

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fulvestrant Mylan 250 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O seringă preumplută conține fulvestrant 250 mg în 5 ml soluție.

Excipienți cu efect cunoscut (per 5 ml):

Alcool etilic, anhidru (500 mg)

Alcool benzilic (500 mg)

Benzoat de benzil (750 mg)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

Soluție vâscoasă, incoloră până la galbenă, limpede.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Fulvestrant este indicat:

- în monoterapie în tratamentul cancerului mamar avansat loco-regional sau metastatic, cu receptori estrogenici, la femeile aflate în postmenopauză:
 - fără tratament anterior cu terapie endocrină, sau
 - în caz de recidivă survenită în timpul sau după terapia antiestrogenică adjuvantă sau în caz de evoluție sub tratament antiestrogenic.
- în combinație cu palbociclib în tratamentul cancerului mamar avansat loco-regional sau metastatic, pozitiv pentru receptorul pentru hormoni (HR), negativ pentru receptorul 2 pentru factorul uman de creștere epidermală (HER2), la femeile cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior (vezi pct. 5.1).

La femei în pre- și perimenopauză, tratamentul combinat cu palbociclib trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Femei adulte (inclusiv vârstnice)

Doza recomandată este de 500 mg, administrată o dată pe lună, cu o doză suplimentară de 500 mg administrată la două săptămâni după doza inițială.

Atunci când fulvestrant este utilizat în combinație cu palbociclib, vă rugăm să consultați și Rezumatul Caracteristicilor Produsului palbociclib.

Înainte de a începe tratamentul cu combinația de fulvestrant plus palbociclib și pe parcursul duratei acestuia, femeile la pre/perimenopauză trebuie să fie tratate cu agoniști de LHRH în conformitate cu practica clinică locală.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

La paciențele cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei ≥ 30 ml/min) nu se recomandă ajustarea dozelor. Nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea administrării medicamentului la paciențele cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min), și, ca urmare, se recomandă prudență în cazul acestor paciențe (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozelor la paciențele cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Cu toate acestea, deoarece expunerea la fulvestrant poate fi crescută, fulvestrant trebuie utilizat cu precauție la aceste paciențe. Nu sunt disponibile date cu privire la administrarea la paciențe cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării fulvestrant la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, însă nu se pot face recomandări privind dozele.

Mod de administrare

Fulvestrant Mylan trebuie administrat ca două injecții consecutive, a 5 ml, prin injecție intramusculară lentă (1-2 minute/injecție), câte una în fiecare fesă (suprafață gluteală).

Trebuie acordată atenție în cazul administrării Fulvestrant Mylan în regiunea dorsogluteală, din cauza vecinătății traiectului nervului sciatic.

Pentru instrucțiunile complete privind modul de administrare, a se vedea pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).

Insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Fulvestrant trebuie utilizat cu prudență la paciențele cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Fulvestrant trebuie utilizat cu prudență la paciențele cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min).

Datorită administrării intramusculare, fulvestrant trebuie utilizat cu prudență în cazul tratamentului paciențelor cu diateze hemoragice, trombocitopenie sau a celor care urmează tratament anticoagulant.

Evenimentele tromboembolice sunt observate în mod frecvent la femeile cu cancer mamar în stadiu avansat și au fost observate în cursul studiilor clinice cu fulvestrant (vezi pct. 4.8). Aceasta trebuie luată în considerare atunci când fulvestrant este prescris paciențelor aflate în grupa de risc.

Evenimentele asociate locului de injecție incluzând sciatică, nevralgie, durere neuropată și neuropatia periferică au fost raportate cu fulvestrant soluție injectabilă. Trebuie acordată atenție în timpul administrării fulvestrant în regiunea dorsogluteală datorită vecinătății traiectului nervului sciatic (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Nu există date privind efectele pe termen lung ale fulvestrant asupra sistemului osos. Datorită mecanismului de acțiune al fulvestrant, există un risc potențial de apariție a osteoporozei.

Eficacitatea și siguranța fulvestrant (fie ca monoterapie sau în combinație cu palbociclib) nu a fost studiată la pacienții cu boală viscerală critică.

Dacă fulvestrant este combinat cu palbociclib, vă rugăm să consultați și Rezumatul Caracteristicilor Produsului palbociclib.

Interferența cu dozările de anticorpi anti-estradiol

Datorită similarității structurale între fulvestrant și estradiol, fulvestrant poate interfera cu dozările de anticorpi pe bază de estradiol și poate rezulta în mod fals creșterea concentrațiilor de estradiol.

Copii și adolescenți

Fulvestrant nu este recomandat la copii și adolescenți deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.1).

Fulvestrant Mylan conține etanol (alcool etilic) 10% m/v

Acest medicament conține etanol (alcool etilic) 10% m/v ca un excipient, adică 500 mg în fiecare 5 ml. Cantitatea dintr-o doză de tratament (adică două seringi) din acest medicament este echivalentă cu 25 ml bere sau 10 ml vin. Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va avea efecte notabile.

Fulvestrant Mylan conține alcool benzilic

Acest medicament conține alcool benzilic 500 mg în fiecare 5 ml, echivalent cu 100 mg/ml (10% w/v). Alcool benzilic poate cauza reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Un studiu clinic privind interacțiunea cu midazolamul (substrat al CYP3A4) a demonstrat că fulvestrant nu inhibă CYP3A4. Studiile clinice privind interacțiunea cu rifampicina (inductor al CYP3A4) și ketconazolul (inhibitor al CYP3A4) nu au evidențiat modificări relevante din punct de vedere clinic ale clearance-ului fulvestrant. Prin urmare, la pacientele care utilizează concomitant fulvestrant și inhibitori sau inductori ai CYP3A4 nu este necesară ajustarea dozelor.

4.6 Fertilitate, sarcină și alăptare

Femei aflate la vârsta fertilă

Pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Fulvestrant Mylan și timp de doi ani după administrarea ultimei doze.

Sarcină

Fulvestrant este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). La șobolan și iepure s-a demonstrat că fulvestrantul traversează bariera fetoplacentară după o singură administrare intramusculară. Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv o incidență crescută a malformațiilor și mortalității fetale (vezi pct. 5.3). Dacă sarcina apare în cursul administrării fulvestrant, pacienta trebuie informată asupra riscului potențial la care este expus fătul, cât și asupra celui de a pierde sarcina.

Alăptarea

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu fulvestrant. Fulvestrantul se excretă în laptele femelelor de șobolan. Nu se cunoaște dacă fulvestrantul se excretă în laptele uman. Având în vedere riscul reacțiilor adverse severe determinate de fulvestrant la sugari, administrarea în timpul alăptării este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Efectele fulvestrantului asupra fertilității la om nu au fost studiate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Fulvestrant nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, deoarece astenia a fost raportată foarte frecvent în timpul tratamentului cu fulvestrant, pacientele care prezintă această reacție adversă trebuie să fie prudente atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Monoterapie

Această secțiune oferă informații bazate pe toate reacțiile adverse din studii clinice, studii după punerea pe piață și raportări spontane. Într-un set de date cumulate al fulvestrant în monoterapie, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost reacții adverse la locul injectării, astenie, greață și creșterea enzimelor hepatice (ALT, AST, ALP).

În tabelul 1 următoarele categorii de frecvență pentru reacțiile adverse la medicament (RA) au fost calculate pe baza grupului de tratament cu fulvestrant 500 mg în analize de siguranță cu date cumulate din studiile care au comparat fulvestrant 500 mg cu fulvestrant 250 mg [CONFIRM (studiul D6997C00002), FINDER 1 (studiul D6997C00004), FINDER 2 (studiul D6997C00006) și NEWEST (studiul D6997C00003)] sau doar din FALCON (studiul D699BC00001), care a comparat fulvestrant 500 mg cu anastrozol 1 mg. Dacă au fost observate diferențe între frecvențe în analiza de siguranță cu date cumulate și FALCON, este prezentată frecvența cea mai mare. Frecvențele din tabelul 1 s-au bazat pe toate evenimentele raportate, indiferent de evaluarea cauzalității efectuată de investigator. Durata mediană a tratamentului cu fulvestrant 500 mg din datele cumulate (inclusiv studiile menționate mai sus plus FALCON) a fost de 6,5 luni.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse prezentate mai jos sunt clasificate după frecvență, pe aparate, sisteme și organe (SOC). Grupele de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt raportate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabel 1 Reacții adverse raportate la pacienții tratați cu fulvestrant în monoterapie

| Reacțiile adverse în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și frecvență | | |
|---|---------------------|---|
| Infecții și infestări | Frecvente | Infecții ale tractului urinar |
| Tulburări hematologice și limfatice | Frecvente | Reducerea numărului plachetelor sanguine ^c |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Foarte frecvente | Reacții de hipersensibilitate ^c |
| | Mai puțin frecvente | Reacții anafilactice |
| Tulburări metabolice și de nutriție | Frecvente | Anorexie ^a |
| Tulburări ale sistemului nervos | Frecvente | Cefalee |
| Tulburări vasculare | Foarte frecvente | Bufeuri ^c |
| | Frecvente | Tromboembolism venos ^a |
| Tulburări gastro-intestinale | Foarte frecvente | Greață |
| | Frecvente | Vărsături, diaree |
| Tulburări hepatobiliare | Foarte frecvente | Creșterea enzimelor hepatice (ALT, AST,ALP) ^a |
| | Frecvente | Creșteri ale bilirubinei ^a |
| | Mai puțin frecvente | Insuficiență hepatică ^c , hepatită ^f , creșterea nivelului gama-GT ^f |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Foarte frecvente | Erupții cutanate tranzitorii ^c |

| | | |
|--|---------------------|--|
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Foarte frecvente | Artralgiile și dureri musculoscheletale ^d |
| | Frecvente | Durere de spate ^a |
| Tulburări ale aparatului genital și sânului | Frecvente | Hemoragii vaginale ^e |
| | Mai puțin frecvente | Moniliază vaginală ^f , leucoree ^f |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Foarte frecvente | Astenie ^a , reacții la locul injectării ^b |
| | Frecvente | Neuropatie periferică ^e , sciatică ^e |
| | Mai puțin frecvente | Hemoragie la locul injectării ^f , hematom la locul injectării ^f , nevralgie ^{c,f} |

^a Include reacțiile adverse pentru care proporția exactă a contribuției fulvestrant nu poate fi evaluată din cauza afecțiunii de bază.

^b Termenul reacții la locul injectării nu include termenii hemoragie la locul injectării, hematom la locul injectării, sciatică, nevralgie și neuropatie periferică.

^c Evenimentul nu a fost observat în studiile clinice importante (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Frecvența a fost calculată utilizând limita superioară a intervalului de încredere de 95% pentru valoarea estimată. Aceasta este calculată ca 3/560 (unde 560 este numărul pacienților din majoritatea studiilor clinice importante) ceea ce este echivalent cu categoria de frecvență 'mai puțin frecvente'.

^d Include: artralgiile și, mai puțin frecvent, durere musculoscheletală, mialgie și durere la nivelul extremităților.

^e Categoria de frecvență diferă între setul de date din analiza de siguranță și FALCON.

^f RA nu a fost observată în FALCON.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Descrierea prezentată în continuare se bazează pe setul de date din analiza de siguranță, la 228 de pacienți care au primit cel puțin o (1) doză de fulvestrant și 232 pacienți care au primit cel puțin o (1) doză de anastrozol în studiul clinic de fază 3, FALCON.

Durere articulară și musculoscheletală

În studiul FALCON, numărul pacienților care au raportat o reacție adversă de tip durere la nivel articular și musculoscheletal a fost 65 (31,2%) și 48 (24,1%) pentru grupul cu fulvestrant și, respectiv, cu anastrozol. Dintre cele 65 de paciente din grupul cu fulvestrant, 40% (26/65) au raportat artralgiile și durere musculoscheletală în prima lună de tratament și 66,2% (43/65) în primele 3 luni de tratament. Nicio pacientă nu a raportat evenimente de Grad ≥ 3 CTCAE sau care să fi necesitat reducerea dozei, întreruperea administrării sau oprirea tratamentului din cauza acestor reacții adverse.

Terapia în combinație cu palbociclib

Profilul general de siguranță al fulvestrant atunci când se utilizează în combinație cu palbociclib se bazează pe datele de la 517 paciente cu cancer mamar avansat sau metastatic HR pozitiv, HER2-negativ din studiul randomizat PALOMA3 (vezi pct. 5.1). Cele mai frecvente ($\geq 20\%$) reacții adverse de orice grad raportate la pacientele care au primit fulvestrant în combinație cu palbociclib au fost neutropenie, leucopenie, infecții, fatigabilitate, greață, anemie, stomatită, diaree, trombocitopenie și vărsături. Cele mai frecvente ($\geq 2\%$) reacții adverse de grad ≥ 3 au fost neutropenia, leucopenia, infecțiile, anemia, creșterea nivelului AST, trombocitopenia și fatigabilitatea.

Tabelul 2 raportează reacțiile adverse din studiul PALOMA3.

Durata mediană a expunerii la fulvestrant a fost de 11,2 luni în grupul de tratament cu fulvestrant + palbociclib și 4,8 luni în grupul de tratament cu fulvestrant + placebo. Durata mediană a expunerii la palbociclib în grupul de tratament cu fulvestrant + palbociclib a fost de 10,8 luni.

Tabel 2 Reacțiile adverse pe baza datelor din studiul PALOMA3 (N=517)

| Clasificarea pe organe, aparate și sisteme Frecvență Termen preferat ^a | Fulvestrant + palbociclib (N=345) | | Fulvestrant + placebo (N=172) | |
|---|--------------------------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|
| | Toate gradele n (%) | Grad ≥ 3 n (%) | Toate gradele n (%) | Grad ≥ 3 n (%) |
| Infecții și infestări | | | | |
| <i>Foarte frecvente</i> | | | | |
| Infecții ^b | 188 (54,5) | 19 (5,5) | 60 (34,9) | 6 (3,5) |
| Tulburări hematologice și limfatice | | | | |
| <i>Foarte frecvente</i> | | | | |
| Neutropenie ^c | 290 (84,1) | 240 (69,6) | 6 (3,5) | 0 |
| Leucopenie ^d | 207 (60,0) | 132 (38,3) | 9 (5,2) | 1 (0,6) |
| Anemie ^e | 109 (31,6) | 15 (4,3) | 24 (14,0) | 4 (2,3) |
| Trombocitopenie ^f | 88 (25,5) | 10 (2,9) | 0 | 0 |
| <i>Mai puțin frecvente</i> | | | | |
| Neutropenie febrilă | 3 (0,9) | 3 (0,9) | 0 (0,6) | 0 |
| Tulburări metabolice și de nutriție | | | | |
| <i>Foarte frecvente</i> | | | | |
| Anorexie | 60 (17,4) | 4 (1,2) | 18 (10,5) | 1 (0,6) |
| Tulburări ale sistemului nervos | | | | |
| <i>Frecvente</i> | | | | |
| Disgeuzie | 27 (7,8) | 0 | 6 (3,5) | 0 |
| Tulburări oculare | | | | |
| <i>Frecvente</i> | | | | |
| Hiperlacrimație | 25 (7,2) | 0 | 2 (1,2) | 0 |
| Vedere încețoșată | 24 (7,0) | 0 | 3 (1,7) | 0 |
| Xeroftalmie | 15 (4,3) | 0 | 3 (1,7) | 0 |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | | | | |
| <i>Frecvente</i> | | | | |
| Epistaxis | 25 (7,2) | 0 | 4 (2,3) | 0 |
| Tulburări gastrointestinale | | | | |
| <i>Foarte frecvente</i> | | | | |
| Greață | 124 (35,9) | 2 (0,6) | 53 (30,8) | 1 (0,6) |
| Stomatită ^g | 104 (30,1) | 3 (0,9) | 24 (14,0) | 0 |
| Diaree | 94 (27,2) | 0 | 35 (20,3) | 2 (1,2) |
| Vărsături | 75 (21,7) | 2 (0,6) | 28 (16,3) | 1 (0,6) |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | | | | |
| <i>Foarte frecvente</i> | | | | |
| Alopecie | 67 (19,4) | NA | 11 (6,4) | NA |
| Erupecie cutanată tranzitorie ^h | 63 (18,3) | 3 (0,9) | 10 (5,8) | 0 |
| <i>Frecvente</i> | | | | |
| Xerodermie | 28 (8,1) | 0 | 3 (1,7) | 0 |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | | | | |
| <i>Foarte frecvente</i> | | | | |
| Fatigabilitate | 152 (44,1) | 9 (2,6) | 54 (31,4) | 2 (1,2) |

| | | | | |
|---------------------------------|-----------|----------|----------|---------|
| Febră | 47 (13,6) | 1 (0,3) | 10 (5,8) | 0 |
| <i>Frecvente</i> | | | | |
| Astenie | 27 (7,8) | 1 (0,3) | 13 (7,6) | 2 (1,2) |
| Investigații diagnostice | | | | |
| <i>Foarte frecvente</i> | | | | |
| Creșterea nivelului AST | 40 (11,6) | 11 (3,2) | 13 (7,6) | 4 (2,3) |
| <i>Frecvente</i> | | | | |
| Creșterea nivelului ALT | 30 (8,7) | 7 (2,0) | 10 (5,8) | 1 (0,6) |

ALT=alanin-aminotransferază; AST=aspartat-aminotransferază; N/n=număr de pacienți ; NA= nu se aplică

^a Termenii preferați sunt enumerați conform MedDRA 17.1.

^b Infecții includ toți TP care fac parte din Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Infecții și infestări.

^c Neutropenie include următorii TP: neutropenie, număr de neutrofile scăzut.

^d Leucopenie include următorii TP: leucopenie, număr de globule albe scăzut.

^e Anemie include următorii TP: anemie, hemoglobină scăzută, hematocrit scăzut.

^f Trombocitopenie include următorii TP: trombocitopenie, număr de trombocite scăzut.

^g Stomatită include următorii TP: stomatită aftoasă, cheilită, glosită, glosodinie, ulceratie bucală, inflamație a mucoasei, durere bucală, disconfort orofaringian, durere orofaringiană, stomatită.

^h Erupecie cutanată tranzitorie include următorii TP: erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată papulară, dermatită, dermatită acneiformă, erupție cutanată toxică.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Neutropenie

La pacientele care au primit fulvestrant în combinație cu palbociclib în studiul PALOMA3, neutropenia de orice grad a fost raportată la 290 (84,1%) de paciente, neutropenia de grad 3 fiind raportată la 200 (58,0%) de paciente, iar neutropenia de grad 4 fiind raportată la 40 (11,6%) de paciente. În grupul cu fulvestrant + placebo (n=172), neutropenia de orice grad a fost raportată la 6 (3,5%) paciente. În grupul cu fulvestrant + placebo nu a fost raportat niciun caz de neutropenie de grad 3 și 4.

La pacientele care au primit fulvestrant în asociere cu palbociclib, perioada mediană de timp până la apariția primului episod de neutropenie de orice grad a fost de 15 zile (interval: 13-512 zile) și durata mediană a neutropeniei de grad ≥ 3 a fost de 16 zile. Neutropenia febrilă a fost raportată la 3 (0,9%) dintre pacientele care au primit tratament cu fulvestrant în combinație cu palbociclib.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate prin **sistemul național de raportare** menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Există raportări izolate de supradozaj cu fulvestrant la om. Dacă apare supradozajul, este recomandat tratament suportiv simptomatic. Studiile la animale nu au evidențiat pentru doze mai mari de fulvestrant alte efecte în afară de cele care au legătură în mod direct sau indirect cu activitatea antiestrogenică (vezi pct. 5.3).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Terapie endocrină, Antiestrogeni, codul ATC: L02BA03

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Fulvestrant este un antagonist competitiv al receptorilor estrogenici (RE) cu o afinitate comparabilă cu cea a estradiolului. Fulvestrant blochează acțiunea trofică a hormonilor estrogeni, fără ca el să aibă vreă activitate parțial agonistă (asemănătoare cu cea a estrogenului). Mecanismul de acțiune este asociat cu fenomenul de scădere a densității (down-regulation) proteinelor receptoare estrogenice. Studiile clinice efectuate la femeile aflate în postmenopauză, care prezintă cancer mamar primar au demonstrat că fulvestrant realizează în cazul tumorilor cu receptori estrogenici o scădere semnificativă a densității proteinelor RE comparativ cu placebo. De asemenea, a existat o reducere semnificativă a expresiei receptorilor progesteronici, în concordanță cu absența efectelor agoniste estrogenice intrinseci. De asemenea, s-a demonstrat că fulvestrant 500 mg determină o scădere a proteinelor RE și a factorului de proliferare Ki67 într-o măsură mai mare decât fulvestrant 250 mg în tumorile mamare la femei postmenopauza și tratament neoadjuvant.

Eficacitatea clinică și siguranța în cancerul mamar stadiu avansat

Monoterapie

Un studiu clinic de fază 3 a fost efectuat la 736 femei aflate în post-menopauză cu cancer mamar în stadiu avansat, care au prezentat recurența bolii în timpul sau după tratamentul endocrin adjuvant sau progresie în timpul tratamentului endocrin pentru boala avansată. Studiul a inclus 423 pacienți care au prezentat recurența sau progresia în timpul terapiei antiestrogenice și 313 pacienți care au prezentat recurența sau progresia în timpul terapiei cu inhibitori de aromatază (subgrup IA). Acest studiu a comparat eficacitatea și siguranța între fulvestrant 500 mg (n=362) și fulvestrant 250 mg (n=374). Criteriul final principal a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), iar criteriile secundare au inclus rata răspunsului obiectiv (RRO), rata beneficiului clinic (RBC) și supraviețuirea globală (SG). Eficacitatea rezultatelor pentru studiul CONFIRM sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3 Rezumatul rezultatelor criteriului final primar de evaluare (PFS) și criteriilor finale secundare cheie de evaluare în studiul CONFIRM

| Variable | Tipul estimării; comparația tratamentului | Fulvestrant 500 mg (N=362) | Fulvestrant 250 mg (N=374) | Comparație între grupuri (Fulvestrant 500 mg/ Fulvestrant 250 mg) | | |
|-------------------------------------|--|-----------------------------------|-----------------------------------|---|---------------|--------------------|
| | | | | Riscul relativ | ÎI 95% | valoarea p |
| SFP | mediana K-M în luni; riscul relativ | | | | | |
| Toți pacienții | | 6,5 | 5,5 | 0,80 | 0,68, 0,94 | 0,006 |
| - Subgrupul AE (n=423) | | 8,6 | 5,8 | 0,76 | 0,62, 0,94 | 0,013 |
| - Subgrupul IA (n=313) ^a | | 5,4 | 4,1 | 0,85 | 0,67, 1,08 | 0,195 |
| SG^b | mediana K-M în luni; riscul relativ | | | | | |
| Toți pacienții | | 26,4 | 22,3 | 0,81 | 0,9, 0,96 | 0,016 ^c |
| - Subgrupul AE (n=423) | | 30,6 | 23,9 | 0,79 | 0,63, 0,99 | 0,038 ^c |
| - Subgrupul IA (n=313) ^a | | 24,1 | 20,8 | 0,86 | 0,67, 1,11 | 0,241 ^c |
| Variabilă | Tipul estimării; comparația tratamentului | Fulvestrant 500 mg (N=362) | Fulvestrant 250 mg (N=374) | Comparație între grupuri (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg) | | |
| | | | | Diferența absolută în % | ÎI 95% | |
| ORR^d | % pacienți cu RO; diferența absolută în % | | | | | |
| Toți pacienții | | 13,8 | 14,6 | -0,8 | -5,8, 6,3 | |
| - Subgrupul AE (n=296) | | 18,1 | 19,1 | -1,0 | -8,2, 9,3 | |
| - Subgrupul IA (n=205) ^a | | 7,3 | 8,3 | -1,0 | -5,5, 9,8 | |
| RBC^e | % pacienți cu CB; diferența absolută în % | | | | | |
| Toți pacienții | | 45,6 | 39,6 | 6,0 | -1,1, 13,3 | |
| - Subgrupul AE (n=423) | | 52,4 | 45,1 | 7,3 | -2,2, 16,6 | |
| - Subgrupul IA (n=313) ^a | | 36,2 | 32,3 | 3,9 | -6,1, 15,2 | |

^a Fulvestrant este indicat la pacientele a căror boală a recidivat sau progresat sub tratament antiestrogenic. Rezultatele din subgrupul IA sunt neconcludente.

^b Analiza finală a supraviețuirii globale efectuată la 75% maturitate a datelor.

^c Valoarea p nominală fără ajustări pentru multiplicitate între analiza supraviețuirii globale la 50% maturitate a datelor și analiza acualizată a supraviețuirii la 75% maturitate a datelor.

^d RRO a fost măsurată la pacientele care au fost evaluabile pentru răspuns la înrolare (de exemplu cele cu boala evaluabilă la înrolare: 240 paciente în grupul tratat cu fulvestrant 500 mg și 261 paciente în grupul tratat cu fulvestrant 250 mg).

^e Pacientele cu cel mai bun răspuns obiectiv ca urmare a răspunsului complet, răspunsului parțial sau bolii stabile mai mult de 24 săptămâni.

SFP: supraviețuirea fără progresia bolii; RRO: rata de răspuns obiectiv; OR: răspuns obiectiv; RBC: rata beneficiului clinic; BC: beneficiu clinic; SG: supraviețuire globală; K-M: Kaplan-Meier; ÎI: interval de încredere; IA: inhibitor de aromatază; AE: antiestrogen.

Un studiu clinic de fază 3, randomizat, dublu-orb, duble-dummy (cu mascarea substanței administrate), multicentric, cu fulvestrant 500 mg versus anastrozol 1 mg, a fost realizat la femeii în postmenopauză cu receptori estrogenici (RE) și/sau progesteronici (RP) și cancer mamar avansat loco-regional sau metastatic, care nu au utilizat anterior terapie hormonală. Un total de 462 paciente au fost randomizate secvențial în raport 1:1 pentru a li se administra fie fulvestrant 500 mg fie anastrozol 1 mg. Randomizarea a fost stratificată în funcție de extinderea bolii (stadiu avansat loco-regional sau metastatic), regimul chimioterapic anterior pentru boala în stadiul avansat și criteriul de boală măsurabilă.

Obiectivul principal de eficacitate al studiului a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluată de investigator conform criteriilor RECIST (Criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide) 1.1. Cele mai importante obiective secundare au inclus supraviețuirea globală (SG) și rata de răspuns obiectiv (RRO).

Pacientele incluse în acest studiu au avut vârsta mediană de 63 de ani (interval 36-90). Majoritatea pacientelor (87,0%) aveau boală metastatică la intrarea în studiu. Cinzeci și cinci la sută (55%) dintre paciente prezentau metastaze viscerale la momentul inițial. În total, 17,1% dintre paciente aveau în antecedente tratament cu un regim chimioterapic pentru boala în stadiu avansat; 84,2% dintre paciente aveau boală măsurabilă.

Rezultate similare au fost observate în majoritatea subgrupurilor pre-specificate. În subgrupul de paciente cu boală limitată la metastaze non-viscerale (n=208), rata riscului (HR) a fost 0,592 (ÎI 95%: 0,419; 0,837) în grupul tratat cu fulvestrant comparativ cu grupul tratat cu anastrozol. În subgrupul cu metastaze viscerale (n=254), RR a fost 0,993 (ÎI 95%: 0,740; 1,331) în grupul tratat cu fulvestrant comparativ cu grupul tratat cu anastrozol. Rezultatele de eficacitate din studiul FALCON sunt prezentate în Tabelul 4 și în Figura 1.

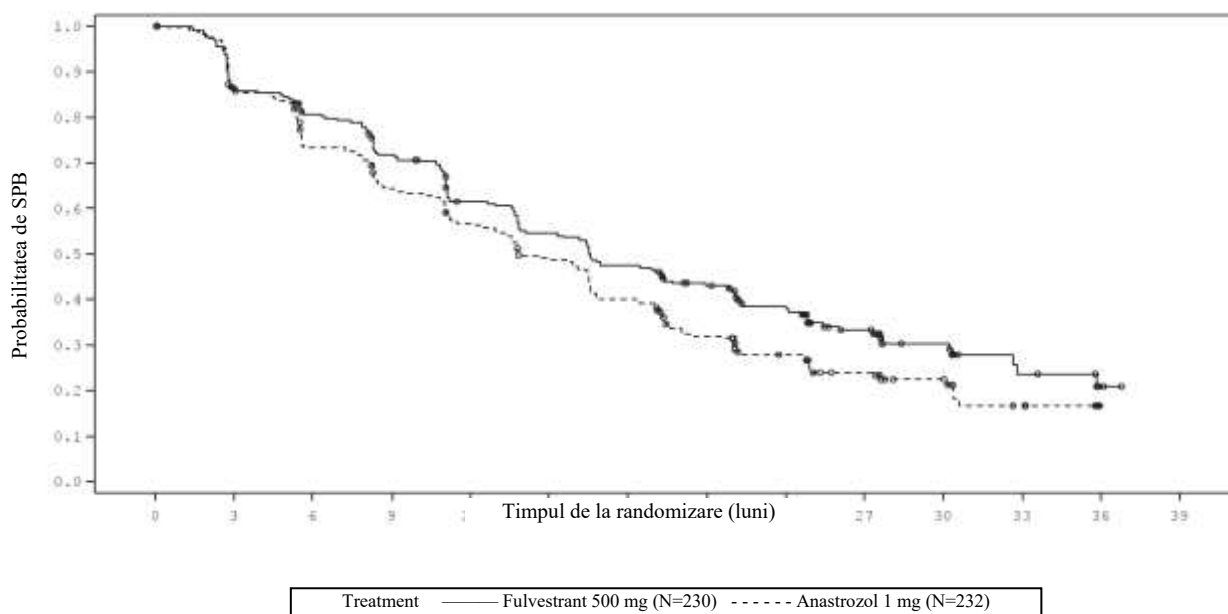
Tabelul 4. Rezumatul rezultatelor primare de eficacitate și a celor mai importante rezultate secundare de eficacitate (evaluarea investigatorilor, populație cu intenție-de-tratament) - studiul FALCON

| | Fulvestrant 500 mg (N=230) | Anastrozol 1 mg (N=232) |
|--|---|--|
| Supraviețuirea fără progresia bolii | | |
| SFP, număr de evenimente (%) | 143 (62,2%) | 166 (71,6%) |
| RR SFP (ÎI 95%) și valoare p | RR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486 | |
| SFP mediană [luni, (ÎI 95%)] | 16,6 (13,8; 21,0) | 13,8 (12,0; 16,6) |
| SG, număr de evenimente* | 67 (29,1%) | 75 (32,3%) |
| RR SG (ÎI 95%) și valoare p | RR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277 | |
| RRO** | 89 (46,1%) | 88 (44,9%) |
| OR RRO (ÎI 95%) și valoare p | OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290 | |
| Durata răspunsului, mediana (luni) | 20,0 | 13,2 |
| RBC | 180 (78,3%) | 172 (74,1%) |
| OR RBC (ÎI 95%) și valoare p | OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045 | |

*(31% maturitatea datelor) – nu analiza finală privind SG

**pentru pacientele cu boală măsurabilă

Figura 1. Grafic Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii (evaluarea investigatorilor, populația cu intenție-de-tratament) – studiul FALCON



Număr de pacienți la risc

| | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| 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 |

Au fost definitivare două studii clinice de fază 3 care au inclus în total 851 femei aflate în postmenopauză, cu cancer mamar în stadiu avansat, care prezentau recidivă survenită în timpul sau după terapia hormonală adjuvantă sau evoluție a bolii după terapia hormonală a stadiilor avansate de boală. Sapezece și șapte la sută (77%) din populația din studiu avea cancer mamar cu receptori estrogenici prezenți. Aceste studii au comparat siguranța și eficacitatea administrării lunare a fulvestrant 250 mg comparativ cu administrarea zilnică a 1 mg anastrozol (inhibitor de aromatază). În general, fulvestrant administrat în doză lunară de 250 mg a fost cel puțin la fel de eficace ca anastrozol în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii, răspunsul obiectiv și durata de supraviețuire. Niciunul dintre aceste criterii de evaluare nu a evidențiat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între cele două grupuri de tratament. Supraviețuirea fără progresia bolii a reprezentat criteriul de evaluare final principal. Analiza combinată a ambelor studii a demonstrat că evoluția bolii s-a înregistrat la 83% dintre pacientele tratate cu fulvestrant, respectiv 85% dintre pacientele tratate cu anastrozol. Analiza combinată a ambelor studii a arătat că riscul relativ pentru fulvestrant 250 mg raportat la anastrozol în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii a fost 0,95 (ÎI 95% 0,82 până la 1,1). Rata răspunsului obiectiv pentru fulvestrant 250 mg a fost de 19,2%, comparativ cu 16,5% pentru anastrozol. Durata mediană de supraviețuire a fost de 27,4 luni în cazul pacientelor tratate cu fulvestrant și 27,6 luni pentru pacientele tratate cu anastrozol. Riscul relativ pentru fulvestrant 250 mg raportat la anastrozol în ceea ce privește durata de supraviețuire a fost 1,01 (ÎI 95% 0,86 până la 1,19).

Terapia în combinație cu palbociclib

Un studiu de fază 3, multicentric, internațional, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele de tratament, cu fulvestrant 500 mg plus palbociclib 125 mg versus fulvestrant 500 mg plus placebo a fost efectuat la femei cu cancer mamar avansat local HR pozitiv, HER2-negativ avansat local care nu poate fi tratat prin rezecție sau radioterapie cu intenție curativă sau cancer mamar metastatic, indiferent de statusul menopauzal, a căror boală a progresat după tratamentul endocrin anterior în configurație (neo) adjuvantă sau metastatică.

În total, 521 de femei în pre/peri- și postmenopauză care au progresat după sau în interval de 12 luni de la terminarea tratamentului endocrin adjuvant, după sau în interval de 1 lună de la tratamentul

endocrin anterior pentru boală în stadiu avansat, au fost randomizate în raport 2:1 pe fulvestrant plus palbociclib sau fulvestrant plus placebo și stratificate după sensibilitatea dovedită la tratamentul hormonal anterior, statusul menopauzal la intrarea în studiu (pre-/peri- versus postmenopauză) și prezența metastazelor viscerale. Femeile aflate la pre-/perimenopauză au primit agonistul LHRH goserelină. Pacientele cu boală viscerală avansată/metastatică simptomatică, cu risc pe termen scurt, de complicații care pun viața în pericol (incluzând paciente cu efuziuni masive necontrolate [pleurale, pericardice, peritoneale], limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%) nu au fost considerate eligibile pentru înrolarea în studiu.

Pacientele au continuat să primească tratamentul alocat până la progresia obiectivă a bolii, deteriorare simptomatică, toxicitate inacceptabilă, deces sau retragerea consimțământului de participare, oricare a survenit primul. Trecerea de la un braț de tratament la altul nu a fost permisă.

Caracteristicile demografice și prognostice la momentul inițial au fost echilibrate între brațul fulvestrant plus palbociclib și fulvestrant plus placebo. Vârsta mediană a pacientelor înrolate în acest studiu a fost de 57 de ani (interval 29, 88). În fiecare braț de tratament, majoritatea pacientelor au fost caucaziene, au avut o sensibilitate dovedită la tratamentul hormonal anterior și erau în postmenopauză. Aproximativ 20% dintre paciente erau în pre-/perimenopauză. Toate pacientele au primit tratament sistemic anterior și majoritatea pacientelor din fiecare braț de tratament a primit un regim anterior de chimioterapie pentru diagnosticul lor primar. Mai mult de jumătate (62%) au avut un SP ECOG de 0,60% au avut metastaze viscerale și 60% au primit mai mult de 1 regim cu terapie hormonal anterior pentru diagnosticul lor primar.

Obiectivul primar al studiului a fost SFP evaluată de către investigator conform criteriilor RECIST 1.1. Analizele SFP de susținere s-au bazat pe o evaluare radiologică centralizată independentă. Obiectivele secundare au inclus RO, RBC, supraviețuirea globală (SG), siguranța și criteriul compus al intervalului de timp până la deteriorare (ITD) pentru durere.

Studiul și-a atins obiectivul primar de a prelungi SFP evaluată de investigator la analiza intermediară realizată la 82% de evenimente SFP planificate; rezultatele au intersectat limita de eficacitate pre-stabilită Haybittle-Peto ($\alpha=0,00135$), demonstrând o prelungire semnificativă statistic a SFP și un efect semnificativ clinic al tratamentului. O actualizare mai matură a datelor de eficacitate este raportată în Tabelul 5.

După o perioadă mediană de monitorizare de 45 de luni, analiza finală a SG a fost efectuată pe baza a 310 evenimente (60% din pacienții randomizați). A fost observată o diferență de 6,9 luni pentru SG mediană în brațul cu administrare de palbociclib plus fulvestrant comparativ cu brațul cu administrare placebo plus fulvestrant; acest rezultat nu a fost semnificativ statistic la nivelul de semnificație predefinit de 0,0235 (unilateral). În cazul brațului cu administrare de placebo plus fulvestrant, 15,5% dintre pacienții randomizați au fost tratați cu palbociclib și alți inhibitori CDK ca terapii ulterioare, ca urmare a progresiei bolii.

Rezultatele privind SFP după evaluarea investigatorilor și datele finale privind SG din studiul PALOMA 3 sunt prezentate în Tabelul 5. Diagramele Kaplan-Meier sunt prezentate în Figurile 2 și respectiv 3.

Tabelul 5. Rezultate de eficacitate –PALOMA-3 (Evaluarea investigatorului, populația cu intenție-de-tratament)

| | Analiză actualizată | |
|--|---|---|
| | (Data limită de colectare 23 octombrie 2015) | |
| | Fulvestrant plus palbociclib (N=347) | Fulvestrant plus placebo (N=174) |
| Supraviețuirea fără progresia bolii | | |
| Mediană [luni (Î 95%)] | 11,2 (9,5; 12,9) | 4,6 (3,5; 5,6) |
| Rata de risc (Î 95%) și valoarea p | 0,497 (0,398; 0,620), p <0,000001 | |

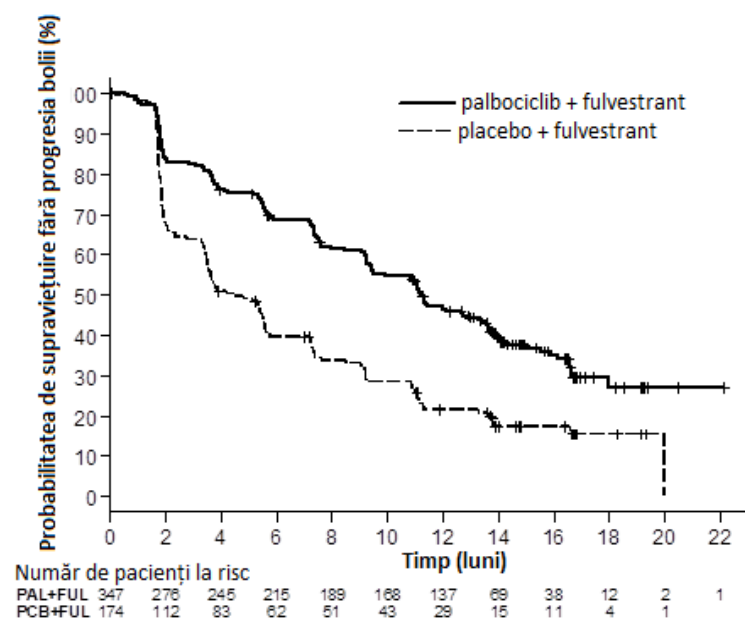
| Obiective secundare | | |
|--|--|-------------------|
| RO [% (Î 95%)] | 26,2 (21,7, 31,2) | 13,8 (9,0, 19,8) |
| RO (boală măsurabilă) [% (Î 95%)] | 33,7 (28,1, 39,7) | 17,4 (11,5, 24,8) |
| RBC [% (Î 95%)] | 68,0 (62,8, 72,9) | 39,7 (32,3, 47,3) |
| Supraviețuirea globală finală (SG) (data limită de colectare 13 aprilie 2018) | | |
| Număr de evenimente(%) | 201 (57,9) | 109 (62,6) |
| Mediană [luni (Î 95%)] | 34,9 (28,8, 40,0) | 28,0 (23,6, 34,6) |
| Rata de risc (Î 95%) și valoarea p [†] | 0,814 (0,644, 1,029) p=0,0429 ^{**} | |

RBC=răspuns cu beneficiu clinic; Î=interval de încredere; N=număr de pacienți;RO=răspuns obiectiv;
Rezultatele obiectivului secundar se bazează pe răspunsuri confirmate și neconfirmate în conformitate cu RECIST 1.1.

*Nu este semnificativă statistic.

†Valoarea p unilaterală din testul log-rank stratificat în funcție de prezența metastazelor viscerale și sensibilitatea la tratamentul endocrin anterior per randomizare.

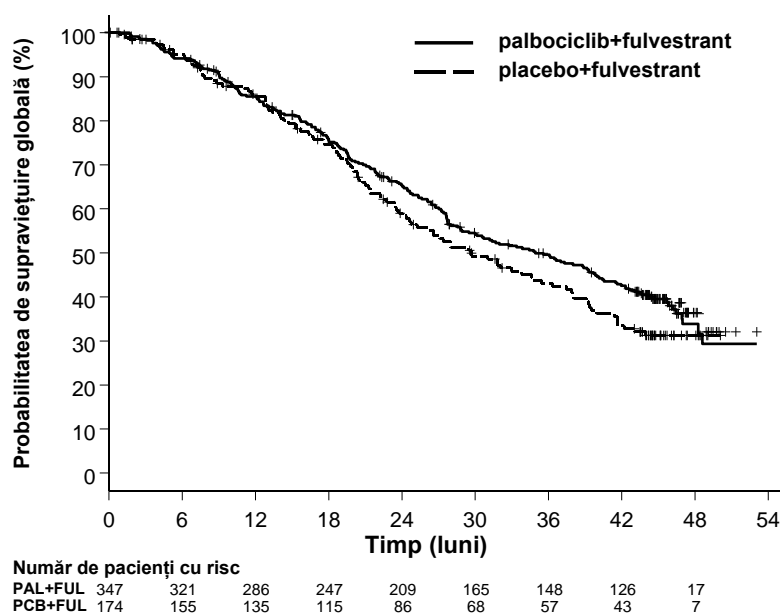
Figura 2. Diagrama Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii (evaluarea investigatorului, populația cu intenție-de-tratament) – studiul PALOMA-3 (data limită de colectare a datelor 23 octombrie 2015)



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

A fost observată o reducere a riscului de progresie a bolii sau deces la brațul fulvestrant plus palbociclib la toate subgrupurile individuale de pacienți definite de factori de stratificare și caracteristicile la momentul inițial. Aceasta a fost evidentă pentru femeile la pre/perimenopauză (RR de 0,46 [ÎI 95%: 0,28; 0,75]) și la femeile în postmenopauză (RR de 0,52 [ÎI 95%: 0,40; 0,66]) și la pacientele cu localizare viscerală a bolii metastatice (RR de 0,50 [ÎI 95%: 0,38; 0,65]) și cu localizare non-viscerală (RR de 0,48 [ÎI 95%: 0,33; 0,71]). Au fost de asemenea observate beneficii indiferent de liniile de tratament anterior în configurația metastatică, fie 0 (RR de 0,59 [ÎI 95%: 0,37; 0,93]), 1 (RR de 0,46 [ÎI 95%: 0,32; 0,64]), 2 (RR de 0,48 [ÎI 95%: 0,30; 0,76]) sau ≥ 3 linii (RR de 0,59 [ÎI 95%: 0,28; 1,22]).

Figura 3. Diagrama Kaplan-Meier a supraviețuirii globale (populația cu intenție de tratament) – studiul PALOMA-3 (data limită de colectare a datelor 13 aprilie 2018)



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

Rezultate adiționale de eficacitate (RO și TRT) evaluate în subgrupurile de pacienți cu sau fără boală viscerală sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6. Rezultatele de evaluare a eficacității în boala viscerală și non-viscerală din studiul PALOMA-3 (populația cu intenție-de-tratament)

| | Boală viscerală | | Boală non-viscerală | |
|---|--------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| | Fulvestrant plus palbociclib (N=206) | Fulvestrant plus placebo (N=105) | Fulvestrant plus palbociclib (N=141) | Fulvestrant plus placebo (N=69) |
| RO [% (Î 95%)] | 35,0 (28,5; 41,9) | 13,3 (7,5; 21,4) | 13,5 (8,3; 20,2) | 14,5 (7,2; 25,0) |
| TRT*, Mediană[luni (interval)] | 3,8 (3,5; 16,7) | 5,4 (3,5; 16,7) | 3,7 (1,9; 13,7) | 3,6 (3,4; 3,7) |

*Rezultate al răspunsului pe baza răspunsurilor confirmate.

N=număr de pacienți; Î=interval de încredere; RO=răspuns obiectiv; TRT=timpul până la primul răspuns tumoral.

Simptomele raportate de pacienți au fost evaluate cu ajutorul chestionarului privind calitatea vieții (QLQ)-C30 de la Organizația Europeană pentru Cercetarea și Tratamentul Cancerului (EORTC) și modulul său pentru cancerul mamar (EORTC QLQ-BR23). În total, 335 de pacienți din brațul de tratament cu fulvestrant plus palbociclib și 166 de pacienți din brațul de tratament cu fulvestrant plus placebo au completat chestionarul la momentul inițial și la cel puțin o vizită ulterioară momentului inițial.

Intervalul de timp până la deteriorare a fost prestabilit ca interval de timp între momentul inițial prima creștere cu ≥ 10 puncte față de momentul inițial a punctajelor cu privire la simptomul durere.

Adăugarea palbociclib la fulvestrant a dus la ameliorarea simptomelor prin întârzierea semnificativă a intervalului de timp până la deteriorare pentru durere comparativ cu placebo (mediana 8,0 luni versus 2,8 luni; RR de 0,64 [Î 95%: 0,49, 0,85]; $p < 0,001$).

Efecte asupra endometrului femeilor aflate în postmenopauză

Datele preclinice nu indică faptul că fulvestrantul va avea un efect stimulator asupra endometrului femeilor aflate în postmenopauză (vezi pct. 5.3). Un studiu cu durata de 2 săptămâni, efectuat la voluntare sănătoase aflate în postmenopauză, tratate cu 20 µg etinilestradiol pe zi a demonstrat că pretratatamentul cu fulvestrant 250 mg a avut ca rezultat o stimulare semnificativ mai mică a endometrului femeilor aflate în postmenopauză, comparativ cu pre-tratatamentul cu placebo, obiectivată prin măsurarea ecografică a grosimii mucoasei endometriale.

Tratatamentul neoadjuvant timp de până la 16 săptămâni la pacientele cu cancer mamar care au fost tratate fie cu fulvestrant 500 mg sau fulvestrant 250 mg nu a determinat modificări semnificative clinic ale grosimii endometrului, indicând lipsa efectului antagonist. Nu există indicii de reacții adverse endometriale la pacientele cu cancer mamar studiate. Nu sunt disponibile date privind morfologia endometrului.

În două studii clinice de scurtă durată (1 și 12 săptămâni) la paciente aflate în premenopauză, care prezentau afecțiuni ginecologice benigne, nu au fost observate diferențe semnificative ale grosimii mucoasei endometriale, evaluată ecografic între grupul tratat cu fulvestrant și cel la care s-a administrat placebo.

Efecte asupra sistemului osos

Nu există date cu privire la efectele pe termen lung ale fulvestrant asupra sistemului osos. Tratatamentul neoadjuvant timp de până la 16 săptămâni la pacientele cu cancer mamar care au fost tratate fie cu fulvestrant 500 mg sau fulvestrant 250 mg nu a determinat modificări semnificative clinic ale markerilor turn-over-ului osos.

Copii și adolescenți

Fulvestrant nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți. Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de a se depune rezultatele studiilor efectuate cu fulvestrant la toate subgrupurile de copii și adolescenți în cancerul mamar (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Un studiu clinic deschis de fază 2 care a investigat siguranța, eficacitatea și farmacocinetica (PK) fulvestrant la 30 paciente de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 1 și 8 ani cu Pubertate Precoce Progresivă asociată cu Sindromul McCune Albright (SMA). Pacientelor li s-a administrat o doză de fulvestrant de 4 mg/kg intramuscular lunar. Acest studiu cu durata de 12 luni a investigat mai multe criterii de evaluare a SMA și a evidențiat o reducere a frecvenței sângerărilor vaginale și o reducere a ratei de creștere a vârstei osoase. Concentrațiile de fulvestrant la starea de echilibru la copiii incluși în acest studiu a fost similară cu cea de la adulți (vezi pct 5.2). Nu au existat probleme de siguranță în cadrul acestui studiu mic, însă nu sunt disponibile datele la 5 ani.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După injectarea intramusculară de fulvestrant cu efect de lungă durată, fulvestrantul se absoarbe lent, iar concentrația plasmatică maximă (C_{max}) se obține după aproximativ 5 zile. Administrarea regimului de tratament cu fulvestrant 500 mg obține nivele de expunere egale cu, sau aproape de, starea de echilibru în prima lună de administrare ([CV] medie: ASC 475 [33,4%] ng.zile/ml, C_{max} 25,1 [35,3%] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9%] ng/ml, respectiv). La starea de echilibru, concentrațiile plasmatice ale fulvestrantului sunt menținute între limite relativ apropiate, concentrațiile plasmatice maxime fiind de aproximativ 3 ori mai mari decât cele minime. După administrarea intramusculară, expunerea este aproximativ direct proporțională cu doza pentru doze cuprinse între 50 și 500 mg.

Distribuție

Fulvestrant este supus unei distribuții ample și rapide. La starea de echilibru, volumul aparent de distribuție mare (aproximativ 3 până la 5 l/kg) sugerează că distribuția se face mai ales în spațiul extravascular. Fulvestrant se leagă în proporție mare (99%) de proteinele plasmatice. Frațiunile lipoproteice cu densitate foarte mică (VLDL), cu densitate mică (LDL) și cu densitate mare (HDL)

reprezintă principalele substaturi de fixare. Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase în competiția pentru situsurile de legare ale proteinelor plasmatice. Rolul globulinei transportoare a hormonilor sexuali (SHBG) nu a fost determinat.

Metabolizare

Procesul de metabolizare a fulvestrantului nu a fost complet evaluat, dar implică asocieri ale mai multor posibile căi de biotransformare similare celor urmate de steroizii endogeni. La modelele de studiu, metaboliții identificați (incluzând metaboliții 17-ceto, sulfono, 3-sulfat, 3 și 17 - glucuroconjugăți) sunt fie mai puțin activi, fie au o activitate similară cu fulvestrant. Studiile în cursul cărora s-au utilizat preparate hepatice umane sau enzime umane recombinante au indicat că CYP3A4 este singura izoenzimă P450 implicată în procesul de oxidare a fulvestrant; cu toate acestea, căile de metabolizare care nu implică izoenzimele P450 par a fi mai importante *in vivo*. Datele obținute în urma studiilor *in vitro* sugerează că fulvestrantul nu inhibă izoenzimele CYP450.

Eliminare

Fulvestrant este eliminat mai ales sub formă de metaboliți. Materiile fecale reprezintă principala cale de excreție, în urină fiind excretat mai puțin de 1%. Fulvestrant are un clearance rapid, $11 \pm 1,7$ ml/min și kg, ceea ce sugerează o rată de extracție hepatică mare. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) după administrare intramusculară este determinat de rata absorbției și a fost estimat la 50 zile.

Grupe speciale de pacienți

Analiza populațională a datelor farmacocinetice obținute în urma studiilor de fază 3 nu a evidențiat nicio diferență în profilul farmacocinetic al fulvestrant determinată de vârstă (limite cuprinse între 33 și 89 ani), greutate (40-127 kg) sau rasă.

Insuficiență renală

Insuficiența renală ușoară până la moderată nu a influențat într-o măsură semnificativă din punct de vedere clinic farmacocinetica fulvestrant.

Insuficiență hepatică

Proprietățile farmacocinetice ale fulvestrant au fost studiate într-un studiu clinic cu doză unică efectuat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasele Child-Pugh A și B). Doza mare utilizată în studiu a fost administrată intramuscular rapid. S-au înregistrat creșteri de aproximativ 2,5 ori ale ASC la pacienții cu insuficiență hepatică, comparativ cu femeile sănătoase. La pacienții tratați cu fulvestrant este de așteptat ca o expunere atât de mare să fie bine tolerată. Pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) nu au fost evaluați.

Copii și adolescenți

Profilul farmacocinetic al fulvestrant a fost evaluat într-un studiu clinic efectuat la 30 fete cu Pubertate Precoce Progresivă asociată cu Sindromul McCune Albright (vezi pct. 5.1). Pacienților cu vârstă cuprinsă între 1 și 8 ani li s-a administrat o doză de fulvestrant de 4 mg/kg intramuscular lunar. Media geometrică (deviația standard) a concentrației înainte administrării următoarei doze, la starea de echilibru ($C_{min, ss}$) și ASC_{ss} a fost 4,2 (0,9) ng/ml și respectiv 3680 (1020) ng*oră/ml. Deși datele colectate au fost limitate, concentrațiile înainte administrării următoarei doze, la starea de echilibru a fulvestrant la copii au fost similare cu cele de la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea acută a fulvestrantului este redusă.

Fulvestrant soluție injectabilă și alte preparate care conțin fulvestrant au fost bine tolerate de speciile de animale folosite în cursul studiilor după doze repetate. Reacțiile adverse apărute la nivelul locului de administrare, inclusiv miozita și granulomul, au fost atribuite solventului, dar la iepuri gradul de severitate al miozitei a crescut după administrarea fulvestrant comparativ cu soluția salină de control. În cursul studiilor de toxicitate după doze intramusculare repetate de fulvestrant, efectuate la șobolani și câini, activitatea antiestrogenică a fulvestrant a fost răspunzătoare pentru apariția majorității

evenimentelor adverse observate, în special a celor care au afectat sistemul de reproducere al femelelor, dar și alte organe influențate hormonal, ale ambelor sexe. Arterita care implică o serie de țesuturi diferite a fost observată la unii câini după administrarea cronică (12 luni).

În cursul studiilor efectuate la câini, după administrarea orală și intravenoasă au fost observate efecte asupra aparatului cardio-vascular (ușoare supradenivelări ale segmentului ST pe ECG [administrare orală] și bloc sinusal atrial la un câine [administrare intravenoasă]). Acestea au apărut după expunere la doze mai mari decât cele utilizate la pacienți ($C_{max} > 15$ ori) și este posibil să aibă o semnificație limitată pentru siguranța administrării la om a dozelor terapeutice.

Fulvestrant nu a demonstrat potențial genotoxic.

La doze similare celor terapeutice, s-au observat efectele fulvestrant asupra funcției de reproducere și a dezvoltării embionare/fetale, specifice activității sale antiestrogenice. La șobolani s-au observat reducerea reversibilă a fertilității femelelor și a duratei de supraviețuire embrionare, distocie și o creștere a incidenței anomaliilor fetale, inclusiv a curburii oaselor tarsiene. Femelele de iepure cărora li s-a administrat fulvestrant nu au putut menține sarcina până la termen. Au fost observate creșterea greutateii placentei și expulzarea fătului după implantare. La iepuri, s-a observat o incidență crescută a malformațiilor fetale (rotația posterioară a centurii pelvine și prezența a 27 vertebre presacrale).

Un studiu privind oncogenitatea, efectuat la șobolani pe o perioadă de doi ani (administrare intramusculară a fulvestrant), a evidențiat o incidență crescută a tumorilor ovariene benigne cu celule granuloase la femelele de șobolan cărora li s-au administrat doze mari, 10 mg/șobolan/15 zile, și a tumorilor testiculare cu celule Leydig la masculi. Într-un studiu privind carcinogenitatea, efectuat pe o perioadă de doi ani la șoareci (administrare zilnică pe cale orală) s-a constatat o incidență crescută a tumorilor stromei ovariene (atât benigne, cât și maligne) la doze de 150 și 500 mg/kg și zi. Pe baza acestor rezultate, la șobolani, la doze ce nu au determinat nici un efect, nivelul de expunere sistemică (ASC) a fost de aproximativ 1,5 ori mai mare decât nivelul de expunere așteptat la om în cazul femelelor și de 0,8 ori în cazul masculilor; la șoareci nivelul de expunere sistemică a fost de aproximativ 0,8 ori mai mare comparativ cu nivelul de expunere așteptat la om, atât la masculi cât și la femele. Inducerea unor astfel de tumori este în concordanță cu alterările feedback-ului endocrin al nivelului de gonadotropine determinate de efectul farmacologic al administrării de anti-estrogeni la animalele cu reproducere periodică. Prin urmare, aceste studii nu sunt considerate relevante pentru utilizarea fulvestrant la femeile aflate în postmenopauză, diagnosticate cu neoplasm de sân în stadiu avansat.

Evaluarea riscului asupra mediului (ERM)

Studii de evaluare a riscului asupra mediului au arătat că fulvestrant poate cauza efecte adverse potențiale asupra mediului acvatic (vezi pct 6.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Benzoat de benzil
Alcool benzilic
Alcool etilic, anhidru
Ulei de ricin, rafinat

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie asociat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta la frigider (2°C – 8°C).

Variațiile de temperatură în afara limitelor cuprinse între 2°C și 8°C trebuie să fie limitate și să nu depășească o perioadă de timp mai mare de 28 de zile, în cazul în care temperatura medie de păstrare a medicamentului este sub 25°C (dar peste 2°C - 8°C). În urma expunerii la variațiile de temperatură, medicamentul trebuie cât mai repede stocat în condițiile de depozitare recomandate (depozitare și transport la frigider la 2°C - 8°C).

Variațiile de temperatură au un efect cumulativ asupra calității medicamentului iar perioada de 28 zile nu trebuie să fie depășită pe durata perioadei de valabilitate a Fulvestrant Mylan (vezi pct. 6.3). Expunerea la temperaturi mai mici de 2°C nu va deteriora medicamentul cu condiția ca acesta să nu fie depozitat la temperaturi sub -20° C.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original, pentru a fi protejată de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Prezentarea seringii preumplute constă în:

O seringă preumplută din sticlă incoloră tip I, cu piston din polipropilenă, prevăzută cu un sistem de închidere cu sigiliu, conținând 5 ml Fulvestrant Mylan soluție injectabilă.

De asemenea, este furnizat un ac cu sistem de siguranță (BD SafetyGlide) pentru a fi atașat la seringă.
Sau

Două seringi preumplute din sticlă incoloră tip I cu piston din polipropilenă, prevăzute cu un sistem de închidere cu sigiliu, fiecare seringă conținând 5 ml Fulvestrant Mylan soluție injectabilă. De asemenea, sunt furnizate ace cu sisteme de siguranță (BD SafetyGlide) pentru a fi atașate la fiecare seringă.

Sau

Patru seringi preumplute din sticlă incoloră tip I cu piston din polipropilenă, prevăzute cu un sistem de închidere cu sigiliu, fiecare seringă conținând 5 ml Fulvestrant Mylan soluție injectabilă. De asemenea, sunt furnizate ace cu sisteme de siguranță (BD SafetyGlide) pentru a fi atașate la fiecare seringă.

Sau

Șase seringi preumplute din sticlă incoloră tip I cu piston din polipropilenă, prevăzute cu un sistem de închidere cu sigiliu, fiecare seringă conținând 5 ml Fulvestrant Mylan soluție injectabilă. De asemenea, sunt furnizate ace cu sisteme de siguranță (BD SafetyGlide) pentru a fi atașate la fiecare seringă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Instrucțiuni pentru administrare

Administrarea injecției conform ghidurilor locale pentru realizarea injecțiilor intramusculare cu volume mari.

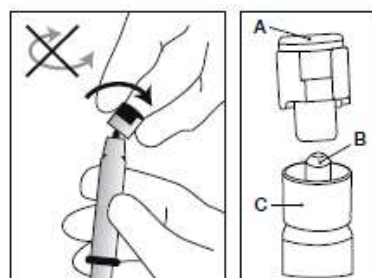
OBSERVAȚIE: Din cauza vecinătății cu traiectul nervului sciatic, trebuie acordată atenție dacă se administrează Fulvestrant Mylan la locul dorsogluteal al injecției (vezi pct. 4.4).

Avertisment – A nu se steriliza în autoclav acul prevăzut cu sistem de siguranță (ac hipodermic cu capac de siguranță BD SafetyGlide) înainte de utilizare. Măinile trebuie menținute permanent în spatele acului în timpul utilizării și eliminării.

Pentru fiecare dintre cele două seringi:

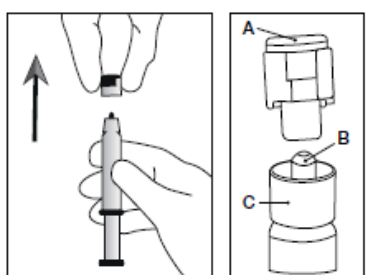
- Se scoate corpul din sticlă al seringii din suport și se verifică să nu fie deteriorat.
- Se desface ambalajul exterior al acului prevăzut cu sistem de siguranță (SafetyGlide).
- Soluțiile cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru particule și modificări de culoare înaintea administrării.
- Se ține seringă în poziție verticală pe partea striată (C). Cu cealaltă mână, se ține capacul (A) și se înclină cu grijă, înainte și înapoi, până ce capacul este deconectat și poate fi scos; a nu se răsuci (vezi Figura 1).

Figura 1



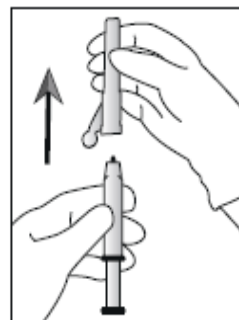
- Se înlătură capacul (A) într-o direcție ascendentă dreaptă. Pentru a menține sterilitatea, nu se atinge vârful seringii (B) (vezi Figura 2).

Figura 2



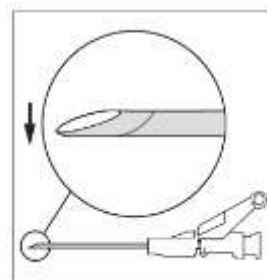
- Se atașează acul de siguranță la conectorul Luer-Lock și se rotește până este fixat ferm (vezi Figura 3).
- Se verifică dacă acul este blocat la nivelul conectorului Luer, înainte de a trage în plan vertical.
- Se trage capacul de siguranță drept de pe ac, pentru a evita deteriorarea vârfului acului.
- Se aduce seringă umplută la punctul de administrare.
- Se înlătură capacul acului.
- Se elimină aerul în exces din seringă.

Figura 3



- Se administrează intramuscular lent (1-2 minute/injecție) la nivelul fesei (suprafață gluteală). Pentru conveniența utilizatorului, bizoul acului este orientat superior spre brațul pârghie (vezi Figura 4).

Figura 4

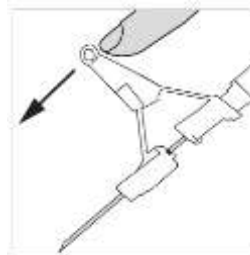


- După injecție, se aplică imediat un singur deget pe brațul pârghie asistat de activare, pentru a activa mecanismul de protecție (vezi Figura 5).

OBSERVAȚIE: A se activa departe de persoana care efectuează manevra și de alte persoane.

Se ascultă clic-ul și se confirmă vizual că vârful acului este complet acoperit.

Figura 5



Eliminarea reziduurilor

Seringa preumplută este **numai** pentru unică folosință.

Acest medicament poate prezenta un risc asupra mediului acvatic. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale (vezi pct. 5.3).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 08 ianuarie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Mylan Teoranta
Coill Rua
Inverin
Co. Galway
IRLANDA

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fulvestrant Mylan 250 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.
fulvestrant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută conține fulvestrant 250 mg în 5 ml soluție

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Benzoat de benzil
Alcool benzilic
Alcool etilic, anhidru
Ulei de ricin, rafinat

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută (5 ml)
1 ac cu sistem de siguranță
2 seringi preumplute (a câte 5 ml)
2 ace cu sisteme de siguranță
4 seringi preumplute (a câte 5 ml)
4 ace cu sisteme de siguranță
6 seringi preumplute (a câte 5 ml)
6 ace cu sisteme de siguranță

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intramusculară.

Doar pentru utilizare unică.

Pentru instrucțiunile complete privind modul de administrare a Fulvestrant Mylan și utilizarea acului cu sistem de siguranță, a se vedea Instrucțiunile de administrare incluse.

Trebuie administrate două seringi pentru a asigura doza lunară recomandată de 500 mg.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și depozita la frigider.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original, pentru a fi protejată de lumină. Pentru informații privind variațiile de temperatură a se vedea prospectul.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MYLAN S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Fulvestrant Mylan 250 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
fulvestrant
Utilizare i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Fulvestrant Mylan 250 mg soluție injectabilă în seringă preumplută fulvestrant

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece acesta conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. (Vezi pct. 4).

Ce conține acest prospect:

1. Ce este Fulvestrant Mylan și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Fulvestrant Mylan
3. Cum să utilizați Fulvestrant Mylan
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Fulvestrant Mylan
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Fulvestrant Mylan și pentru ce se utilizează

Fulvestrant Mylan conține substanța activă fulvestrant, care este blocant estrogenic. Estrogenii, un tip de hormoni sexuali feminini, sunt implicați în unele cazuri în apariția cancerului de sân.

Fulvestrant Mylan este utilizat fie :

- monoterapie în tratamentul unui tip de cancer de sân denumit cancer de sân pozitiv pentru receptorul de estrogen, care este avansat local sau s-a răspândit la alte părți ale corpului (metastazat), la femeile aflate în postmenopauză sau
- în combinație cu palbociclib pentru a trata femeile cu un tip de cancer de sân denumit cancer de sân pozitiv pentru receptorul pentru hormoni, negativ pentru receptorul 2 al factorului de creștere epidermală, care este avansat local sau s-a răspândit (metastazat). Femeile care nu au ajuns la menopauză vor fi tratate și cu un medicament denumit agonist al hormonului eliberator de hormon luteinizant (LHRH).

Atunci când fulvestrant se administrează în combinație cu palbociclib, este important să citiți și prospectul pentru palbociclib. Dacă aveți orice întrebări despre palbociclib, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Fulvestrant Mylan

Nu utilizați Fulvestrant Mylan

- dacă sunteți alergică la fulvestrant sau la oricare dintre componentele acestui medicament (prezentate la punctul 6).
- dacă sunteți gravidă sau alăptați
- dacă aveți afecțiuni hepatice severe

Atenționări și precauții

Discutați cu medicului dumneavoastră sau farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza Fulvestrant Mylan dacă vă aflați în oricare dintre următoarele situații:

- aveți afecțiuni renale sau hepatice.
- aveți numărul de trombocite (celule care ajută la coagularea sângelui) scăzut sau afecțiuni hemoragice
- ați avut probleme cu cheagurile de sânge
- aveți osteoporoză (scăderea densității osoase)
- aveți alcoolism.

Copii și adolescenți

Fulvestrant Mylan nu este indicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Fulvestrant Mylan împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În mod special, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați anticoagulante (medicamente care previn coagularea sângelui).

Sarcina și alăptarea

Nu folosiți Fulvestrant Mylan dacă sunteți gravidă. Dacă există posibilitate să rămâneți gravidă, trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timp ce sunteți tratat cu Fulvestrant Mylan și timp de doi ani după administrarea ultimei doze.

Nu utilizați Fulvestrant Mylan dacă alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca Fulvestrant Mylan să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Totuși, dacă după tratament vă simțiți obosită, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Fulvestrant Mylan conține alcool etilic 10% m/v, adică 500 mg în fiecare 5 ml, echivalent cu 25 ml bere sau 10 ml vin per o doză de tratament (adică două seringi). Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va avea efecte notabile.

Fulvestrant Mylan conține alcool benzilic

Acest medicament conține alcool benzilic 500 mg la fiecare 5 ml care este echivalent cu 100 mg/ml (10% m/v). Alcool benzilic poate provoca reacții alergice.

Fulvestrant Mylan conține benzoat de benzil

Acest medicament conține benzoat de benzil 750 mg în fiecare 5 ml, care este echivalent cu 150 mg/ml (15% m/v).

3. Cum să utilizați Fulvestrant Mylan

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de 500 mg fulvestrant (două injecții de 250 mg/5 ml) administrate o dată pe lună, cu o doză suplimentară de 500 mg administrată la două săptămâni de la doza inițială.

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor administra Fulvestrant Mylan în injecție intramusculară lentă câte una în fiecare fesă.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele.

Este nevoie de tratament medical imediat dacă aveți oricare din următoarele reacții adverse:

- Reacții alergice (hipersensibilitate) inclusiv umflarea feței, a buzelor, a limbii și/sau a gâtului care pot fi semne ale reacțiilor anafilactice
- Tromboembolism (risc crescut de formare a cheagurilor de sânge)*
- Inflamația ficatului (hepatită)
- Insuficiență hepatică

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Reacții la locul de injectare, cum ar fi durere și/sau inflamații
- Valori anormale ale enzimelor ficatului (în testele de sânge)*
- Greță (senzație de rău)
- Slăbiciune, oboseală*
- Dureri articulare și musculoscheletale
- Bufeuri
- Erupții trecătoare pe piele
- Reacții alergice (hipersensibilitate), inclusiv umflarea feței, buzelor, limbii și/sau gâtului

Alte reacții adverse:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Durere de cap
- Vărsături, diaree, sau lipsa poftei de mâncare*
- Infecții ale tractului urinar
- Dureri de spate*
- Creșterea bilirubinei (pigment biliar produs de ficat)
- Tromboembolism (risc crescut de formare a cheagurilor de sânge)*
- Scăderea numărului plachetelor sanguine (trombocitopenie)
- Sângerări vaginale
- Durere lombară care iradiază spre picior, pe o parte (sciatică)
- Stare de slăbiciune instalată brusc, amorțeală, furnicături sau pierderea mobilității piciorului, în special pe o parte a corpului, probleme la mers și cu menținerea echilibrului, brusc instalate (neuropatie periferică)

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Secreție vaginală cu consistență crescută, albicioasă și candidoză (infecție).
- Vânătași și sângerări la locul injectării
- Creșterea gama-GT, enzimă hepatică poate fi determinată în testele de sânge
- Inflamația ficatului (hepatita)
- Insuficiență hepatică
- Amorțeală, furnicături și durere
- Reacții anafilactice

* Include reacții adverse pentru care rolul exact al Fulvestrant Mylan nu a putut fi evaluat din cauza bolii de bază.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Fulvestrant Mylan

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data expirării indicată pe ambalaj sau pe eticheta seringii după EXP. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra și transporta la frigider (2°C – 8°C).

Variații de temperatură în afara limitelor cuprinse între 2°C și 8°C trebuie să fie limitate și să nu depășească o perioadă de timp mai mare de 28 de zile în cazul în care temperatura medie de păstrare a medicamentului este sub 25°C (dar peste 2°C - 8°C). În urma expunerii la variațiile de temperatură, medicamentul trebuie cât mai repede stocat la condițiile de depozitare recomandate (depozitare și transport la frigider la 2°C - 8°C). Variațiile de temperatură au un efect cumulativ asupra calității medicamentului iar perioada de 28 zile nu trebuie să fie depășită pe durata perioadei de valabilitate a Fulvestrant Mylan. Expunerea la temperaturi mai mici de 2°C nu va deteriora medicamentul cu condiția ca acesta să nu fie depozitat la temperaturi sub – 20°C.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original, pentru a fi protejată de lumină.

Personalul medical va fi responsabil de păstrarea, utilizarea și eliminarea corectă a Fulvestrant Mylan.

Acest medicament poate prezenta un risc asupra mediului acvatic. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Fulvestrant Mylan

- Substanța activă este fulvestrant. Fiecare seringă preumplută (5 ml) conține fulvestrant 250 mg.
- Celelalte componente (excipienți) sunt benzoat de benzil (vezi pct. 2 “Fulvestrant Mylan conține benzoat de benzil”), alcool benzilic (vezi pct. 2 “Fulvestrant Mylan conține alcool benzilic”), alcool etilic, anhidru (vezi pct. 2 “Fulvestrant Mylan conține alcool etilic 10% m/v”), ulei de ricin, rafinat.

Cum arată Fulvestrant Mylan și conținutul ambalajului

Fulvestrant Mylan este o soluție limpede, incoloră până la galbenă, vâscoasă, într-o seringă preumplută, prevăzută cu un sistem de închidere cu sigiliu, conținând 5 ml de soluție injectabilă. Trebuie administrate două seringi pentru a primi doza lunară recomandată de 500 mg.

Fulvestrant Mylan are 4 ambalaje de prezentare, fie un ambalaj conținând o seringă preumplută din sticlă sau un ambalaj conținând 2 seringi preumplute din sticlă sau un ambalaj conținând 4 seringi preumplute din sticlă sau un ambalaj conținând 6 seringi preumplute din sticlă. De asemenea, sunt furnizate ace cu sisteme de siguranță (BD SafetyGlide) pentru a fi atașate la fiecare seringă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

MYLAN S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Franța

Fabricantul

MYLAN TEORANTA
Inverin
Co. Galway
Irlanda

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan S.A.S
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J.Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BPG Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: + 353 (0) 87 1694982

Ísland

Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 85

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan Finland OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informare

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.emea.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și profesioniștilor în domeniul sănătății:

Fulvestrant Mylan 500 mg (2 x 250 mg/5 ml soluție injectabilă) trebuie administrat utilizând două seringi preumplute, vezi pct. 3.

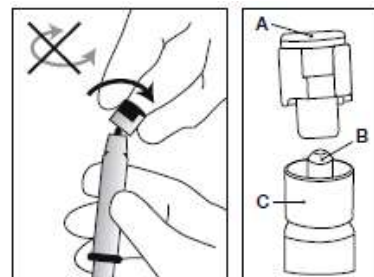
Instrucțiuni de utilizare

Avertisment - Nu sterilizați în autoclav acul prevăzut cu sistem de siguranță (ac hipodermic cu capac de siguranță BD SafetyGlide) înainte de utilizare. Măinile trebuie menținute permanent în spatele acului în timpul utilizării și eliminării.

Pentru fiecare dintre cele două seringi:

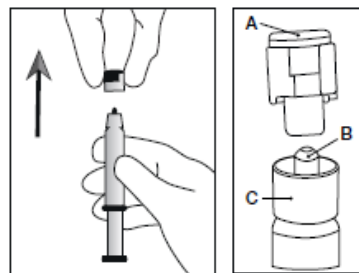
- Scoateți corpul din sticlă al seringii din suport și verificați să nu fie deteriorat.
- Desfaceți ambalajul exterior al acului prevăzut cu sistem de siguranță (SafetyGlide).
- Soluțiile cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru particule și modificări de culoare înaintea administrării.
- Țineți seringă în poziție verticală pe partea striată (C). Cu cealaltă mână, apucați capacul (A) și înclinați cu grijă, înainte și înapoi, până ce capacul este deconectat și poate fi scos; nu răsuciți (vezi Figura 1).

Figura 1



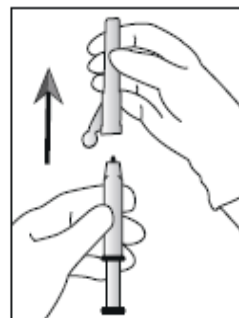
- Înlăturați capacul (A) într-o direcție ascendentă dreaptă. Pentru a menține sterilitatea, nu atingeți vârful seringii (B) (vezi Figura 2).

Figura 2



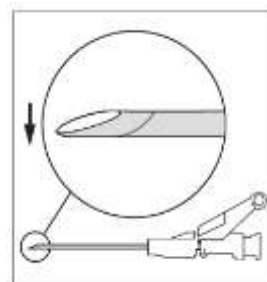
- Atașați acul de siguranță la conectorul Luer-Lock și rotiți până este fixat ferm (vezi Figura 3).
- Verificați dacă acul este blocat la nivelul conectorului Luer, înainte de a trage în plan vertical.
- Trageți capacul de siguranță drept de pe ac pentru a evita deteriorarea vârfului acului.
- Aduceți seringă preumplută la punctul de administrare.
- Înlăturați capacul acului.
- Eliminați aerul în exces din seringă.

Figura 3



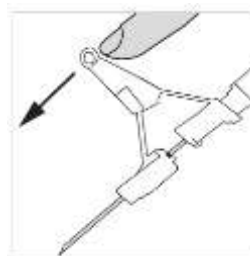
- Administrați intramuscular lent (1-2 minute/injecție) în fesă (suprafață gluteală). Pentru conveniența utilizatorului, bizoul acului este orientat superior spre brațul pârghie (vezi Figura 4).

Figura 4



- După injecție, aplicați imediat un singur deget pe brațul pârghie asistat de activare pentru a activa mecanismul de protecție (vezi Figura 5).
OBSERVAȚIE: Activați departe de dumneavoastră și de alții. Ascultați ca să percepeți un clic și confirmați vizual că vârful acului este complet acoperit.

Figura 5



Eliminarea reziduurilor

Seringa preumplută este **numai** pentru unică folosință.

Acest medicament poate prezenta un risc asupra mediului acvatic. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.