REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cykostra 250 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipienți cu efect cunoscut (per 5 ml)
Etanol (96%, 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

Cykostra 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- sau 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 pacientele 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 pacientele cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min), și, ca urmare, se recomandă prudență în cazul acestor paciente (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică
Nu se recomandă ajustarea dozelor la pacientele cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Cu toate acestea, deoarece expunerea la fulvestrant poate fi crescută, fulvestrant trebuie utilizat cu precauție la aceste paciente. Nu sunt disponibile date cu privire la administrarea la paciente 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
Cykostra trebuie administrat ca două injecții consecutive a 5 ml prin injectare intramusculară lentă (1-2 minute/injecție), câte una în fiecare fesă (suprafață gluteală).

Trebuie acordată atenție în cazul administrării Cykostra în regiunea dorsogluteală datorită 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 speciale și precauții de utilizare

Cykostra trebuie utilizat cu prudență la pacientele cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).
Cykostra trebuie utilizat cu prudență la pacientele cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min).

Datorită administrării intramusculare, Cykostra trebuie utilizat cu prudență în cazul tratamentului pacientelor 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 Cykostra este prescris pacientelor aflate în grupa de risc.

Evenimentele asociate locului de injectare incluzând sciatică, nevralgie, durere neuropată și neuropatia periferică au fost raportate cu fulvestrant soluție injectabilă. Trebuie acordată atenție în timpul administrării Cykostra 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 fulverstrant și estradiol, fulvestrant poate interfera cu dozările de anticorpi pe bază de estradiol și poate rezulta în mod fals creșterea concentrațiilor de estradiol.

Excipienți

Etanol 96% (alcool)
Cykostra conține ca un excipient etanol (alcool) 10% m/v, adică o cantitate de până la 500 mg per injecție. Cantitatea per doză din acest medicament (adică 2 seringi preumplute) este echivalentă cu 24 ml bere sau 10 ml vin. Acest lucru poate fi dăunător pentru cei care suferă de alcoolism și care trebuie luat în considerare în cazul grupurilor cu risc crescut, cum ar fi pacienții cu boală hepatică și epilepsie.

Alcool benzilic
Cykostra conține 500 mg alcool benzilic per fiecare seringă preumplută de 5 ml, care este echivalent cu 100 mg/ml. Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.
Volumele mari de alcool benzilic se pot acumula în corp și pot cauza efecte adverse (acidoză metabolică). A se utiliza cu prudență și doar dacă este absolut necesar, în special la pacienții cu insuficiență hepatică sau insuficiență renală.

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).

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 concomitent fulvestrant și inhibitori sau inductori ai CYP3A4 nu este necesară ajustarea dozelor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

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

Sarcină
Cykostra este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). La șobolan și iepure s-a demonstrat că fulvestrantul traversează bariera feto-placentară 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 Cykostra, 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 Cykostra. 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 Cykostra asupra fertilității la om nu au fost studiate.

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

Fulvestrantul 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 (≥1/10), frecvente (≥ 1/100 și < 1/10), mai puțin fecvente (≥ 1/1000 și < 1/100). În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt raportate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 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[e]
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte frecvente	Reacții de hipersensibilitate[e]
	Mai puțin frecvente	Reacții anafilactice
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Anorexie[a]
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Bufeuri[e]
	Frecvente	Tromboembolism venos[a]
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață
	Frecvente	Vărsături, diaree
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	Creșterea enzimelor hepatice (ALT, AST, ALP)[a]

Reacțiile adverse în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și frecvență		
	Frecvente	Creșteri ale bilirubinei[a]
	Mai puțin frecvente	Insuficiență hepatică[c,f], hepatită[f], creșterea nivelului gama-GT[f]
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupții cutanate tranzitorii[e]
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralgii 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 studiile clinice importante) ceea ce este echivalent cu categoria de frecvență 'mai puțin frecvente'.

[d] Include: artralgii 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 pacientelor 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 artralgii 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 (≥ 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 (≥ 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.

Tabelul 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				
Foarte frecvente				
Infecții[b]	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Tulburări hematologice și limfatice				
Foarte frecvente				
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
Mai puțin frecvente				
Neutropenie febrilă	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Tulburări metabolice și de nutriție				
Foarte frecvente				
Scădere a apetitului alimenta	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Tulburări ale sistemului nervos				
Frecvente				
Disgeuzie	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Tulburări oculare				
Frecvente				
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				
Frecvente				
Epistaxis	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Tulburări gastrointestinale				
Foarte frecvente				
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				
Foarte frecvente				
Alopecie	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
Erupție cutanată tranzitorie[h]	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
Frecvente				
Xerodermie	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
Foarte frecvente				
Fatigabilitate	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Febră	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
Frecvente				
Astenie	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Investigații diagnostice				
Foarte frecvente				
Creșterea nivelului AST	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
Frecvente				
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 (TP) 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, ulcerație bucală, inflamație a mucoasei, durere bucală, disconfort orofaringian, durere orofaringiană, stomatită.
[h] Erupție 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 reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

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 vreo 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 III 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 (SFP) și criteriilor finale secundare cheie de evaluare în studiul CONFIRM

Variabilă	**Tipul estimării; comparația tratamentului**	**fulvestrant 500 mg (N = 362)**	**fulvestrant 250 mg (N = 374)**	**Comparație între grupuri (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)**		
				Raportul riscurilor instantanee (Hazard ratio)	**95% IÎ**	**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	0,69, 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 %	**95% IÎ**	
RRO[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 BC;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 fară ajustări pentru multiplicitate între analiza supraviețuirii globale la 50% maturitate a datelor și analiza actualizată 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; RO: răspuns obiectiv; RBC: rata beneficiului clinic; BC: beneficiu clinic; SG: supraviețuire globală; K-M: Kaplan-Meier; IÎ: interval de încredere; IA: inhibitor de aromatază; AE: antiestrogen.

Un studiu clinic de fază 3, randomizat, dublu-orb, double-dummy (cu mascarea substanței administrate), multicentric, cu fulvestrant 500 mg versus anastrozol 1 mg, a fost realizat la femei 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 1.1 (Criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide). 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.

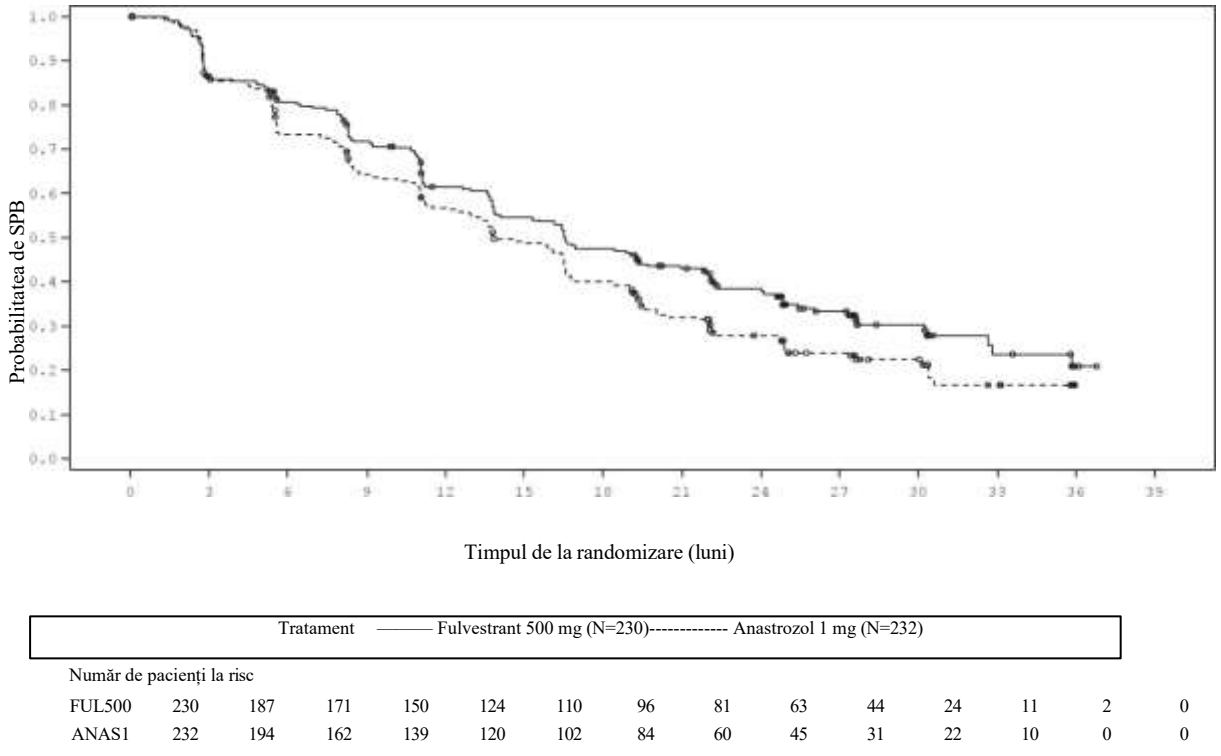
Rezultate similare au fost observate în majoritatea subgrupurilor pre-specificate. În subgrupul de paciente cu boală limitată la metastaze non-viscerale (n=208), HR (hazard ratio = raportul riscurilor instantanee) a fost 0,592 (IÎ 95%: 0,419; 0,837) în grupul tratat cu fulvestrant comparativ cu grupul tratat cu anastrozol. În subgrupul cu metastaze viscerale (n=254), HR (hazard ratio = raportul riscurilor instantanee) a fost 0,993 (IÎ 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%)**
SFP HR (hazard ratio = raportul riscurilor instantanee) (IÎ 95%) și valoare p	**HR 0,797 (0,637–0,999) p = 0,0486**	
SFP mediană [luni, (IÎ 95%)]	**16,6 (13,8, 21,0)**	**13,8 (12,0, 16,6)**
SG, număr de evenimente*	**67 (29,1%)**	**75 (32,3%)**
SG HR (hazard ratio = raportul riscurilor instantanee) (IÎ 95%) și valoare p	**HR 0,875 (0,629–1,217) p = 0,4277**	
RRO**	**89 (46,1%)**	**88 (44,9%)**
RO RRO (IÎ 95%) și valoare p	**RO 1,074 (0,716–1,614) p = 0,7290**	
Durata răspunsului, mediana (luni)	**20,0**	**13,2**
RBC	**180 (78,3%)**	**172 (74,1%)**
RO RBC (IÎ 95%) și valoare p	**RO 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



Au fost definitivate două studii clince 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. Șaptezeci 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 fară 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 (IÎ 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 (IÎ 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 anterioar, 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 visceralã 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 hormonală 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 (α = 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.

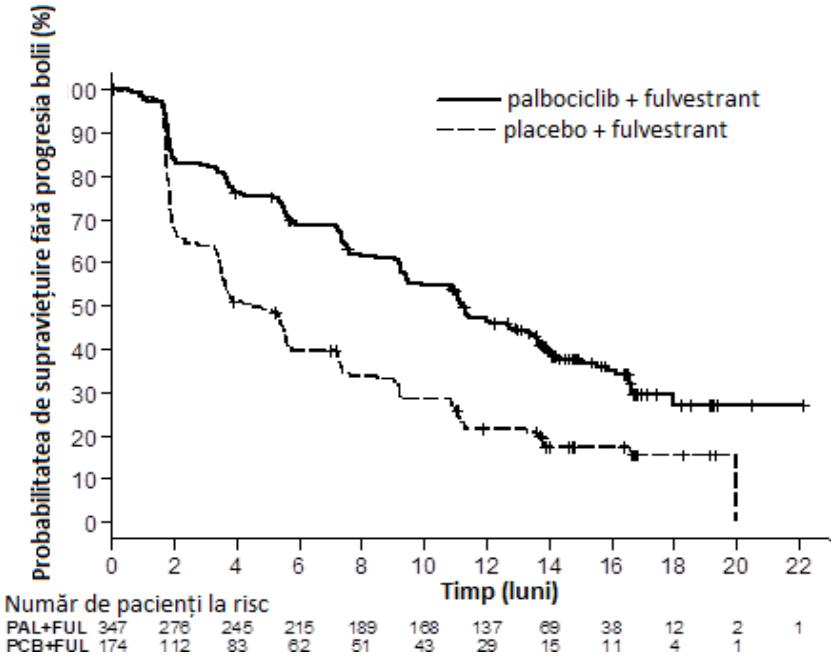
Rezultatele privind SFP după evaluarea investigatorilor și datele finale privind SG din studiul PALOMA 3 sunt prezentate în Tabelul 5. Diagramele Kaplan-Meier sunt prezentate în Figurile 2 și respectiv 3.

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 (IÎ 95%)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Rata de risc (IÎ 95%) și valoarea p	0,497 (0,398; 0,620), p <0,000001	
Obiective secundare		
RO [% (IÎ 95%)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
RO (boală măsurabilă) [% (IÎ 95%)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
RBC [% (IÎ 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 (IÎ 95%)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Rata de risc (IÎ 95%) și valoarea p†	0,814 (0,644, 1,029) p=0,0429†*	

RBC=răspuns cu beneficiu clinic; IÎ=interval de încredere; N=număr de paciente
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.

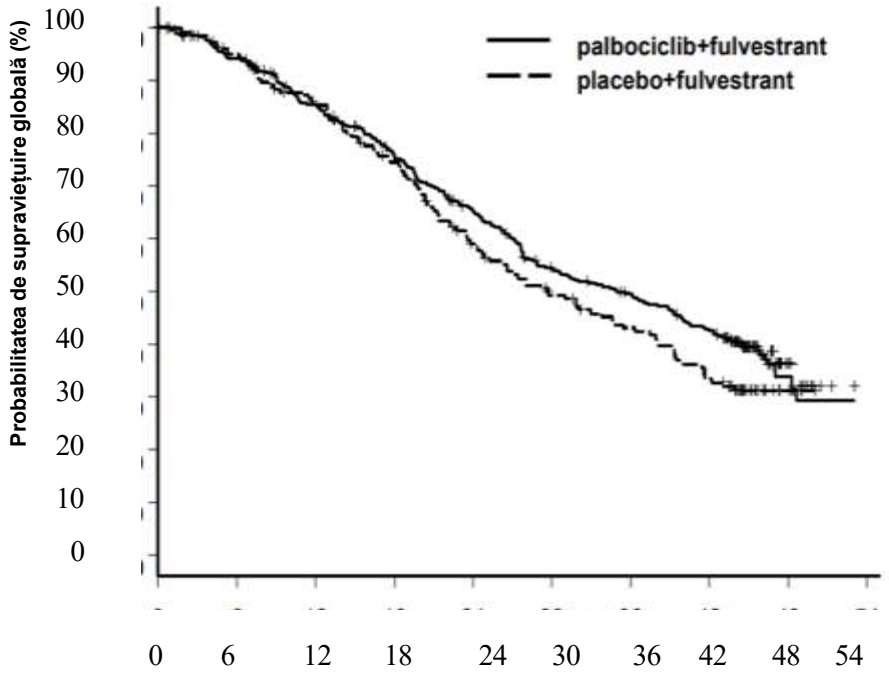
Figura 2. Diagrama Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii (evaluarea investigatorului, populația cu intenție-de-tratament) – studiul PALOMA-3 (data limită de colectare a datelor 23 octombrie 2015)



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 (HR (hazard ratio = raportul riscurilor instantanee) de 0,46 [IÎ 95%: 0,28; 0,75]) și la femeile în postmenopauză (HR de 0,52 [IÎ 95%:0,40; 0,66]) și la pacientele cu localizare viscerală a bolii metastatice (HR de 0,50 [IÎ 95%: 0,38; 0,65]) și cu localizare non-viscerală (HR de 0,48 [IÎ 95%: 0,33; 0,71]). Au fost de asemenea observate beneficii indiferent de liniile de tratament anterior în configurația metastatică, fie 0 (HR de 0,59 [IÎ 95%: 0,37; 0,93]), 1 (HR de 0,46[IÎ 95%: 0,32; 0,64]), 2 (HR de 0,48 [IÎ 95%: 0,30; 0,76]) sau ≥ 3 linii (HR de 0,59 [IÎ 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)



Număr de pacienți cu risc					Timp (luni)			
PAL+FUL 347	321	286	247	209	165	148	126	17
PCB+FUL 174	155	135	115	86	68	57	43	7

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

Rezultate adiționale de eficacitate (RO şi TRT) evaluate în subgrupurile de paciente 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 [% (IÎ 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 ale răspunsului pe baza răspunsurilor confirmate și neconfirmate.
N=număr de paciente; IÎ=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 paciente din brațul de tratament cu fulvestrant plus palbociclib și 166 de paciente 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 și prima creștere cu ≥10 puncte față de momentul initial 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 fulvestrant plus placebo (mediana 8,0 luni versus 2,8 luni; RR de 0,64 [IÎ 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 pre-tratamentul cu fulvestrant 250 mg a avut ca rezultat o stimulare semnificativ mai mică a edometrului femeilor aflate în postmenopauză, comparativ cu pre-tratamentul cu placebo, obiectivată prin măsurarea ecografică a grosimii mucoasei endometriale.

Tratamentul neoadjuant 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 agonist. 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.
Tratamentul neoadjuant 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
Cykostra 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 informatii privind utilizarea la copii și adolescenți).

Un studiu clinic deschis de fază II a investigat siguranța, eficacitatea și farmacocinetica (PK) fluvestrant la 30 paciente 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 fluvestrant la starea de echilibru la copiii incluși în acest studiu au fost similare cu cele 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 Cykostra cu efect de lungă durată, fulvestrantul se absoarbe lent, iar concentrația plasmatică maximă (Cmax) 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, Cmax 25,1 [35,3%] ng/ml, Cmin 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. Fracțiunile 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-glucuronoconjugați) 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±1,7 ml/min și kg, ceea ce sugerează o rată de extracție hepatică mare. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare (t1/2) 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 III 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 paciente 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 pacientele cu insuficiență hepatică, comparativ cu femeile sănătoase. La pacientele tratate cu fulvestrant este de așteptat ca o expunere atât de mare să fie bine tolerată. Pacientele cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) nu au fost evaluate.

Copii și adolescenți
Profilul farmacocinetic al fluvestrant a fost evaluat într-un studiu clinic efectuat la 30 fete cu Pubertate Precoce Progresivă asociată cu Sindromul McCune Albright (vezi pct. 5.1). Pacientelor cu vârsta 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 înaintea administrării următoarei doze, la starea de echilibru (Cmin, ss) și ASCss a fost 4,2 (0,9) ng/ml și respectiv 3680 (1020) ng*oră/ml. Deși datele colectate au fost limitate, concentrațiile înaintea administrării următoarei doze, la starea de echilibru a fluvestrant la copii au fost similare cu cele de la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea acută a fulvestrantului este redusă.

Preparatele 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 (Cmax >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 greutății 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 si 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 si 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 cancer 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

Etanol (96%)
Alcool benzilic
Benzoat de benzil
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

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Prezentarea seringii preumplute (5ml) constă în:

O seringă preumplută de unică folosință, alcătuită din corp de seringă din sticlă siliconată de tip I, prevăzută cu un sistem de închidere cu sistem de siguranță/conector Luer Lock, un piston din cauciuc bromobutilic acoperit cu Flurotec, o tijă a pistonului din polistiren un opritor din polipropilenă și un capac din cauciuc stiren-butadienic.
De asemenea, este furnizat un ac cu sistem de siguranță (BD SafetyGlide) pentru a fi atașat la seringă.

Sau

Două seringi preumplute de unică folosință, alcătuite din corp de seringă din sticlă siliconată de tip I, prevăzute cu un sistem de închidere cu sistem de siguranță/conector Luer Lock, un piston din cauciuc bromobutilic acoperit cu Flurotec, o tijă a pistonului din polistiren un opritor din polipropilenă și un capac din cauciuc stiren-butadienic.
De asemenea, este furnizat un ac cu sistem de siguranță (BD SafetyGlide) pentru a fi atașat la seringă.

Sau

Patru seringi preumplute de unică, alcătuite din corp de seringă din sticlă siliconată de tip I, prevăzute cu un sistem de închidere cu sistem de siguranță/conector Luer Lock, un piston din cauciuc bromobutilic acoperit cu Flurotec, o tijă a pistonului din polistiren un opritor din polipropilenă și un capac din cauciuc stiren-butadienic.
De asemenea, este furnizat un ac cu sistem de siguranță (BD SafetyGlide) pentru a fi atașat la seringă.

Sau

Șase seringi preumplute de unică, alcătuite din corp de seringă din sticlă siliconată de tip I, prevăzute cu un sistem de închidere cu sistem de siguranță/conector Luer Lock, un piston din cauciuc bromobutilic acoperit cu Flurotec, o tijă a pistonului din polistiren un opritor din polipropilenă și un capac din cauciuc stiren-butadienic.
De asemenea, este furnizat un ac cu sistem de siguranță (BD SafetyGlide) pentru a fi atașat la seringă.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

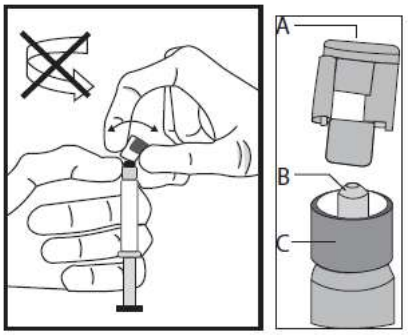
<u>Instrucțiuni pentru administrare</u>

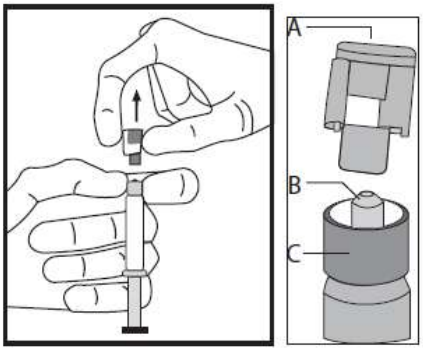
Administrarea injecției conform ghidurilor locale pentru realizarea injecțiilor intramusculare cu volume mari.

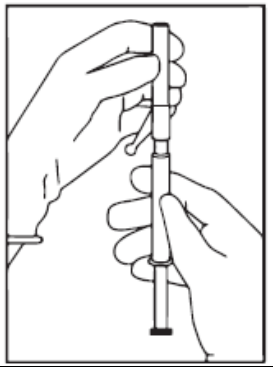
OBSERVAȚIE: Datorită vecinătății cu traiectul nervului sciatic, trebuie acordată atenție dacă se administrează Cykostra la locul dorsogluteal al injectării (vezi pct. 4.4).

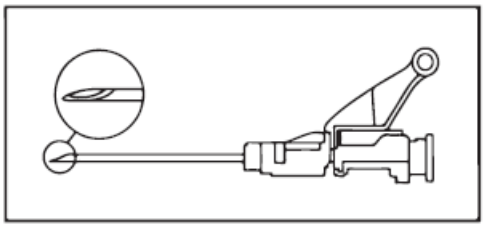
Avertisment - Nu sterilizați în autoclav acul prevăzut cu sistem de siguranță (ac hipodermic cu capac de siguranță BD SafetyGlide) înainte de utilizare. Mâinile trebuie menținute permanent în spatele acului în timpul utilizării și eliminării.

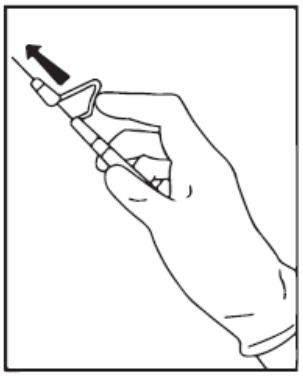
Pentru fiecare dintre cele două seringi:

- Luați corpul de sticlă al seringii din suport și verificați să nu fie deteriorat. - Desfaceți ambalajul exterior al acului prevăzut cu sistem de siguranță (BD SafetyGlide). - Soluțiile parenterale trebuie inspectate vizual pentru particule și decolorări înaintea administrării. - Țineți seringa 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 seringa tip (B) (vezi Figura 2).	Figura 2 

- Atașați acul de siguranță la Luer-Lok și rotiți până este fixat ferm (vezi Figura 3). - Verificați dacă acul este blocat la conectorul Luer înainte de a trece în plan vertical. - Duceți seringa umplută la punctul de administrare. - Trageți capacul de siguranță drept de pe ac pentru a evita deteriorarea vârfului acului. - Eliminați aerul în exces din seringă.	Figura 3 

- Administrați intramuscular lent (1-2 minute/injecție) în fesă (suprafață gluteală). Pentru convenienta 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 sine și de alții. Ascultați după un clic și confirmați vizual că vârful acului este complet acoperit.	Figura 5 

Eliminarea reziduurilor
Seringa preumplută este numai de unică folosință.
Acest medicament poate prezenta un risc asupra mediului acvatic. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16977/2026/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI / REÎNNOIRII A AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2026