https://trungtamthuoc.com/

R Thuốc kê đơn

Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ

PHULVANEAL

THÀNH PHẦN: Mỗi mL chứa:

Thành phần hoạt chất: Fulvestrant

Thành phần tá dược: Benzyl Alcohol, Benzyl Benzoate, Alcohol, Dầu thầu dầu, Khí Nitơ

DẠNG BÀO CHẾ: Dung dịch tiêm

CHỈ ĐỊNH:

Fulvestrant được chỉ định:

- Như đơn trị liệu để điều trị cho phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú tiến triển xa tại chỗ hoặc di căn có thụ thể estrogen dương tính:
  - Trước đây chưa được điều trị bằng liệu pháp nội tiết, hoặc
  - Bệnh tái phát trong hoặc sau khi điều trị bằng liệu pháp kháng estrogen bổ trợ, hoặc bệnh tiến triển khi điều trị bằng liệu pháp kháng estrogen.
- Kết hợp với palbociclib để điều trị ung thư vú di căn hoặc tiến triển xa tại chỗ ở phụ nữ đã được điều trị nội tiết trước đó.

Ở phụ nữ mãn kinh hoặc tiền mãn kinh, việc điều trị kết hợp với palbociclib nên được kết hợp với chất chủ vận hormone giải phóng hormone luteinizing (LHRH).

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Phụ nữ trưởng thành (kể cả người cao tuổi)

Liều khuyến cáo là 500 mg trong khoảng thời gian một tháng, bổ sung thêm 500 mg sau hai tuần điều trị với liều khởi đầu.

Khi fulvestrant được sử dụng kết hợp với palbociclib, vui lòng tham khảo tóm tắt đặc tính sản phẩm của palbociclib.

Trước khi bắt đầu điều trị kết hợp fulvestrant và palbociclib,thì trong suốt thời gian điều trị, phụ nữ mãn kinh/tiền mãn kinh nên được điều trị bằng thuốc chủ vận LHRH theo thực hành lâm sàng tại địa phương.

https://trungtamthuoc.com/

Đối tượng đặt biệt

Suy thận

Không khuyến cáo điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinine ≥ 30 ml/phút). Tính an toàn và hiệu quả chưa được đánh giá ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút), do đó nên thận trọng ở những bệnh nhân này.

Suy gan

Không khuyến cáo điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Tuy nhiên, do mức phơi nhiễm tối ưu có thể tăng lên, nên thận trọng khi sử dụng fulvestrant ở những bệnh nhân này. Không có dữ liệu ở bệnh nhân suy gan nặng.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của fulvestrant ở trẻ em từ sơ sinh đến 18 tuổi chưa được thiết lập. Hiện tại đã có dữ liệu nhưng không thể đưa ra khuyến nghị nào về liều lượng.

Phương pháp điều trị

Fulvestrant nên được tiêm hai mũi liên tiếp, mỗi mũi 5 ml, tiêm bắp chậm (1-2 phút/lần tiêm), mỗi mũi tiêm vào cơ mông (vùng mông).

Cần thận trọng nếu tiêm fulvestrant vào vị trí vùng lưng mông do vị trí gần dây thần kinh tọa bên dưới.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược của thuốc.

Phụ nữ mang thai và cho con bú.

Suy gan nặng.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nên thận trọng khi sử dụng fulvestrant ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình.

Nên thận trọng khi sử dụng fulvestrant ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút).

Do dùng theo đường tiêm bắp, nên thận trọng khi sử dụng fulvestrant nếu điều trị cho bệnh nhân có cơ địa dễ chảy máu, giảm tiểu cầu hoặc những người đang điều trị bằng thuốc chống đông máu.

Nghẽn mạch do huyết khối thường được quan sát thấy ở phụ nữ mắc bệnh ung thư vú tiến triển và đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng với fulvestrant. Cần cân nhắc điều này khi kê đơn fulvestrant cho những bệnh nhân có nguy cơ.

Các biến cố liên quan đến vị trí tiêm bao gồm đau thần kinh tọa, đau dây thần kinh, đau do bệnh lý thần kinh và bệnh lý thần kinh ngoại biên đã được báo cáo khi tiêm fulvestrant. Cần thận trọng khi sử dụng fulvestrant tại vị trí tiêm vùng lưng do vị trí gần dây thần kinh tọa.

Không có dữ liệu lâu dài về tác động của fulvestrant lên xương. Do cơ chế hoạt động của fulvestrant nên có nguy cơ mắc bệnh loãng xương.

https://trungtamthuoc.com/

Hiệu quả và độ an toàn của fulvestrant (đơn trị liệu hoặc kết hợp với palbociclib) chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân mắc bệnh nội tạng nghiêm trọng.

Khi fulvestrant được kết hợp với palbociclib, vui lòng tham khảo tóm tắt đặc tính sản phẩm của palbociclib.

Khả năng tương tác với xét nghiệm kháng thể estradiol:

Do sự giống nhau về cấu trúc của fulvestrant và estradiol, fulvestrant có thể ảnh hưởng đến các xét nghiệm estradiol dựa trên kháng thể và có thể dẫn đến nồng độ estradiol tăng giả tạo.

Ethanol

Fulvestrant chứa 10% w/v ethanol (rượu) làm tá dược, tức là lên tới 500 mg mỗi lần tiêm, tương đương với 10 ml bia hoặc 4 ml rượu. Điều này có thể có hại cho những người nghiện rượu và cần được tính đến ở những nhóm có nguy cơ cao như bệnh nhân mắc bệnh gan và động kinh.

Benzyl Alcohol

Fulvestrant có chứa tá dược là rượu benzyl alcohol, có thể gây phản ứng dị ứng.

Trẻ em

Fulvestrant không được khuyến cáo sử dụng ở trẻ em và thanh thiếu niên vì tính an toàn và hiệu quả chưa được xác định ở nhóm bệnh nhân này.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có khả năng sinh con

Bệnh nhân trong độ tuổi có khả năng mang thai nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị bằng fulvestrant và trong 2 năm sau liều cuối cùng.

Thai kỳ

Chống chỉ định fulvestrant trong thai kỳ. Fulvestrant đã được chứng minh là đi qua nhau thai sau khi tiêm bắp liều duy nhất ở chuột và thỏ. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản bao gồm tăng tỷ lệ dị tật thai nhi và tử vong. Nếu có thai trong khi dùng fulvestrant, bệnh nhân phải được thông báo về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi và nguy cơ sảy thai.

Cho con bú

Phải ngừng cho con bú trong thời gian điều trị bằng fulvestrant. Fulvestrant được bài tiết qua sữa ở chuột đang cho con bú. Người ta không biết liệu fulvestrant có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Xem xét khả năng xảy ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng do fulvestrant ở trẻ bú mẹ, chống chỉ định sử dụng trong thời kỳ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Tác dụng của fulvestrant trên khả năng sinh sản ở người chưa được nghiên cứu.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Fulvestrant không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Tuy nhiên, vì tình trạng suy nhược đã được báo cáo rất thường gặp khi sử dụng fulvestrant nên cần

https://trungtamthuoc.com/

thận trọng đối với những bệnh nhân gặp phải phản ứng bất lợi này khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Một nghiên cứu về tương tác lâm sàng với midazolam (cơ chất của CYP3A4) đã chứng minh rằng fulvestrant không ức chế CYP3A4. Các nghiên cứu tương tác lâm sàng với rifampicin (chất cảm ứng CYP3A4) và ketoconazol (chất ức chế CYP3A4) cho thấy không có thay đổi có ý nghĩa lâm sàng về độ thanh thải tối ưu. Do đó, không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân đang dùng đồng thời thuốc ức chế hoặc thuốc cảm ứng fulvestrant và CYP3A4.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Đơn trị liệu

Phần này cung cấp thông tin dựa trên tất cả các phản ứng bất lợi từ các nghiên cứu lâm sàng, báo cáo sau khi lưu hành trên thị trường hoặc các báo cáo tự phát. Trong tập dữ liệu tổng hợp về đơn trị liệu fulvestrant, các phản ứng bất lợi được báo cáo thường xuyên nhất là phản ứng tại chỗ tiêm, suy nhược, buồn nôn và tăng men gan (ALT, AST, ALP).

Trong Bảng 1, các loại tần suất phản ứng có hại của thuốc (ADR) sau đây được tính toán dựa trên nhóm điều trị fulvestrant 500 mg trong các phân tích tổng hợp về độ an toàn của các nghiên cứu so sánh fulvestrant 500 mg với fulvestrant 250 mg [CONFIRM (Nghiên cứu D6997C00002), FINDER 1 (Nghiên cứu D6997C00004), FINDER 2 (Nghiên cứu D6997C00006) và các nghiên cứu MỚI NHẤT (Nghiên cứu D6997C00003)] hoặc từ FALCON (Nghiên cứu D699BC00001) so sánh fulvestrant 500 mg với anastrozole 1 mg. Khi tần số khác nhau giữa phân tích an toàn gộp về độ an toàn với FALCON thì tần số cao nhất sẽ được trình bày. Tần suất trong Bảng 1 dựa trên tất cả các phản ứng có hại của thuốc được báo cáo, bất kể đánh giá của người điều tra về quan hệ nhân quả. Thời gian điều trị trung bình bằng fulvestrant 500 mg trong tập dữ liệu tổng hợp (bao gồm các nghiên cứu được đề cập ở trên cộng với FALCON) là 6,5 tháng.

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

Các phản ứng bất lợi được liệt kê dưới đây được phân loại theo tần suất và hệ cơ quan. Các nhóm tần số được xác định theo quy ước sau: Rất thường gặp (≥1/10), Thường gặp (≥1/100 đến <1/10), Ít gặp (≥1/1.000 đến <1/100). Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng có hại được báo cáo theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng 1 Phản ứng có hại của thuốc được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng đơn trị liệu fulvestrant

Phản ứng có hại theo từng loại hệ cơ quan và tần suất		
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh	Thường gặp	Nhiễm trùng đường tiết niệu

https://trungtamthuoc.com/

Rối loạn hệ huyết và bạch huyết	Thường gặp	Giảm tiểu cầu[e]
Rối loạn hệ miễn dịch	Rất thường gặp	Phản ứng quá mẫn[e]
	Ít gặp	Phản ứng phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Chán ăn[a]
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Đau đầu
Rối loạn mạch máu	Rất thường gặp	Nóng bừng mặt[e]
	Thường gặp	Thuyên tắc tĩnh mạch do huyết khối[a]
Rối loạn hệ tiêu hóa	Rất thường gặp	Buồn nôn
	Thường gặp	Nôn, tiêu chảy
Rối loạn gan mật	Rất thường gặp	Tăng men gan (ALT, AST, ALP)[a]
	Thường gặp	Tăng bilirubin [a]
	Ít gặp	Suy gan[c,f], viêm gan[f], tăng gamma-GT[f]
Rối loạn về da và các mô dưới da	Rất thường gặp	Nổi mẩn[e]
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất thường gặp	Đau khớp & đau cơ xương[d]
	Thường gặp	Đau lưng[a]
Rối loạn hệ sinh sản và vú	Thường gặp	Xuất huyết âm đạo[e]
	Ít gặp	Candida âm đạo[f], huyết trắng[f]
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	Rất thường gặp	Suy nhược[a], phản ứng tại vị trí tiêm[b]
	Thường gặp	Đau dây thần kinh ngoại vi[e], đau thần kinh tọa[e]
	Ít gặp	Chảy máu tại vị trí tiêm[f], tụ máu tại vị trí tiêm[f], đau dây thần kinh[e,f]

[a]Bao gồm các phản ứng có hại của thuốc mà không thể đánh giá được sự đóng góp chính xác của fulvestrant do bệnh lý có từ trước.

[b]Thuật ngữ phản ứng tại chỗ tiêm không bao gồm các thuật ngữ xuất huyết tại chỗ tiêm, tụ máu tại chỗ tiêm, đau thần kinh tọa, đau dây thần kinh và bệnh lý thần kinh ngoại biên.

https://trungtamthuoc.com/

[c]Biến cố này không được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng lớn (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Tần suất đã được tính toán bằng cách sử dụng giới hạn trên của khoảng tin cậy 95% cho ước tính điểm. Tỷ lệ này được tính là 3/560 (trong đó 560 là số bệnh nhân trong các nghiên cứu lâm sàng chính), tương đương với loại tần suất 'không phổ biến'.

[d]Bao gồm: đau khớp và ít gặp hơn là đau cơ xương khớp, đau cơ và đau các chi.

[e]Loại tần số khác nhau giữa tập dữ liệu an toàn gộp và FALCON.

[f]ADR không được quan sát thấy ở FALCON.

Mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn

Các mô tả dưới đây dựa trên bộ phân tích an toàn gồm 228 bệnh nhân đã nhận ít nhất một (1) liều fulvestrant và 232 bệnh nhân đã nhận ít nhất một (1) liều anastrozole, tương ứng trong nghiên cứu FALCON giai đoạn 3.

Đau khớp và cơ xương

Trong nghiên cứu FALCON, số bệnh nhân báo cáo phản ứng bất lợi là đau khớp và đau cơ xương khớp lần lượt là 65 (31,2%) và 48 (24,1%) đối với nhóm dùng fulvestrant và nhóm anastrozole. Trong số 65 bệnh nhân dùng fulvestrant 40% (26/65) bệnh nhân cho biết bị đau khớp và cơ xương trong tháng đầu điều trị và 66,2% (43/65) bệnh nhân trong vòng 3 tháng đầu điều trị. Không có bệnh nhân nào báo cáo các biến cố ở cấp độ CTCAE ≥3 hoặc cần giảm liều, ngừng liều hoặc ngừng điều trị do các phản ứng bất lợi này.

Liệu pháp kết hợp với palbociclib

Hồ sơ an toàn tổng thể của fulvestrant khi sử dụng kết hợp với palbociclib dựa trên dữ liệu từ 517 bệnh nhân mắc bệnh ung thư vú di căn hoặc tiến triển có HR dương tính, HER2 âm tính trong nghiên cứu ngẫu nhiên PALOMA3. Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất (>20%) ở bất kỳ mức độ nào được báo cáo ở những bệnh nhân dùng fulvestrant kết hợp với palbociclib là giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, nhiễm trùng, mệt mỏi, buồn nôn, thiếu máu, viêm miệng, tiêu chảy, giảm tiểu cầu và nôn. Các phản ứng bất lợi cấp độ ≥3 phổ biến nhất (≥2%) là giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, nhiễm trùng, thiếu máu, tăng AST, giảm tiểu cầu và mệt mỏi.

Bảng 2 báo cáo các phản ứng bất lợi từ PALOMA3.

Thời gian tiếp xúc trung bình với fulvestrant + palbociclib là 11,2 tháng và 4,8 tháng ở nhóm fulvestrant + giả dược. Thời gian tiếp xúc trung bình với palbociclib ở nhóm fulvestrant + palbociclib là 10,8 tháng.

Bảng 2 Các phản ứng bất lợi dựa trên Nghiên cứu PALOMA3 (N=517)

Lớp cơ quan hệ thống Tỉnh thường xuyên Thuật ngữ ưa thích[a]	Fulvestrant + Palbociclib (N=345)		Fulvestrant + giả dược (N=172)	
	Tất cả các lớp N (%)	Lớp ≥ 3 N (%)	Tất cả các lớp N (%)	Lớp ≥ 3 N (%)
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh				

https://trungtamthuoc.com/

Rất thường gặp				
Nhiễm trùng[b]	188 (54.5)	19 (5.5)	60 (34.9)	6 (3.5)
Rối loạn hệ huyết và bạch huyết				
Rất thường gặp				
Giảm bạch cầu trung tính[c]	290 (84.1)	240 (69.6)	6 (3.5)	0
Giảm bạch cầu[d]	207 (60.0)	132 (38.3)	9 (5.2)	1 (0.6)
Thiếu máu[e]	109 (31.6)	15 (4.3)	24 (14.0)	4 (2.3)
Giảm tiểu cầu[f]	88 (25.5)	10 (2.9)	0	0
Không phổ biến				
Giảm bạch cầu do sốt	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng				
Rất thường gặp				
Chán ăn	60 (17.4)	4 (1.2)	18 (10.5)	1 (0.6)
Rối loạn hệ thần kinh				
Thường gặp				
Chứng loạn vị giác	27 (7.8)	0	6 (3.5)	0
Rối loạn mắt				
Thường gặp				
Chảy nước mắt nhiều	25 (7.2)	0	2 (1.2)	0
Tầm nhìn bị mờ	24 (7.0)	0	3 (1.7)	0
Khô mắt	15 (4.3)	0	3 (1.7)	0
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất				
Thường gặp				

https://trungtamthuoc.com/

Chảy máu cam	25 (7.2)	0	4 (2.3)	0
Rối loạn tiêu hóa				
Rất thường gặp				
Buồn nôn	124 (35.9)	2 (0.6)	53 (30.8)	1 (0.6)
Khô miệng[g]	104 (30.1)	3 (0.9)	24 (14.0)	0
Bệnh tiêu chảy	94 (27.2)	0	35 (20.3)	2 (1.2)
Nôn mửa	75 (21.7)	2 (0.6)	28 (16.3)	1 (0.6)
Rối loạn da và mô dưới da				
Rất thường gặp				
Rụng tóc	67 (19.4)	Không có dữ liệu	11 (6.4)	Không có dữ liệu
Phát ban[h]	63 (18.3)	3 (0.9)	10 (5.8)	0
Thường gặp				
Da khô	28 (8.1)	0	3 (1.7)	0
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc				
Rất thường gặp				
Mệt mỏi	152 (44.1)	9 (2.6)	54 (31.4)	2 (1.2)
Sốt	47 (13.6)	1 (0.3)	10 (5.8)	0
Thường gặp				
Suy nhược	27 (7.8)	1 (0.3)	13 (7.6)	4 (2.3)
Khảo sát				
Rất thường gặp				
AST tăng	40 (11.6)	11 (3.2)	13 (7.6)	4 (2.3)
Thường gặp				

https://trungtamthuoc.com/

ALT tăng	30 (8.7)	7 (2.0)	10 (5.8)	1 (0.6)

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; N/n=số lượng bệnh nhân; NA=Không có dữ liệu

a Trường hợp phổ biến (PT) được liệt kê theo MedDRA 17.1.

b Nhiễm trùng bao gồm tất cả các PT là một phần của Lớp Cơ quan Hệ thống Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng.

c Giảm bạch cầu trung tính bao gồm các PT sau: Giảm bạch cầu trung tính, số lượng bạch cầu trung tính giảm.

d Giảm bạch cầu bao gồm các PT sau: Giảm bạch cầu, số lượng bạch cầu giảm.

e Thiếu máu bao gồm các PT sau: Thiếu máu, Hemoglobin giảm, Hematocrit giảm.

f Giảm tiểu cầu bao gồm các PT sau: Giảm tiểu cầu, số lượng tiểu cầu giảm.

g Viêm miệng bao gồm các PT sau: Viêm miệng dị ứng, Viêm môi, Viêm lưỡi, Đau lưỡi, Loét miệng, Viêm niêm mạc, Đau miệng, Khó chịu vùng hầu họng, Đau vùng hầu họng, Viêm miệng.

h Phát ban bao gồm các PT sau: Phát ban, Phát ban dát sẩn, Phát ban ngứa, Phát ban ban đỏ, Phát ban sẩn, Viêm da, Viêm da mụn trứng cá, Phát ban da nhiễm độc.

Mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn

Giảm bạch cầu trung tính

Ở những bệnh nhân dùng fulvestrant kết hợp với palbociclib trong nghiên cứu PALOMA3, tình trạng giảm bạch cầu trung tính ở tất cả các mức độ đã được báo cáo ở 290 (84,1%) bệnh nhân, trong đó giảm bạch cầu trung tính cấp độ 3 được báo cáo ở 200 (58,0%) bệnh nhân và giảm bạch cầu trung tính cấp độ 4 được báo cáo ở 40 bệnh nhân (11,6%) bệnh nhân. Trong nhóm dùng fulvestrant + giả dược (n=172), tình trạng giảm bạch cầu trung tính ở mọi mức độ đã được báo cáo ở 6 bệnh nhân (3,5%). Không có báo cáo nào về tình trạng giảm bạch cầu trung tính độ 3 và 4 ở nhóm dùng fulvestrant + giả dược.

Ở những bệnh nhân dùng fulvestrant kết hợp với palbociclib, thời gian trung bình cho đến đợt giảm bạch cầu trung tính ở bất kỳ cấp độ nào là 15 ngày (trong khoảng: 13-512 ngày) và thời gian trung bình của tình trạng giảm bạch cầu cấp độ ≥3 là 16 ngày. Giảm bạch cầu có sốt đã được báo cáo ở 3 (0,9%) bệnh nhân dùng fulvestrant kết hợp với palbociclib.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Có những báo cáo riêng lẻ về quá liều fulvestrant ở người. Nếu quá liều xảy ra, nên điều trị hỗ trợ triệu chứng. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy rằng không có tác dụng nào khác ngoài những tác dụng liên quan trực tiếp hoặc gián tiếp đến hoạt tính kháng estrogen khi dùng liều cao hơn của fulvestrant.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Điều trị nội tiết, Thuốc kháng estrogen, mã ATC: L02BA03

https://trungtamthuoc.com/

Cơ chế tác dụng và tác dụng dược lực học

Fulvestrant là chất đối kháng thụ thể estrogen (ER) cạnh tranh có ái lực tương đương với estradiol. Fulvestrant ngăn chặn hoạt động sinh dưỡng của estrogen mà không có tác động đồng vận một phần (tương tự estrogen). Cơ chế hoạt động có liên quan đến việc điều hòa giảm nồng độ protein thụ thể estrogen.

Các nghiên cứu lâm sàng ở phụ nữ mãn kinh mắc bệnh ung thư vú nguyên phát đã chỉ ra rằng fulvestrant điều hòa giảm nồng độ ER-protein ở các khối u có thụ thể estrogen dương tính với giả dược. Ngoài ra còn có sự giảm đáng kể biểu hiện thụ thể progesterone phù hợp với việc thiếu tác dụng chủ vận estrogen nội tại. Fulvestrant 500 mg cũng được chứng minh là giảm bài xuất ER và chất đánh dấu khả năng sinh sản Ki67 ở mức độ lớn hơn so với fulvestrant 250 mg trong các khối u vú trên phụ nữ sau mãn kinh trong bối cảnh tân bổ trợ.

An toàn và hiệu quả lâm sàng ở ung thư vú tiến triển

Đơn trị liệu

Một nghiên cứu lâm sàng pha 3 đã được hoàn thành ở 736 phụ nữ sau mãn kinh mắc bệnh ung thư vú tiến triển và bệnh tái phát trong hoặc sau khi điều trị nội tiết bổ trợ hoặc bệnh tiến triển sau khi điều trị nội tiết cho bệnh tiến triển. Nghiên cứu bao gồm 423 bệnh nhân mắc bệnh tái phát hoặc tiến triển trong quá trình điều trị bằng thuốc kháng estrogen (phân nhóm AE) và 313 bệnh nhân mắc bệnh tái phát hoặc tiến triển trong quá trình điều trị bằng thuốc ức chế aromatase (phân nhóm AI). Nghiên cứu này so sánh hiệu quả và độ an toàn của fulvestrant 500 mg (n=362) với fulvestrant 250 mg (n=374). Thời gian sống không có bệnh tiến triển (PFS) là tiêu chí chính; các tiêu chí chính về hiệu quả thứ cấp bao gồm tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR), tỷ lệ lợi ích lâm sàng (CBR) và thời gian sống còn toàn bộ (OS). Kết quả về hiệu quả của nghiên cứu CONFIRM trong bảng 3.

Bảng 3 Tóm tắt các kết quả của tiêu chí hiệu quả chính (PFS) và các tiêu chí chính về hiệu quả phụ trong nghiên cứu CONFIRM.

Biến số	Dạng ước tính, điều trị so sánh	Thuốc Fulvestrant 500mg (N=362)	Thuốc Fulvestrant 250 mg (N=374)	So sánh giữa các nhóm (Fulvestrant 500mg/ Fulvestrant 250mg)		
				Tỷ số nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy 95%	Giá trị p
PFS	Trung vị K-M tính bằng tháng; tỷ số nguy cơ					
Tất cả bệnh nhân		6.5	5.5	0.8	0.68, 0.94	0.006
Phân nhóm AE (n=423)		8.6	5.8	0.76	0.62, 0.94	0.013
Phân nhóm AI (n=313)[a]		5.4	4.1	0.85	0.67, 1.08	0.195
OS[b]	Trung vị K-M tính bằng tháng; tỷ số nguy					

https://trungtamthuoc.com/

	cơ					
Tất cả bệnh nhân		26.4	22.3	0.81	0.69, 0.96	0.016[c]
Phân nhóm –AE (n=423)		30.6	23.9	0.79	0.67, 1.11	0.038[c]
Phân nhóm AI (n=313)[a]						
Biến số	Dạng ước tính, điều trị so sánh	Thuốc Fulvestrant 500mg (N=362)	Thuốc Fulvestrant 250mg (N=374)	So sánh giữa các nhóm (Fulvestrant 500mg/ Fulvestrant 250mg)		
				Chênh lệch tuyệt đối theo %	KTC 95%	
ORR[d]	% bệnh nhân mắc OR; chênh lệch tuyệt đối tính bằng %					
Tất cả bệnh nhân		13.8	14.6	-0.8	-5.8, 6.3	
Phân nhóm –AE (n=296)		18.1	19.1	-1.0	-8.2, 9.3	
Phân nhóm AI (n=205)[a]		7.3	8.3	-1.0	-5.5, 9.8	
CBR[e]	% bệnh nhân có lợi ích lâm sàng, chênh lệch tuyệt đối tính bằng %					
Tất cả bệnh nhân		45.6	39.6	6.0	-1.1, 13.3	
Phân nhóm –AE (n=423)		52.4	45.1	7.3	-2.2, 16.6	
Phân nhóm AI (n=313)[a]		36.2	32.2	3.9	-6.1, 15.2	

[a]Fulvestrant được chỉ định ở những bệnh nhân bị bệnh tái phát hoặc tiến triển khi điều trị bằng liệu pháp kháng estrogen. Các kết quả trong phân nhóm AI là không thuyết phục.

[b]Hệ điều hành được trình bày để phân tích tỷ lệ sống cuối cùng ở mức trưởng thành 75%.

[c]Giá trị p không hiệu chỉnh cho biến số giữa sống còn toàn bộ phân tích ban đầu ở thời điểm 50% và các phân tích tỷ lệ sống được cập nhật ở thời điểm 75%.

[d]ORR được tính trên các bệnh nhân mà ban đầu có thể đánh giá đáp ứng (tức là các bệnh nhân có khối đánh giá được ở thời điểm ban đầu: 240 bệnh nhân ở nhóm fulvestrant 500 mg và 261 bệnh nhân ở nhóm fulvestrant 250 mg).

[e]Bệnh nhân có đáp ứng khách quan tốt nhất là đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần hoặc bệnh ổn định ≥24 tuần.

https://trungtamthuoc.com/

PFS: thời gian sống còn không có tiến triển bệnh; ORR:Tỷ lệ đáp ứng khách quan; hoặc: Phản hồi khách quan; CBR:Tỷ lệ cải thiện lợi ích lâm sàng; CB:Lợi ích lâm sàng; OS: Tỷ lệ sống sót chung; KM: Kaplan-Meier; CI: Khoảng tin cậy; AI:Chất ức chế Aromatase; AE: Thuốc kháng estrogen.

Một nghiên cứu pha 3, ngẫu nhiên, mù đôi, giả đôi, đa trung tâm về fulvestrant 500 mg so với anastrozole 1 mg được tiến hành ở những phụ nữ sau mãn kinh mắc bệnh ung thư vú di căn hoặc tiến triển cục bộ có ER dương tính và/hoặc PGR dương tính mà trước đây chưa từng bị bệnh này, được điều trị bằng bất kỳ liệu pháp hormone nào. Tổng cộng có 462 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo thứ tự 1:1 để nhận fulvestrant 500 mg hoặc anastrozole 1 mg.

Việc phân ngẫu nhiên được phân tầng theo tình cảnh bệnh (tiến triển cục bộ hoặc di căn), hóa trị liệu trước đó đối với bệnh tiến triển và bệnh có thể đo lường được.

Tiêu chí chính về hiệu quả của nghiên cứu là khả năng sống sót không tiến triển (PFS) được điều tra viên đánh giá theo RECIST 1.1 (Tiêu chí đánh giá đáp ứng ở khối u rắn). Các tiêu chí chính về hiệu quả thứ cấp bao gồm tỷ lệ sống sót tổng thể (OS) và tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR).

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu này có độ tuổi trung bình là 63 tuổi (khoảng 36-90). Phần lớn bệnh nhân (87,0%) có bệnh di căn ở thời điểm ban đầu. Năm mươi lăm phần trăm (55,0%) bệnh nhân có di căn nội tạng lúc ban đầu. Tổng cộng có 17,1% bệnh nhân đã được điều trị bằng hóa trị trước đó đối với bệnh tiến triển; 84,2% bệnh nhân có bệnh đo lường được.

Kết quả nhất quán đã được quan sát trên phần lớn các phân nhóm bệnh nhân được chỉ định trước. Đối với phân nhóm bệnh nhân mắc bệnh giới hạn ở di căn không phải nội tạng (n=208), HR là 0,592 (KTC 95%: 0,419, 0,837) đối với nhánh fulvestrant so với nhánh anastrozole. Đối với phân nhóm bệnh nhân di căn nội tạng (n=254), HR là 0,993 (KTC 95%: 0,740, 1,331) ở nhóm fulvestrant so với nhóm anastrozole. Kết quả về hiệu quả của nghiên cứu FALCON được trình bày trong Bảng 4 và hình 1.

Bảng 4 Tóm tắt kết quả của tiêu chí hiệu quả chính (PFS) và các tiêu chí hiệu quả phụ quan trọng (Đánh giá của nhà nghiên cứu, Dân số có ý định điều trị) — Nghiên cứu FALCON

	Fulvestrant 500mg (N=230)	Anastrozol 1mg (N=232)
Thời gian sống không bệnh tiến triển		
Số biến cố PFS (%)	143 (62.2%)	166 (71.6%)
Tỷ số rủi ro FPS (95% CI) và trị số p	HR 0.797 (0.637 – 0.999) p = 0.0486	
Trung vị PFS [tháng (95%)]	16.6 (13.8, 21.0)	13.8 (12.0, 16.6)
Số biến cố OS*	67 (29.1%)	75 (32.3%)
Tỷ số rủi ro OS (95% CI) và	HR 0.875 (0.692 – 1.217)	

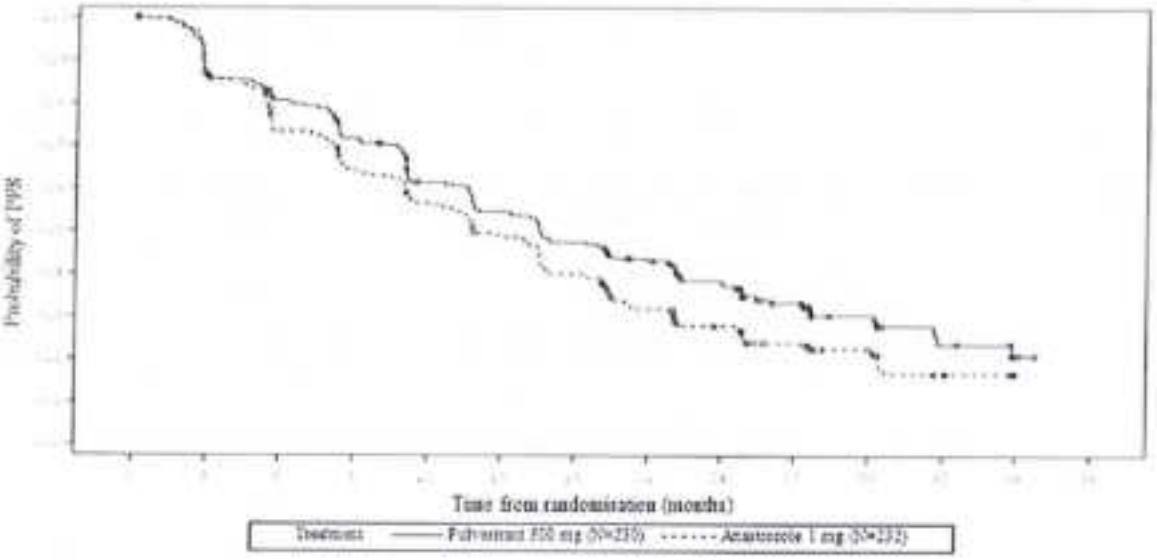
https://trungtamthuoc.com/

trị số p	p = 0.4277	
Tỷ lệ đáp ứng khách quan ORR**	89 (46.1%)	88 (44.9%)
Tỷ số rủi ro ORR (95% CI) và trị số p	OR 1.074 (0.716 – 1.614) p = 0.7290	
Trung vị thời gian đáp ứng khách quan (DoR) (tháng)	20	13.2
Tỷ lệ cải thiện lợi ích lâm sàng (CBR)	180 (78.3%)	172 (74.1%)
Tỷ suất chệnh CBR (95% CI) và trị số p	OR 1.253 (0.815 – 1.932) p = 0.3045	

*(31% bệnh nhân xảy ra biến cố)-không phải phân tích OS cuối cùng

**đối với bệnh nhân có thể đánh giá tình trạng bệnh

Hình 1 Đồ thị Kaplan-Meier về thời gian sống không tiến triển bệnh (Đánh giá của người điều tra, Dân số có ý định điều trị) – Nghiên cứu FALCON



Số bệnh nhân có nguy cơ

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

https://trungtamthuoc.com/

Hai nghiên cứu lâm sàng pha 3 đã được hoàn thành trên tổng số 851 phụ nữ sau mãn kinh mắc bệnh ung thư vú tiến triển và bệnh tái phát trong hoặc sau khi điều trị nội tiết bổ trợ hoặc bệnh tiến triển sau khi điều trị nội tiết cho bệnh tiến triển. 77% dân số nghiên cứu bị ung thư vú dương tính với thụ thể estrogen. Những nghiên cứu này so sánh tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng fulvestant 250 mg hàng tháng so với việc sử dụng 1 mg anastrozole (chất ức chế aromatase) hàng ngày. Nhìn chung, fulvestrant ở liều 250 mg hàng tháng ít nhất cũng có hiệu quả tương đương với anastrozole về khả năng sống sót không tiến triển bệnh, đáp ứng khách quan và thời gian dẫn đến tử vong. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về bất kỳ tiêu chí nào giữa hai nhóm điều trị. Thời gian sống không tiến triển là tiêu chí chính. Phân tích tổng hợp của cả hai nghiên cứu cho thấy 83% bệnh nhân dùng fulvestrant tiến triển bệnh so với 85% bệnh nhân dùng anastrozole. Phân tích tổng hợp của cả hai nghiên cứu cho thấy tỷ số nguy cơ của fulvestrant 250 mg so với anastrozole đối với khả năng sống không tiến triển bệnh là 0,95 (95% CI 0,82-1,10). Tỷ lệ đáp ứng khách quan của fulvestrant 250 mg là 19,2% so với 16,5% của anastrozole. Thời gian trung bình cho đến khi tử vong là 27,4 tháng đối với bệnh nhân điều trị bằng fulvestrant và 27,6 tháng đối với bệnh nhân điều trị bằng anastrozole. Tỷ số nguy cơ của fulvestrant 250 mg so với anastrozole về thời gian dẫn đến tử vong là 1,01 (95% CI 0,86-1,19).

Liệu pháp kết hợp với palbociclib

Một nghiên cứu pha 3, quốc tế, ngẫu nhiên, mù đôi, nhóm song song, đa trung tâm của fulvestrant 500 mg cộng với palbociclib 125 mg so với fulvestrant 500 mg cộng với giả dược đã được tiến hành ở những phụ nữ mắc bệnh ung thư vú tiến triển cục bộ bị dương tính với HR, âm tính với HER2, không thể điều trị cắt bỏ hoặc xạ trị với mục đích chữa bệnh hoặc ung thư vú di căn, bất kể tình trạng mãn kinh của họ, bệnh của họ tiến triển sau khi điều trị nội tiết trước đó trong môi trường bổ trợ hoặc di căn.

Tổng cộng có 521 phụ nữ tiền mãn kinh và sau mãn kinh đã tiến triển trong hoặc trong vòng 12 tháng kể từ khi hoàn thành liệu pháp nội tiết bổ trợ trong hoặc trong vòng 1 tháng kể từ khi điều trị nội tiết trước đó cho bệnh tiến triển, được phân ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 vào nhóm fulvestrant cộng với palbociclib hoặc fulvestrant cộng với giả dược và phân tầng theo độ nhạy cảm được ghi nhận với liệu pháp hormone trước đó, tình trạng mãn kinh khi bắt đầu nghiên cứu (trước/chu kỳ so với sau mãn kinh) và sự hiện diện của di căn nội tạng. Phụ nữ mãn kinh/tiền mãn kinh được dùng goserelin chất chủ vận LHRH. Bệnh nhân bị lan tràn nội tạng tiến triển/di căn, có triệu chứng, có nguy cơ biến chứng đe dọa tính mạng trong thời gian ngắn (bao gồm cả bệnh nhân tràn dịch ồ ạt không kiểm soát được [màng phổi, màng ngoài tim, phúc mạc], viêm hạch phổi và trên 50% liên quan đến gan), không đủ điều kiện để đăng ký vào nghiên cứu.

Bệnh nhân tiếp tục được điều trị theo chỉ định cho đến khi bệnh tiến triển khách quan, triệu chứng xấu đi, độc tính không thể chấp nhận được, tử vong hoặc rút lại sự đồng ý, tùy theo trường hợp nào xảy ra trước. Không được phép sử dụng chéo giữa các nhánh điều trị.

Các bệnh nhân rất phù hợp về đặc điểm nhân khẩu học cơ bản và tiên lượng giữa nhóm fulvestrant cộng với palbociclib và nhóm fulvestrant cộng với giả dược. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu này là 57 tuổi (khoảng 29,88). Trong mỗi nhánh điều trị, phần lớn bệnh nhân là người da trắng, được ghi nhận là nhạy cảm với liệu pháp nội tiết tố trước đó và đã mãn kinh. Khoảng 20% bệnh nhân ở giai đoạn tiền mãn kinh. Tất cả các bệnh nhân đều đã được điều trị toàn thân trước đó và hầu hết bệnh nhân ở mỗi nhóm điều trị đều đã nhận được phác đồ hóa trị liệu trước đó cho chẩn đoán ban đầu của họ. Hơn một nửa (62%) có ECOG PS là 0,6% có di căn nội

https://trungtamthuoc.com/

tạng và 60% đã nhận được hơn 1 chế độ điều trị nội tiết tố trước đó cho chẩn đoán ban đầu của họ.

Tiêu chí chính của nghiên cứu là PFS do điều tra viên đánh giá theo RECIST 1.1. Các phân tích PFS hỗ trợ được dựa trên đánh giá X quang trung ương độc lập. Các tiêu chí phụ bao gồm OR, CBR, tỷ lệ sống sót tổng thể (OS), độ an toàn và thời gian suy giảm (TTD) ở tiêu chí đánh giá mức độ đau.

Nghiên cứu này đã đáp ứng được mục tiêu chính là kéo dài PFS do điều tra viên đánh giá ở phân tích tạm thời được thực hiện trên 82% các sự kiện PFS đã được lên kế hoạch; kết quả đã vượt qua ranh giới hiệu quả Haybittle-Peto được xác định trước (α=0,00135), chứng tỏ sự kéo dài có ý nghĩa thống kê về PFS và hiệu quả điều trị có ý nghĩa lâm sàng. Bản cập nhật đầy đủ hơn về dữ liệu hiệu quả được báo cáo trong Bảng 5.

Sau thời gian theo dõi trung bình là 45 tháng, phân tích OS cuối cùng được thực hiện dựa trên 310 trường hợp (60% bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên). Đã quan sát thấy sự khác biệt 6,9 tháng về hệ số OS trung bình ở nhóm palbociclib cộng với nhóm dùng fulvestrant so với nhóm dùng giả dược và nhóm dùng fulvestrant: kết quả này không có ý nghĩa thống kê ở mức ý nghĩa được xác định trước là 0,0235 (1 mặt). Trong nhóm giả dược cộng với nhóm fulvestrant 15,5% bệnh nhân ngẫu nhiên được dùng palbociclib và các chất ức chế CDK khác như các phương pháp điều trị tiếp theo sau khi bệnh tiến triển.

Kết quả từ PFS do điều tra viên đánh giá và dữ liệu hệ điều hành cuối cùng từ nghiên cứu PALOMA3 được trình bày trong Bảng 5. Các sơ đồ Kaplan-Meier có liên quan lần lượt được thể hiện trong Hình 2 và 3.

Bảng 5 Kết quả về hiệu quả – Nghiên cứu PALOMA3 (Đánh giá của người điều tra, nhóm đối tượng có ý định điều trị)

	CẬP NHẬT PHÂN TÍCH (ngắt ngày 23 thags 10 năm 2015)	
	Fulvestrant cùng với palbociclib (N=347)	Fulvestrant cùng với giả dược (N=174)
Thời gian sống không tiến triển bệnh		
Trung vị [Tháng (95% CI)]	11.2 (9.5, 12.9)	4,6 (3.5, 5.6)
Tỷ lệ nguy hiểm (95% CI) và giá trị p	0.497 (0.398, 0.62), p < 0.000001	
Điểm cuối phụ		
OR [% (95% CI]	26.2 (21.7, 31.2)	13.8 (9, 19.8)
OR (bệnh có thể đo lường được) [%(95% CI)]	33.7 (28.1, 39.7)	17.4 (11.5, 24.8)

https://trungtamthuoc.com/

CBR [% (95% CI)]	68 (62.8, 72.9)	39.7 (32.3, 47.3)
Tỷ lệ sống sót sót cuối cùng (OS) (Ngắt ngày 13 tháng 4 năm 2018)		
Số lượng sự kiện (%)	201 (57.9)	109 (62.6)
Trung vị [Tháng (95% CI)]	34.9 (28.8, 40)	28 (23.6, 34.6)
Tỷ lệ nguy hiểm (95% CI) và giá trị p†	0.814 (0.644, 1.029) P=0.0429†*	

CBR=đáp ứng lợi ích lâm sàng: CI=khoảng tin cậy: N=số lượng bệnh nhân

OR=phản ứng khách quan

Kết quả điểm cuối phụ dựa trên các phản hồi đã được xác nhận và chưa được xác nhận theo RECIST 1.1.

*Không có ý nghĩa thống kê

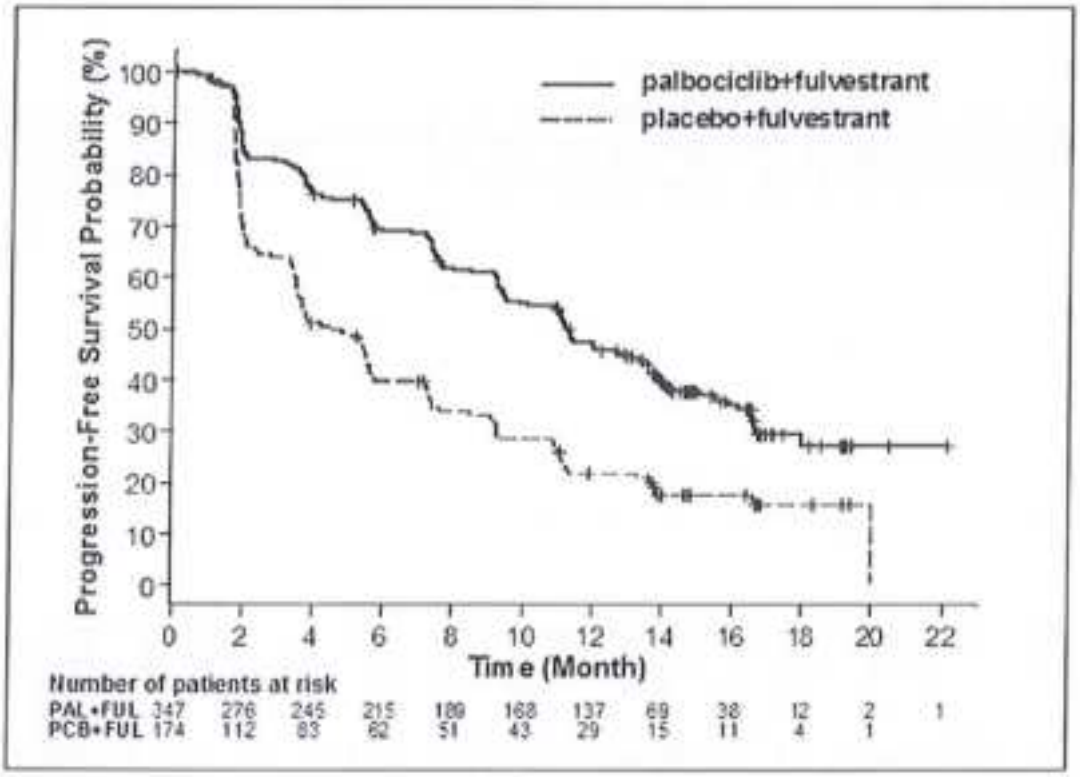
† Giá trị p 1 phía từ xét nghiệm xếp hạng log được phân tầng theo sự hiện diện của di căn nội tạng và độ nhạy cảm với liệu pháp nội tiết trước đó trên mỗi lần phân ngẫu nhiên.

Hình 2. Biểu đồ Kaplan-Meier về tỷ lệ sống còn không tiến triển (đánh giá của điều tra viên, nhóm dân số có ý định điều trị) – nghiên cứu PALOMA3 (ngắt ngày 23 tháng 10 năm 2015).

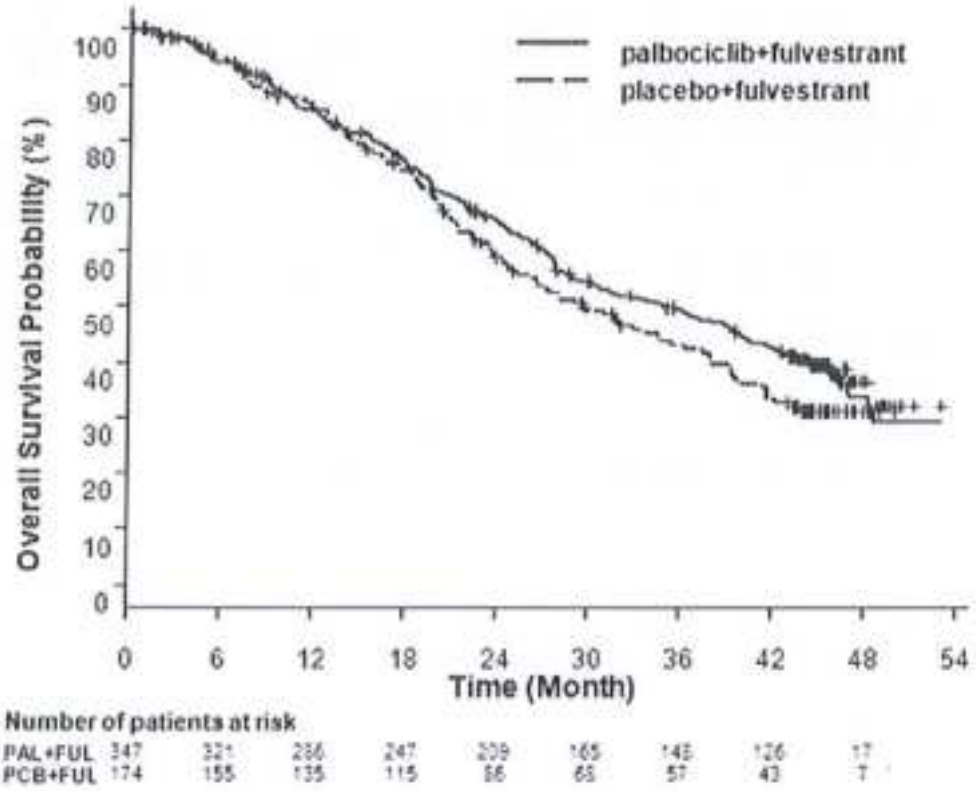
FUL = fulvestrant; PAL = palbociclib; PCB = giả dược.

Đã quan sát thấy giảm nguy cơ tiến triển bệnh hoặc tử vong ở nhóm dùng fulvestrant cộng với palbociclib ở tất cả các phân nhóm bệnh nhân riêng lẻ được xác định bởi các yếu tố phân tầng và đặc điểm cơ bản. Điều này thể hiện rõ ở phụ nữ tiền mãn kinh (HR 0.46 [95% CI: 0.28, 0.75]) và phụ nữ sau mãn kinh (HR 0.52 [95% CI 0.40, 0.66]) và bệnh nhân có bệnh di căn ở nội tạng (HR 0.50 [95%: 0.38, 0.65]) và vị trí bệnh di căn không phải nội tạng (HR 0,48 [95%: 0.33, 0.71]). Lợi ích cũng được ghi nhận bất kể các phương pháp điều trị trước đó trong bối cảnh di căn, cho dù 0 (HR 0.52 [95% CI: 0.37, 0.93]), 1 (HR 0.46 [95% CI: 0.32, 0.64]), 2 (HR 0.48 [KTC 95%: 0.30, 0.76]) hoặc ≥3 dòng (0.59 [KTC 95%: 0.28, 1.22]).

https://trungtamthuoc.com/



Hình 3. Biểu đồ Kaplan-Meier về tỷ lệ sống sót chung (dân số có ý định điều trị) – nghiên cứu PALOMA3 (ngắt ngày 13 tháng 4 năm 2018)



https://trungtamthuoc.com/

FUL= fulvesrant ; PAL=palbociclib; PCB=giả dược.

Các biện pháp hiệu quả bổ sung (OR và TTR) được đánh giá trong các phân nhóm bệnh nhân có hoặc không có bệnh nội tạng được trình bày trong Bảng 6.

Bảng 6 Kết quả hiệu quả đối với bệnh nội tạng và không phải nội tạng từ nghiên cứu PALOMA3 (dân số có ý định điều trị)

	Bệnh nội tạng		Bệnh không phải nội tạng	
	Fulvestrant + palbociclib (N=206)	Fulvestrant + giả dược (N=105)	Fulvestrant + palbociclib (N=141)	Fulvestrant + giả dược (N=69)
OR [% (95% CI)]	35 (28.5, 41.9)	13.3 (7.5, 21.4)	13.5 (8.3, 20.2)	14.5 (7.2, 25)
TTR*, Trung vị [THÁNG (phạm vi)]	3.8 (3.5, 16.7)	5.4 (3.5, 16.7)	3.7 (1.9, 13.7)	3.6 (3.4, 3.7)

*Kết quả phản hồi dựa trên phản hồi được xác nhận và chưa được xác nhận.

N=số lượng bệnh nhân; CI=khoảng tin cậy; OR= phản ứng khách quan; TTR=thời gian cho đến khi khối u đáp ứng lần đầu

Các triệu chứng do bệnh nhân báo cáo được đánh giá bằng cách sử dụng bảng câu hỏi về chất lượng cuộc sống (QLQ)-C30 của Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị Ung thư Châu Âu (EORTC) và Mô-đun Ung thư Vú (EORTC QLQ-BR23). Tổng cộng có 335 bệnh nhân ở nhóm fulvestrant + palbociclib và 166 bệnh nhân ở nhóm fulvestrant + giả dược đã hoàn thành bảng câu hỏi lúc ban đầu và ít nhất 1 lần thăm khám sau điều trị ban đầu.

Thời gian suy giảm được xác định trước là thời gian giữa thời điểm ban đầu và lần xuất hiện đầu tiên tăng ≥10 điểm so với thời điểm ban đầu về điểm số triệu chứng đau. Việc bổ sung palbociclib vào fulvestrant mang lại lợi ích về trì hoãn triệu chứng đáng kể. Thời gian suy giảm triệu chứng đau so với fulvestrant + giả dược (trung bình 8 tháng so với 2,8 tháng; HR là 0,64 [95% CI: 0.49, 0.85]; $p < 0.001$)).

Tác dụng lên nội mạc tử cung sau mãn kinh

Dữ liệu tiền lâm sàng không cho thấy tác dụng kích thích của fulvestrant lên nội mạc tử cung sau mãn kinh. Một nghiên cứu kéo dài 2 tuần ở những tình nguyện viên khỏe mạnh sau mãn kinh được điều trị với ethinylestradiol 20 µg/ngày cho thấy rằng việc điều trị trước bằng fulvestrant 250 mg làm giảm đáng kể sự kích thích nội mạc tử cung sau mãn kinh so với điều trị trước bằng giả dược, đánh giá bằng cách đo độ dày nội mạc tử cung bằng siêu âm.

Điều trị tân bổ trợ lên đến 16 tuần ở bệnh nhân ung thư vú được điều trị bằng fulvestrant 500 mg hoặc fulvestrant 250 mg không gây ra thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng về độ dày nội mạc tử cung, cho thấy thiếu tác dụng chủ vận. Không có bằng chứng về tác dụng phụ trên nội mạc tử cung ở bệnh nhân ung thư vú được nghiên cứu. Không có dữ liệu về hình thái nội mạc tử cung.

Trong hai nghiên cứu ngắn hạn (1 và 12 tuần) ở bệnh nhân tiền mãn kinh mắc bệnh phụ khoa lành

https://trungtamthuoc.com/

tính, không thấy sự khác biệt đáng kể về độ dày nội mạc tử cung khi đo siêu âm giữa nhóm dùng fulvestrant và nhóm dùng giả dược.

Tác dụng lên xương

Không có dữ liệu dài hạn về tác động của fulvestrant lên xương. Điều trị tân bổ trợ lên đến 16 tuần ở bệnh nhân ung thư vú bằng fulvestrant 500 mg hoặc fulvestrant 250 mg không gây ra những thay đổi có ý nghĩa lâm sàng về các dấu hiệu chu chuyển xương trong huyết thanh.

Trẻ em

Fulvestrant không được chỉ định sử dụng cho trẻ em. Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu đã miễn trừ nghĩa vụ nộp kết quả nghiên cứu về fulvestrant trên tất cả các nhóm trẻ em bị ung thư vú.

Một nghiên cứu nhãn mở pha 2 đã nghiên cứu tính an toàn, hiệu quả và dược động học của fulvestrant ở 30 bé gái từ 1 đến 8 tuổi mắc Tuổi dậy thì sớm tiến triển có liên quan đến Hội chứng McCune Albright (MAS). Các bệnh nhân nhi được tiêm bắp liều fulvestrant 4 mg/kg hàng tháng. Nghiên cứu kéo dài 12 tháng này đã điều tra một loạt các tiêu chí MAS và cho thấy sự giảm tần suất chảy máu âm đạo và giảm tốc độ tiến triển của tuổi xương. Nồng độ đáy ở trạng thái ổn định của fulvestrant ở trẻ em trong nghiên cứu này phù hợp với nồng độ ở người lớn. Không có mối lo ngại mới nào về an toàn phát sinh từ nghiên cứu nhỏ này, nhưng vẫn chưa có dữ liệu trong 5 năm.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thụ

Sau khi tiêm bắp fulvestrant tác dụng kéo dài, fulvestrant được hấp thu chậm và nồng độ tối đa trong huyết tương (Cmax) đạt được sau khoảng 5 ngày. Sử dụng phác đồ fulvestrant 500 mg đạt được mức phơi nhiễm ở hoặc gần với trạng thái ổn định trong tháng đầu dùng thuốc ([CV] bình quân: AUC 475 [33,4%] ng.ngày/ml, Cmax 25.1 [35,1%] ng/ml, Cmin 16,3 [25,9%] ng/ml tương ứng). Ở trạng thái ổn định, nồng độ tối ưu trong huyết tương được duy trì trong một phạm vi tương đối hẹp với chênh lệch lên đến khoảng 3 lần giữa nồng độ tối đa và nồng độ đáy. Sau khi tiêm bắp, mức phơi nhiễm xấp xỉ tỷ lệ với liều dùng trong khoảng liều từ 50 đến 500 mg.

Phân bố

Fulvestrant có khả năng phân phối rộng rãi và nhanh chóng. Thể tích phân bố biểu kiến lớn ở trạng thái ổn định (Vdss) khoảng 3-5 L/kg cho thấy sự phân bố phần lớn ở ngoài mạch. Fulvestrant liên kết cao (99%) với protein huyết tương. Các phân đoạn lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL), lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) và lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) là các thành phần liên kết chính. Không có nghiên cứu tương tác nào được thực hiện trên sự gắn kết với protein cạnh tranh. Vai trò của globulin gắn hormone sinh dục (SHBG) chưa được xác định.

Chuyển hóa

Sự chuyển hóa của fulvestrant chưa được đánh giá đầy đủ nhưng liên quan đến sự kết hợp của một số con đường biến đổi sinh học có thể xảy ra tương tự như các steroid nội sinh. Các chất chuyển hóa đã xác định (bao gồm các chất chuyển hóa 17-ketone, sulphone, 3-sulphate, 3- và 17-glucuronide) có hoạt tính kém hơn hoặc có hoạt tính tương tự như fulvestrant trong mô hình kháng

https://trungtamthuoc.com/

estrogen. Các nghiên cứu sử dụng các chế phẩm từ gan người và các enzym tái tổ hợp của người cho thấy CYP3A4 là isoenzym P450 duy nhất tham gia vào quá trình oxy hóa fulvestrant; tuy nhiên, các tuyến không phải P450 dường như chiếm ưu thế hơn trong cơ thể . Dữ liệu *in vitro* cho thấy fulvestrant không ức chế isoenzym CYP450.

Thải trừ

Fulvestrant được thải trừ chủ yếu ở dạng chuyển hóa. Con đường bài tiết chính là qua phân, với ít hơn 1% được bài tiết qua nước tiểu. Fulvestrant có độ thanh thải cao, 11±1,7 ml/phút/kg, cho thấy tỷ lệ bài tiết qua gan cao. Thời gian bán hủy cuối cùng ($t_{1/2}$) sau khi tiêm bắp bị chi phối bởi tốc độ hấp thu và được ước tính là 50 ngày.

Các đối tượng đặc biệt

Trong phân tích dữ liệu dược động học dân số từ các nghiên cứu Giai đoạn 3, không phát hiện thấy sự khác biệt về đặc tính dược động học của thuốc fulvestrant liên quan đến tuổi tác (từ 33 đến 89 tuổi), cân nặng (40-127 kg) hoặc chủng tộc.

Suy thận

Suy giảm chức năng thận từ nhẹ đến trung bình không ảnh hưởng đến dược động học của fulvestrant ở bất kỳ mức độ nào có ý nghĩa lâm sàng.

Suy gan

Dược động học của fulvestrant đã được đánh giá trong một nghiên cứu lâm sàng dùng liều duy nhất được thực hiện ở phụ nữ bị suy gan nhẹ đến trung bình (Child-Pugh loại A và B). Một liều cao của công thức tiêm bắp trong thời gian ngắn đã được sử dụng. AUC ở phụ nữ bị suy gan tăng lên khoảng 2,5 lần so với người khỏe mạnh. Ở những bệnh nhân sử dụng fulvestrant, mức độ phơi nhiễm tăng ở mức độ này dự kiến sẽ được dung nạp tốt. Phụ nữ bị suy gan nặng (Child-Pugh loại C) không được đánh giá.

Dân số trẻ em

Dược động học của fulvestrant đã được đánh giá trong một nghiên cứu lâm sàng được thực hiện trên 30 bé gái mắc tuổi dậy thì sớm tiến triển có liên quan đến Hội chứng McCune Albright. Bệnh nhân nhi từ 1 đến 8 tuổi và được tiêm bắp liều fulvestrant 4 mg/kg hàng tháng. Giá trị trung bình hình học (độ lệch chuẩn) nồng độ đáy ở trạng thái ổn định (Cmin,ss) và AUCss lần lượt là 4,2 (0,9) ng/mL và 3680 (1020) ng*giờ/mL. Mặc dù dữ liệu thu thập được còn hạn chế nhưng nồng độ đáy ở trạng thái ổn định của fulvestrant ở trẻ em dường như nhất quán với nồng độ ở người lớn.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Độc tính cấp tính của fulvestrant thấp.

https://trungtamthuoc.com/

Fulvestrant và các công thức khác của fulvestrant được dung nạp tốt ở các loài động vật được sử dụng trong các nghiên cứu đa liều. Các phản ứng tại chỗ, bao gồm viêm cơ và u hạt tại chỗ tiêm được cho là do dung môi nhưng mức độ nghiêm trọng của bệnh viêm cơ ở thỏ tăng lên khi dùng fulvestrant so với đối chứng bằng nước muối. Trong các nghiên cứu về độc tính với nhiều liều tiêm bắp của fulvestrant ở chuột và chó, hoạt tính kháng oestrogen của fulvestrant là nguyên nhân gây ra hầu hết các tác dụng được thấy, đặc biệt là ở hệ sinh sản nữ, cũng như ở các cơ quan khác nhạy cảm với hormone ở cả hai giới. Viêm động mạch liên quan đến nhiều loại mô khác nhau đã được quan sát thấy ở một số con chó sau khi dùng thuốc mãn tính (12 tháng).

Trong các nghiên cứu trên chó sau khi dùng đường uống và tiêm tĩnh mạch, người ta đã thấy tác động lên hệ tim mạch (tăng nhẹ đoạn ST của ECG [uống] và ngừng xoang ở một con chó [tiêm tĩnh mạch]). Những điều này xảy ra ở mức phơi nhiễm cao hơn ở bệnh nhân (Cmax > 15 lần) và có thể có ý nghĩa hạn chế đối với sự an toàn của con người ở liều lâm sàng.

Fulvestrant không có khả năng gây độc gen.

Fulvestrant cho thấy tác dụng lên khả năng sinh sản và sự phát triển của phôi/thai nhi phù hợp với hoạt tính kháng estrogen của nó ở liều tương tự như liều dùng trên lâm sàng. Ở chuột cống, người ta đã quan sát thấy giảm khả năng sinh sản của con cái và sự sống sót của phôi, đẻ khó và tăng tỷ lệ các bất thường của bào thai bao gồm cả độ cong cổ chân. Thỏ được tiêm fulvestrant không duy trì được thai kỳ. Đã thấy tăng trọng lượng nhau thai và mất thai sau khi làm tổ. Có sự gia tăng tỷ lệ các dị tật bào thai ở thỏ (sự dịch chuyển ngược của đai chậu và 27 đốt sống trước xương cùng).

Một nghiên cứu về khả năng gây ung thư kéo dài 2 năm ở chuột cống (tiêm fulvestrant) cho thấy tỷ lệ mắc u tế bào hạt lành tính buồng trứng tăng lên ở chuột cái ở liều cao 10 mg/chuột/15 ngày và tăng tỷ lệ mắc khối u tế bào Leydig tinh hoàn ở chuột đực. Trong một nghiên cứu về khả năng gây ung thư kéo dài 2 năm trên chuột (uống hàng ngày), tỷ lệ mắc các khối u mô đệm dây sinh dục buồng trứng (cả lành tính và ác tính) tăng lên ở liều 150 và 500 mg/kg/ngày. Ở mức không ảnh hưởng đến những phát hiện này, mức phơi nhiễm toàn thân (AUC) ở chuột, gấp khoảng 1,5 lần mức phơi nhiễm dự kiến ở người, ở con cái và 0,8 lần ở con đực, và ở chuột, xấp xỉ 0,8 lần mức phơi nhiễm dự kiến ở người, mức độ phơi nhiễm ở cả nam và nữ. Việc tạo ra các khối u như vậy phù hợp với sự thay đổi đáp ứng nội tiết liên quan đến dược lý ở mức gonadotropin do thuốc kháng oestrogen gây ra ở động vật. Do đó, những phát hiện này không được coi là có liên quan đến việc sử dụng fulvestrant ở phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú tiến triển.

Đánh giá rủi ro môi trường (ERA)

Các nghiên cứu đánh giá rủi ro môi trường đã chỉ ra rằng fulvestrant có thể có khả năng gây ra tác động bất lợi cho môi trường nước.

BIỆN PHÁP PHÒNG NGỪA ĐẶC BIỆT KHI BẢO QUẢN

Bảo quản và vận chuyển trong nhiệt độ (2°C-8°C).

Nên hạn chế đem ra nhiệt độ ngoài 2°C-8°C. Điều này bao gồm việc tránh bảo quản ở nhiệt độ vượt quá 30°C và không quá thời gian 28 ngày khi nhiệt độ bảo quản trung bình của sản phẩm dưới 25°C (nhưng trên 2°C-8°C). Sau khi thay đổi nhiệt độ, sản phẩm phải được đưa ngay về điều kiện

https://trungtamthuoc.com/

bảo quản được khuyến nghị (bảo quản và vận chuyển ở nhiệt độ 2°C-8°C). Sự thay đổi nhiệt độ có tác động tích lũy đến chất lượng sản phẩm và không được vượt quá khoảng thời gian 28 ngày trong suốt thời hạn sử dụng 24 tháng. Việc tiếp xúc với nhiệt độ dưới 2°C sẽ không làm hỏng sản phẩm nếu sản phẩm không được bảo quản dưới -20°C.

Bảo quản ống tiêm đã đóng sẵn thuốc trong bao bì gốc để tránh ánh sáng.

BỘ PHẬN CỦA SẢN PHẨM THUỐC

Hai ống thủy tinh trong suốt 5 mL (Loại 1), mỗi ống chứa 250 mg/5 mL dung dịch tiêm fulvestrant để tiêm bắp. Hai ống tiêm đóng sẵn liều đơn trong 1 hộp.

Các ống tiêm nạp sẵn một liều đơn được đặt trong một khay có thanh pít tông polystyrene và kim an toàn (SafetyGlide™) để kết nối với ống tiêm.

CÁC BIỆN PHÁP PHÒNG NGỪA ĐẶC BIỆT KHI VỨT BỎ VÀ XỬ LÝ KHÁC

Hướng dẫn sử dụng

Thực hiện tiêm theo hướng dẫn của địa phương để thực hiện tiêm bắp.

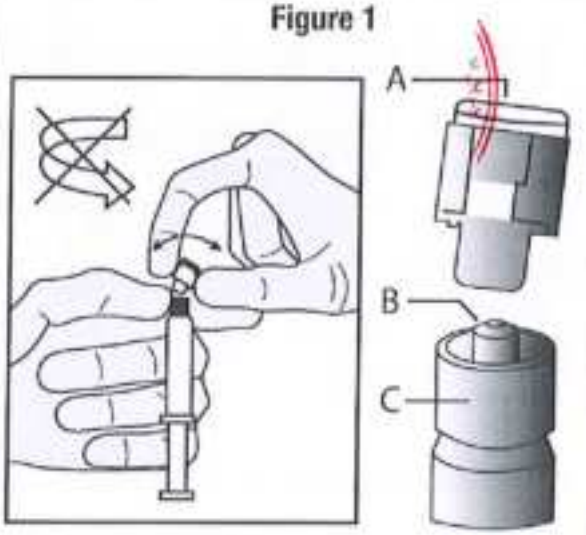
LƯU Ý: Do vị trí gần dây thần kinh tọa bên dưới, nên thận trọng nếu dùng fulvestrant tại vị trí tiêm vùng lưng.

Cảnh báo: Không hấp tiệt trùng kim tiêm an toàn (Kim tiêm dưới da BD SafetyGlide) trước khi sử dụng. Phải luôn luôn để để tay phía phía sau kim tiêm trong khi tiêm và vứt bỏ.

Đối với mỗi ống tiêm đóng sẵn liều đơn:

- Lấy ống tiêm thủy tinh ra khỏi khay và kiểm tra xem nó có bị hỏng không.
- Bóc mở bao bì bên ngoài kim tiêm an toàn (SafetyGlide).
- Dung dịch tiêm truyền phải được kiểm tra bằng mắt để phát hiện cặn và sự đổi màu trước khi dùng.
- Giữ ống tiêm thẳng đứng lên phần cuống (C). Mặt khác, giữ nắp (A) và cẩn thận nghiêng qua lại cho đến khi nắp rời ra và có thể kéo ra được, không vặn (xem Hình 1).

Figure 1

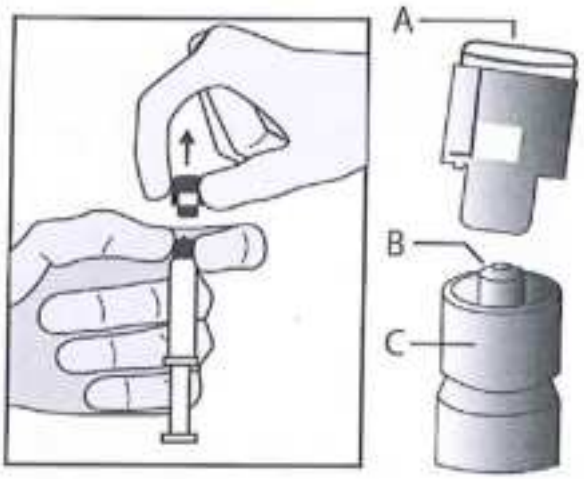


Hình 1

https://trungtamthuoc.com/

Tháo nắp (A) theo hướng thẳng hướng lên trên. Để duy trì tính vô trùng, không chạm vào đầu ống tiêm (B) (xem Hình 2).

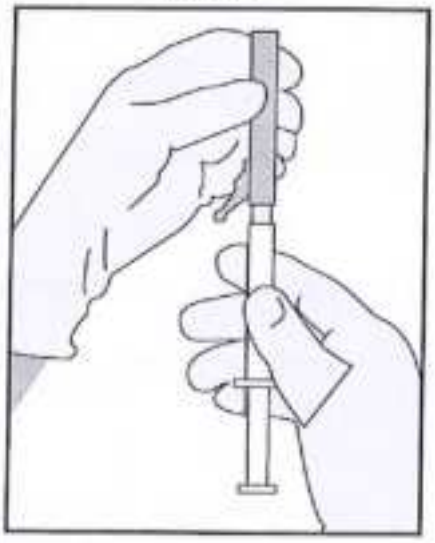
Figure 2



Hình 2

- Gắn kim an toàn vào Luer-Lok và vặn cho đến khi cố định chắc chắn (xem Hình 3).
- Kiểm tra xem kim đã được khóa vào đầu nối Luer chưa trước khi di chuyển ra khỏi mặt phẳng thẳng đứng.
- Kéo tấm chắn thẳng ra khỏi kim để tránh làm hỏng mũi kim.
- Chuyển ống tiêm chứa đầy đến điểm tiêm.
- Tháo vỏ kim.
- Đẩy khí thừa ra khỏi ống tiêm.

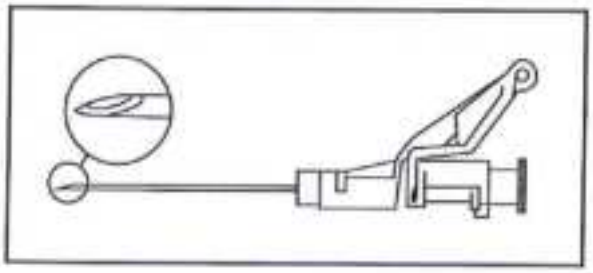
Figure 3



Hình 3

Tiêm bắp chậm (1-2 phút/lần tiêm) vào vùng mông (vùng mông). Để thuận tiện cho người sử dụng, vị trí vát kim được định hướng về phía tay đòn (xem Hình 4).

Figure 4



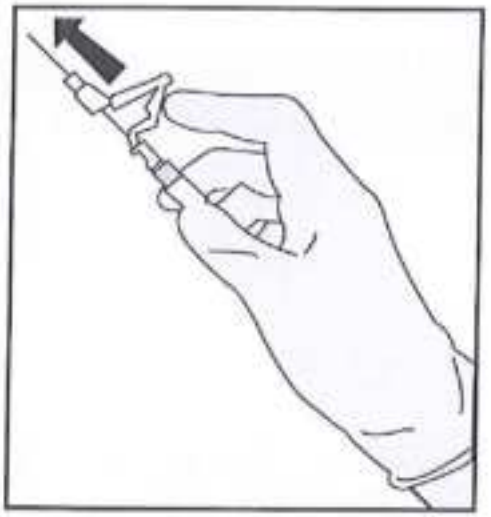
Hình 4

https://trungtamthuoc.com/

Sau khi tiêm, ngay lập tức ấn đầu ngón tay vào bộ phận kích hoạt theo hướng đòn bẩy cánh tay để kích hoạt bộ phận bao phủ kiêm tiêm (xem Hình 5).

LƯU Ý: Tránh va chạm bản thân và người khác khi kích hoạt. Lắng nghe tiếng click và xác nhận trực quan rằng đầu kim đã được che kín hoàn toàn.

Figure 5



Hình 5

XỬ LÝ

Ống tiêm đóng sẵn chỉ dùng một lần .

Thuốc này có thể gây nguy hiểm cho môi trường nước. Bất kỳ sản phẩm thuốc hoặc chất thải không sử dụng nào đều phải được xử lý theo yêu cầu của địa phương.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 2 ống tiêm x 5mL x 2 kim tiêm

BẢO QUẢN: nhiệt độ 2-8°C, tránh ánh sáng

HẠN SỬ DỤNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: NSX

SẢN XUẤT BỞI:

AMNEAL PHARMACEUTICALS PVT. LTD.

Parenteral Unit, Plot No. -15, Pharmez (special economic zone – sez), Sarkhej – Bavla national highway, Village – matoda, Tal. – Sanand, city: Matoda, Dist. – Ahmedabad – 382 213 Gujarat state, Ấn Độ