

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Fulvestrant EVER Pharma 250 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 250 mg fulvestranta u 5 ml otopine.
Jedan ml otopine sadrži 50 mg fulvestranta.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 500 mg alkohola (etanola), što odgovara 10 vol% po štrcaljki.

Ovaj lijek sadrži 500 mg benzilnog alkohola u jednoj štrcaljki što odgovara 100 mg/ml.

<Ovaj lijek sadrži 750 mg benzilbenzoata u jednoj štrcaljki što odgovara 150 mg/ml>

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Fulvestrant EVER Pharma 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 faktora rasta 2 (engl. *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 otpušta luteinizirajući hormon (engl. *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 EVER Pharma primjenjuje u kombinaciji s palbociklibom, vidjeti i sažetak opisa svojstava lijeka za palbociklib.

Prije početka liječenja kombinacijom lijeka Fulvestrant EVER Pharma i palbocikliba te tijekom njegova cjelokupnog trajanja žene u predmenopauzi/perimenopauzi treba liječiti agonistima LHRH-a u skladu s lokalnom kliničkom praksom.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

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

Oštećenje jetre

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost fulvestranta u djece u dobi od rođenja do 18 godina 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 EVER Pharma treba primijeniti kao dvije uzastopne injekcije od 5 ml, sporom intramuskularnom injekcijom (1-2 minute po injekciji), po jednu u svaki mišić stražnjice (područje gluteusa).

Potreban je oprez ako se Fulvestrant EVER Pharma injicira u dorzoglutealno područje zbog blizine ishijadičnog živca.

Za detaljne upute o primjeni 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 jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

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

S obzirom na intramuskularni put primjene, Fulvestrant EVER Pharma treba primjenjivati uz oprez u bolesnica s hemoragičnom dijatezom, trombocitopenijom ili onih koje uzimaju antikoagulacijsku 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 EVER Pharma propisuje bolesnicama s tom vrstom rizika.

Kod primjene fulvestrant injekcije, zabilježeni su događaji povezani s mjestom injiciranja uključujući išijas, neuralgiju, neuropatsku bol, i perifernu neuropatiju. Potreban je oprez pri injiciranju lijeka Fulvestrant EVER Pharma u dorzoglutealno područje zbog blizine ishijadičnog živca (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8)

Količina u svakoj štrcaljki ovog lijeka odgovara količini manjoj od 10 ml piva ili 4 ml vina. Mala količina alkohola u ovom lijeku neće imati vidljive učinke.

O tome treba voditi računa u visokorizičnih skupina ljudi poput bolesnika s bolešću jetre ili epilepsijom.

Fulvestrant EVER Pharma sadrži 500 mg benzilnog alkohola u svakoj štrcaljki što odgovara 100 mg/ml. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije. Veliki volumeni trebaju se primjenjivati s oprezom i samo ako je neophodno, osobito u osoba s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza).

<Ovaj lijek sadrži 750 mg benzilbenzoata u svakoj štrcaljki što odgovara 150 mg/ml>

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 ispitivane u bolesnica s kritičnom visceralnom bolešću.

Kada se Fulvestrant EVER Pharma kombinira s palbociklibom, vidjeti i sažetak opisa svojstava lijeka za palbociklib.

Interferencija s 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.

Pedijatrijska populacija

Fulvestrant EVER Pharma se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata jer nisu ustanovljene sigurnost primjene i djelotvornost u toj dobnoj skupini (vidjeti dio 5.1). Fulvestrant EVER Pharma sadrži benzilni alkohol. Rizik od toksičnosti povećan je u male djece zbog akumulacije.

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 EVER Pharma i tijekom 2 godine nakon posljednje doze.

Trudnoća

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

Dojenje

Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Fulvestrant EVER Pharma. 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 EVER Pharma 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 koje dobiju tu nuspojavu moraju biti oprezne ako 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 spontanijih 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).

Kategorije učestalosti nuspojave navedenih u Tablici 1 izračunate su na temelju skupine koja je primala fulvestrant 500 mg u zbirnim analizama podataka o sigurnosti primjene iz ispitivanja u kojima se uspoređivao fulvestrant u dozi od 500 mg s fulvestrantom u dozi od 250 mg [CONFIRM (ispitivanje D6997C00002), FINDER 1 (ispitivanje D6997C00004), FINDER 2 (ispitivanje D6997C00006) i NEWEST (ispitivanje D6997C00003)] ili samo na temelju ispitivanja FALCON (ispitivanje D699BC00001), u kojem se uspoređivao fulvestrant 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 liječenja fulvestrantom u dozi od 500 mg u objedinjenom skupu podataka (koji uključuju podatke iz prethodno navedenih ispitivanja i ispitivanja FALCON), iznosio 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 bolesnicima 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 ^c
Poremećaji imunološkog sustava	vrlo često	reakcije preosjetljivosti ^c
	manje često	anafilaktičke reakcije
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	anoreksija ^a
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja
Krvožilni poremećaji	vrlo često	navale vrućine ^c
	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	vrlo 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 injekcije ^b
	često	periferna neuropatija ^e , išijas ^e
	manje često	krvarenje na mjestu injekcije ^f , hematoma na mjestu injekcije ^f , neuralgija ^{e,f}

- ^a Uključujući nuspojave kod kojih se ne može procijeniti točan doprinos fulvestranta zbog osnovne bolesti.
- ^b Izraz reakcije na mjestu injekcije ne obuhvaća krvarenje na mjestu injekcije niti hematoma na mjestu injekcije, išijas, neuralgiju, i perifernu neuropatiju.
- ^c Događaj nije primijećen u glavnim kliničkim ispitivanjima (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Učestalost je izračunata primjenom gornje granice 95%-tnog intervala pouzdanosti za točkovnu 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 i 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 bolesnika 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 3 mjeseca liječenja. Nijedna bolesnica nije prijavila događaj ≥ 3 . stupnja težine prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave (engl. *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 prikupljenima u 517 bolesnica s HR-pozitivnim, HER2-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, infekcije, povišene vrijednosti AST-a, trombocitopenija i umor.

U Tablici 2 navode se nuspojave iz ispitivanja PALOMA3.

Medijan trajanja izloženosti fulvestrantu iznosio je 11,2 mjeseca u skupini koja je primala fulvestrant + palbociklib te 4,8 mjeseci u skupini koja je primala fulvestrant + placebo. Medijan trajanja izloženosti palbociklibu u skupini koja je primala fulvestrant + 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 tek	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>				
pojačano suženje	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
zamagljen vid	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
proljevi	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)	NA
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 (41,1)	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>				
povišene vrijednosti AST-a	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Često</i>				
povišene vrijednosti ALT-a	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 vrijednost 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%) bolesnice, 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, pri čemu je neutropenija 3. stupnja prijavljena u 1 (0,6%) bolesnice. 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 \geq 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 se traži 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 3 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 (PFS) bila je primarna mjera ishoda ispitivanja; ključne sekundarne mjere ishoda ispitivanja obuhvaćale su stopu objektivnog odgovora (ORR), stopu kliničke dobrobiti (CBR) i ukupno preživljenje (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 ispitivanju CONFIRM

Varijabla	Vrsta procjene; usporedba liječenja	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Usporedba između skupina (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg)		
				Omjer hazarda	95%CI	p-vrijednost
PFS	K-M medijan u mjesecima; omjer hazarda					
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 hazarda					
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 OR;				
	Apsolutna razlika u %				
Svi bolesnici		13,8	14,6	-0,8	-5,8; 6,3
-AE podskupina (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2; 9,3
-AI podskupina (n=205) ^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8
CBR^e	% 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 bolesnica 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 bolesnica 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 3 s dvostrukim placebo u kojem se fulvestrant u dozi od 500 mg uspoređivao s anastrozolom 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 bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *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. Pedeset i pet posto (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

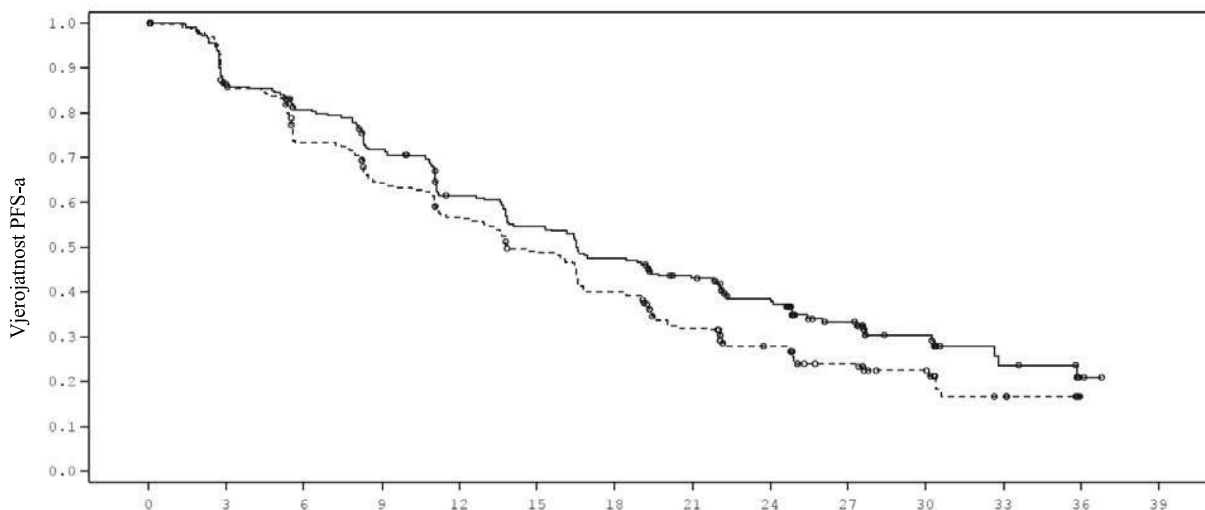
	Fulvestrant	Anastrozol
--	-------------	------------

	500 mg (N=230)	1 mg (N=232)
Preživljenje bez progresije bolesti		
Broj događaja PFS-a (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
Omjer hazarda (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 hazarda (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



Broj bolesnica pod rizikom

	Liječenje														
	Fulvestrant 500 mg (N=230) - - - - - Anastrozol 1 mg (N=232)														
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 3 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. Sedamdeset i sedam posto (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 hazarda fulvestranta

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 hazarda 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 3 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 placeba u žena - neovisno o njihovu menopauzalnom statusu - s lokalno uznapredovalim HR-pozitivnim i HER2-negativnim rakom dojke koji se nije mogao kurativno liječiti resekcijom ni radioterapijom ili metastatskim rakom dojke, kojima je bolest uznapredovala nakon prethodne endokrine terapije u (neo)adjuvantnim ili metastatskim uvjetima.

Ukupno je 521 žena u predmenopauzi/perimenopauzi i postmenopauzi kojoj je bolest progredirala tijekom ili unutar 12 mjeseci od završetka adjuvantne endokrine terapije odnosno tijekom ili unutar mjesec dana od završetka endokrine terapije za uznapredovalu bolest randomiziranu u omjeru 2:1 za liječenje kombinacijom fulvestranta i palbocikliba ili kombinacijom fulvestranta i placeba. Bolesnice su bile stratificirane prema dokumentiranoj osjetljivosti na prethodnu hormonsku terapiju, menopauzalnom statusu pri uključivanju u ispitivanje (predmenopauza/perimenopauza naspram postmenopauze) i prisutnosti visceralnih metastaza. Žene u predmenopauzi/perimenopauzi primale su agonist LHRH-a goserelin. U ispitivanju nisu mogle sudjelovati bolesnice s uznapredovalom/metastatskom i simptomatskom bolešću koja se proširila na visceralno tkivo, a u kojih je postojao rizik od po život opasnih komplikacija u kratkom roku (uključujući bolesnice s velikim nekontroliranim izljevima [pleuralnim, perikardijalnim, peritonealnim], plućnim limfangitisom i zahvaćenošću jetre većom od 50%).

Bolesnice su nastavile primati dodijeljeno im liječenje do objektivne progresije bolesti, pogoršanja simptoma, neprihvatljive toksičnosti, smrti ili povlačenja pristanka, ovisno o tome što je nastupilo prvo. Nije bio dopušten prelazak iz jedne skupine u drugu.

Početne demografske i prognostičke značajke bile su dobro ujednačene između skupine liječene fulvestrantom plus palbociklibom i one koja je primala fulvestrant plus placebo. Medijan dobi bolesnica uključenih u ispitivanje iznosio je 57 godina (raspon: 29 - 88). Većina bolesnica u svakoj skupini bila je bijele rase, imala je dokumentiranu osjetljivost na prethodnu hormonsku terapiju te je bila u postmenopauzi. Približno 20% bolesnica bilo je u predmenopauzi/perimenopauzi. Sve bolesnice prethodno su primale sistemsku terapiju, a većina bolesnica u svakoj liječenoj skupini prethodno je primila kemoterapijski režim za primarnu dijagnozu. Više od polovice bolesnica (62%) imalo je funkcionalni ECOG status 0, 60% njih imalo je visceralne metastaze, dok je njih 60% prethodno primilo više od 1 režima hormonske terapije za primarnu dijagnozu.

Primarna mjera ishoda u ispitivanju bio je PFS prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija. Potporne analize PFS-a temeljile su se na neovisnoj središnjoj radiološkoj ocjeni. Sekundarne mjere ishoda uključivale su OR, CBR, ukupno preživljenje (OS), sigurnost i vrijeme do pogoršanja boli.

Ispitivanje je postiglo primarnu mjeru ishoda – produljenje PFS-a prema ocjeni ispitivača pri interim analizi, koja je provedena nakon što je postignuto 82% planiranih događaja PFS-a. Rezultati su nadmašili unaprijed specificiranu granicu djelotvornosti prema Haybittleu i Petou ($\alpha=0,00135$) te pokazali statistički značajno produljenje PFS-a i klinički važan terapijski učinak. Zreliji podaci o djelotvornosti navedeni su u Tablici 5.

Nakon medijana praćenja od 45 mjeseci provedena je završna analiza ukupnog preživljenja na temelju 310 događaja (60% randomiziranih bolesnica). Zabilježena je razlika od 6,9 mjeseci u medijanu ukupnog preživljenja između skupine liječene palbociklibom i fulvestrantom i skupine liječene placebom i fulvestrantom. Ovaj rezultat nije bio statistički značajan pri prethodno određenoj razini statističke značajnosti od 0,0235 (jednostrano). U skupini liječenoj placebom i fulvestrantom, 15,5% randomiziranih bolesnica primilo je palbociklib i druge inhibitore CDK-a kao naknadno liječenje nakon progresije.

Rezultati PFS-a prema ocjeni ispitivača i konačni podaci OS-a dobiveni iz ispitivanja PALOMA3 prikazani su u tablici 5. Relevantne Kaplan-Meierove krivulje prikazane su na Slici 2, odnosno Slici 3.

Tablica 5 Rezultati za djelotvornost – ispitivanje PALOMA3 (ocjena ispitivača, populacija predviđena za liječenje)

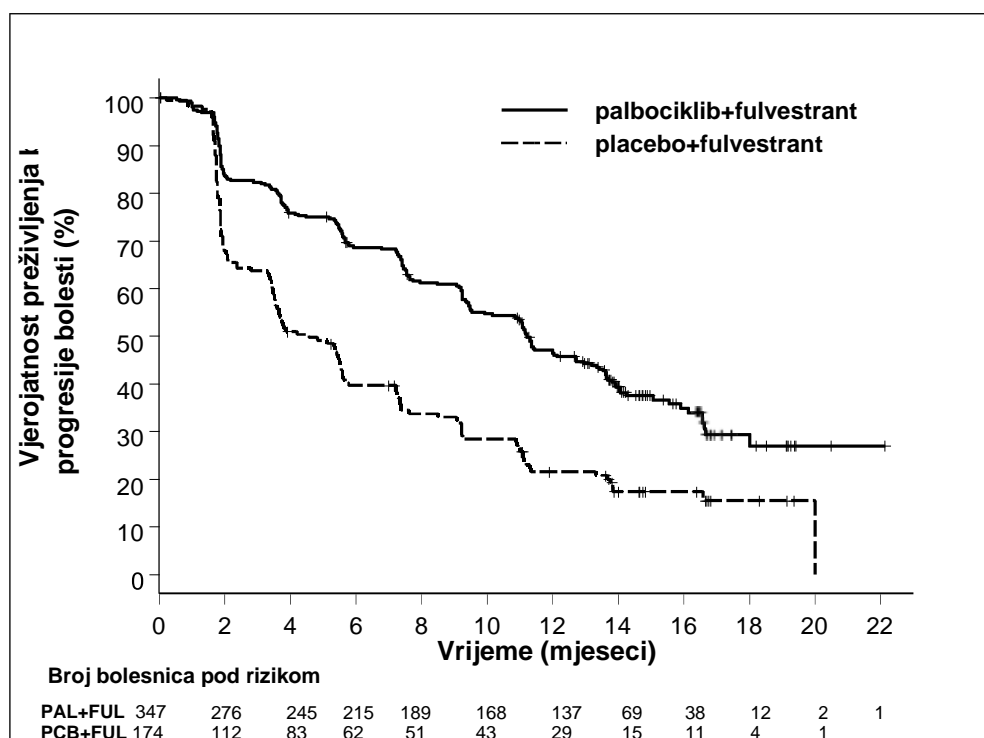
	Ažurirana analiza (Datum prestanka prikupljanja podataka: 23. listopada 2015.)	
	Fulvestrant plus palbociklib (N=347)	Fulvestrant plus placebo (N=174)
Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan [mjeseci (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Omjer hazarda (95% CI) i p-vrijednost	0,497 (0,398; 0,620), 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)
Trajanje odgovora (mjerljiva bolest) [mjeseci (95% CI)]	9,2 (7,2; 10,4)	7,4 (3,9; NP)
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 hazarda (95% CI) i p-vrijednost [†]	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

CBR=stopa kliničke dobrobiti; CI=interval pouzdanosti; N=broj bolesnika; OR=objektivni odgovor
Rezultati sekundarnih mjera ishoda temelje se na potvrđenim i nepotvrđenim odgovorima u skladu s verzijom 1.1 RECIST kriterija.

* Nije statistički značajno.

[†] p-vrijednost na temelju jednostranog log-rang testa stratificiranog prema prisutnosti visceralnih metastaza i osjetljivosti na prethodnu endokrinu terapiju po randomizaciji.

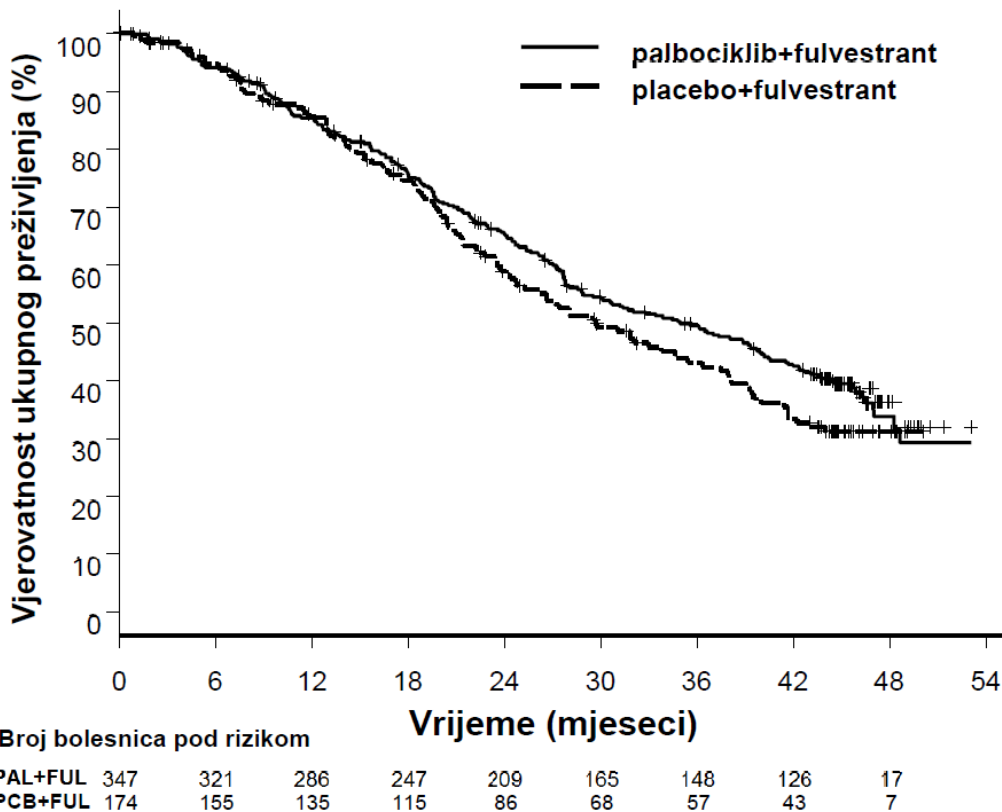
Slika 2. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (ocjena ispitivača, populacija predviđena za liječenje) – ispitivanje PALOMA3 (zaključni datum prikupljanja podataka: 23. listopada 2015.)



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

Smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u skupini koja je primala fulvestrant plus palbociklib primijećeno je u svim pojedinačnim podskupinama bolesnica definiranim prema stratifikacijskim faktorima i početnim značajkama. To je bilo primjetno u žena u predmenopauzi/perimenopauzi (HR: 0,46 [95% CI: 0,28; 0,75]) i onih u postmenopauzi (HR: 0,52 [95% CI: 0,40; 0,66]) te bolesnica s visceralnim sijelom metastatske bolesti (HR: 0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]) i onih s nevisceralnim sijelom metastatske bolesti (HR: 0,48 [95% CI: 0,33; 0,71]). Korist je opažena i neovisno o broju prethodnih terapijskih linija za metastatsku bolest, bilo da se radilo o 0 (HR: 0,59 [95% CI: 0,37; 0,93]), 1 (HR: 0,46 [95% CI: 0,32; 0,64]), 2 (HR: 0,48 [95% CI: 0,30; 0,76]) ili ≥ 3 linije (HR: 0,59 [95% CI: 0,28; 1,22]).

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



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

Dodatne mjere ishoda za djelotvornost (OR i TTR) koje su se ocjenjivale u podskupinama bolesnica s visceralnom bolešću ili bez nje prikazane su u Tablici 6.

Tablica 6 Rezultati djelotvornosti kod visceralne i nevisceralne bolesti u ispitivanju PALOMA3 (populacija predviđena za liječenje)

	Visceralna bolest		Nevisceralna bolest	
	Fulvestrant plus palbociklib (N=206)	Fulvestrant plus placebo (N=105)	Fulvestrant plus palbociklib (N=141)	Fulvestrant plus 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 temelje se na potvrđenim i nepotvrđenim odgovorima.

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

Simptomi koje su prijavile bolesnice ocjenjivali su se uz pomoć upitnika o kvaliteti života (engl. *Quality of Life Questionnaire*, QLQ-C30) Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (engl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) i njegova Modula za rak dojke (EORTC QLQ-BR23). Ukupno je 335 bolesnica iz skupine liječene fulvestrantom i palbociklibom i 166 bolesnica iz skupine koja je primala fulvestrant i placebo ispunilo upitnik na početku ispitivanja i još najmanje pri 1 posjetu nakon toga.

Vrijeme do pogoršanja unaprijed je specificirano kao razdoblje između početka ispitivanja i prvog povećanja početnih rezultata za bol za ≥ 10 bodova. Dodavanje palbocikliba fulvestrantu ostvarilo je koristan učinak na

taj simptom jer je značajno odgodilo vrijeme do pogoršanja boli u odnosu na fulvestrant plus placebo (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 fulvestrantom u dozi od 250 mg dovelo do značajno smanjene stimulacije postmenopauzalnog endometrija u odnosu na prethodno liječenje placebo, 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 dva kratkotrajna ispitivanja (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 EVER Pharma nije namijenjen za primjenu u djece. Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja fulvestranta u svim podskupinama pedijatrijske populacije za rak dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

U otvorenom ispitivanju faze 2 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 uznapredovalosti 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 fulvestranta 500 mg, 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 dozi u rasponu doza od 50 do 500 mg.

Distribucija

Fulvestrant se opsežno i brzo raspodjeljuje. Velik prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{dss}) od oko 3 do 5 l/kg ukazuje da se uglavnom raspodjeljuje ekstravaskularno.

Fulvestrant se u velikoj mjeri (99%) veže na proteine u plazmi. 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, $11 \pm 1,7$ 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 3, nisu otkrivene razlike u farmakokinetičkom profilu fulvestranta s obzirom na dob (raspon 33 do 89 godina), tjelesnu težinu (40-127 kg) ili rasu.

Oštećenje bubrega

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

Oštećenje jetre

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

Originalni lijek i druge oblike fulvestranta dobro su podnosile životinjske vrste korištene u istraživanjima višekratnih doza. Lokalne reakcije, uključujući miozitis i granulomatozne nakupine na mjestu 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 antiestrogenskom 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 istraživanje 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 istraživanju 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.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Ispitivanja provedena radi procjene rizika za okoliš pokazala su da bi fulvestrant mogao uzrokovati štetne učinke na vodeni okoliš (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

etanol (96 postotni)

benzilni alkohol

benzilbenzoat

ricinusovo ulje, djevičansko

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

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

BD SafetyGlide je zaštitni znak Becton Dickinson and Company i označen je CE brojem: CE 0050

Pakiranje s napunjenom štrcaljkom sastoji se od:

Jedne napunjene štrcaljke od prozirnog stakla (tip I) s čepom od brombutilne gume, potisnim klipom s povratnom blokadom i sigurnosnim zatvaračem, koja sadrži 5 ml Fulvestrant EVER Pharma otopine za injekciju. U pakiranju se nalazi i sigurnosna igla (BD SafetyGlide TM) 21G x 38 mm (1½ inč) za spajanje na trup štrcaljke,

ili

Dvije napunjene štrcaljke od prozirnog stakla (tip I) s čepom od brombutilne gume, potisnim klipom s povratnom blokadom i sigurnosnim zatvaračem, koje sadrže po 5 ml Fulvestrant EVER Pharma otopine za injekciju. U pakiranju se nalaze i sigurnosne igle (BD SafetyGlide TM) 21G x 38 mm (1½ inč) za spajanje na trup štrcaljke.

Višestruko pakiranje sadrži 4 (2 pakiranja od 2) ili 6 (3 pakiranja od 2) napunjene štrcaljke (5 ml svaka). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za primjenu

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

NAPOMENA: Zbog blizine ishijadičnog živca, potreban je oprez pri injiciranju lijeka u dorzoglutealnom dijelu (vidjeti dio 4.4).

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

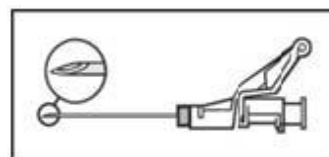
Za svaku od jedne ili dvije štrcaljke:

- Pažljivo izvadite iglu i štrcaljku iz pakiranja i provjerite da nije oštećena.
- Izvadite sigurnosnu iglu (BD SafetyGlide) iz vanjskog pakiranja.
- Parenteralne otopine moraju se pregledati vizualno kako bi se utvrdile čestice i promjena boje prije primjene.
- Odstranite zaštitnu kapicu s vrha trupa štrcaljke. Radi očuvanja sterilnosti nemojte dirati vrh štrcaljke.
- Nataknite sigurnosnu iglu na Luer-Lok.
- Zakrećite kako bi pričvrstili iglu na Luer spojnicu. Zakrećite dok igla ne bude čvrsto pričvršćena.
- Povucite zaštitni zatvarač s igle ravno, kako ne biste oštetili vrh igle.



- Skinite pokrov igle.
- Dok držite štrcaljku s iglom usmjerenom prema gore, nježno potisnite zatvarač sve dok se lijek ne nađe na vrhu štrcaljke. Ne smije biti zraka u trupu štrcaljke.

- Primijenite sporom intramuskularnom injekcijom (1-2 minute po injekciji) u mišić stražnjice (područje gluteusa). Radi lakše primjene kosi otvor igle okrenut je prema ručici poluge.



- Nakon injekcije, odmah jednim prstom pogurnite ručicu aktivacijske poluge kako biste aktivirali mehanizam za zaštitu igle.
- NAPOMENA: aktivirajte mehanizam s iglom okrenutom od sebe i drugih. Morate čuti klik te zatim pregledati je li vrh igle potpuno prekriven.



Odlaganje

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

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3, 4866 Unterach am Attersee
Austrija

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

HR-H-033324145

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. rujna 2018.

Datum obnove odobrenja: 15. veljače 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15.02.2024.