

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Fulvestrant Accord 250 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje 50 mg fulvestranta.

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 250 mg fulvestranta v 5 ml raztopine.

Pomožne snovi z znanim učinkom (v 5 ml raztopine):

etanol (96-odstotni) (500 mg)

benzilalkohol (500 mg)

benzilbenzoat (750 mg)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (raztopina za injiciranje)

Bistra, brezbarvna do rumena, viskozna raztopina.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Fulvestrant Accord je indicirano

- kot samostojno zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojke z izraženimi estrogenskimi receptorji (*estrogen receptor positive*) pri ženskah po menopavzi:
  - ki predhodno niso bile zdravljene z endokrinim zdravljenjem ali
  - pri katerih se bolezen med adjuvantnim zdravljenjem z antiestrogeni ali po njem ponovi ali pri katerih bolezen med adjuvantnim zdravljenjem z antiestrogeni napreduje.
- v kombinaciji s palbociklibom za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojke z izraženimi hormonskimi receptorji (*hormone receptor (HR)-positive*) in neizraženimi receptorji za humani epidermalni rastni faktor 2 (*human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative*) pri ženskah, ki so predhodno prejemale endokrino zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavzi je treba kombinirano zdravljenje s palbociklibom uporabljati skupaj z agonistom gonadoliberina (*luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonist*).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

*Odrasle ženske (vključno s starejšimi)*

Priporočeni odmerek je 500 mg v enomesečnih presledkih z dodatnim 500 mg odmerkom, danim dva tedna po začetnem odmerku.

Kadar se zdravilo Fulvestrant Accord uporablja v kombinaciji s palbociklibom, glejte tudi povzetek glavnih značilnosti za palbociklib.

Pred začetkom zdravljenja s kombinacijo zdravila Fulvestrant Accord in palbocikliba ter med celotnim trajanjem takšnega zdravljenja je treba ženske pred menopavzo in ženske v perimenopavzi zdraviti tudi z agonisti LHRH v skladu z lokalno klinično prakso.

### Posebne skupine

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnicah z blago do zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek  $\geq 30$  ml/min) ni priporočljivo prilagajati odmerka. Varnost in učinkovitost zdravila pri bolnicah s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek  $< 30$  ml/min) nista bili ovrednoteni, zato je pri teh bolnicah priporočljiva previdnost (glejte poglavje 4.4).

#### *Okvara jeter*

Pri bolnicah z blago do zmerno okvaro jeter ni priporočljivo prilagajati odmerka. Vendar se izpostavljenost fulvestrantu lahko poveča, zato je zdravilo Fulvestrant Accord pri teh bolnicah potrebno uporabljati previdno. Podatkov o uporabi zdravila pri bolnicah s hudo okvaro jeter ni (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Fulvestrant Accord pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

### Način uporabe

Zdravilo Fulvestrant Accord je treba aplicirati z dvema zaporednima 5-ml injekcijama v obliki počasne intramuskularne injekcije (1–2 min/injekcijo), po eno injekcijo v vsako glutealno mišico.

V primeru injiciranja zdravila Fulvestrant Accord v dorzoglutealni predel je potrebna previdnost zaradi bližine spodaj potekajočega ishiadičnega živca.

Za natančna navodila glede uporabe zdravila glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

Huda okvara jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravilo Fulvestrant Accord uporabljajte previdno pri bolnicah z blago do zmerno okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Zdravilo Fulvestrant Accord uporabljajte previdno pri bolnicah s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek manjši od 30 ml/min).

Zaradi intramuskularne poti uporabe zdravilo Fulvestrant Accord uporabljajte previdno pri zdravljenju bolnic z nagnjenostjo h krvavitvam, s trombocitopenijo ali pri tistih, ki jemljejo antikoagulate.

Tromboembolične dogodke pogosto opažajo pri ženskah z napredovalim rakom dojke, opazili pa so jih tudi v kliničnih preskušanjih s fulvestrantom (glejte poglavje 4.8). To je potrebno upoštevati pri predpisovanju zdravila Fulvestrant Accord bolnicam s tveganjem za te dogodke.

Po injiciranju fulvestranta so poročali o učinkih, povezanih z mestom injiciranja, ki vključujejo išias, nevralgijo, nevropatsko bolečino in periferno nevropatijo. Pri injiciranju zdravila Fulvestrant Accord v dorzoglutealni predel je potrebna previdnost zaradi bližine spodaj potekajočega ishiadičnega živca (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Ni dolgoročnih podatkov o učinku fulvestranta na kosti. Glede na mehanizem delovanja fulvestranta obstaja tveganje za osteoporozo.

Učinkovitost in varnost zdravila Fulvestrant Accord (kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s palbociklibom) nista bili raziskani pri bolnicah s kritično visceralno boleznijo.

Kadar se zdravilo Fulvestrant Accord uporablja v kombinaciji s palbociklibom, glejte tudi povzetek glavnih značilnosti za palbociklib.

#### *Vpliv na teste za določanje estradiola s protitelesi*

Zaradi strukturne podobnosti med fulvestrantom in estradiolom, lahko fulvestrant moti teste za določanje estradiola, ki temeljijo na uporabi protiteles, kar lahko privede do lažno zvišanih rezultatov koncentracije estradiola.

#### Pediatrična populacija

Zdravila Fulvestrant Accord ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker varnost in učinkovitost pri tej skupini bolnikov nista bili dokazani (glejte poglavje 5.1).

#### Pomožne snovi

##### Etanol

To zdravilo vsebuje 10 m/v % etanola (alkohola), tj. do 500 mg na brizgo, kar ustreza 10 ml piva oziroma 4 ml vina na odmerek. Škodljivo je za tiste, ki trpijo za alkoholizmom. To je treba upoštevati pri skupinah z velikim tveganjem, kot so bolniki z jetrnimi obolenji ali epilepsijo.

##### Benzilalkohol

To zdravilo vsebuje 500 mg benzilalkohola v eni 5-ml napolnjeni injekcijski brizgi, kar je enako 100 mg/ml. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije. Zaradi možnega kopičenja in toksičnosti (metabolična acidoza) se morajo veliki volumni uporabljati previdno in samo če je nujno potrebno, posebno pri posameznikah z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic.

##### Benzilbenzoat

To zdravilo vsebuje 750 mg benzilbenzoata na brizgo, kar je enako 150 mg/ml.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Klinična študija medsebojnega delovanja z midazolamom (substrat CYP3A4) je pokazala, da fulvestrant ne zavira CYP3A4. Klinične študije medsebojnega delovanja z rifampicinom (induktor CYP3A4) in ketokonazolom (zaviralec CYP3A4) niso pokazale klinično pomembnih sprememb v očistku fulvestranta. Prilagajanje odmerka tako ni potrebno pri bolnicah, ki sočasno prejemajo fulvestrant in zaviralce ali induktorje CYP3A4.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi

Bolnice v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Fulvestrant Accord in še 2 leti po zadnjem odmerku.

### Nosečnost

Zdravilo Fulvestrant Accord je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Znano je, da pri podganah in kuncih fulvestrant po enkratnih intramuskularnih odmerkih prehaja skozi placento. Študije na živalih so pokazale toksične vplive na sposobnost razmnoževanja, vključno s povečano incidenco nepravilnosti in smrti ploda (glejte poglavje 5.3). Če med jemanjem zdravila Fulvestrant Accord bolnica zanosi, jo je treba seznaniti z možno nevarnostjo za plod in možnim tveganjem za prekinitve nosečnosti.

### Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Fulvestrant Accord je treba prenehati z dojenjem. Fulvestrant se izloča v mleko podgan. Ni znano, ali se fulvestrant izloča v materino mleko. Ob upoštevanju možnosti pojava resnih neželenih učinkov fulvestranta pri dojenčkih je uporaba zdravila med dojenjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

### Plodnost

Učinkov fulvestranta na plodnost pri človeku niso raziskovali.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Fulvestrant nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar so poročali, da je pojav astenije pri zdravljenju s fulvestrantom zelo pogost. Pri vožnji in upravljanju strojev morajo biti zato bolnice, pri katerih se ta neželeni učinek pojavi, previdne.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

#### *Samostojno zdravljenje*

To poglavje navaja informacije, ki temeljijo na vseh neželenih učinkih iz kliničnih preskušanj, študij v obdobju trženja zdravila ali spontanah poročil. V zbranem naboru podatkov o samostojnem zdravljenju s fulvestrantom so najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, reakcije na mestu injiciranja, astenija, navzea in povečane vrednosti jetrnih encimov (ALT, AST, ALP).

V preglednici 1 so naslednje kategorije pogostnosti neželenih učinkov zdravila izračunane na podlagi skupine, zdravljene s fulvestrantom v odmerku 500 mg, v združenih analizah varnosti študij CONFIRM (študija D6997C00002), FINDER 1 (študija D6997C00004), FINDER 2 (študija D6997C00006) in NEWEST (študija D6997C00003) ali samo študije FALCON (študija D699BC00001), ki je primerjala fulvestrant v odmerku 500 mg z anastrozalom v odmerku 1 mg. Če so pogostnosti iz združenih analiz varnosti zgoraj omenjenih študij in pogostnosti iz študije FALCON različne, je v preglednici navedena največja pogostnost. Pogostnosti v preglednici 1 temeljijo na vseh prijavljenih neželenih učinkih, ne glede na raziskovalčevo oceno njihove vzročnosti. Mediano trajanje zdravljenja s fulvestrantom v odmerku 500 mg v naboru zbranih podatkov (vključno z zgoraj omenjenimi študijami in študijo FALCON) je bilo 6,5 mesecev.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, navedeni spodaj, so naštetih glede na pogostnost in organski sistem. Pogostnosti so opredeljene glede na sledeči dogovor: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

### **Preglednica 1 Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali pri bolnicah, zdravljenih s fulvestrantom v okviru samostojnega zdravljenja**

<b>Neželeni učinki glede na pogostnost in organski sistem</b>		
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužbe sečil
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	zmanjšano število trombocitov <sup>e</sup>
Bolezni imunskega sistema	zelo pogosti	preobčutljivostne reakcije <sup>e</sup>
	občasni	anafilačne reakcije

Neželeni učinki glede na pogostnost in organski sistem		
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	anoreksija <sup>a</sup>
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
Žilne bolezni	zelo pogosti	vročinski oblivi <sup>e</sup>
	pogosti	venska trombembolija <sup>a</sup>
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea
	pogosti	bruhanje, driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	zvišanjejetrnih encimov (ALT, AST, ALP) <sup>a</sup>
	pogosti	povečana vrednost bilirubina <sup>a</sup>
	občasni	odpoved jeter <sup>c, f</sup> , hepatitis <sup>f</sup> , povečana vrednost gama-GT <sup>f</sup>
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaji <sup>e</sup>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	bolečina v sklepih in mišično-skeletna bolečina <sup>d</sup>
	pogosti	bolečine v križu <sup>a</sup>
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	vaginalna krvavitev <sup>e</sup>
	občasni	vaginalna kandidoza <sup>f</sup> , levkoreja <sup>f</sup>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	astenija <sup>a</sup> , reakcije na mestu injiciranja <sup>b</sup>
	pogosti	periferna nevropatija <sup>e</sup> , išias <sup>e</sup>
	občasni	krvavitev na mestu injiciranja <sup>f</sup> , hematoma na mestu injiciranja <sup>f</sup> , nevralgija <sup>c, f</sup>

<sup>a</sup> Vključno z neželenimi učinki, pri katerih točnega prispevka fulvestranta zaradi osnovne bolezni ni mogoče oceniti.

<sup>b</sup> Izraz reakcije na mestu injiciranja ne vključuje izrazov krvavitev na mestu injiciranja in hematoma na mestu injiciranja, išias, nevralgija in periferna nevropatija.

<sup>c</sup> Dogodek ni bil opažen v velikih kliničnih študijah (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Pogostnost je bila izračunana z uporabo zgornje meje 95 % intervala zaupanja točkovne ocene. Ta je izračunana kot 3/560 (kjer je 560 število bolnic v velikih kliničnih študijah), kar ustreza kategoriji pogostnosti 'občasni'.

<sup>d</sup> Vključno z: artralgijo in, manj pogosto, mišično-skeletno bolečino, mialgijo ter bolečino v okončini.

<sup>e</sup> Kategorije pogostnosti se razlikujejo med naborom podatkov iz združenih analiz varnosti in podatkov iz študije FALCON.

<sup>f</sup> Neželeni učinek ni bil opažen v študiji FALCON.

### Opis izbranih neželenih učinkov

Spodnji opisi temeljijo na naboru podatkov analize varnosti, pridobljenih v študiji 3. faze FALCON pri 228 bolnicah, ki so prejele vsaj en (1) odmerek fulvestanta, in 232 bolnicah, ki so prejele vsaj en (1) odmerek anastrozola.

#### *Bolečina v sklepih in mišično-skeletna bolečina*

V študiji FALCON je bilo število bolnic, ki so poročale o neželenem učinku bolečine v sklepih in mišično-skeletne bolečine, 65 (31,2 %) v skupini, ki je prejela fulvestrant, in 48 (24,1 %) v skupini, ki je prejela anastrozol. Od 65 bolnic v skupini s fulvestrantom jih je 40 % (26/65) poročalo o bolečini v sklepih in mišično-skeletni bolečini v prvem mesecu zdravljenja in 66,2 % (43/65) v prvih 3 mesecih zdravljenja. Nobena bolnica ni poročala o dogodkih, ki bi bili  $\geq 3$ . stopnji po CTCAE, ali dogodkih, ki bi zahtevali zmanjšanje odmerka, prekinitve uporabe zdravila ali prenehanje zdravljenja zaradi neželenih učinkov.

### *Kombinirano zdravljenje s palbociklibom*

Celoten varnostni profil fulvestranta, kadar se uporablja v kombinaciji s palbociklibom, temelji na podatkih, zbranih pri 517 bolnicah z nepredovalim ali metastaskim rakom dojke z izraženimi hormonskimi receptorji in neizraženimi receptorji za humani epidermalni rastni faktor 2 v randomizirani študiji PALOMA3 (glejte poglavje 5.1). Najpogostejši ( $\geq 20\%$ ) neželeni učinki katere koli stopnje, o katerih so poročali pri bolnicah, ki so prejemale fulvestrant v kombinaciji s palbociklibom, so bili nevtropenija, levkopenija, okužbe, utrujenost, navzea, anemija, stomatitis, driska, trombocitopenija in bruhanje. Najpogostejši ( $\geq 2\%$ ) neželeni učinki  $\geq 3.$  stopnji so bili nevtropenija, levkopenija, okužbe, anemija, povečane vrednosti AST, trombocitopenija in utrujenost.

V preglednici 2 so predstavljeni neželeni učinki iz študije PALOMA3.

Mediano trajanje izpostavljenosti fulvestrantu je bilo 11,2 mesecev v skupini s fulvestrantom in palbociklibom in 4,8 meseca v skupini s fulvestrantom in placebom. Mediano trajanje izpostavljenosti palbociklibu v skupini s fulvestrantom in palbociklibom je bilo 10,8 mesecev.

**Preglednica 2** Neželeni učinki na podlagi študije PALOMA3 (N = 517)

Organski sistem Pogostnost Prednostni izraz <sup>a</sup>	fulvestrant in palbociklib (N = 345)		fulvestrant in placebo (N = 172)	
	vse stopnje n (%)	$\geq 3.$ stopnje n (%)	vse stopnje n (%)	$\geq 3.$ stopnje n (%)
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>				
<i>zelo pogosti</i>				
okužbe <sup>b</sup>	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>				
<i>zelo pogosti</i>				
nevtropenija <sup>c</sup>	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
levkopenija <sup>d</sup>	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
anemija <sup>e</sup>	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
trombocitopenija <sup>f</sup>	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>občasni</i>				
febrilna nevtropenija	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>				
<i>zelo pogosti</i>				
zmanjšan apetit	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
<b>Bolezni živčevja</b>				
<i>pogosti</i>				
disgevizija	27, (7,8)	0	6 (3,5)	0
<b>Očesne bolezni</b>				
<i>pogosti</i>				
močnejše solzenje	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
zamegljen vid	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
suho oko	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>				

<i>pogosti</i>				
epistaksa	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
<b>Bolezni prebavil</b>				
<i>zelo pogosti</i>				
navzea	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
stomatitis <sup>g</sup>	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
driska	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
bruhanje	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
<b>Bolezni kože in podkožja</b>				
<i>zelo pogosti</i>				
alopecija	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
izpuščaj <sup>h</sup>	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>pogosti</i>				
suha koža	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>				
<i>zelo pogosti</i>				
utrujenost	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
povišana telesna temperatura	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>pogosti</i>				
astenija	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
<b>Preiskave</b>				
<i>zelo pogosti</i>				
povečane vrednosti AST	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>pogosti</i>				
povečane vrednosti ALT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALT = alanin-aminotransferaza; AST = aspartat-aminotransferaza; N/n = število bolnic; NA = navedba smiselno ni potrebna

<sup>a</sup> Priporočeni izrazi (PTs – Preferred Terms) so navedeni v skladu z MedDRA 17.1.

<sup>b</sup> Okužbe vključujejo vse PTs, ki so del organskega sistema Infekcijske in parazitske bolezni.

<sup>c</sup> Nevtropenija vključuje naslednje PTs: nevtropenija, zmanjšano število nevtrofilcev.

<sup>d</sup> Levkopenija vključuje naslednje PTs: levkopenija, zmanjšano število belih krvnih celic.

<sup>e</sup> Anemija vključuje naslednje PTs : anemija, zmanjšana vrednost hemoglobina, zmanjšana vrednost hematokrita.

<sup>f</sup> Trombocitopenija vključuje naslednje PTs: trombocitopenija, zmanjšano število trombocitov.

<sup>g</sup> Stomatitis vključuje naslednje PTs: aftozni stomatitis, heilitis, glositis, glosodinija, razjede v ustih, vnetje sluznice, bolečina v ustih, orofaringealno nelagodje, orofaringealna bolečina, stomatitis.

<sup>h</sup> Izpuščaj vključuje naslednje PTs: izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, srbeč izpuščaj, eritematozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, dermatitis, akneiformni dermatitis, toksična kožna erupcija.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Nevtropenija*

Pri bolnicah, ki so v študiji PALOMA3 prejemale fulvestrant v kombinaciji s palbociklibom, so o nevtropeniji katere koli stopnje poročali pri 290 (84,1 %) bolnicah, o nevtropeniji 3. stopnje pri 200 (58,0 %) bolnicah in o nevtropeniji 4. stopnje pri 40 (11,6 %) bolnicah. V skupini, ki je prejela fulvestrant in placebo (n = 172), so o nevtropeniji katere koli stopnje poročali pri 6 (3,5 %) bolnicah. V skupini, ki je prejela fulvestrant in placebo, ni bilo poročil o nevtropeniji 3. in 4. stopnje.

Pri bolnicah, ki so prejemale fulvestrant v kombinaciji s palbociklibom, je bil mediani čas do prvega pojava nevtropenije katere koli stopnje 15 dni (razpon: 13–512), mediano trajanje nevtropenije  $\geq 3$ . stopnje pa je bilo 16 dni. O febrilni nevtropeniji so poročali pri 3 (0,9 %) bolnicah, ki so prejemale fulvestrant v kombinaciji s palbociklibom.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: www.jazmp.si.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Obstajajo interna posamezna poročila o prevelikem odmerjanju zdravila Fulvestrant Accord. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo simptomatsko podporno zdravljenje. Študije na živalih kažejo, da pri višjih odmerkih fulvestranta niso opazili drugih učinkov razen tistih, ki so neposredno ali posredno povezani z antiestrogenim delovanjem (glejte poglavje 5.3).

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: endokrino zdravljenje, antiestrogeni, oznaka ATC: L02BA03

#### Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Fulvestrant je kompetitivni antagonist estrogenskih receptorjev (ER) z afiniteto, primerljivo afiniteti estradiola. Fulvestrant zavira trofično delovanje estrogenov brez kakršne koli delno agonistične (estrogenu podobne) aktivnosti. Mehanizem delovanja je povezan z zmanjšanjem ravni estrogenskih receptorskih proteinov. Klinična preskušanja pri ženskah po menopavzi s primarnim rakom dojke so pokazala, da fulvestrant značilno bolj zmanjša raven proteinov ER pri tumorjih z izraženimi estrogenskimi receptorji v primerjavi s placebom. Prišlo je tudi do značilnega zmanjšanja izražanja progesteronskih receptorjev, kar je v skladu s pomanjkanjem intrinzičnih učinkov agonistov estrogena. Dokazano je tudi, da fulvestrant v odmerku 500 mg zmanjša število ER in proliferacijski označevalec Ki67 v večji meri kot fulvestrant v odmerku 250 mg pri neoadjuvantnem zdravljenju tumorjev dojke po menopavzi.

#### Klinična učinkovitost in varnost pri napredovalem raku dojke

##### *Samostojno zdravljenje*

Zaključeno je bilo klinično preskušanje 3. faze pri 736 ženskah po menopavzi z napredovalim rakom dojke, ki se jim je bolezen ponovila med ali po adjuvantnem endokrinem zdravljenju, ali je napredovala po endokrinem zdravljenju za napredovalo bolezen. V študijo je bilo vključenih 423 bolnic, pri katerih je do napredovanja ali ponovitve bolezni prišlo med zdravljenjem z antiestrogeni (AE podskupina) in 313 bolnic, pri katerih je prišlo do napredovanja ali ponovitve med zdravljenjem z zaviralci aromataze (AI podskupina). Ta študija je primerjala učinkovitost in varnost fulvestranta v odmerku 500 mg (n = 362) in fulvestranta v odmerku 250 mg (n = 374). Primarni cilj preskušanja je bilo preživetje brez napredovanja



bolezni (PFS – *progression-free survival*), ključni sekundarni cilji učinkovitosti pa so vključevali stopnjo objektivnega odziva (ORR – *objective response rate*), stopnjo klinične koristi (CBR – *clinical benefit rate*) in celokupno preživetje (OS – *overall survival*). Rezultati učinkovitosti iz študije CONFIRM so predstavljeni v preglednici 3.

**Preglednica 3 Povzetek rezultatov primarnega cilja učinkovitosti (PFS) in ključnih sekundarnih ciljev učinkovitosti iz študije CONFIRM**

Spremenljivka	vrsta ocene; primerjava zdravljenja	fulvestrant 500 mg (N = 362)	fulvestrant 250 mg (N = 374)	primerjava med skupinama (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				razmerje ogroženosti	95 % IZ	p-vrednost
<b>PFS</b>	<b>K-M mediana v mesecih; razmerje ogroženosti</b>					
vse bolnice		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) <sup>a</sup>		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
OS <sup>b</sup>	K-M mediana v mesecih; razmerje ogroženosti					
vse bolnice		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 <sup>c</sup>
-AE podskupina (n = 423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 <sup>c</sup>
-AI podskupina (n = 313) <sup>a</sup>		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 <sup>c</sup>
Spremenljivka	vrsta ocene; primerjava zdravljenja	fulvestrant 500 mg (N = 362)	fulvestrant 250 mg (N=374)	primerjava med skupinama (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				absolutna razlika v %	95 % IZ	
<b>ORR<sup>d</sup></b>	<b>% bolnic z OR; absolutna razlika v %</b>					
vse bolnice		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) <sup>a</sup>		7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8	
<b>CBR<sup>e</sup></b>	<b>% bolnic s CB; absolutna razlika v %</b>					
vse bolnice		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) <sup>a</sup>		36,2	32,3	3,9	-6,1; 15,2	

<sup>a</sup> Fulvestrant je indiciran pri bolnicah, pri katerih se je bolezen ponovila ali napredovala med zdravljenjem z antiestrogeni. Na podlagi rezultatov pri AI podskupini ni možno narediti zaključkov.

<sup>b</sup> Celokupno preživetje je predstavljeno za končne analize preživetja pri 75 % zrelosti.

<sup>c</sup> Nominalna p-vrednost brez korekcije za večkratne primerjave med uvodnimi analizami celokupnega preživetja pri 50 % zrelosti in posodobljenimi analizami preživetja pri 75 % zrelosti.

<sup>d</sup> ORR je bila ocenjena pri bolnicah, pri katerih je bilo mogoče odziv oceniti ob izhodišču (tj. pri tistih z merljivo boleznijo na začetku raziskave: 240 bolnic v skupini fulvestrant 500 mg in 261 bolnic v skupini fulvestrant 250 mg).

<sup>e</sup> Bolnice z najboljšim objektivnim odzivom; popolni odziv, delni odziv ali stabilna bolezen  $\geq$  24 tednov. PFS: preživetje brez napredovanja boleznijo; ORR: stopnja objektivnega odziva; OR: objektivni odziv (OR – *Objective response*); CBR: stopnja klinične koristi; CB: klinična korist; OS: celokupno preživetje; K-M: Kaplan-Meier; IZ: interval zaupanja; AI: zaviralec aromataze; AE: antiestrogen.

Pri ženskah po menopavzi z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke z izraženimi hormonskimi receptorji (receptorji za estrogen in/ali progesteron), ki predhodno niso bile zdravljene s kakršnim koli hormonskim zdravljenjem, so izvedli randomizirano, dvojno slepo, dvojno zakrito (*double-*

*dummy*), multicentrično študijo 3. faze, v kateri so primerjali fulvestrant v odmerku 500 mg z anastrozalom v odmerku 1 mg. Skupno 462 bolnic so v razmerju 1:1 zaporedno randomizirali na prejemanje 500 mg fulvestranta ali 1 mg anastrozola.

Randomizacijo so stratificirali glede na okoliščine bolezni (lokalno napredovala ali metastatska), predhodno kemoterapijo za napredovalo bolezen in merljivost bolezni.

Primarni cilj učinkovitosti v študiji je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), ki ga je skladno z merili RECIST 1.1 (Merila za ocenjevanje odziva pri solidnih tumorjih, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) ocenil raziskovalec. Ključna sekundarna cilja učinkovitosti pa sta vključevala celokupno preživetje (OS) in stopnjo objektivnega odziva (ORR).

Mediana starost bolnic, vključenih v to študijo, je bila 63 let (razpon: 36–90). Večina bolnic (87,0 %) je imela metastatsko bolezen ob izhodišču. Petinpetdeset odstotkov (55,0 %) bolnic je imelo ob izhodišču visceralno metastazo. Skupno 17,1 % bolnic je predhodno prejelo kemoterapijo za zdravljenje napredovale bolezni; 84,2 % bolnic je imelo merljivo bolezen.

Pri večini vnaprej določenih podskupin bolnic so opažali dosledne rezultate. V podskupini bolnic z boleznijo, omejeno na nevisceralno metastazo (n = 208), je bilo razmerje ogroženosti 0,592 (95 % IZ: 0,419, 0,837) v skupini s fulvestrantom, v primerjavi s skupino z anastrozalom. V podskupini bolnic z visceralno metastazo (n = 254) je bilo razmerje ogroženosti 0,993 (95 % IZ: 0,740, 1,331) v skupini s fulvestrantom, v primerjavi s skupino z anastrozalom. Rezultati učinkovitosti iz študije FALCON so predstavljeni v preglednici 4 in na sliki 1.

**Preglednica 4 Povzetek rezultatov primarnega cilja učinkovitosti (PFS) in ključnih sekundarnih ciljev učinkovitosti (po oceni raziskovalca pri študijski populaciji) – študija FALCON**

	fulvestrant 500 mg (N = 230)	anastrozol 1 mg (N = 232)
<b>preživetje brez napredovanja bolezni</b>		
število dogodkov PFS (%)	143 (62,2 %)	166 (71,6 %)
razmerje ogroženosti za PFS (95 % IZ) in p-vrednost	0,797 (0,637–0,999) p = 0,0486	
mediana PFS [meseci (95 % IZ)]	16,6 (13,8, 21,0)	13,8 (12,0, 16,6)
število dogodkov OS*	67 (29,1%)	75 (32,3 %)
razmerje ogroženosti za OS (95 % IZ) in p-vrednost	0,875 (0,629–1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1 %)	88 (44,9 %)
razmerje obetov za ORR (95 % IZ) in p-vrednost	1,074 (0,716–1,614) p = 0,7290	
mediana DoR (meseci)	20,0	13,2
CBR	180 (78,3 %)	172 (74,1 %)
razmerje obetov za CBR (95 % IZ) in p-vrednost	1,253 (0,815–1,932) p = 0,3045	

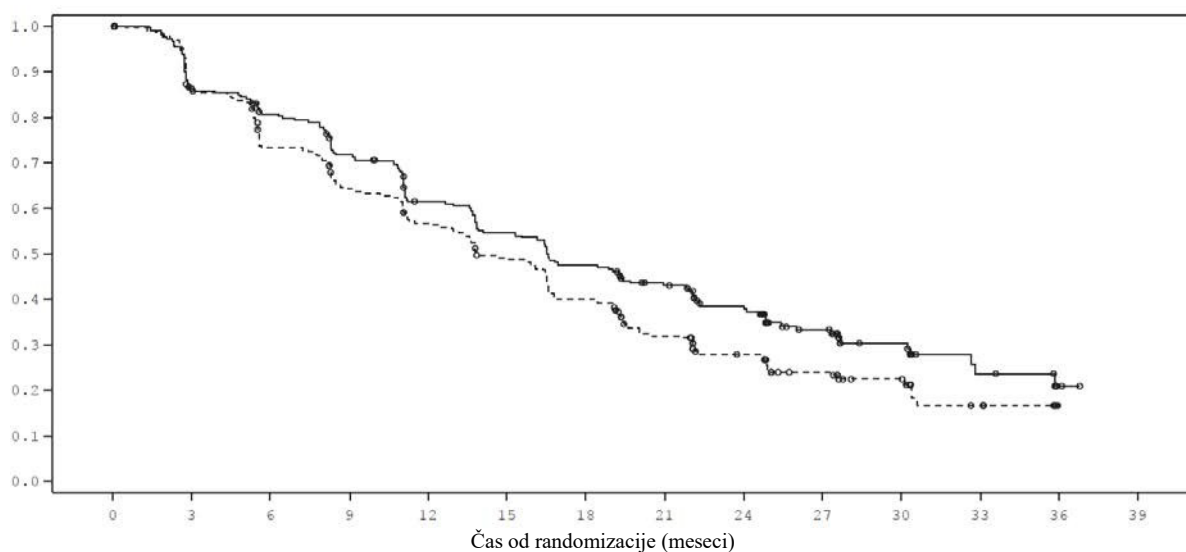
\* (31 % zrelost) - analiza OS ni končna

\*\* pri bolnicah z merljivo boleznijo

DoR: trajanje odziva (Duration of Response)

**Slika 1 Kaplan-Meierjev prikaz preživetja brez napredovanja bolezni (po oceni raziskovalca pri**

## študijski populaciji) – študija FALCON



Število bolnic s tveganjem	Čas od randomizacije (meseči)													
	Zdravljenje	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

Zaključeni sta bili dve klinični preskušnji 3. faze pri skupno 851 ženskah po menopavzi z napredujočim rakom dojke, pri katerih se je bolezen ponovila med ali po adjuvantnem endokrinem zdravljenju ali je bolezen napredovala po endokrinem zdravljenju za napredovalo bolezen. 77 % bolnic, vključenih v študije, je imelo raka dojke z izraženimi estrogenskimi receptorji. V teh preskušanjih so primerjali varnost in učinkovitost mesečne uporabe 250 mg fulvestranta v primerjavi z dnevno uporabo 1 mg anastrozola (zaviralec aromataze). V celoti je bil fulvestrant v mesečnem odmerku 250 mg vsaj tako učinkovit kot anastrozol v smislu preživetja brez napredovanja bolezni, objektivnega odziva in časa do nastopa smrti. Med obema zdravljenima skupinama ni bilo statistično značilnih razlik v katerem od omenjenih končnih ciljev. Primarni končni cilj je bilo preživetje brez napredovanja bolezni. Združena analiza obeh preskušanj je pokazala, da je do napredovanja bolezni prišlo pri 83 % bolnic, ki so prejemale fulvestrant, v primerjavi s 85 % bolnic, ki so prejemale anastrozol. Združena analiza obeh preskušanj je pokazala razmerje ogroženosti za 250 mg fulvestranta proti anastrozolu za preživetje brez napredovanja bolezni 0,95 (95 % IZ 0,82 do 1,10). Stopnja objektivnega odziva je bila pri uporabi 250 mg fulvestranta 19,2 % v primerjavi s 16,5 % pri uporabi anastrozola. Mediani čas do nastopa smrti je bil 27,4 mesecev pri bolnicah, ki so se zdravile s fulvestrantom, in 27,6 mesecev pri bolnicah, ki so se zdravile z anastrozolum. Razmerje ogroženosti za 250 mg fulvestranta proti anastrozolu za čas do nastopa smrti je bilo 1,01 (95 % IZ 0,86 do 1,19).

### Kombinirano zdravljenje s palbociklibom

Pri ženskah z lokalno napredujočim rakom dojke (*HR-positive*, *HER2-negative*), neprimernim za resekcijo ali obsevanje s kurativnim namenom, ali z metastatskim rakom dojke, ne glede na njihov menopavzalni status, pri katerih je bolezen napredovala po predhodnem endokrinem zdravljenju v okviru (neo)adjuvantnega ali metastatskega zdravljenja, so izvedli mednarodno, randomizirano, dvojno slepo, multicentrično študijo 3. faze z vzporednimi skupinami, ki je primerjala fulvestrant v odmerku 500 mg v kombinaciji s palbociklibom v odmerku 125 mg ter fulvestrant v odmerku 500 mg v kombinaciji s placebom.

Skupno 521 žensk pred menopavzo, v perimenopavzi ali po menopavzi, pri katerih je bolezen napredovala med ali v 12 mesecih po dokončanem adjuvantnem endokrinem zdravljenju ali med oziroma v 1 mesecu od predhodnega endokrinega zdravljenja za napredovalo bolezen, so v razmerju 2:1 randomizirali na kombinacijo fulvestrant in palbociklib ali fulvestrant in placebo in jih stratificirali glede na dokumentirano občutljivost na predhodno hormonsko zdravljenje, stanje menopavze ob vključitvi v študijo (pred menopavzo/v perimenopavzi v primerjavi s po menopavzi) in prisotnost visceralnih

metastaz. Ženske pred menopavzo/v perimenopavzi so prejele goserelin (agonist LHRH). Bolnice z napredovalo/metastatsko, simptomatsko, visceralno razširjeno boleznijo, pri katerih je bilo tveganje za življenjsko ogrožajoče zaplete (vključno z bolnicami z masivnimi nenadzorovanimi izlivmi (plevralnimi, perikardialnimi, peritonealnimi), pljučnim limfangitisom in več kot 50 % vključenostjo jeter), niso bile primerne za vključitev v študijo.

Bolnice so dodeljeno zdravljenje prejemale do objektivnega napredovanja bolezni, simptomatskega poslabšanja, nesprejemljive toksičnosti, smrti ali umika privolitve za sodelovanje, kar koli od tega je nastopilo prej. Prehodi med skupinama zdravljenja niso bili dovoljeni.

Bolnice v skupini s fulvestrantom in palbociklibom so bile po izhodiščnih demografskih in prognostičnih značilnostih dobro usklajene z bolnicami v skupini s fulvestrantom in placebom. Mediana starost bolnic, vključenih v to študijo, je bila 57 let (razpon: 29–88). V obeh skupinah je bila večina bolnic belk z dokumentirano občutljivostjo na predhodno hormonsko zdravljenje in menopavzalnim statusom po menopavzi. Približno 20 % bolnic je bilo pred menopavzo ali v perimenopavzi. Vse bolnice so predhodno prejele sistemsko zdravljenje in večina bolnic v obeh skupinah zdravljenja je zaradi primarne diagnoze predhodno prejela kemoterapijo. Več kot polovica bolnic (62 %) je imela oceno stanja zmogljivosti po ECOG 0, 60 % bolnic je imelo visceralne metastaze in 60 % bolnic je zaradi primarne diagnoze predhodno prejelo več kot 1 shemo hormonskega zdravljenja.

Primarni cilj študije je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), ki ga je skladno z merili RECIST 1.1 ocenil raziskovalec. Podporne analize PFS so temeljile na neodvisnem centralnem radiološkem pregledu. Sekundarni cilji so vključevali OR, CBR, celokupno preživetje (OS), varnost in čas do poslabšanja (TTD - *time-to-deterioration*) bolečine.

Študija je dosegla primarni cilj podaljšanja PFS po oceni raziskovalca ob vmesni analizi, izvedeni pri 82 % načrtovanih dogodkov PFS; rezultati so presegli predhodno določeno Haybittle-Petovo mejo učinkovitosti ( $\alpha = 0,00135$ ), s čimer sta bila dokazana statistično značilno podaljšanje PFS in klinično pomemben učinek zdravljenja. Zrelejša posodobitev podatkov o učinkovitosti je predstavljena v preglednici 5.

Po spremljanju, ki je mediano trajalo 45 mesecev, je bila končna analiza OS opravljena na podlagi 310 dogodkov (60 % randomiziranih bolnic). Med skupino s palbociklibom in fulvestrantom ter skupino s placebom in fulvestrantom so ugotovili 6,9-mesečno razliko v medianem OS; ta rezultat ni bil statistično značilen ob vnaprej opredeljeni ravni značilnosti 0,0235 (1-stransko). V skupini s placebom in fulvestrantom je 15,5 % randomiziranih bolnic kot nadaljnje zdravljenje po napredovanju prejelo palbociklib in druge zaviralce CDK.

Rezultati PFS po oceni raziskovalcev in končni podatki o OS v študiji PALOMA3 so prikazani v preglednici 5. Ustrezna Kaplan-Meierjeva prikaza sta predstavljena na slikah 2 in 3.

**Preglednica 5 Rezultati učinkovitosti – študija PALOMA3 (po oceni raziskovalca pri študijski populaciji)**

	posodobljena analiza (datum zamejitve 23. oktober 2015)	
	fulvestrant in palbociklib (N = 347)	fulvestrant in placebo (N = 174)
<b>preživetje brez napredovanja bolezni</b>		
mediana [mesece (95 % IZ)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
razmerje ogroženosti (95 % IZ) in p-vrednost	0,497 (0,398, 0,620), $p < 0,000001$	

<b>sekundarni cilji*</b>		
OR [% (95 % IZ)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (merljiva bolezen) [% (95 % IZ)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
DOR (merljiva bolezen) [mesece (95 % IZ)]	9,2 (7,2; 10,4)	7,4 (3,9, NE)
CBR [% (95 % IZ)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
<b>Končno celokupno preživetje (OS) (datum zamejitve 13. april 2018)</b>		
Število dogodkov (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana [mesece (95 % IZ)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) in vrednost p <sup>†</sup>	0,814 (0,644; 1,029) p = 0,0429 <sup>†*</sup>	

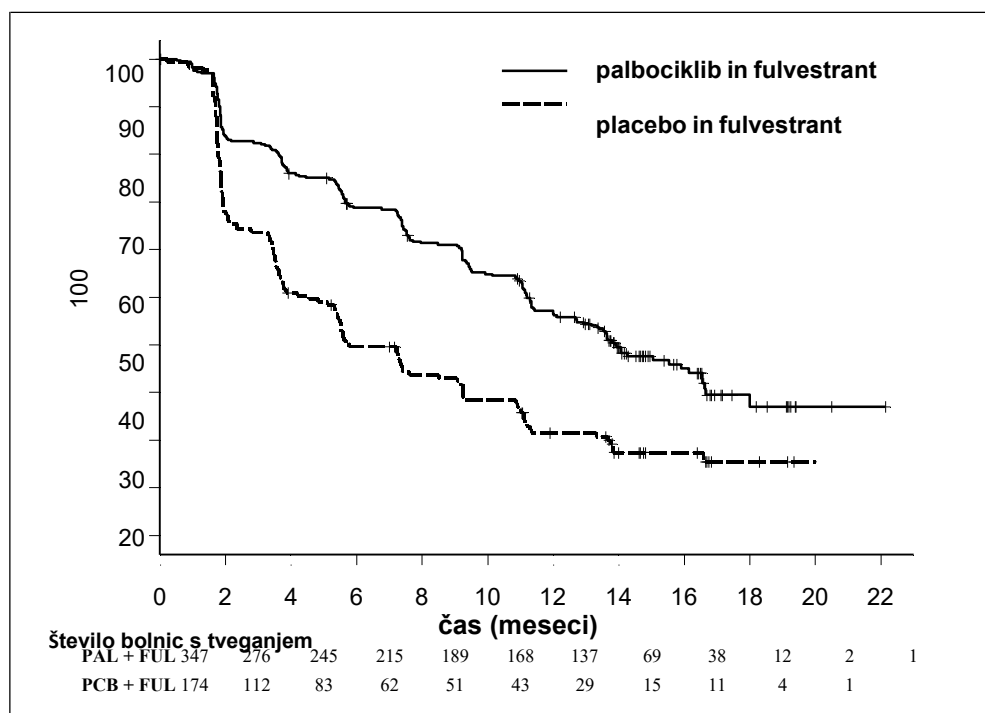
CBR = odziv s klinično koristjo (clinical benefit response), IZ = interval zaupanja, N = število bolnikov, OR = objektivni odziv (objective response).

Rezultati sekundarnih opazovanih dogodkov temeljijo na potrjenih in nepotrjenih odzivih upoštevaje merila RECIST 1.1.

\*Ni statistično značilno.

† 1-stranska vrednost p iz testa log-rank, stratificiranega glede na prisotnost visceralnih metastaz in občutljivosti na predhodno endokrino zdravljenje ob randomizaciji.

**Slika 2. Kaplan-Meierjev prikaz preživetja brez napredovanja bolezni (po oceni raziskovalca pri študijski populaciji) – študija PALOMA3 (datum zamejitve 23. oktober 2015)**

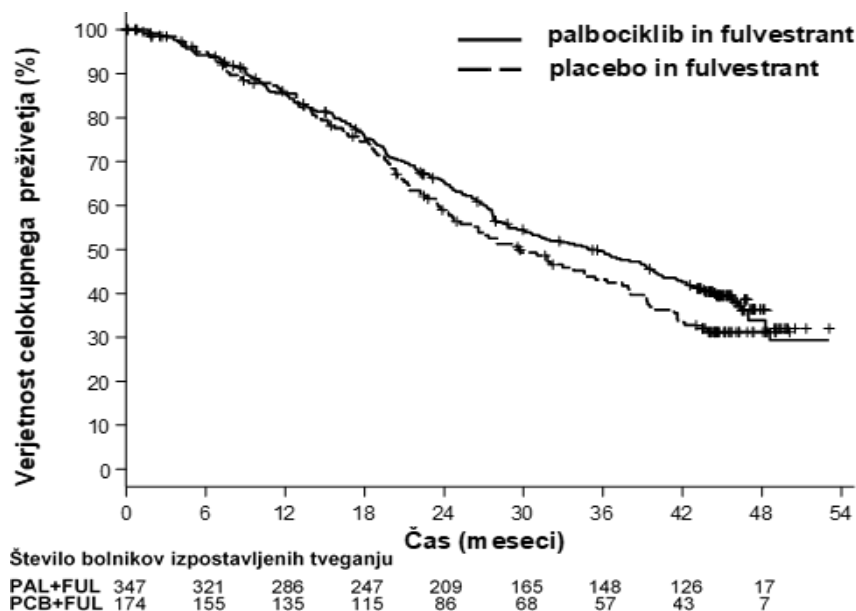


FUL = fulvestrant; PAL = palbociklib; PCB = placebo.

Zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt v skupini s fulvestrantom in palbociklibom so opazili v vseh podskupinah bolnic, opredeljenih s stratifikacijskimi faktorji in izhodiščnimi značilnostmi. To je bilo očitno pri ženskah pred menopavzo/v perimenopavzi (razmerje ogroženosti 0,46 [95 % IZ: 0,28, 0,75]) in ženskah po menopavzi (razmerje ogroženosti 0,52 [95 % IZ: 0,40, 0,66]) ter bolnicah z visceralno metastatsko boleznijo (razmerje ogroženosti 0,50 [95 % IZ: 0,38, 0,65]) in bolnicah z nevisceralno metastatsko boleznijo (razmerje ogroženosti 0,48 [95 % IZ: 0,33, 0,71]). Korist je bila prav tako opažena ne glede na število linij predhodnega zdravljenja metastatske bolezni, naj je bilo to 0 (razmerje ogroženosti 0,59 [95 % IZ: 0,37, 0,93]), 1 (razmerje ogroženosti 0,46 [95 % IZ: 0,32, 0,64]), 2

(razmerje ogroženosti 0,48 [95 % IZ: 0,30, 0,76]) ali  $\geq 3$  (razmerje ogroženosti 0,59 [95 % IZ: 0,28, 1,22]).

**Slika 3. Kaplan-Meierjev prikaz celokupnega preživetja (populacija z namenom zdravljenja) – študija PALOMA3 (datum zamejitve 13. april 2018)**



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

Dodatni merili učinkovitosti (OR and TTR), ocenjeni v podskupinah bolnic z visceralno boleznijo ali brez nje, sta prikazani v preglednici 6.

**Preglednica 6 Rezultati učinkovitosti pri visceralni in nevisceralni bolezni iz študije PALOMA3 (študijska populacija)**

	visceralna bolezen		nevisceralna bolezen	
	fulvestrant in palbociklib (N = 206)	fulvestrant in placebo (N = 105)	fulvestrant in palbociklib (N = 141)	fulvestrant in placebo (N = 69)
OR [% (95 % IZ)]	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*, mediana [meseči (razpon)]	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 odziv, ki temeljijo na potrjenih in nepotrjenih odzivih.

N = število bolnic, IZ = interval zaupanja, OR = objektivni odziv, TTR = čas do prvega odziva tumorja.

Simptome, o katerih so poročale bolnice, so ocenili z vprašalnikom o kakovosti življenja (QLQ)-C30 in njegovim modulom za rak dojke (EORTC QLQ-BR23), ki ju je pripravila Evropska organizacija za raziskovanje in zdravljenje raka (EORTC - *European Organization for Research and Treatment of Cancer*). Vprašalnik je ob izhodišču in vsaj pri 1 obisku po izhodišču izpolnilo skupno 335 bolnic iz skupine s fulvestrantom in palbociklibom ter 166 bolnic iz skupine s fulvestrantom in placebom.

Čas do poslabšanja je bil vnaprej opredeljen kot čas med izhodiščem in prvim pojavom povečanja rezultata za simptom bolečine od izhodišča za  $\geq 10$  točk. Dodatek palbocikliba fulvestrantu se je izkazal kot koristen, s tem, da je pomembno podaljšal čas do poslabšanja simptoma bolečine, v primerjavi s kombinacijo fulvestranta in placeba (mediana 8,0 mesecev, v primerjavi z 2,8 meseci; razmerje

ogroženosti 0,64 [95 % IZ: 0,49, 0,85];  $p < 0,001$ ).

#### *Učinki na endometrijo po menopavzi*

Predklinični podatki ne kažejo, da bi imel fulvestrant stimulatorni učinek na endometrijo po menopavzi (glejte poglavje 5.3). V 2-tedenski študiji pri zdravih prostovoljkah po menopavzi, ki so prejemale 20 mikrogramov etinilestradiola na dan, so ugotovili, da je predhodno zdravljenje s fulvestrantom v odmerku 250 mg vodilo k pomembnemu zmanjšanju stimulacije endometrija po menopavzi, v primerjavi s predhodnim zdravljenjem s placebom, kar je bilo ocenjeno z ultrazvočnim merjenjem debeline endometrija.

Do 16 tednov trajajoče neoadjuvantno zdravljenje s 500 mg ali z 250 mg fulvestranta pri bolnicah z rakom dojke ni klinično pomembno spremenilo debeline endometrija, kar kaže na odsotnost agonističnega učinka. Pri preiskovanih bolnicah z rakom dojke ni dokazov o neželenih učinkih na endometrijo. Na voljo ni podatkov o morfološki endometriji.

V dveh kratkotrajnih študijah (1 teden in 12 tednov) pri bolnicah pred menopavzo z benignimi ginekološkimi obolenji niso opazili značilne razlike v debelini endometrija (z ultrazvočnim merjenjem) med tistimi, ki so prejemale fulvestrant, in tistimi, ki so prejemale placebo.

#### *Učinki na kosti*

Dolgoročnih podatkov o učinku fulvestranta na kosti ni. Do 16 tednov trajajoče neoadjuvantno zdravljenje s 500 mg ali z 250 mg fulvestranta pri bolnicah z rakom dojke ni klinično pomembno spremenilo serumskih označevalcev kostne premene.

#### Pediatrična populacija

Fulvestrant ni indiciran za uporabo pri otrocih.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s fulvestrantom za vse skupine pediatrične populacije pri raku dojke (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

V odprti študiji 2. faze so raziskovali varnost, učinkovitost in farmakokinetiko fulvestranta pri 30 deklicah, starih od 1 do 8 let, s progresivno prezgodnjo puberteto, povezano z McCune-Albrightovim sindromom (MAS). Pediatrične bolnice so prejemale mesečni intramuskularni odmerek fulvestranta 4 mg/kg. Ta 12-mesečna študija, pri kateri so raziskovali vrsto MAS končnih ciljev, je pokazala zmanjšanje pogostnosti vaginalnih krvavitev in zmanjšanje hitrosti napredovanja staranja kosti. Najnižje koncentracije fulvestranta v stanju dinamičnega ravnovesja pri otrocih v tej študiji so bile podobne tistim pri odraslih (glejte poglavje 5.2). Ta majhna študija ni sprožila novih pomislekov glede varnosti, vendar 5-letni podatki še niso na voljo.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Po aplikaciji intramuskularne injekcije fulvestranta z dolgotrajnim učinkom se fulvestrant počasi absorbira in doseže največje plazemske koncentracije ( $C_{max}$ ) po okoli 5 dneh. Uporaba sheme s fulvestrantom v odmerku 500 mg doseže raven izpostavljenosti, ki je enaka ali blizu tisti v stanju dinamičnega ravnovesja, v prvem mesecu odmerjanja (povprečje [KV]: AUC 475 [33,4 %] ng.dan/ml,  $C_{max}$  25,1 [35,3 %] ng/ml,  $C_{min}$  16,3 [25,9 %] ng/ml). V stanju dinamičnega ravnovesja se plazemske koncentracije fulvestranta ohranjajo v relativno ozkem območju z do približno 3-kratno razliko med največjimi in najmanjšimi koncentracijami. Po intramuskularni aplikaciji je izpostavljenost približno sorazmerna z odmerkom v območju odmerkov od 50 mg do 500 mg.

#### Porazdelitev

Fulvestrant se obsežno in hitro porazdeli. Velik navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja ( $V_{d_{ss}}$ ), ki je približno od 3 l/kg do 5 l/kg, kaže, da je porazdelitev predvsem ekstravaskularna. Fulvestrant se v veliki meri (99 %) veže na plazemske proteine. Frakcije lipoproteinov zelo nizke gostote

(VLDL), lipoproteinov nizke gostote (LDL) in lipoproteinov visoke gostote (HDL) so glavne komponente za vezavo. Študije medsebojnega delovanja z zdravili v zvezi s kompetitivno vezavo na proteine niso bile izvedene. Vloga globulina, ki veže spolne hormone (SHBG - *sex hormone-binding globulin*), ni bila določena.

#### Biotransformacija

Presnova fulvestranta še ni bila povsem ugotovljena, vendar pa vključuje kombinacije številnih možnih presnovnih poti, analognih tistim za endogene steroide. Znani presnovki (vključno s 17-ke-ton, sulfon, 3-sulfat, 3- in 17-glukuronidnimi presnovki) so bodisi manj aktivni bodisi izkazujejo podobno aktivnost kot fulvestrant v modelih z antiestrogeni. Študije, v katerih so uporabili preparate človeških jeter in rekombinantne humane encime, kažejo, da je CYP3A4 edini izoencim P450, ki sodeluje pri oksidaciji fulvestranta, čeprav se zdi, da *in vivo* prevladujejo poti, ki ne vključujejo P450. *In vitro* podatki kažejo, da fulvestrant ne zavira CYP450 izoencimov.

#### Izločanje

Fulvestrant se izloča predvsem v obliki presnovkov. Glavna pot izločanja je z blatom, z urinom se ga izloči manj kot 1 %. Fulvestrant ima velik očistek  $11 \pm 1,7$  ml/min/kg, kar kaže na visoko jetrno ekstrakcijsko razmerje. Končni razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) po intramuskularni aplikaciji določa hitrost absorpcije, in je bil ocenjen na 50 dni.

#### Posebne skupine

V populacijski farmakokinetični analizi podatkov iz kliničnih študij 3. faze niso ugotovili razlik v farmakokinetičnih profilih fulvestranta glede na starost (območje od 33 let do 89 let), telesno maso (40-127 kg) ali raso.

#### Okvara ledvic

Blaga do zmerna okvara ledvične funkcije ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko fulvestranta.

#### Okvara jeter

Farmakokinetika fulvestranta je bila ovrednotena v kliničnem preskušanju z enkratnim odmerkom pri posameznicah z blago do zmerno okvaro jeter (A in B stopnjo po Child – Pughovi klasifikaciji). Uporabljen je bil velik odmerek oblike intramuskularne injekcije s krajšim delovanjem. Pri posameznicah z okvaro jeter se je vrednost AUC povečala za približno 2,5-krat v primerjavi z zdravimi posameznicami. Pri bolnicah, ki so prejemale fulvestrant, je pričakovana dobra sposobnost prenašanja takšne povečane izpostavljenosti. Posameznice s hudo okvaro jeter (stopnjo C po Child – Pughovi klasifikaciji) niso bile ovrednotene.

#### Pediatrična populacija

Farmakokinetika fulvestranta je bila ovrednotena v kliničnem preskušanju pri 30 deklicah s progresivno prezgodnjo puberteto, povezano z McCune-Albrightovim sindromom (glejte poglavje 5.1). Pediatrične bolnice so bile stare od 1 do 8 let in so prejemale mesečni intramuskularni odmerek fulvestranta 4 mg/kg. Geometrijska srednja vrednost (standardna deviacija) najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja ( $C_{\min,ss}$ ) in  $AUC_{ss}$  je bila 4,2 (0,9) ng/ml in 3680 (1020) ng\*hr/ml. Čeprav so bili zbrani podatki maloštevilni, kažejo, da so najmanjše koncentracije fulvestranta v stanju dinamičnega ravnovesja pri otrocih v skladu s tistimi pri odraslih.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Akutna toksičnost fulvestranta je nizka.

V študijah z večkratnimi odmerki so fulvestrant v odmerku 250 mg v obliki raztopine za injiciranje in druge oblike s fulvestrantom dobro prenašale vse živalske vrste. Lokalne reakcije na mestu injiciranja, vključno z miozitisom in granulomi, so pripisali vehiklu, vendar se je resnost miozitisa pri kuncih povečala pri uporabi fulvestranta v primerjavi z uporabo kontrolne raztopine natrijevega klorida. V študijah toksičnosti na podganah in psih z večkratnimi intramuskularnimi odmerki fulvestranta je bilo



njegovo antiestrogeno delovanje odgovorno za večino opaženih učinkov, predvsem učinkov na reprodukcijskem sistemu samic, pa tudi učinkov na drugih organih, občutljivih na delovanje hormonov, pri obeh spolih. Pri nekaterih psih so po kronični uporabi (12 mesecev) opazili arteritis, ki je zajel vrsto različnih tkiv.

V študijah na psih po peroralni in intravenski uporabi so opazili učinke na kardiovaskularni sistem (rahlo povečanje S-T segmenta v EKG [po peroralni uporabi] in sinusni zastoj pri enem psu [po intravenski uporabi]). Ti so se pojavili pri večjih stopnjah izpostavljenosti kot pri bolnicah ( $C_{max} > 15$ -krat), in imajo verjetno majhen pomen za varnost pri ljudeh ob uporabi kliničnih odmerkov.

Fulvestrant ne kaže genotoksičnega potenciala.

Fulvestrant je pokazal učinke na razmnoževanje in razvoj zarodka/ploda, ki so v skladu z njegovim antiestrogenim delovanjem, v odmerkih, podobnih kliničnim odmerkom. Pri podganah so opazili reverzibilno zmanjšanje plodnosti samic in preživetja zarodka, distocijo in povečano pojavnost nepravilnosti ploda, vključno s tarzalnim upogibom. Samice kuncev, ki so prejemale fulvestrant, niso mogle ohraniti brejosti. Opazili so povečanje mase placent in izgubo ploda po ugnezdenju. Pri kuncih se je povečala pojavnost sprememb ploda (nazaj premaknjena medenični obroč in 27. presakralno vretence).

Dveletna študija onkogenosti na podganah (intramuskularna aplikacija fulvestranta) je pokazala povečano pojavnost benignih tumorjev celic granuloze v jajčnikih pri podganih samicah pri uporabi velikih odmerkov 10 mg/podgano/15 dni in povečano pojavnost tumorjev Leydigovih celic testisov pri samcih. V dveletni študiji onkogenosti na miših (peroralno dajanje enkrat na dan) se je povečala pojavnost stromalnih tumorjev jajcevodov (tako benignih kot malignih) pri odmerkih 150 mg/kg/dan in 500 mg/kg/dan. Na ravni brez opaženega učinka (*'the no-effect level'*) za te ugotovitve so bile ravni sistemske izpostavljenosti (AUC) pri podganih samicah približno 1,5-krat večje in pri podganih samcih 0,8-krat večje od pričakovanih ravni izpostavljenosti pri ljudeh, pri miših pa približno 0,8-krat večje od pričakovanih ravni izpostavljenosti pri ljudeh tako pri samcih kot samicah. Indukcija tovrstnih tumorjev je v skladu s farmakološko povezanimi spremembami endokrine povratne zanke na ravneh gonadotropina, ki jih povzročajo antiestrogeni pri živalih, ki imajo cikle. Zato se ta odkritja ne smatrajo kot klinično pomembna pri uporabi fulvestranta pri ženskah po menopavzi z napredovalim rakom dojke.

#### Ocena tveganja za okolje

Študije za oceno tveganja za okolje so pokazale, da lahko fulvestrant povzroči neželene učinke v vodnem okolju (glejte poglavje 6.6).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

etanol (96-odstotni)  
benzilalkohol  
benzilbenzoat  
ricinusovo olje, rafinirano

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte in prevažajte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Temperaturnih odklonov zunaj razpona od 2 °C do 8 °C mora biti čim manj. To vključuje izogibanje shranjevanju pri temperaturah nad 30 °C in shranjevanju več kot 28 dni pri povprečni temperaturi pod 25 °C (vendar nad 2 °C - 8 °C). Po temperaturnih odklonih je treba zdravilo takoj vrniti v priporočene pogoje shranjevanja (shranjujte in prevažajte v hladilniku pri temperaturi 2 °C - 8 °C). Ker je vpliv temperaturnih odklonov na kakovost zdravila kumulativen, se 28-dnevnega obdobja ne sme preseči v celotnem 2-letnem roku uporabnosti zdravila Fulvestrant Accord (glejte poglavje 6.3). Izpostavljenost temperaturam pod 2 °C zdravilu ne bo škodovala, pod pogojem, da ni shranjeno pri temperaturi pod -20 °C.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Oprema z napolnjeno injekcijsko brizgo obsega:

Napolnjena injekcijska brizga iz prozornega stekla tipa I z batnim zamaškom in potisnim batom, opremljena z zaporko z zaščito pred posegom, ki vsebuje 250 mg fulvestranta v 5 ml raztopine. Priložena je tudi varnostna igla (BD SafetyGlide®) za povezavo z valjem.

Zdravilo Fulvestrant Accord je na voljo v pakiranju z dvema napolnjenima injekcijskima brizgama za enkratno uporabo.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

### Navodila za uporabo

Opozorilo – varnostne igle pred uporabo ne avtoklavirajte. Roke morajo ves čas – med uporabo in odstranjevanjem – ostati za iglo.

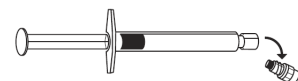
Injekcijskim brizgam je priložena varnostna igla BD SafetyGlide®.

OPOMBA: Zaradi bližine spodaj potekajočega ishiadičnega živca je v primeru injiciranja zdravila Fulvestrant Accord v dorzoglutealni predel potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

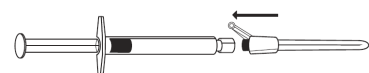
Za vsako od obeh brizg:

- Previdno vzemite stekleni valj brizge iz ležišča in preverite, da ni poškodovan.
- Zavrtite plastični pokrovček zaporke z zaščito pred posegom na Luer nastavku brizge, da odstranite pokrovček s pritrjenim gumijastim zamaškom (glejte sliko 1).
- S potegom odprite zunanjo ovojnino varnostne igle (BD SafetyGlide). Namestite varnostno iglo na Luer nastavek brizge (glejte sliko 2).
- Zavrtite, da se igla pritrdi na nastavek Luer. Vrtite, dokler ni igla trdno pričvrščena.
- Potegnite ščitnik naravnost z igle, da se izognete poškodbam konice igle.
- Prenesite napolnjeno brizgo na mesto aplikacije.
- Odstranite ovojnico igle.
- Parenteralne raztopine je treba pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebujejo delcev in da niso spremenile barve.
- Izpustite odvečni zrak iz brizge.

**Slika 1**

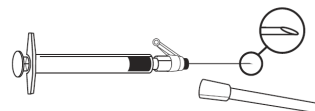


**Slika 2**



- Počasi (1-2 minuti/injekcijo) injicirajte intramuskularno v glutealni predel. Zaradi praktičnosti pri uporabi je prirezani del igle na strani ročice (glejte sliko 3).

**Slika 3**



- Takoj po injiciranju aktivirajte mehanizem za zaščito tako, da ročico Luer potiskate naprej, dokler ni konica igle popolnoma pokrita (glejte sliko 4).

**Slika 4**



**OPOMBA: aktivirajte ga proč od sebe in drugih. Slišati morate klik in se nato s pregledom prepričati, da je konica igle povsem pokrita.**

#### Odstranjevanje

Napolnjene injekcijske brizge so **samo** za enkratno uporabo.

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za vodno okolje. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul. Taśmowa 7  
02-677 Varšava  
Poljska

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/19/02577/001

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 4. 7. 2019  
Datum zadnjega podaljšanja: 26.05.2022

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

14.03.2022