

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Fulvestrant AptaPharma 250 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 250 mg fulvestranta u 5 ml otopine.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom (u 5 ml):

etanol 96% (alkohol), 500 mg

benzilni alkohol (E1519), 500 mg

benzilbenzoat, 750 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Bistra, bezbojna do žuta, viskozna otopina, bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Fulvestrant AptaPharma je indiciran:

- kao monoterapija za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka dojke pozitivnog na estrogenske receptore u postmenopauzalnih žena:
 - koje prethodno nisu bile liječene endokrinom terapijom, ili
 - koje su doživjele relaps bolesti tijekom ili nakon adjuvantnog antiestrogenskog liječenja, ili progresiju bolesti tijekom antiestrogenskog liječenja.
- u kombinaciji s palbociklibom za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka dojke koji je pozitivan na hormonski receptor (HR) i negativan na receptor humanog epidermalnog faktor rasta 2 (eng. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), u žena koje su prethodno primale endokrinu terapiju (vidjeti dio 5.1).

U predmenopauzalnih ili perimenopauzalnih žena, liječenje u kombinaciji s palbociklibom treba primjenjivati zajedno s agonistom hormona koji optušta luteinizirajući hormon (eng. *luteinizing hormone releasing hormone*, LHRH).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasle žene (uključujući starije)

Preporučena doza je 500 mg u razmacima od mjesec dana, uz jednu dodatnu dozu od 500 mg koja se daje

dva tjedna nakon inicijalne doze.

Kada se fulvestrant primjenjuje u kombinaciji sa palbociklibom, vidjeti i sažetak opisa svojstava lijeka za palbociklib.

Prije početka liječenja kombinacijom fulvestranta i palbocikliba te tijekom njegova cjelokupnog trajanja, žene u predmenopauzi/perimenopauzi treba liječiti LHRH agonistima u skladu s lokalnom kliničkom praksom.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagodba doze za bolesnice s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 ml/min). Nisu ispitane sigurnost primjene i djelotvornost u bolesnica s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) te se stoga u tih bolesnica preporučuje oprez (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagodba doze za bolesnice s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Međutim, budući da može biti povećana izloženost fulvestrantu, u tih bolesnica fulvestrant treba primjenjivati uz oprez. Nema podataka kod bolesnica s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost fulvestranta u djece od rođenja do 18 godina starosti nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Fulvestrant treba primijeniti kao dvije uzastopne injekcije od 5 ml, sporom intramuskularnom injekcijom (1-2 minute po injekciji), po jednu u svaki mišić stražnjice (glutealno područje).

Potreban je oprez ako se fulvestrant injicira u dorzoglutealno područje zbog blizine ishijadičnog živca.

Za detaljne upute za primjenu, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

Teško oštećenje funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Fulvestrant treba primjenjivati uz oprez u bolesnica s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Fulvestrant treba primjenjivati uz oprez u bolesnica s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min).

S obzirom na intramuskularni put primjene, fulvestrant treba primjenjivati uz oprez u bolesnica s hemoragičnom dijatezom, trombocitopenijom ili onih koje uzimaju antikoagulativnu terapiju.

Tromboembolijski događaji su često primijećeni u žena s uznapredovalim rakom dojke i bili su zabilježeni u kliničkim ispitivanjima s fulvestrantom (vidjeti dio 4.8). Ovo treba uzeti u obzir kad se fulvestrant propisuje bolesnicama s tom vrstom rizika.

Kod primjene injekcije s fulvestrantom, zabilježeni su događaji povezani s mjestom injiciranja uključujući išijas, neuralgiju, neuropatsku bol i perifernu neuropatiju. Potreban je oprez pri primjeni fulvestranta u dorzoglutealno mjesto injekcije zbog blizine ishijadičnog živca (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Nema podataka o dugoročnom učinku fulvestranta na kosti. S obzirom na mehanizam djelovanja fulvestranta, postoji mogući rizik od osteoporoze.

Djelotvornost i sigurnost fulvestranta (bilo u monoterapiji ili u kombinaciji s palbociklibom) nisu se ispitivale u bolesnica s kritičnom visceralnom bolešću.

Kada se fulvestrant primjenjuje u kombinaciji sa palbociklibom, vidjeti i sažetak opisa svojstava lijeka za palbociklib.

Interferencija sa testovima za određivanje estradiola pomoću antitijela

Zbog strukturne sličnosti fulvestranta i estradiola, fulvestrant može interferirati s testovima za određivanje estradiola pomoću antitijela i može rezultirati lažno povećanim razinama estradiola.

Etanol

Ovaj lijek sadrži 500 mg alkohola (etanola) u jednoj injekciji, što odgovara 100 mg/ml (10% w/v). Količina etanola u jednoj injekciji ovog lijeka odgovara 13 ml piva ili 5 ml vina.

Doza od 500 mg ovog lijeka (dvije napunjene štrcaljke) primijenjenog odrasloj ženi tjelesne težine 70 kg rezultirat će izloženošću etanolu od 14,3 mg/kg što može uzrokovati porast koncentracije alkohola u krvi od oko 2,4 mg/100 ml (vidjeti Dodatak 1 izvješća EMA/CHMP/43486/2018). Za usporedbu, u odrasle osobe koja popije čašu vina ili 500 ml piva, koncentracija alkohola u krvi će vjerojatno biti oko 50 mg/100 ml.

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže npr. propilenglikol ili etanol može dovesti do nakupljanja etanola i izazvati nuspojave.

Benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži benzilni alkohol koji može uzrokovati alergijske reakcije.

Pedijatrijska populacija

Fulvestrant se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata jer sigurnost primjene i djelotvornost nisu ustanovljene u toj dobnoj skupini (vidjeti dio 5.1).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kliničko ispitivanje interakcije s midazolamom (supstratom CYP3A4) pokazalo je da fulvestrant ne inhibira CYP3A4. Klinička ispitivanja interakcije s rifampicinom (induktorom CYP3A4) i ketokonazolom (inhibitorom CYP3A4) nisu ukazala na klinički značajne promjene u klirensu fulvestranta. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnica koje istovremeno primaju fulvestrant i inhibitore ili induktore CYP3A4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Bolesnice reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Fulvestrant AptaPharma, te tijekom 2 godine nakon zadnje doze.

Trudnoća

Fulvestrant je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Pokazalo se da fulvestrant u štakora i kunića prolazi placentalnu barijeru nakon jednokratne intramuskularne doze. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući povećanu incidenciju malformacija i smrti fetusa (vidjeti dio 5.3). Ako tijekom liječenja fulvestrantom nastupi trudnoća, bolesnicu se mora upoznati s mogućim opasnostima za fetus i mogućem riziku gubitka ploda.

Dojenje

Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja fulvestrantom. Fulvestrant se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji. Nije poznato izlučuje li se fulvestrant u majčino mlijeko. S obzirom na moguće ozbiljne nuspojave u dojenčadi zbog primjene fulvestranta, primjena tijekom dojenja je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Nisu ispitivani učinci fulvestranta na plodnost ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fulvestrant ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, budući da je uz primjenu fulvestranta vrlo često prijavljivana astenija, bolesnice kod kojih se javi ta nuspojava moraju biti oprezne dok voze ili rade na stroju.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Monoterapija

Podaci navedeni u ovom dijelu temelje se na svim nuspojavama iz kliničkih ispitivanja, ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet i spontanijeh prijava. Prema objedinjenim podacima iz ispitivanja fulvestranta u monoterapiji, najčešće zabilježene nuspojave bile su reakcije na mjestu primjene injekcije, astenija, mučnina i povišene razine jetrenih enzima (ALT, AST, ALP).

Sljedeće kategorije učestalosti nuspojava navedenih u Tablici 1 izračunate su na temelju skupine koja je primala fulvestrant 500 mg u zbirnim analizama podataka o sigurnosti primjene iz ispitivanja CONFIRM (ispitivanje D6997C00002), FINDER 1 (ispitivanje D6997C00004), FINDER 2 (ispitivanje D6997C00006) i NEWEST (ispitivanje D6997C00003), u kojima se uspoređivala primjena fulvestranta u dozi od 500 mg s fulvestrantom u dozi od 250 mg, ili samo na temelju ispitivanja FALCON (ispitivanje D699BC00001) u kojem se uspoređivala primjena fulvestranta u dozi od 500 mg s anastrozolom u dozi od 1 mg. Ako se učestalost utvrđena u zbirnoj analizi podataka o sigurnosti razlikuje od one utvrđene u ispitivanju FALCON, navedena je najveća učestalost. Učestalost u Tablici 1 temelji se na svim prijavljenim nuspojavama, bez obzira na to kako je ispitivač ocijenio povezanost s primjenom lijeka. Medijan trajanja primjene fulvestranta u dozi od 500 mg u zbirnim skupovima podataka (uključujući prethodno spomenuta ispitivanja i FALCON) je 6,5 mjeseci.

Tablični prikaz nuspojava

Navedene nuspojave klasificirane su prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava. Za učestalost pojavljivanja korištena je sljedeća kategorizacija: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar iste kategorije učestalosti nuspojave su poredane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave lijeka prijavljene u bolesnica liječenih fulvestrantom u monoterapiji

Nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti pojavljivanja		
Infekcije i infestacije	često	infekcije mokraćnih puteva
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	smanjen broj trombocita ^e
Poremećaji imunološkog sustava	vrlo često	reakcije preosjetljivosti ^e
	manje često	anafilaktičke reakcije
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	anoreksija ^a
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja
Krvožilni poremećaji	vrlo često	navale vrućine ^e
	često	venska tromboembolija ^a
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina
	često	povraćanje, proljev
Poremećaji jetre i žuči	vrlo često	povišene razine jetrenih enzima (ALT, AST, ALP) ^a
	često	povišene razine bilirubina ^a
	manje često	zatajenje jetre ^{c,f} , hepatitis ^f , povišene razine gama-GT ^f
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip ^e
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	bol u zglobovima, mišićima i kostima ^d
	često	bol u leđima ^a
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	često	vaginalno krvarenje ^e
	manje često	vaginalna monilijaza ^f , leukoreja ^f
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	astenija ^a , reakcije na mjestu primjene injekcije ^b
	često	periferna neuropatija ^e , išijas ^e
	manje često	krvarenje na mjestu primjene injekcije ^f , hematoma na mjestu primjene injekcije ^f , neuralgija ^{c,f}

^a Uključujući nuspojave kod kojih se ne može procijeniti točan doprinos fulvestranta zbog podležće bolesti

^b Izraz reakcije na mjestu primjene injekcije ne obuhvaća krvarenje na mjestu primjene injekcije, hematoma na mjestu primjene injekcije, išijas, neuralgiju niti perifernu neuropatiju

^c Događaj nije primijećen u glavnim kliničkim ispitivanjima (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST).

^e Učestalost je izračunata primjenom gornje granice 95%-tnog intervala pouzdanosti za točkastu procjenu. Tako izračunata vrijednost iznosi 3/560 (gdje je 560 broj bolesnika u glavnim kliničkim ispitivanjima), što odgovara kategoriji učestalosti „manje često“.

^d Uključuje: artralgijsku, a manje često bol u mišićima i kostima, mialgijsku te bol u ekstremitetima.

^e Kategorija učestalosti u zbirnoj analizi podataka o sigurnosti razlikuje se od one u ispitivanju FALCON.

^f Nuspojava nije opažena u ispitivanju FALCON.

Opis odabranih nuspojava

Opisi u nastavku temelje se na analizi podataka o sigurnosti prikupljenih u 228 bolesnica koje su primile najmanje jednu (1) dozu fulvestranta i 232 bolesnice koje su primile najmanje jednu (1) dozu anastrozola u ispitivanju faze 3 FALCON.

Bol u zglobovima, mišićima i kostima

Bol u zglobovima, mišićima i kostima je kao nuspojavu u ispitivanju FALCON prijavilo 65 (31,2%) bolesnica u skupini koja je primala fulvestrant i 48 (24,1%) onih u skupini koja je primala anastrozol. Među 65 bolesnica u skupini liječenoj fulvestrantom, 40% (26/65) bolesnica prijavilo je bol u zglobovima, mišićima i kostima unutar prvih mjesec dana liječenja, a njih 66,2% (43/65) unutar prva tri mjeseca liječenja. Nijedna bolesnica nije prijavila događaj ≥ 3 . stupnja težine prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave (eng. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE)

niti događaj koji je zahtijevao smanjenje doze, privremeni prekid primjene ili obustavu liječenja zbog tih nuspojava.

Liječenje u kombinaciji s palbociklibom

Sveukupan sigurnosni profil fulvestranta kada se primjenjuje u kombinaciji s palbociklibom temelji se na podacima prikupljenim u 517 bolesnica s HR-pozitivnim, HER-2 negativnim uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke iz randomiziranog ispitivanja PALOMA3 (vidjeti dio 5.1). Najčešće nuspojave ($\geq 20\%$) bilo kojeg stupnja prijavljene u bolesnica koje su primale fulvestrant u kombinaciji s palbociklibom bile su neutropenija, leukopenija, infekcije, umor, mučnina, anemija, stomatitis, proljev, trombocitopenija i povraćanje. Najčešće ($\geq 2\%$) nuspojave ≥ 3 . stupnja bile su neutropenija, leukopenija, anemija, infekcije, povišene vrijednosti AST-a, trombocitopenija i umor.

U Tablici 2 navode se nuspojave iz ispitivanja PALOMA3.

Medijan trajanja izloženosti fulvestrantu bio je 11,2 mjeseca u skupini koja je primala fulvestrant i palbociklib te 4,8 mjeseci u skupini koja je primala fulvestrant i placebo. Medijan trajanja izloženosti palbociklibu u skupini koja je primala fulvestrant i palbociklib iznosio je 10,8 mjeseci.

Tablica 2. Nuspojave iz ispitivanja PALOMA3 (N = 517)

Klasifikacija organskih sustava Učestalost Preporučeni pojam ^a	fulvestrant + palbociklib (N = 345)		fulvestrant + placebo (N = 172)	
	svi stupnjevi n (%)	≥ 3 . stupanj n (%)	svi stupnjevi n (%)	≥ 3 . stupanj n (%)
Infekcije i infestacije				
<i>Vrlo često</i>				
Infekcije ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Poremećaji krvi i limfnog sustava				
<i>Vrlo često</i>				
Neutropenija ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leukopenija ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anemija ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombocitopenija ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Manje često</i>				
Febrilna neutropenija	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Poremećaji metabolizma i prehrane				
<i>Vrlo često</i>				
Smanjen apetit	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Poremećaji živčanog sustava				
<i>Često</i>				
Disgeuzija	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Poremećaji oka				
<i>Često</i>				
Pojačana lakrimacija	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Zamućenje vida	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Suhoća oka	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				
<i>Često</i>				
Epistaksa	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0

Poremećaji probavnog sustava				
<i>Vrlo često</i>				
Mučnina	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Stomatitis ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Dijareja	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Povraćanje	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
<i>Vrlo često</i>				
Alopecija	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NP
Osip ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Često</i>				
Suha koža	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				
<i>Vrlo često</i>				
Umor	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Pireksija	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Često</i>				
Astenija	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Pretrage				
<i>Vrlo često</i>				
Povišena AST	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Često</i>				
Povišena ALT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALT= alanin aminotransferaza; AST= aspartat aminotransferaza; N/n= broj bolesnica;

NP= nije primjenjivo

^a Preporučeni pojmovi navode se prema verziji 17.1 rječnika MedDRA.

^b Pojam „infekcije“ obuhvaća sve preporučene pojmove koji pripadaju klasifikaciji organskog sustava „Infekcije i infestacije“.

^c Pojam „neutropenija“ obuhvaća sljedeće preporučene pojmove: neutropeniju, snižen broj neutrofila.

^d Pojam „leukopenija“ obuhvaća sljedeće preporučene pojmove: leukopeniju, snižen broj bijelih krvnih stanica.

^e Pojam „anemija“ obuhvaća sljedeće preporučene pojmove: anemiju, sniženu razinu hemoglobina, sniženu vrijednost hematokrita.

^f Pojam „trombocitopenija“ obuhvaća sljedeće preporučene pojmove: trombocitopeniju, snižen broj trombocita.

^g Pojam „stomatitis“ obuhvaća sljedeće preporučene pojmove: aftozni stomatitis, heilitis, glositis, glosodiniju, ulceracije u ustima, upalu sluznice, bol u usnoj šupljini, nelagodu u usnoj šupljini i ždrijelu, bol u usnoj šupljini i ždrijelu, stomatitis.

^h Pojam „osip“ obuhvaća sljedeće preporučene pojmove: osip, makulopapularni osip, pruritički osip, eritemski osip, papularni osip, dermatitis, akneiformni dermatitis, izbijanje kožnih promjena uzrokovanih toksičnim učinkom lijeka.

Opis odabranih nuspojava

Neutropenija

Među bolesnicama koje su primale fulvestrant u kombinaciji s palbociklibom u ispitivanju PALOMA3, neutropenija bilo kojeg stupnja prijavljena je u 290 (84,1%) bolesnica, pri čemu je neutropenija 3. stupnja prijavljena u 200 (58,0%) bolesnica, a neutropenija 4. stupnja u 40 (11,6%) bolesnica. U skupini koja je primala fulvestrant + placebo (n=172), neutropenija bilo kojeg stupnja prijavljena je u 6 (3,5%) bolesnica. Neutropenija 3. i 4. stupnja nije prijavljena ni u jedne bolesnice u skupini koja je primala fulvestrant + placebo.

Među bolesnicama koje su primale fulvestrant u kombinaciji s palbociklibom, medijan vremena do prve epizode neutropenije bilo kojeg stupnja iznosio je 15 dana (raspon: 13-512 dana), dok je medijan trajanja neutropenije ≥ 3 . stupnja iznosio 16 dana. Febrilna neutropenija prijavljena je u 3 (0,9%) bolesnice koje su primale fulvestrant u kombinaciji s palbociklibom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su izolirani slučajevi predoziranja fulvestrantom u ljudi. U slučaju predoziranja preporučuje se simptomatsko potporno liječenje. Ispitivanja na životinjama ukazuju da kod primjene visokih doza fulvestranta nisu opaženi drugi učinci osim onih izravno ili neizravno povezanih s antiestrogenim djelovanjem (vidjeti dio 5.3).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: endokrina terapija, antiestrogeni, ATK oznaka: L02BA03

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Fulvestrant je kompetitivni antagonist estrogenskih receptora (ER), čiji je afinitet usporediv s estradiolom. Fulvestrant blokira trofičko djelovanje estrogena, a da sam nema nikakvog djelomično agonističkog (estrogenu sličnog) djelovanja. Mehanizam djelovanja povezan je sa snižavanjem razine proteina estrogenskih receptora. Klinička ispitivanja kod žena u postmenopauzi s primarnim rakom dojke pokazala su da fulvestrant, u usporedbi s placebom, značajno smanjuje količinu proteina ER u ER pozitivnim tumorima. Zabilježeno je i značajno smanjenje ekspresije progesteronskih receptora, što je u skladu s izostankom intrinzičnih učinaka agonista estrogena. Pokazalo se također da u neoadjuvantnom liječenju tumora dojke u postmenopausalnih žena fulvestrant u dozi od 500 mg snižava broj estrogenskih receptora i biljega proliferacije Ki67 u većoj mjeri nego fulvestrant u dozi od 250 mg.

Klinička djelotvornost i sigurnost kod uznapredovalog raka dojke

Monoterapija

Kliničko ispitivanje faze III provedeno je na 736 žena u postmenopauzi s uznapredovalim rakom dojke u kojih se bolest ponovno pojavila tijekom ili nakon adjuvantnog endokrinog liječenja, ili je došlo do progresije bolesti nakon endokrinog liječenja uznapredovale bolesti. U ispitivanje su bile uključene 423 bolesnice u kojih se bolest ponovno pojavila ili je uznapredovala tijekom liječenja antiestrogenom (AE podskupina) i 313 bolesnica u kojih se bolest ponovno pojavila ili je uznapredovala tijekom liječenja inhibitorom aromataze (AI podskupina). U ovom se ispitivanju uspoređivala djelotvornost i sigurnost primjene fulvestranta u dozi od 500 mg (n=362) i fulvestranta u dozi od 250 mg (n=374). Preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) bila je primarna mjera ishoda studije; ključne sekundarne mjere ishoda studije obuhvaćale su stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR), stopu kliničke dobrobiti (engl. *clinical benefit rate*, CBR) i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). Rezultati djelotvornosti za ispitivanje CONFIRM sažeto su prikazani u tablici 3.

Tablica 3 Sažetak rezultata primarnih mjera ishoda djelotvornosti (PFS) i ključnih sekundarnih mjera ishoda djelotvornosti u studiji CONFIRM

Varijabla	Vrsta procjene; usporedba liječenja	fulvestrant 500 mg (N=362)	fulvestrant 250 mg (N=374)	Usporedba između skupina (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250mg)		
				Omjer rizika	95% CI	p-vrijednost
PFS	K-M medijan u mjesecima; omjer rizika					
Svi bolesnici		6,5	5,5	0,80	0,68; 0,94	0,006
-AE podskupina(n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62; 0,94	0,013
-AI podskupina(n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
OS^b	K-M medijan u mjesecima; omjer rizika					
Svi bolesnici		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 ^c
-AE podskupina (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 ^c
-AI podskupina (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 ^c
Varijabla	Vrsta procjene; usporedba liječenja	fulvestrant 500 mg (N=362)	fulvestrant 250 mg (N=374)	Usporedba između skupina (fulvestrant 500 mg / fulvestrant 250 mg)		
				Apsolutna razlika u %	95% CI	
ORR^d	% bolesnika s CB; apsolutna razlika u %					
Svi bolesnici		13,8	14,6	-0,8	-5,8; 6,3	
-AE podgrupa (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2; 9,3	
-AI podgrupa (n=205) ^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8	
CBR^c	% bolesnika s CB; apsolutna razlika u %					
Svi bolesnici		45,6	39,6	6,0	-1,1; 13,3	
-AE podskupina (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2; 16,6	
-AI podskupina (n=313) ^a		36,2	32,3	3,9	-6,1; 15,2	

^a Fulvestrant je indiciran u bolesnicima u kojih se bolest ponovno javila ili je uznapredovala tijekom liječenja antiestrogenom. Rezultati u AI podskupini ne omogućuju konačan zaključak.

^b Prikazano je OS za konačne analize preživljenja pri 75%-tnoj zrelosti podataka.

^c Nominalna p-vrijednost bez korekcije za multiplicitet između inicijalnih analiza ukupnog preživljenja pri 50%-tnoj zrelosti podataka i ažuriranih analiza preživljenja pri 75%-tnoj zrelosti podataka.

^d ORR je ocijenjena u bolesnicima čiji se odgovor mogao procijeniti na početku ispitivanja (tj. onih

s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja: 240 bolesnica u skupini koja je primala fulvestrant 500 mg te 261 bolesnica u skupini koja je primala fulvestrant 250 mg).

- e Bolesnice s najboljim objektivnim odgovorom na terapiju u potpunom odgovoru, djelomičnom odgovoru i stabilnoj bolesti tijekom ≥ 24 tjedna.

PFS: preživljenje bez progresije bolesti; ORR: objektivna stopa odgovora; OR: objektivni odgovor; CBR: stopa kliničke koristi; CB: klinička dobit; OS: ukupno preživljenje; K-M: Kaplan-Meier; CI: interval pouzdanosti; AI: inhibitor aromataze; AE: antiestrogen

Provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze III s dvostrukim placebom u kojem se fulvestrant u dozi od 500 mg uspoređivao s anastrozolum u dozi od 1 mg u postmenopausalnim ženama s ER-pozitivnim i/ili PgR-pozitivnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke koje prethodno nisu primile nikakvu hormonsku terapiju. Ukupno su 462 bolesnice bile sekvencijski randomizirane u omjeru 1:1 za primanje fulvestranta u dozi od 500 mg ili anastrozola u dozi od 1 mg. Randomizacija je bila stratificirana prema tipu bolesti (lokalno uznapredovala ili metastatska), prethodnoj kemoterapiji za uznapredovalu bolest i mjerljivoj bolesti.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.1 kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (eng. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST). Ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su ukupno preživljenje (OS) i stopu objektivnog odgovora (ORR).

Bolesnice uključene u ovo ispitivanje imale su medijan dobi od 63 godine (raspon: 36 – 90). Većina bolesnica (87,0%) imala je metastatsku bolest na početku ispitivanja. 55,0% bolesnica imalo je visceralne metastaze na početku ispitivanja. Ukupno je 17,1% bolesnica prethodno primilo kemoterapijski protokol za uznapredovalu bolest; 84,2% bolesnica imalo je mjerljivu bolest.

U većini unaprijed specificiranih podskupina bolesnica opaženi su dosljedni rezultati. U podskupini bolesnica s bolešću ograničenom na nevisceralne metastaze (n=208) HR za skupinu liječenu fulvestrantom u odnosu na onu koja je primala anastrozol iznosio je 0,592 (95% CI: 0,419; 0,837). U podskupini bolesnica s visceralnim metastazama (n=254) HR za skupinu liječenu fulvestrantom u odnosu na onu koja je primala anastrozol iznosio je 0,993 (95% CI: 0,740; 1,331). Rezultati za djelotvornost u ispitivanju FALCON prikazani su u Tablici 4 i na Slici 1.

Tablica 4. Sažetak rezultata za primarnu mjeru ishoda za djelotvornost (PFS) i ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost (ocjena ispitivača, populacija predviđena za liječenje) – ispitivanje FALCON

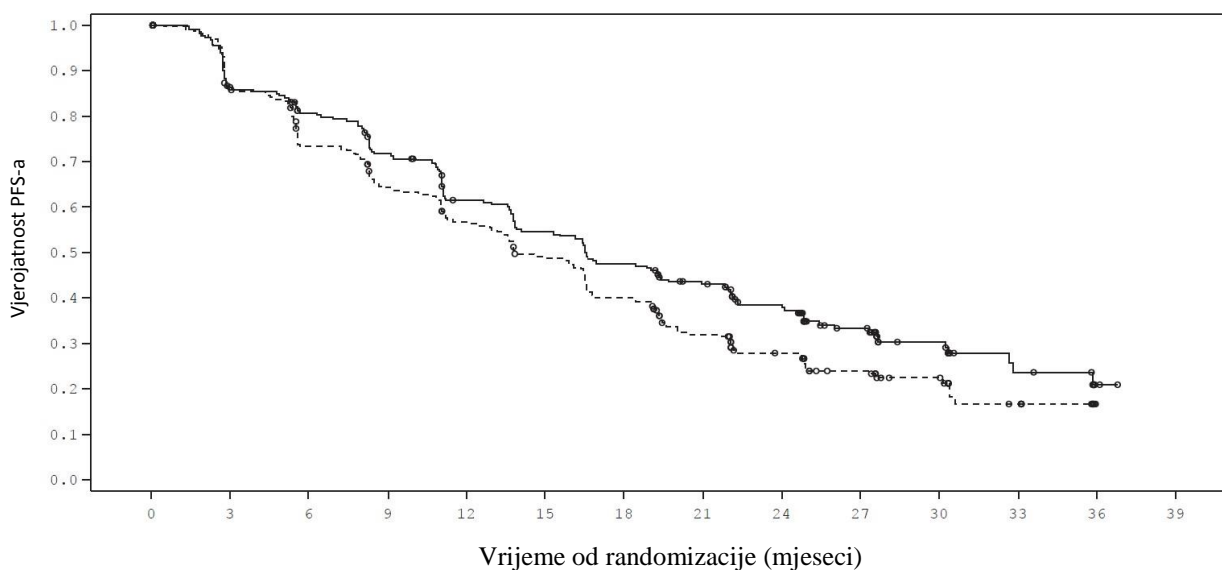
	fulvestrant 500 mg (N=230)	anastrozol 1 mg (N=232)
Preživljenje bez progresije bolesti		
Broj događaja PFS-a (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
Omjer rizika (95% CI) i p-vrijednost za PFS	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
Medijan PFS-a [mjeseci, (95% CI)]	16,6 (13,8; 21,0)	13,8 (12,0; 16,6)
Broj događaja OS-a*	67 (29,1%)	75 (32,3%)
Omjer rizika (95% CI) i p-vrijednost za OS	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1%)	88 (44,9%)
Omjer izgleda (95% CI) i p-vrijednost za ORR	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	

Medijan trajanja odgovora (mjeseci)	20,0	13,2
CBR	180 (78,3%)	172 (74,1%)
Omjer izgleda (95% CI) i p-vrijednost za CBR	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

* (zrelost podataka: 31%) – nije završna analiza OS-a

** za bolesnice s mjerljivom bolešću

Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (ocjena ispitivača, populacija predviđena za liječenje) – ispitivanje FALCON



Liječenje — Fulvestrant 500 mg (N=230) - - - - - Anastrozol 1 mg (N=232)

Broj bolesnica pod rizikom

	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

Završena su dva klinička ispitivanja faze III s ukupno 851 ženom u postmenopauzi s uznapredovalim rakom dojke u kojih se bolest ponovno javila tijekom ili nakon adjuvantnog endokrinog liječenja ili je došlo do progresije nakon endokrinog liječenja uznapredovale bolesti. 77% ispitivane populacije imalo je rak dojke pozitivan na estrogenske receptore. U tim su ispitivanjima uspoređene sigurnost primjene i djelotvornost mjesečne primjene fulvestranta u dozi od 250 mg s dnevnom primjenom 1 mg anastrozola (inhibitora aromataze). Sveukupno je fulvestrant u mjesečnoj dozi od 250 mg bio barem jednako učinkovit kao anastrozol u smislu preživljenja bez progresije bolesti, objektivnog odgovora i vremena do smrti. Nije bilo statistički značajne razlike između dviju terapijskih skupina glede bilo kojih od mjera ishoda. Primarna mjera ishoda bila je preživljenje bez progresije bolesti. Kombinirana analiza obaju ispitivanja pokazala je da je bolest napredovala u 83% bolesnica koje su primale fulvestrant, u odnosu na 85% bolesnica koje su primale anastrozol. Kombinirana analiza obaju ispitivanja pokazala je da je omjer rizika fulvestranta od 250 mg u odnosu na anastrozol za preživljenje bez progresije bolesti bio 0,95 (95% CI 0,82 do 1,10). Stopa objektivnog odgovora za fulvestrant 250 mg iznosila je 19,2%, u usporedbi sa 16,5% za anastrozol. Medijan vremena do smrti iznosio je 27,4 mjeseca za bolesnice liječene fulvestrantom, a 27,6 mjeseci za bolesnice liječene anastrozolum. Omjer rizika fulvestranta 250 mg u odnosu na anastrozol za vrijeme do smrti bio je 1,01 (95% CI 0,86 do 1,19).

Kombinirana terapija s palbociklibom

Provedeno je međunarodno, randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze III s

paralelnim skupinama, u kojem se kombinacija fulvestranta u dozi od 500 mg i palbocikliba u dozi od 125 mg uspoređivala s kombinacijom fulvestranta u dozi od 500 mg i placebo u žena s HR-pozitivnim, HER2-negativnim lokalno uznapredovalim rakom dojke koji nije pogodan za resekciju ili radioterapiju u svrhu postizanja liječenja, ili s metastatskim rakom dojke neovisno o njihovom menopauzalnom statusu, čija je bolest napredovala nakon prethodne endokrine terapije tijekom neo(adjuvantnog) ili metastatskog liječenja.

Ukupno 521 pre/peri i postmenopauzalna žena čija je bolest napredovala tijekom ili unutar 12 mjeseci od dovršetka adjuvantne endokrine terapije, ili tijekom ili unutar 1 mjesec od prethodne endokrine terapije za uznapredovalu bolest, bile su randomizirane u omjeru 2:1 na fulvestrant i palbociklib ili fulvestrant i placebo i stratificirane dokazanom osjetljivošću na prethodnu hormonsku terapiju, menopauzalni status pri ulasku u ispitivanje (pre/peri naspram postmenopauzalnih) i prisutnost visceralnih metastaza.

Pre/perimenopauzalne žene primale su LNRH agonist goserelin. Bolesnice s uznapredovalom/metastatskom, simptomatskom visceralno raširenom bolešću koje su bile životno ugrožene komplikacijama u kratkom roku (uključujući bolesnice s velikim nekontroliranim izljevimima (plućnim, perikardijalnim, peritonealnim), pulmonarnim limfangitisom i preko 50% zahvaćenom jetrom), nisu bile pogodne za uključivanje u ispitivanje.

Bolesnice su nastavile primati dodijeljeno liječenje do objektivne progresije bolesti, simptomatskog pogoršanja, neprihvatljive toksičnosti, smrti ili povlačenja pristanka, što god se dogodilo prvo. Prelazak iz jedne skupine za liječenje u drugu nije dozvoljen.

Bolesnice su bile dobro uparene prema početnim vrijednostima demografskih i prognostičkih karakteristika između skupine koja je primala fulvestrant i palbociklib i skupine koja je primala fulvestrant i placebo. Medijan dobi bolesnica uključених u ovo ispitivanje bio je 57 godina (raspon: 29 - 88). U svakoj skupini liječenja većina bolesnica bile su bjelkinje, imale su dokazanu osjetljivost na prethodnu hormonsku terapiju i bile su u postmenopauzi. Približno 20% bolesnica bile su u pre/perimenopauzi. Sve bolesnice koje su prethodno primile sistemsku terapiju i većina bolesnica u svakoj skupini liječenja primile su prethodni režim kemoterapije za svoje primarne dijagnoze. Više od polovice (62%) imalo je ECOG PS od 0,60% je imalo visceralne metastaze, a 60% primilo je više od jednog prethodnog hormonalnog režima za svoju primarnu dijagnozu.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bio je PFS procijenjen od strane ispitivača u skladu s RECIST 1.1. Suportivne analize PFS-a temeljile su se na neovisnoj središnjoj radiološkoj procjeni. Sekundarne mjere ishoda uključivale su OR, CBR, ukupno preživljenje (OS), sigurnost i vrijeme do pogoršanja boli.

Ispitivanje je ispunilo svoju primarnu mjeru ishoda - produljenje PFS-a procijenjenog od strane ispitivača pri interim analizama provedenim na 82% planiranih PFS događaja: rezultati su se križali s prethodno specificiranom granicom djelotvornosti Haybittle-Peto ($\alpha=0,00135$), dokazujući statistički značajno produljenje u PFS-u i klinički značajan učinak liječenja. Novije ažuriranje podataka o djelotvornosti zabilježeno je u Tablici 5.

Nakon madijana praćenja od 45 mjeseci učinjena je završna OS analiza na temelju 310 događaja (60% randomiziranih bolesnica). Opažena je razlika od 6,9 mjeseci u medijanu ukupnog preživljenja između skupine koja je primala palbociklib i fulvestrant u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo i fulvestrant; ovaj rezultat nije bio statistički značajan pri prethodno određenoj razini statističke značajnosti od 0,0235 (jednostrano). U skupini koja je primala placebo i fulvestrant, 15,5% randomiziranih bolesnica je primalo palbociklib i druge CDK inhibitore kao naknadnu terapiju nakon progresije. Rezultati PFS-a prema ocjeni ispitivača i konačni podaci OS-a iz ispitivanja PALOMA3 prikazani su u tablici 5. Kaplan-Meierova krivulja je prikazana na slikama 2 i 3.

Tablica 5. Rezultati djelotvornosti - ispitivanje PALOMA3 (ocjena ispitivača, populacija predviđena za liječenje)

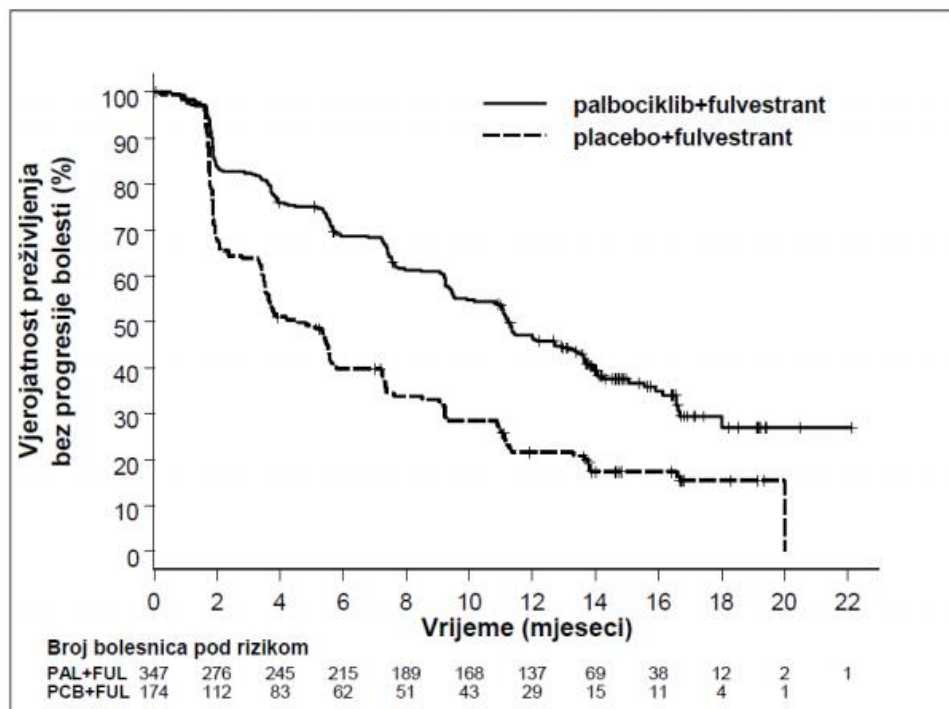
	Ažurirana analiza (Datum prestanka prikupljanja podataka: 23. listopada 2015.)	
	fulvestrant i palbociklib (N=347)	fulvestrant i placebo (N=174)
Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan [mjeseci] (95% CI)	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Omjer rizika (95% CI) i p-vrijednost	0,497 (0,398; 0,620), p<0,000001	
Sekundarne mjere ishoda*		
OR [%] (95% CI)	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (mjerljiva bolest) [%] (95% CI)	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [%] (95% CI)	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Konačni rezultati za ukupno preživljenje (OS) (zaključni datum prikupljanja podataka: 13. travnja 2018.)		
Broj događaja (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Medijan [mjeseci] (95% CI)	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Omjer rizika (95% CI) i p-vrijednost [†]	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429 [†]	

CBR = odgovor kliničke koristi; CI = interval pouzdanosti; N = broj bolesnika; OR = objektivni odgovor
Rezultati sekundarnih mjera ishoda temelje se na potvrđenim i nepotvrđenim odgovorima u skladu s RECIST 1-1.

* Nije statistički značajno

[†] Jednstrana p-vrijednost prema log-rang testu, stratificirano s prisutnosti visceralnih metastaza i preosjetljivosti na prethodno endokrino liječenje, po randomizaciji

Slika 2. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja (ocjena ispitivača, populacija predviđena za liječenje) – ispitivanje PALOMA3 (zaključni datum prikupljanja podataka: 23. listopada 2015.)

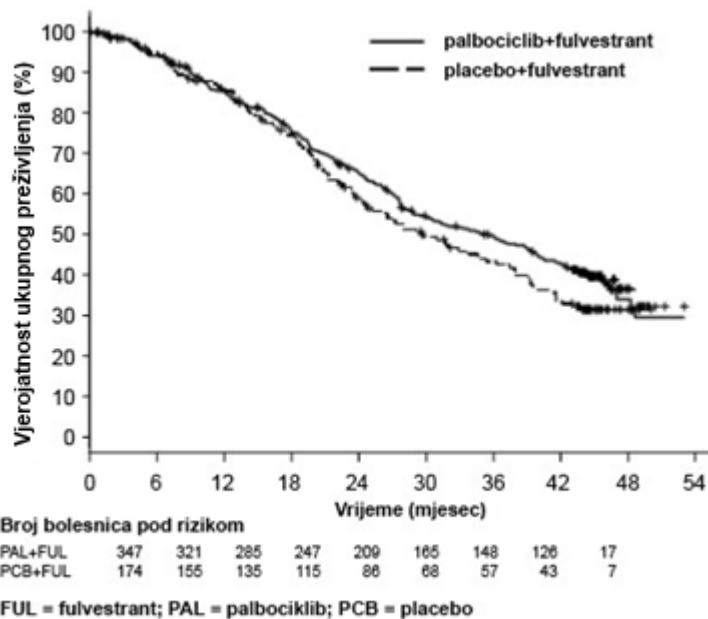


FUL=fulvestrant; PAL=palbociklib; PCB=placebo

Smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u skupini koja je primala fulvestrant i palbociklib uočeno je

u svim pojedinačnim podskupinama bolesnica definiranim prema faktorima stratifikacije i početnim karakteristikama. To je bilo primjetno u žena u pred/perimenopauzi (HR od 0,46 [95% CI: 0,28 – 0,75]), i žena u postmenopauzi (HR od 0,52 [95% CI: 0,40 – 0,66]) i bolesnica s visceralnim sijelom metastatske bolesti (HR od 0,50 [95% CI: 0,38 – 0,65]), i onih s nevisceralnim sijelom metastatske bolesti (HR od 0,48 [95% CI: 0,33 – 0,71]). Korist je također uočena i neovisno o linijama prethodne terapije u metastatskom okruženju gdje je 0 (HR od 0,59 [95% CI: 0,37 – 0,93]), 1 (HR od 0,46 [95% CI: 0,32 – 0,64]), 2 (HR od 0,48 [95% CI: 0,30 – 0,76]), ili ≥ 3 linije (HR od 0,59 [95% CI: 0,28 – 1,22]).

Slika 3. Kaplan-Meyerova krivulja preživljenja (populacija predviđena za liječenje) – ispitivanje PALOMA3 (zaključni datum prikupljanja podataka: 13. travnja 2018.)



Dodatne mjere djelotvornosti (OR ili TTR) primijećene u podskupinama bolesnica sa ili bez visceralne bolesti prikazane su u tablici 6.

Tablica 6. Rezultati djelotvornosti kod visceralne i nevisceralne bolesti iz PALOMA3 ispitivanja (populacija predviđena za liječenje)

	Visceralna bolest		Nevisceralna bolest	
	fulvestrant i palbociklib (N=206)	fulvestrant i placebo (N=105)	fulvestrant i palbociklib (N=141)	fulvestrant i placebo (N=69)
OR* [% , (95% CI)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR*, medijan [mjeseci (raspon)]	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

* Rezultati za odgovore na temelju potvrđenih i nepotvrđenih odgovora.

N = broj bolesnica; CI = interval pouzdanosti; OR = objektivni odgovor; TTR = vrijeme do prvog tumorskog odgovora

Simptomi koje su prijavile bolesnice procijenjeni su primjenom upitnika o kvaliteti života (QLQ; eng. *Quality of Life Questionnaire*) – C30 Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (EORTC; eng. *European Organization for Research and Treatment*) i njegovog Modula za karcinom dojke (EORTC QLQ-BR23). Ukupno 335 bolesnica u skupini koja je primala fulvestrant i palbociklib te 166 bolesnica u skupini koja je primala fulvestrant i placebo popunila je upitnik na početku i prilikom barem jedne posjete nakon početka.

Vrijeme do pogoršanja bilo je prethodno specificirano kao vrijeme između početne vrijednosti i prve pojave porasta od ≥ 10 bodova od početne vrijednosti u ljestvicama simptoma boli. Dodavanje palbocikliba fulvestrantu rezultiralo je u koristi povezanoj sa simptomima značajno odgađajući vrijeme do pogoršanja simptoma boli u usporedbi s fulvestrantom i placebom (medijan 8,0 mjeseci naspram 2,8 mjeseci; HR = 0,64 [95% CI: 0,49, 0,85]; $p < 0,001$).

Učinci na endometriju u postmenopauzi

Preklinički podaci ne ukazuju na to da fulvestrant ima stimulativni učinak na endometriju nakon menopauze (vidjeti dio 5.3). Dvotjedno ispitivanje u zdravih žena u postmenopauzi liječenih etinilestradiolom u dozi od 20 μg na dan pokazalo je da je prethodno liječenje lijekom fulvestrant u dozi od 250 mg dovelo do značajno smanjene stimulacije postmenopazalnog endometrija u odnosu na prethodno liječenje placebom, što je procijenjeno ultrazvučnim mjerenjem debljine endometrija.

Neoadjuvantno liječenje tijekom najdulje 16 tjedana nije u bolesnica s rakom dojke liječenima fulvestrantom u dozi od 500 mg ili fulvestrantom u dozi od 250 mg dovelo do klinički značajnih promjena u debljini endometrija, što ukazuje da lijek nema agonistički učinak. Nema znakova štetnih učinaka na endometriju u ispitanih bolesnica s karcinomom dojke. Nisu dostupni podaci o morfologiji endometrija.

U dvije kratkoročne studije (1 i 12 tjedana) u bolesnica u premenopauzi s benignom ginekološkom bolešću, ultrazvučnim mjerenjem nisu opažene značajne razlike u debljini endometrija između skupine liječene fulvestrantom i skupine koja je primala placebo.

Učinci na kosti

Nema podataka o dugoročnom utjecaju fulvestranta na kosti. Neoadjuvantno liječenje tijekom najdulje 16 tjedana u bolesnica s rakom dojke liječenih fulvestrantom u dozi od 500 mg ili u dozi od 250 mg nije dovelo do klinički značajnih promjena serumskih biljega koštane pregradnje.

Pedijatrijska populacija

Fulvestrant nije namijenjen za primjenu u djece. Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži fulvestrant u svim podskupinama pedijatrijske populacije za rak dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

U otvorenom ispitivanju faze II ispitivane su sigurnost primjene, djelotvornost i farmakokinetika fulvestranta u 30 djevojčica u dobi od 1 do 8 godina s progresivnim preuranjenim pubertetom povezanim s McCune Albrightovim sindromom (MAS). Pedijatrijske bolesnice dobivale su mjesečnu intramuskularnu dozu fulvestranta od 4 mg/kg. Ovo 12-mjesečno ispitivanje istraživalo je niz mjera ishoda McCune Albrightovog sindroma i pokazalo smanjenje učestalosti vaginalnog krvarenja i smanjenje stope uznapređovalosti koštane dobi. Najniže koncentracije fulvestranta u stanju dinamičke ravnoteže u djece u ovom ispitivanju odgovarale su onima zabilježenima u odraslih (vidjeti dio 5.2). Iz ovog malog ispitivanja nisu proizašla nova sigurnosna pitanja, ali još nisu dostupni 5-godišnji podaci.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon primjene dugodjelujuće intramuskularne injekcije fulvestranta, fulvestrant se sporo apsorbira te doseže vršne koncentracije u plazmi (C_{\max}) nakon približno 5 dana. Primjenom režima doziranja 500 mg fulvestranta, razine izloženosti koje su u, ili približne, stanju dinamičke ravnoteže postižu se tijekom prvog mjeseca doziranja (srednje vrijednosti [CV]: AUC = 475 [33,4%] ng.dan/ml, $C_{\max} = 25,1$ [35,3%] ng/ml, $C_{\min} = 16,3$ [25,9%] ng/ml). U stanju dinamičke ravnoteže, koncentracije fulvestranta u plazmi održavaju se unutar relativno uskog raspona, uz do približno trostruku razliku između najviše i najniže koncentracije. Nakon intramuskularne primjene izloženost je približno proporcionalna dozira u rasponu doza od 50 do 500 mg.

Distribucija

Fulvestrant se opsežno i brzo raspodjeljuje. Velik prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ds}) od oko 3 do 5 l/kg ukazuje da se uglavnom raspodjeljuje ekstravaskularno. Fulvestrant se u velikoj mjeri (99%) veže na proteine plazme. Glavne vezivne komponente su frakcije lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL), lipoproteina niske gustoće (LDL) i lipoproteina visoke gustoće (HDL). Nisu provedena ispitivanja interakcija u vezi s kompetitivnim vezanjem na proteine. Nije ustanovljeno koja je uloga globulina koji veže spolne hormone (SHBG).

Biotransformacija

Metabolizam fulvestranta nije u potpunosti razjašnjen, ali uključuje kombinacije većeg broja mogućih putova biotransformacije, analognih onima endogenih steroida. Poznati metaboliti (obuhvaćaju 17-keton, sulfon, 3-sulfat, 3- i 17-glukuronid metabolite) su ili manje aktivni ili pokazuju aktivnost sličnu fulvestrantu u antiestrogenskim modelima. Ispitivanja na preparatima ljudske jetre uz primjenu rekombinantnih ljudskih enzima ukazuju da je CYP3A4 jedini izoenzim citokroma P450 uključen u oksidaciju fulvestranta; međutim, čini se da *in vivo* prevladavaju putovi koji ne uključuju P450. Podaci *in vitro* ukazuju da fulvestrant ne inhibira izoenzime CYP450.

Eliminacija

Fulvestrant se uglavnom eliminira u metaboliziranom obliku. Glavni put izlučivanja je fecesom, a manje od 1% izluči se mokraćom. Fulvestrant ima visoki klirens, 11±1,7 ml/min/kg, što upućuje na visoki udio ekstrakcije u jetri. Poluvijek (t_{1/2}) nakon intramuskularne primjene ovisi o brzini apsorpcije i procjenjuje se na oko 50 dana.

Posebne populacije

U analizi podataka populacijske farmakokinetike iz ispitivanja faze III, nisu otkrivene razlike u farmakokinetičkom profilu fulvestranta s obzirom na dob (raspon 33 do 89 godina), tjelesnu težinu (40-127 kg) ili rasu.

Oštećenje funkcije bubrega

Blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega nije utjecalo na farmakokinetiku fulvestranta u klinički značajnoj mjeri.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika fulvestranta ispitana je u kliničkom ispitivanju primjene jednokratne doze provedenom u žena s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A i B). Primijenjena je visoka doza lijeka intramuskularnom injekcijom kraćeg trajanja. U žena s oštećenjem funkcije jetre došlo je do povećanja AUC od približno 2,5 puta u odnosu na zdrave žene. Očekuje se da će bolesnice koje su primile fulvestrant dobro podnijeti ovu razinu izloženosti. Nisu ocijenjene žene s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika fulvestranta ocijenjena je u kliničkom ispitivanju provedenom na 30 djevojčica s progresivnim preuranjenim pubertetom povezanim s McCune Albrightovim sindromom (vidjeti dio 5.1). Pedijatrijske bolesnice bile su u dobi od 1 do 8 godina i dobivale su mjesečnu intramuskularnu dozu fulvestranta od 4 mg/kg. Geometrijska srednja vrijednost (standardna devijacija) najniže koncentracije lijeka u stanju dinamičke ravnoteže (C_{min,ss}) iznosila je 4,2 (0,9) ng/ml, a AUC u stanju dinamičke ravnoteže bio je 3680 (1020) ng*hr/ml. Iako su prikupljeni podaci bili ograničeni, čini se da su najniže koncentracije fulvestranta u stanju dinamičke ravnoteže u djece u skladu s onima u odraslih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost fulvestranta je mala.

Referentni lijek i druge oblike fulvestranta dobro su podnosile životinjske vrste korištene u ispitivanjima

višekratnih doza. Lokalne reakcije, uključujući miozitis i granulomatozne nakupine na mjestu primjene injekcije pripisane su pomoćnim tvarima, no miozitis je u kunića bio ozbiljniji kod primjene fulvestranta u usporedbi s fiziološkom otopinom kao kontrolom. U istraživanjima toksičnosti višekratnih intramuskularnih doza fulvestranta u štakora i pasa, antiestrogeno djelovanje fulvestranta bilo je odgovorno za većinu opaženih učinaka, osobito u reproduktivnom sustavu ženki, ali i u drugim organima osjetljivima na hormone u oba spola. U nekih je pasa nakon kronične primjene (12 mjeseci) opažen arteritis u većem broju različitih tkiva.

U istraživanjima na psima nakon peroralne i intravenske primjene zabilježeni su učinci na srčano-žilni sustav (blaga povišenja S-T spojnice na EKG-u [peroralna primjena] te sinusni zastoj u jednog psa [intravenska primjena]). Ti su se učinci javili pri razinama izloženosti višima nego u bolesnica ($C_{max} > 15$ puta) i vjerojatno imaju ograničen značaj za sigurnost u ljudi kod primjene kliničkih doza.

Fulvestrant nije pokazao genotoksični potencijal.

Fulvestrant je pri dozama sličnima kliničkoj dozi pokazao učinke na reprodukciju i razvoj embrija i fetusa sukladan svom antiestrogenom djelovanju. U štakora su opaženi reverzibilno smanjenje plodnosti ženki i preživljenja embrija, distocija i povećana učestalost fetalnih anomalija, uključujući tarzalnu fleksiju. Ženke kunića kojima je primijenjen fulvestrant nisu mogle održati skotnost. Opažena je povećana masa placente i gubitak fetusa nakon implantacije. Zabilježena je povećana incidencija fetalnih varijacija u kunića (zdjelični obruč i 27. predsakralni kralježak pomaknuti unazad).

Dvogodišnje ispitivanje onkogenosti u štakora (uz intramuskularnu primjenu fulvestranta) pokazalo je povećanu incidenciju benignih tumora granulosa stanica jajnika u ženki štakora pri visokoj dozi od 10 mg po štakoru tijekom 15 dana, a u mužjaka povećanu incidenciju tumora Leydigovih stanica testisa. U dvogodišnjem ispitivanju onkogenosti u miševa (svakodnevna peroralna primjena) primijećena je povećana incidencija tumora specijalizirane strome jajnika (i dobroćudnih i zloćudnih) pri dozama od 150 i 500 mg/kg na dan. Razina bez učinka za ove nalaze bila je pri razinama sistemske izloženosti (AUC) koje su u ženki štakora bile približno 1,5 puta veće, a u mužjaka štakora 0,8 puta veće od očekivane razine izloženosti u ljudi, dok je ta vrijednost i u mužjaka i u ženki miševa bila približno 0,8 puta veća od očekivane razine izloženosti u ljudi. Poticaj nastanka takvih tumora sukladan je farmakološki uvjetovanim promjenama endokrinog odgovora u koncentracijama gonadotropina, koje uzrokuju antiestrogeni u životinja s ciklusom. Stoga se ovi nalazi ne smatraju značajnima za primjenu fulvestranta u žena u postmenopauzi s uznapredovalim rakom dojke.

Ispitivanja procjene rizika za okoliš (ERA) pokazala su da fulvestrant može potencijalno uzrokovati neželjene učinke na vodeni okoliš (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

etanol (96%)
benzilni alkohol (E1519)
benzilbenzoat
ricinusovo ulje, rafinirano

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C - 8°C).

Temperaturna odstupanja od raspona 2°C - 8°C trebaju biti ograničena. Ovo uključuje izbjegavanje čuvanja lijeka na temperaturama iznad 30°C te da se lijek ne smije čuvati dulje od 28 dana na prosječnoj temperaturi ispod 25°C (ali iznad 2°C - 8°C). Nakon temperaturnog odstupanja, lijek se mora bez odlaganja vratiti u preporučene uvjete čuvanja (čuvati i prevoziti na hladnom (2°C - 8°C)). Temperaturna odstupanja imaju kumulativan učinak na kakvoću lijeka te se zbog toga ne smije prekoračiti spomenuti period od 28 dana tijekom 2 godine roka valjanosti fulvestranta (vidjeti dio 6.3). Izlaganje temperaturama ispod 2°C neće oštetiti lijek, pod uvjetom da se ne čuva na temperaturi ispod -20°C.

Napunjenu štrcaljku čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Pakiranje s napunjenom štrcaljkom sadrži:

jednu napunjenu štrcaljku od bezbojnog stakla tipa I s potisnim klipom od polistirena i čepom klipa od elastomera s čvrstom plastičnom kapicom, koja sadrži 5 ml otopine za injekciju fulvestranta. Dodatno je priložena sigurnosna igla (BD SafetyGlide) za spajanje na trup štrcaljke.

ili

dvije napunjene štrcaljke od bezbojnog stakla tipa I s potisnim klipom od polistirena i čepom klipa od elastomera s čvrstom plastičnom kapicom, koje sadrže po 5 ml otopine za injekciju fulvestranta. Dodatno su priložene dvije sigurnosne igle (BD SafetyGlide) za spajanje na trup štrcaljke.

ili

četiri napunjene štrcaljke od bezbojnog stakla tipa I s potisnim klipom od polistirena i čepom klipa od elastomera s čvrstom plastičnom kapicom, koje sadrže po 5 ml otopine za injekciju fulvestranta. Dodatno su priložene četiri sigurnosne igle (BD SafetyGlide) za spajanje na trup štrcaljke.

ili

šest napunjenih štrcaljki od bezbojnog stakla tipa I s potisnim klipom od polistirena i čepom klipa od elastomera s čvrstom plastičnom kapicom, koje sadrže po 5 ml otopine za injekciju fulvestranta. Dodatno je priloženo šest sigurnosnih igli (BD SafetyGlide) za spajanje na trup štrcaljke.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za primjenu

Primijenite injekciju sukladno lokalnim smjernicama za primjenu intramuskularnih injekcija velikog volumena.

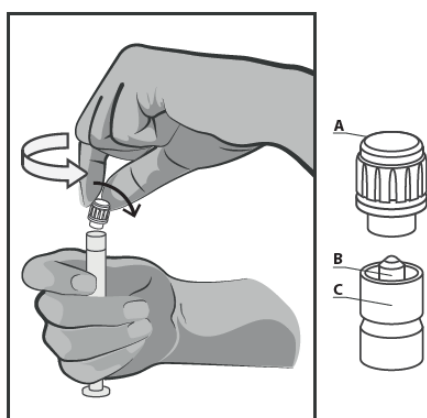
NAPOMENA: Potreban je oprez ako se fulvestrant primjenjuje u dorzoglutealno područje zbog blizine

ishijadičnog živca (vidjeti dio 4.4).

Upozorenje – nemojte autoklavirati sigurnosnu iglu (BD Safetyglide™ Safety Hypodermic Needle) prije primjene. Ruke se moraju nalaziti ispod vrha igle za vrijeme rukovanja iglom i odlaganja igle.

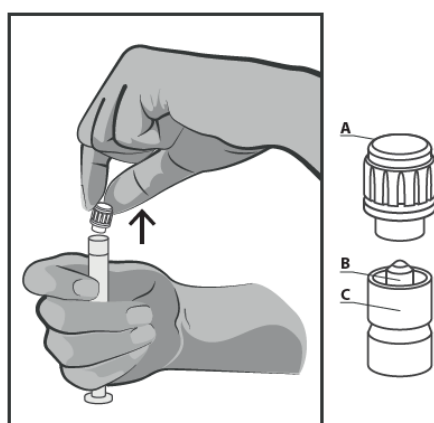
Za svaku od dvije štrcaljke:

- Izvadite stakleni trup štrcaljke iz podloška i provjerite da nije oštećen.
- Izvadite sigurnosnu iglu (SafetyGlide) iz vanjskog pakiranja.
- Parenteralne otopine moraju se prije primjene vizualno provjeriti da ne sadrže čestice i da nisu promijenile boju.
- Držite štrcaljku uspravno za rebrasti dio (C). Drugom rukom primite kapicu (A) i pažljivo okrenite plastični vrh kapice u smjeru suprotnom od kazaljki sata (vidjeti sliku 1).



Slika 1

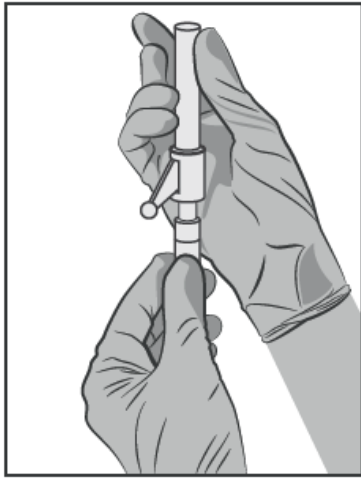
Uklonite kapicu (A) u smjeru ravno prema gore. Ne dirajte vršak štrcaljke (B) kako biste očuvali sterilnost (vidjeti sliku 2).



Slika 2

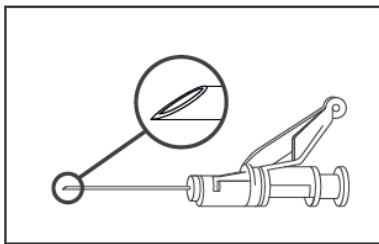
- Natakните sigurnosnu iglu na Luer-Lock i zakrećite dok igla čvrsto ne sjedne (vidjeti sliku 3).
- Provjerite da je igla čvrsto pričvršćena na Luer konektor prije nego je pomaknete iz vertikalnog položaja.
- Povucite zaštitni zatvarač igle ravno kako ne biste oštetili vrh igle.

- Prenesite napunjenu štrcaljku do mjesta primjene.
- Skinite pokrov igle.
- Istisnite suvišni zrak iz štrcaljke.



Slika 3

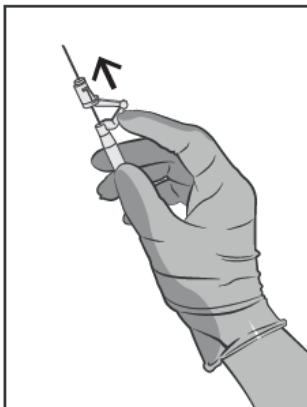
Primijenite sporo intramuskularno (1-2 minute/injekcija) u mišić stražnjice (područje gluteusa). Radi lakše primjene, kosi otvor vrha igle okrenut je prema ručici poluge (vidjeti sliku 4).



Slika 4

Nakon injekcije, odmah jednim prstom gurnite ručicu aktivacijske poluge kako biste aktivirali mehanizam za zaštitu igle (vidjeti sliku 5).

NAPOMENA: Mehanizam aktivirajte u suprotnom smjeru od sebe i drugih. Morate čuti klik te vizualno provjerite je li vrh igle potpuno prekriven.



Slika 5

Odlaganje

Napunjene štrcaljke namijenjene su **isključivo** za jednokratnu primjenu.

Ovaj lijek može predstavljati rizik za vodeni okoliš. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima (vidjeti dio 5.3).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Apta Medica Internacional d.o.o.

Likozarjeva ul.6

1000 Ljubljana

Slovenija

Telefon: +386 51 300 343

Fax: +386 59 336 941

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-804002250

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. rujna 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. ožujka 2021.