiektywna; CBR= korzyść kliniczna

Rycina 2 Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena badacza, populacja zgodna z intencją leczenia) – badanie PALOMA3



FUL=fulwestrant; PAL=palbocyklib; PCB=placebo.

Redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie otrzymującej Faslodex w skojarzeniu z palbocyklibem obserwowano we wszystkich poszczególnych podgrupach pacjentek definiowanych w oparciu o czynniki stratyfikacji i charakterystykę wyjściową. Redukcję ryzyka wykazano u kobiet w okresie przed-/okołomenopauzalnym (HR=0,46 [95% CI: 0,28; 0,75]), u kobiet w okresie pomenopauzalnym (HR=0,52 [95% CI: 0,40; 0,66]), u pacjentek z lokalizacją przerzutów w narządach mięszzowych (HR=0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]) i lokalizacją przerzutów poza narządami mięszzowymi (HR=0,48 [95% CI: 0,33; 0,71]). Korzyści również obserwowano niezależnie od liczby linii

wcześniejszych terapii z powodu choroby rozsianej, niezależnie od tego, czy było to 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]) lub ≥ 3 linie leczenia (HR=0,59 [95% CI: 0,28; 1,22]). Dodatkowe miary skuteczności (OR i TTR) oceniane w podgrupach pacjentek z zajęciem narządów mięszowych lub bez zostały przedstawione w Tabeli 6.

Tabela 6 Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentek z zajęciem narządów mięszowych lub bez, w badaniu PALOMA3 (populacja zgodna z intencją leczenia)

	Przerzuty do narządów mięszowych		Brak przerzutów do narządów mięszowych	
	Faslodex + palbocyklib (N=206)	Faslodex + placebo (N=105)	Faslodex + palbocyklib (N=141)	Faslodex + placebo (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*, Mediana [miesiące (zakres)]	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

*Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie na podstawie potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedzi. N=liczba pacjentek; CI=przedział ufności; OR= odpowiedź obiektywna; TTR=czas do pierwszej odpowiedzi ze strony guza.

Objawy zgłaszane przez pacjentki były oceniane za pomocą kwestionariusza jakości życia (QLQ)-C30 Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (EORTC) i jego modułu dotyczącego raka piersi (EORTC QLQ-BR23). Łącznie 335 pacjentek z grupy otrzymującej Faslodex w skojarzeniu z palbocyklibem i 166 pacjentek w grupie otrzymującej Faslodex w skojarzeniu z placebo wypełniło kwestionariusz przy rozpoczęciu badania i przynajmniej 1 raz na wizycie po rozpoczęciu udziału w badaniu.

Czas do pogorszenia objawów został wcześniej określony jako czas między wynikiem wyjściowym a pierwszym wystąpieniem zwiększenia o ≥ 10 punktów w wynikach dotyczących objawów bólowych względem stanu wyjściowego. Dołączenie palbocyklibu do leczenia produktem Faslodex miało korzystny wpływ na objawy przez istotne wydłużenie czasu do nasilenia objawów bólowych w porównaniu z leczeniem produktem Faslodex w skojarzeniu z placebo (mediana 8,0 miesiący w porównaniu z 2,8 miesiąca; HR=0,64 [95% CI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Wpływ na endometrium w okresie po menopauzie

Na podstawie wyników badań nieklinicznych nie można sądzić, że fulwestrant wpływa pobudzająco na błonę śluzową macicy po menopauzie (patrz punkt 5.3). W 2-tygodniowym badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotniczek po menopauzie stwierdzono, że w porównaniu z placebo leczenie wstępne produktem Faslodex w dawce 250 mg powoduje istotne osłabienie działania pobudzającego na błonę śluzową macicy etynyloestradiolu podawanego w dawce 20 mikrogramów. Działanie pobudzające oceniano, mierząc grubość endometrium ultrasonograficznie.

Leczenie neoadjuwantowe u pacjentek z rakiem piersi trwające do 16 tygodni, zarówno produktem Faslodex w dawce 500 mg jak i produktem Faslodex w dawce 250 mg nie spowodowało znaczącej klinicznie zmiany grubości śluzówki macicy, co wskazuje na brak działania agonistycznego. Nie ma dowodów na niekorzystny wpływ na śluzówkę macicy u badanych pacjentek z rakiem piersi. Nie ma danych dotyczących wpływu na budowę błony śluzowej macicy.

W dwóch krótkotrwałych badaniach klinicznych (trwających 1 i 12 tygodni) przeprowadzonych u pacjentek w okresie przed menopauzą z łagodnymi schorzeniami ginekologicznymi nie stwierdzono znaczącej różnicy grubości endometrium (mierzonego ultrasonograficznie) między grupą otrzymującą fulwestrant i placebo.

Wpływ na kości

Nie ma danych dotyczących odległych skutków działania fulwestrantu na kości. Leczenie neoadjuwantowe u pacjentek z rakiem piersi trwające do 16 tygodni, zarówno produktem Faslodex w dawce 500 mg jak i produktem Faslodex w dawce 250 mg nie spowodowało znaczącej klinicznie zmiany w stężeniach markerów metabolizmu kości w surowicy.

Dzieci i młodzież

Produkt Faslodex nie jest wskazany do stosowania u dzieci. Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu Faslodex we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu rak piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

W otwartym badaniu klinicznym II fazy oceniano bezpieczeństwo stosowania, skuteczność oraz parametry farmakokinetyczne fulwestrantu, wśród 30. dziewcząt w wieku od 1 do 8 lat z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym (ang. *Progressive Precocious Puberty*) związanym z zespołem McCune Albrighta (MAS). Dzieci otrzymywały domięśniowo fulwestrant w dawce 4 mg/kg masy ciała co miesiąc. To 12-miesięczne badanie pozwoliło na ocenę wielu punktów końcowych istotnych dla leczenia MAS i wykazało zmniejszenie częstości krwawień z dróg rodnych oraz zmniejszenie wskaźnika zaawansowania wieku kostnego. W stanie stacjonarnym wartości minimalnych stężeń fulwestrantu ocenione w tym badaniu w osoczu u dzieci odpowiadały wartościom stwierdzanym u pacjentów dorosłych (patrz punkt 5.2). To małe badanie nie ujawniło żadnych nowych doniesień dotyczących bezpieczeństwa stosowania, ale dane z 5-letniej obserwacji nie są jeszcze dostępne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu produktu Faslodex, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych o długotrwałym działaniu, fulwestrant jest powoli wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) po mniej więcej 5 dniach. Podawanie produktu Faslodex w dawce 500 mg powoduje osiągnięcie stałych lub w przybliżeniu stałych wartości ekspozycji przez pierwszy miesiąc stosowania (średnie wartości odpowiednio: AUC 475 [33,4%] ng.dni/ml, C_{max} 25,1 [35,3%] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9%] ng/ml). W stanie stacjonarnym wartości stężeń fulwestrantu w osoczu mieszczą się w stosunkowo wąskim zakresie, dla którego stężenie maksymalne jest do 3 razy większe niż różnica stężeń w stanie stacjonarnym. Po podaniu domięśniowym w zakresie dawek od 50 do 500 mg, ekspozycja jest w przybliżeniu proporcjonalnie zależna od dawki.

Dystrybucja

Fulwestrant rozległe i szybko jest rozmieszczany w tkankach. Duża pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ($V_{d,ss}$) (wynosi około 3 do 5 l/kg), sugeruje, że lek znajduje się głównie w przestrzeni pozanaczyniowej. Fulwestrant wiąże się z białkami osocza w 99%. Fulwestrant wiąże się przede wszystkim z frakcjami lipoprotein o bardzo małej (VLDL), małej (LDL) i dużej gęstości (HDL). Nie badano interakcji dotyczących kompetycyjnego mechanizmu wiązania z białkami. Nie określono wiązania z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBP).

Metabolizm

Metabolizm fulwestrantu nie został w pełni poznany i zachodzi na drodze wielu przemian biologicznych, w sposób podobny jak w przypadku endogennych steroidów. Wykryte metabolity (włączając 17-keton, sulfonian, 3-siarczan, 3- i 17-glukuroniany) mają mniejszą niż fulwestrant lub porównywalną z nim aktywność antyestrogenową. W badaniach z wykorzystaniem ludzkich komórek wątroby i rekombinowanych ludzkich enzymów wątrobowych stwierdzono, że CYP 3A4 jest jedynym izoenzymem cytochromu P-450 biorącym udział w procesie oksydacji fulwestrantu, natomiast w warunkach *in vivo* główną rolę wydają się pełnić enzymy nienależące do grupy cytochromu P-450. Na podstawie badań *in vitro* można sądzić, że fulwestrant nie wpływa hamująco na izoenzymy układu cytochromu CYP450.

Eliminacja

Fulwestrant jest wydalany głównie w postaci zmetabolizowanej. Fulwestrant jest wydalany przede wszystkim z kałem, mniej niż 1% jest wydalany w moczu. Fulwestrant ma duży klirens,

11±1,7 ml/min/kg, co może świadczyć o dużym udziale wątroby w wydalaniu leku. Końcowy okres półtrwania ($t_{0,5}$) po podaniu domięśniowym zależy przede wszystkim od szybkości wchłaniania i wynosi około 50 dni.

Specjalne grupy pacjentów

Z analizy farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzonej na danych z badań III fazy wynika, że nie ma różnic w farmakokinetyce leku stosowanego u pacjentek z różnych grup wiekowych (pacjentki w wieku 33 do 89 lat), o różnej masie ciała (40-127 kg) lub u pacjentek różnych ras.

Zaburzenia czynności nerek

Łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wpływają na farmakokinetykę fulwestrantu.

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę fulwestrantu oceniono w badaniu klinicznym u kobiet z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (grupa A i B według skali Child-Pugh) po podaniu pojedynczej dawki produktu. W badaniu stosowano dużą dawkę produktu o krótkim działaniu podawaną domięśniowo. W grupie kobiet z zaburzeniami czynności wątroby obserwowano mniej więcej 2,5-krotne zwiększenie AUC w porównaniu do wartości uzyskanych w grupie zdrowych uczestników badania. Oczekuje się, że takie zwiększenie ekspozycji u pacjentek otrzymujących produkt Faslodex będzie dobrze tolerowane. Nie badano kobiet z ciężkimi zaburzeniami wątroby (grupa C według skali Child-Pugh).

Dzieci i młodzież:

Farmakokinetykę fulwestrantu oceniono w badaniu klinicznym przeprowadzonym wśród 30 dziewcząt w wieku od 1 do 8 lat z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym związanym z zespołem Mc Cune Albrighta (patrz punkt 5.1). Pacjentki otrzymywały fulwestrant domięśniowo w dawce 4 mg/kg masy ciała co miesiąc. Geometryczna mediana (SD) wartości minimalnych stężeń fulwestrantu w osoczu w stanie stacjonarnym ($C_{min,ss}$) i powierzchnia pola pod krzywą AUC wynosiły odpowiednio: 4,2 (0,9) ng/ml i 3680 (1020) ng*hr/ml. Pomimo, iż zebrane dane są ograniczone, wartości minimalnych stężeń fulwestrantu w stanie stacjonarnym w osoczu u dzieci wydają się odpowiadać wartościom stwierdzanym u pacjentów dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Fulwestrant wykazuje niewielką toksyczność ostrą.

Produkt Faslodex i fulwestrant w innych postaciach były dobrze tolerowane przez wszystkie gatunki zwierząt, na których wykonano badania po podaniu wielokrotnym. Reakcje obserwowane w miejscu podania, tj. zapalenie mięśni i ziarniniaki wynikały z działania substancji pomocniczych leku. Jednakże w badaniach przeprowadzonych na królikach zaobserwowano, że zapalenie mięśni było bardziej nasilone w miejscu podania fulwestrantu niż w miejscu podania próbki kontrolnej, która zawierała sól fizjologiczną. Badania przeprowadzone na szczurach i psach wykazały, że po podaniu wielokrotnych dawek fulwestrantu w postaci wstrzyknięcia domięśniowego występują objawy związane z działaniem antyestrogenowym leku. Przede wszystkim obserwowano wpływ na żeński układ rozrodczy oraz na te narządy, które są wrażliwe na działanie hormonów u obu płci. U niektórych psów, które przyjmowały lek przewlekłe (12 miesięcy), obserwowano zapalenie tętnic obejmujące różne tkanki.

W badaniach na psach, gdy fulwestrant był podawany doustnie i dożylnie, stwierdzono, że wpływa on na układ sercowo-naczyniowy (niewielkie uniesienie odcinka ST w badaniu EKG [podanie doustne], zahamowanie zatokowe u jednego psa [podanie dożylnie]). Reakcje te wystąpiły, gdy stężenia leku stwierdzane u zwierząt były wielokrotnie większe niż stwierdzone u ludzi ($C_{max} >15$ razy). Należy zatem uznać, że ma to niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

Fulwestrant nie wykazywał działania genotoksycznego.

Wpływ fulwestrantu na reprodukcję i działanie uszkodzające na zarodek/płód, gdy był on podawany w dawkach zbliżonych do dawek terapeutycznych, wynika z jego działania antyestrogenowego. Fulwestrant podawany szczurom powodował odwracalne zmniejszenie płodności samic i zmniejszone przeżycie zarodków, a także dystocję i zwiększoną ilość różnych zaburzeń u płodu, w tym patologiczne zgięcie śródstopia. U samic królików, którym podawano fulwestrant występowały poronienia. Obserwowano zwiększoną masę łożyska i obumieranie zarodków po zagnieżdżeniu. Stwierdzono zwiększoną liczbę nieprawidłowości u płodów (w tym wsteczne przesunięcie obręczy miednicy i 27. kręgu przedkrzyżowego).

W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego u szczurów (domięśniowe podawanie produktu Faslodex) wykazano zwiększoną częstość występowania łagodnych ziarniszczyków w jajniku u samic szczurów po podaniu dużych dawek, 10 mg/szczur/15 dni oraz zwiększoną częstość występowania nowotworów z komórek Leydiga w jądrach u samców. Podczas dwuletniego badania rakotwórczości u myszy po podaniu dawek 150 mg/kg/dobę i 500 mg/kg/dobę (doustnie, codziennie) stwierdzono zwiększoną częstość występowania nowotworów sznura płciowego i zrębu jajnika (zarówno łagodnych jak i złośliwych). Wyniki ekspozycji układowej (AUC), obserwowane po podaniu największej dawki bez obserwowanego działania (NOEL), były u szczurów w przybliżeniu 1,5-krotnością, oczekiwanej ekspozycji u kobiet i 0,8-krotnością ekspozycji u mężczyzn, a u myszy w przybliżeniu 0,8-krotnością, oczekiwanej ekspozycji zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Indukcja takich nowotworów jest związana z farmakologicznymi zaburzeniami hormonalnego sprzężenia zwrotnego dla stężenia gonadotropin, spowodowanymi przez antyestrogeny u zwierząt czynnych rozrodczo. W związku z tym wyniki tych badań nie są uznane za odpowiednie do zalecenia stosowania fulwestrantu w leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie.

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceny ryzyka dla środowiska wykazały, że fulwestrant ma potencjał do powodowania działań niepożądanych w środowisku wodnym (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol 96 procent
Alkohol benzyłowy
Benzoesan benzyłu
Rafinowany olej rycynowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i transportować w lodówce (2°C - 8°C).

Należy ograniczyć przechowywanie produktu w temperaturze innej niż 2°C - 8°C. Należy unikać przechowywania w temperaturze wyższej niż 30°C i nie przekraczać okresu 28 dni ze średnią temperaturą przechowywania poniżej 25°C (ale powyżej zakresu 2°C - 8°C). Jeśli zakres temperatur zostanie przekroczony, należy natychmiast zastosować zalecane warunki przechowywania (przechowywać i transportować w lodówce 2°C - 8°C). Przekroczenie właściwej temperatury przechowywania może mieć skumulowany wpływ na jakość produktu, a 28 dniowy okres nie może

być przekroczony w ciągu 4 lat ważności produktu Faslodex (patrz punkt 6.3). Ekspozycja na temperaturę poniżej 2°C nie powoduje uszkodzenia produktu, jeśli nie jest on przechowywany w temperaturze poniżej -20°C.

W celu ochrony przed światłem należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zestaw zawierający igłę z systemem osłaniającym składa się z:

Jednej ampułkostrzykawki wykonanej z bezbarwnego szkła (typ 1) z tłokiem z polistyrenu, w opakowaniu z usuwalnym zamknięciem, zawierającej 5 ml produktu Faslodex, roztwór do wstrzykiwań.

W opakowaniu znajduje się również igła z systemem osłaniającym (BD SafetyGlide), do podawania leku.

lub z:

Dwóch ampułkostrzykawek wykonanych z bezbarwnego szkła (typ 1) z tłokiem z polistyrenu, w opakowaniu z usuwalnym zamknięciem, zawierających po 5 ml produktu Faslodex, roztwór do wstrzykiwań, każda. W opakowaniu znajdują się również igły z systemem osłaniającym (BD SafetyGlide), do podawania leku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań znajdują się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja podawania

Należy podawać wstrzyknięcie zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi wykonywania wstrzyknięć domięśniowych o dużej objętości.

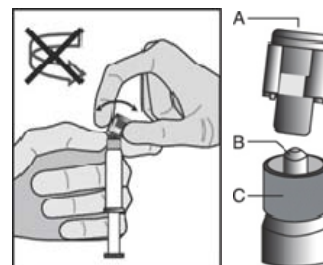
UWAGA: Należy zachować ostrożność, jeśli Faslodex jest podawany w górnoboczną okolicę pośladka ze względu na bliskość nerwu kulszowego (patrz punkt 4.4).

Uwaga – nie należy umieszczać w autoklawie igły z systemem osłaniającym (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) przed jej zastosowaniem. Podczas stosowania leku i usuwania pozostałości należy unikać kontaktu rąk z igłą.

Dotyczy obu strzykawek:

- Należy wyjąć szklaną ampułkę z pojemnika i sprawdzić, czy nie jest uszkodzona.
- Otworzyć opakowanie zewnętrzne igły z systemem osłaniającym (SafetyGlide).
- Przed podaniem roztworów parenteralnych należy dokonać ich wizualnej oceny w celu wykrycia obecności cząstek stałych i zmiany barwy.
- Trzymać strzykawkę pionowo w części prążkowanej (C). Drugą ręką chwycić nasadkę (A) i ostrożnie przechylać do przodu i do tyłu, aż nasadka rozłączy się i możliwe będzie jej ściągnięcie, nie przekręcać (patrz rysunek nr 1).

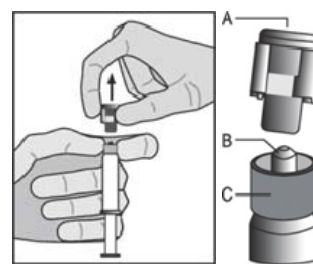
Rysunek nr 1



- Usunąć nasadkę (A) w pozycji pionowej ku górze. W celu

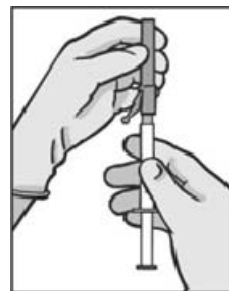
Rysunek nr 2

zachowania sterylności nie dotykać końcówki strzykawki (B) (patrz rysunek nr 2).



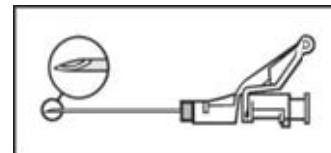
- Dołączyć igłę z systemem osłaniającym do końcówki Luer-Lok i dokręcić w celu trwałego umocowania (patrz rysunek nr 3).
- Sprawdzić czy igła jest połączona z końcówką Luer przed przejściem do pozycji pionowej.
- Przy dokręcaniu igły należy postępować tak, aby nie uszkodzić jej ostrego końca.
- Igłę z nasadką należy zbliżyć do miejsca podania.
- Zdjąć nasadkę z igły.
- Usunąć nadmiar powietrza ze strzykawki.

Rysunek nr 3



- Lek należy podawać domięśniowo, powoli (1-2 minuty/wstrzyknięcie), w mięsień pośladkowy (miejsce na pośladku). Dla wygody osoby podającej, ścięcie igły znajduje się na tej samej powierzchni igły co dźwignia systemu osłaniającego igłę (patrz rysunek nr 4).

Rysunek nr 4



- Natychmiast po podaniu leku należy uruchomić system osłaniający igłę przez popchnięcie do przodu jego dźwigni (patrz rysunek nr 5).
UWAGA: Postępuj tak, aby zapewnić bezpieczeństwo sobie i innym. Nasłuchuj kliknięcia i wizualnie potwierdź, czy końcówka igły jest całkowicie ukryta.

Rysunek nr 5



Usuwanie pozostałości

Ampułkostrzykawkawki są przeznaczone **wyłącznie** do jednorazowego użycia.

Ten lek może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami (patrz punkt 5.3).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/269/001

EU/1/03/269/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 marca 2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 marca 2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

6 września 2018

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.