

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Fulvestrant Sandoz 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:

- etanol (96%) (100 mg/ml)
- benzilni alkohol (100 mg/ml)
- benzilbenzoat (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.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Fulvestrant Sandoz 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 Sandoz primjenjuje u kombinaciji sa palbociklibom, vidjeti i sažetak opisa svojstava lijeka za palbociklib.

Prije početka liječenja kombinacijom lijeka Fulvestrant Sandoz i palbociklibom 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 Sandoz 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 lijeka Fulvestrant Sandoz 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 Sandoz 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 fulvestrant 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 Sandoz treba primjenjivati uz oprez u bolesnica s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Fulvestrant Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz (vidjeti dio 4.8). Ovo treba uzeti u obzir kad se Fulvestrant Sandoz 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 lijeka Fulvestrant Sandoz (bilo u monoterapiji ili u kombinaciji s palbociklibom) nisu se ispitivale u bolesnica s kritičnom visceralnom bolešću.

Kada se Fulvestrant Sandoz 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 sa testovima za određivanje estradiola pomoću antitijela i može rezultirati lažno povećanim razinama estradiola.

Pedijatrijska populacija

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

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži etanol, benzilni alkohol i benzilbenzoat.

Ovaj lijek sadrži 1000 mg alkohola (96% etanola) po dozi što odgovara 100 mg/ml (10% w/v). Količina alkohola po dozi ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u manje od 24 ml piva ili 10 ml vina.

Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

Ovaj lijek sadrži 1000 mg benzilnog alkohola po dozi, što odgovara 100 mg/ml.

Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Benzilni alkohol povezan je s rizikom od teških nuspojava, uključujući poteškoće s disanjem (zване „sindrom drhtanja“) u male djece.

Povećan je rizik zbog akumulacije u male djece.

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 1500 mg benzilbenzoata po dozi, što odgovara 150 mg/ml. Benzilbenzoat može pojačati žuticu (žučenje kože i očiju) u novorođenčadi (starosti do 4 tjedna).

Povišenje bilirubina u krvi nakon njegovog odvajanja od albumina, može pojačati novorođenačku žuticu koja može prijeći u kernikterus (odlaganje nekonjugiranog bilirubina u tkivu mozga).

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 fulvestrantom i tijekom 2 godine nakon posljednje doze.

Trudnoća

Fulvestrant Sandoz 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 lijekom Fulvestrant Sandoz nastupi trudnoća, bolesnicu se mora upoznati s mogućim opasnostima za fetus i mogućem riziku pobačaja.

Dojenje

Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom Fulvestrant Sandoz. 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 lijeka Fulvestrant Sandoz na plodnost ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fulvestrant Sandoz ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Međutim, budući da je uz primjenu lijeka Fulvestrant Sandoz 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 na tržište 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).

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 anastrozolum 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. Mediijan 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 organskim sustavima. Za učestalost pojavljivanja korištena je sljedeća kategorizacija: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). 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 ^c
	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). 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: artralgiu, a manje često bol u mišićima i kostima, mialgiu 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 (> 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. Najčešća nuspojave ($\geq 2\%$) ≥ 3 . stupnja bile su neutropenija, leukopenija, infekcije, anemija, 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>				
Epistaksija	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)	NP	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, upala 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, pruritični 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 u kombinaciji s placebom (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 kombinaciju fulvestranta i placeba.

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 kombinaciju fulvestranta i palbocikliba.

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 s 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 sigurnost i djelotvornost u uznapredovalom raku 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 lijeka fulvestrant dozi od 500 mg (n=362) i lijeka fulvestrant u dozi od 250 mg (n=374). Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) bila je primarna mjera ishoda studije; ključne sekundarne mjere ishoda studije 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 studiji CONFIRM

Varijabla	Vrsta Procjene;	fulvestrant 500 mg	fulvestrant 250 mg	Usporedba između skupina (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250mg)
-----------	-----------------	--------------------	--------------------	---

	Usporedba liječenja	(N=362)	(N=374)	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^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 kompletnom 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 placebo u kojem se fulvestrant u dozi od 500 mg uspoređivao s anastrozolom u dozi od 1 mg u postmenopausalnih žena 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.

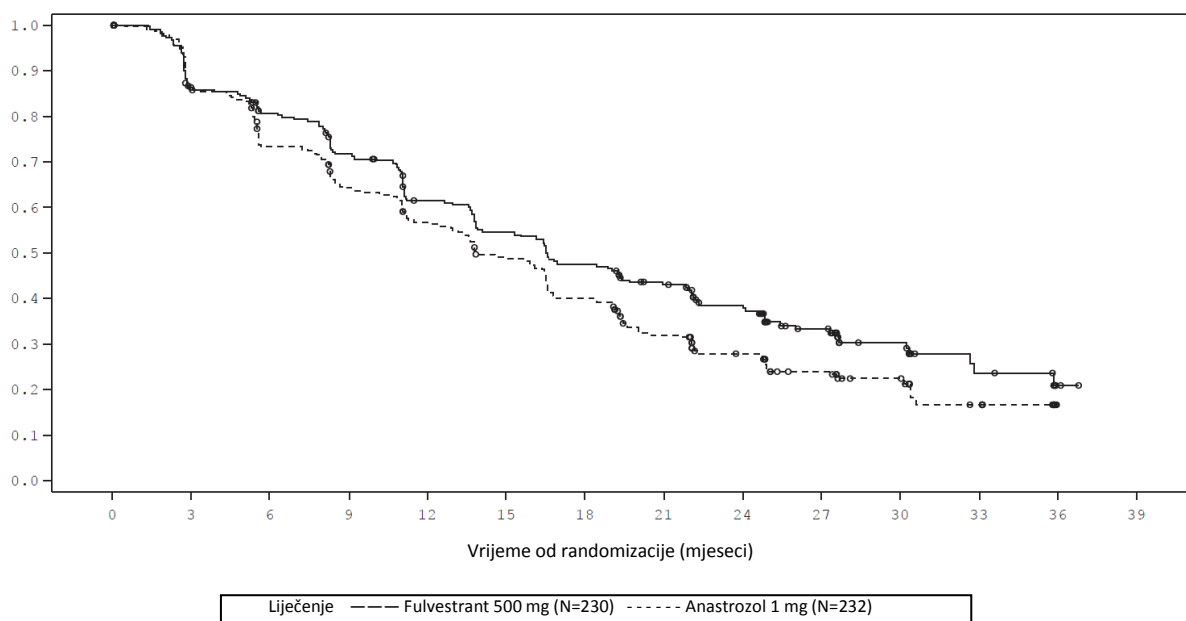
Tablica 4. Sažetak rezultata za primarnu mjeru ishoda za djelotvornost (PFS) i ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost (ocjena ispitivača, populacija predviđena za liječenje) – ispitivanje FALCON

	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 završena 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	
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% studijske populacije imalo je rak dojke pozitivan na estrogenske receptore. U tim su ispitivanjima uspoređene sigurnost primjene i djelotvornost mjesečne primjene lijeka fulvestrant 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 lijeka fulvestrant 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 lijekom fulvestrant, a 27,6 mjeseci za bolesnice liječene anastrozolum. Omjer rizika lijeka fulvestrant 250 mg u odnosu na anastrozol za vrijeme do smrti bio je 1,01 (95% CI 0,86 do 1,19).

Liječenje u kombinaciji s palbociklibom

Provedeno je međunarodno, randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze III, koje je ispitalo djelotvornost primjene fulvestranta u dozi od 500 mg u kombinaciji s palbociklibom u dozi od 125 mg u odnosu na fulvestrant u dozi od 500 mg u kombinaciji s placebom u žena s HR-pozitivnim, HER2-negativnim lokalno uznapredovalim rakom dojke koji nije pogodan za resekciju ili radioterapiju u svrhu postizanja izlječenja, ilis 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 sa velikim nekontroliranim izljevima (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 uključenih 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.

Primarni ishod 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. Sekundarni ishod uključivao je OR, CBR, ukupno preživljenje (OS), sigurnost i vrijeme od pogoršanja ishoda boli (TTD).

Ispitivanje je ispunilo svoj primarni ishod produljenja PFS-a procijenjenog od strane ispitivača pri privremenim analizama provedenim na 82% planiranih PFS događaja: rezultati su se križali s prethodno specificiranim 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 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 djelotvornosti iz ispitivanja PALOMA-3 (izvještaj ispitivača, populacija predviđena za liječenje

	Ažurirana analiza (presjek podataka 23. listopada 2015.)	
	fulvestrant i palbociklib (N=347)	fulvestrant i placebo (N=174)

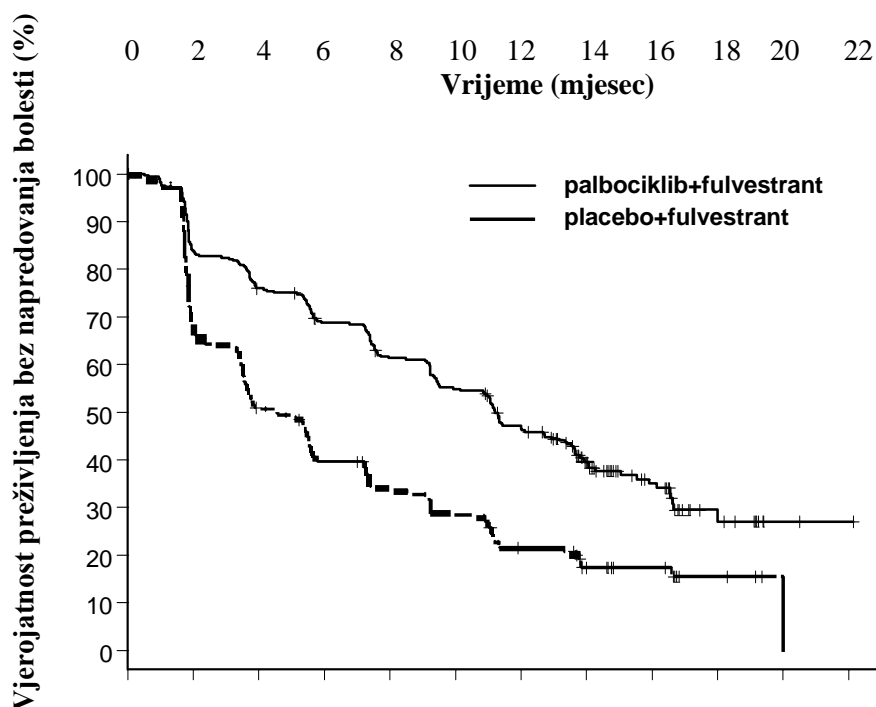
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)		
Medijan [mjeseci] (95% CI)	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Omjer rizika (95% CI) i p-vrijednost	0,497 (0,398; 0,620), p<0,000001	
Sekundarne mjere ishoda*		
OR [%] (95% CI)	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (mjerljiva bolest) [%] (95% CI)	33,7 (28,1; 39,7)	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 = stopa kliničke dobrobiti; CI=interval pouzdanosti; N=broj bolesnica; 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.)

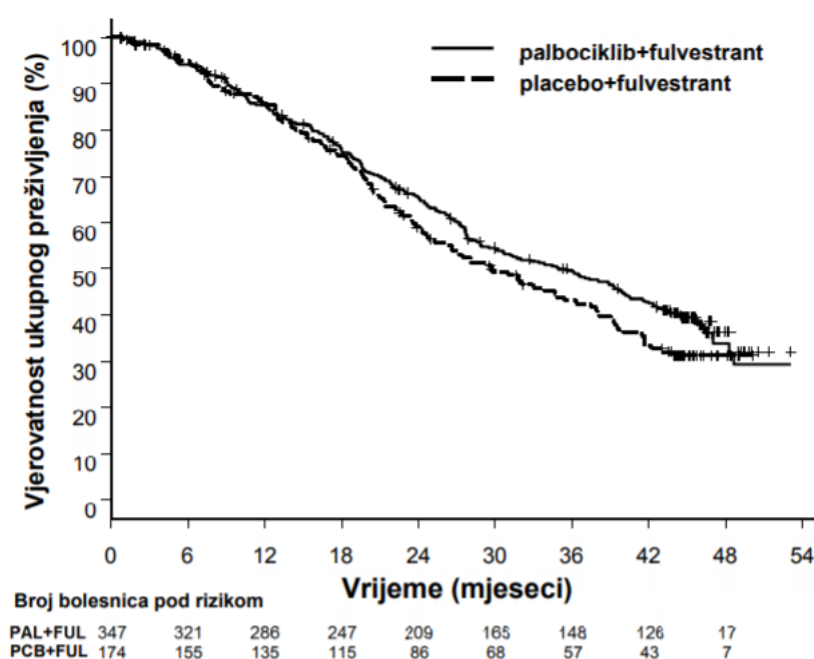


Broj bolesnica pod rizikom	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
PAL+FUL	347	276	245	215	189	168	137	69	38	12	2	1
PCB+FUL	174	112	83	62	51	43	29	15	11	4	1	

FUL = fulvestrant; PAL = palbociklib; PCB = placebo

Smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u skupini koja je primala fulvestrant i palbociklib primijećeno je u svim pojedinačnim podskupinama bolesnica definiranim prema stratifikacijskim faktorima i početnim značajkama. To je bilo primjetno u žena u pred/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 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-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (populacija predviđena za liječenje) – ispitivanje PALOMA3 (zaključni datum prikupljanja podataka: 13. travnja 2018.)



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

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

Tablica 6. Rezultati djelotvornosti u visceralnoj i bez visceralne bolesti iz PALOMA3 ispitivanja (populacija predviđena za liječenje)

	Visceralna bolest		Bez visceralne bolesti	
	fulvestrant i palbociclib (N=206)	fulvestrant i placebo (N=105)	fulvestrant i palbociclib (N=141)	fulvestrant i placebo (N=69)
OR* [% , (95% CI)]	28,0 (21,7; 34,3)	6,7 (2,7; 13,3)	11,3 (6,6; 17,8)	11,6 (5,1; 21,6)
TTR* , medijan [mjeseci (raspon)]	3,8 (3,5; 14,0)	3,6 (3,5; 7,4)	3,7 (1,9; 5,7)	3,6 (3,4; 3,7)

* Mjere ishoda na temelju potvrđenih odgovora.

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

Simptomi koje su prijavile bolesnice procijenjeni su primjenom upitnika o kvaliteti (QLQ; eng. *Quality of Life Questionnaire*) – C30 Europske organizacije za istraživanje i liječenje karcinoma (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 samo fulvestrant 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 točaka 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 postmenopauzalnog 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 lijekom fulvestrant 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 je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka fulvestrant u svim podskupinama pedijatrijske populacije za rak dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u pedijatriji).

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 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 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 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 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-keon, 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 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.

Fulvestrant 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 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 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.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Ispitivanja procjene rizika za okoliš pokazala su da fulvestrant može potencijalno uzrokovati neželjene učinke u vodenom okolišu (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

etanol (96- postotni)
benzilni alkohol
benzilbenzoat
ricinusovo ulje

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

Fulvestrant Sandoz je dostupan u jednoj ili dvije napunjene štrcaljke za jednokratnu primjenu, koja se sastoji od silikonizirane staklene cijevi (staklo tipa 1) opremljene sa: zaštitnim zatvaračem, silikoniziranim brombutilnim gumenim klipom, brombutilnom gumenom izopren plastičnom kapicom, s potisnim klipom od polistirena i polipropilenskim zatvaračem. Dodatno je uz svaku štrcaljku dostupna i sterilna igla.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Upute za primjenu

Injekciju treba primjeniti sukladno lokalnim uputama za primjenu intramuskularnih injekcija velikih volumena.

OPASKA: Potreban je oprez ako se Fulvestrant Sandoz injicira u dorzoglutealno područje zbog blizine ishijadičnog živca (vidjeti dio 4.4).

Upozorenje – nemojte autoklavirati sigurnosnu iglu prije primjene. Ruke se moraju nalaziti iza vrha igle za vrijeme rukovanja iglom i odlaganja igle.

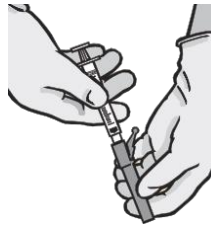
Štrcaljke su dostupne sa sigurnosnom iglom BD SafetyGlide® ili Terumo SurGuard®.

Upute za sigurnosnu iglu BD SafetyGlide®

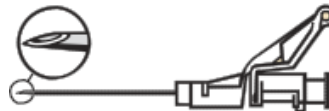
Za svaku od dvije štrcaljke:

- Oprezno izvadite iglu i štrcaljku iz kutije
- Uklonite zaštitnu kapicu sa vrha štrcaljke
- Izvadite sigurnosnu iglu (BD SafetyGlide) iz vanjskog pakiranja.
Nataknite sigurnosnu iglu na Luer-Lock

- Okrećite iglu kako biste ju zaključali u Luer konektoru.
Okrećite sve dok ne bude čvrsto postavljena.
- Povucite zaštitni zatvarač sa igle ravno kako ne biste oštetili vrh igle.



- Skinite pokrov igle.
- Dok držite štrcaljku s iglom usmjerenom prema gore, nježno gurajte klip štrcaljke dok lijek ne dođe na vrh igle. U štrcaljki ne smije biti zraka.
- Primijenite sporo intramuskularno (1-2 minute/injekcija) u glutealni mišić. Radi lakše primjene, kosi otvor vrha igle okrenut je prema ručici poluge.
- Nakon injekcije, odmah jednim prstom gurnite ručicu aktivacijske poluge kako biste aktivirali mehanizam za zaštitu igle.

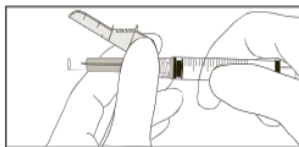


NAPOMENA: Aktivirajte mehanizam za zaštitu igle udaljeno od sebe i drugih. Morate čuti klik te zatim pogledajte je li vrh igle potpuno pokriven.

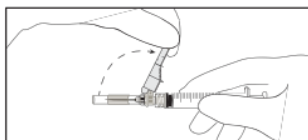
Upute za sigurnosnu iglu Terumo SurGuard®

Za svaku od dvije štrcaljke:

- Oprezno izvadite iglu i štrcaljku iz kutije
- Uklonite zaštitnu kapicu sa vrha štrcaljke
- Učvrstite štrcaljku za iglu koristeći aseptičku tehniku. Uхватite bazu igle, ne zatvarač, i okrećite injekciju u smjeru kazaljke na satu.



- Pomičite zaštitni zatvarač od igle u smjeru štrcaljke do kuta prikazanog na slici. Onda uklonite zaštitni zatvarač.

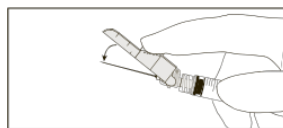


- Dok držite štrcaljku s iglom usmjerenom prema gore, nježno gurajte klip štrcaljke dok lijek ne dođe na vrh igle. U štrcaljki ne smije biti zraka.
- Primijenite sporo intramuskularno (1-2

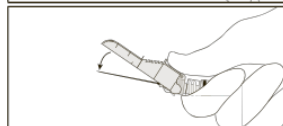
minute/injekcija) u glutealni mišić.

- Nakon završetka injekcije, uklonite iglu iz kože i upotrijebite tehniku za aktivaciju zaštitnog mehanizma jednom rukom koristeći neku od 3 metode:

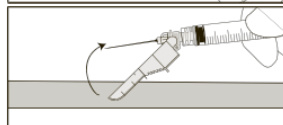
- aktivacija prstom



- aktivacija palcem



- aktivacija površinom



Aktivacija je potvrđena kada čujete i/ili osjetite „klik“, i može se vizualno potvrditi. Ako niste sigurni da se zaštitni mehanizam u potpunosti aktivirao, ponovite postupak.

Odlaganje

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

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

HR-H-922713491

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

03.09.2015./07.07.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10.01.2022.