

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Fulvestrant Lek 250 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

- etanol (96 %) (100 mg/ml)
- benzilalkohol (100 mg/ml)
- benzilbenzoat (150 mg/ml)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
bistra, brezbarvna do rumena, viskozna raztopina

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Fulvestrant Lek je indicirano

- kot samostojno zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojke s pozitivnimi estrogenskimi receptorji pri ženskah po menopavzi:
  - ki predhodno niso bile zdravljene z endokrinim zdravljenjem, ali
  - z recidivom bolezni med ali po adjuvantnem zdravljenju z antiestrogeni ali ob napredovanju bolezni med zdravljenjem z antiestrogeni.
- v kombinaciji s palbociklibom za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji (*HR – Hormone Receptor*) in negativnimi receptorji 2 za epidermalni rastni faktor (*HER2 – Human Epidermal growth factor Receptor 2*) 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 (*LHRH – Luteinizing Hormone Releasing Hormone*).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

## Odmerjanje

*Odrasle ženske (vključno s starejšimi)*

Priporočeni odmerek je 500 mg v enomesečnih presledkih ter dodaten 500 mg odmerek, uporabljen dva tedna po začetnem odmerku.

Če se zdravilo Fulvestrant Lek uporablja v kombinaciji s palbociklibom, glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti za palbociklib.

Pred začetkom zdravljenja s kombinacijo zdravila Fulvestrant Lek in palbocikliba ter med celotnim trajanjem takšnega zdravljenja morajo ženske pred menopavzo in ženske v perimenopavzi prejemati tudi agoniste LHRH v skladu z lokalno klinično prakso.

## Posebna populacija

*Ledvična okvara*

Pri bolnicah z blago do zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek  $\geq 30$  ml/min) niso priporočljive prilagoditve odmerka. Varnost in učinkovitost zdravila pri bolnicah s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek  $\leq 30$  ml/min) nista bili ugotovljeni in zato je pri teh bolnicah potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

*Jetrna okvara*

Pri bolnicah z blago do zmerno jetrno okvaro niso priporočljive prilagoditve odmerka. Vendar se izpostavljenost fulvestrantu lahko poveča, zato je zdravilo Fulvestrant Lek pri teh bolnicah potrebno uporabljati s previdnostjo. Ni podatkov o zdravilu pri bolnicah s hudo jetrno okvaro (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

## Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Fulvestrant Lek pri otrocih od rojstva do 18. leta starosti nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

## Način uporabe

Zdravilo Fulvestrant Lek je treba dati v dveh zaporednih injekcijah po 5 ml; injicirati ju je treba počasi (1-2 minuti/injekcijo) intramuskularno, po eno injekcijo v vsak glutealni predel.

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

Za natančna navodila za uporabo glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na fulvestrant ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1; nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6); huda jetrna okvara (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

Zaradi intramuskularne poti uporabe zdravilo Fulvestrant Lek uporabljajte previdno pri zdravljenju bolnic s hemoragično diatezo, trombocitopenijo ali bolnic, ki se zdravijo z antikoagulantami.

Tromboembolične dogodke so pogosto opazili pri ženskah z napredovalim rakom dojke, opazili pa so jih tudi v kliničnih študijah z zdravilom Fulvestrant Lek (glejte poglavje 4.8). Pri predpisovanju zdravila Fulvestrant Lek bolnicam s tovrstnim tveganjem je to potrebno upoštevati.

Po injiciranju fulvestranta so poročali o učinkih, povezanih z mestom injiciranja, med njimi o išiasu, nevralgiji, nevropatski bolečini in periferni nevropatiji. Pri injiciranju fulvestranta 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 razvoj osteoporoze.

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

Če se zdravilo Fulvestrant Lek uporablja v kombinaciji s palbociklibom, glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti za palbociklib.

##### *Moteči vpliv na preizkuse estradiola s protitelesi*

Ker sta si fulvestrant in estradiol po strukturi podobna, lahko fulvestrant moti preizkuse za določanje estradiola, ki temeljijo na uporabi protiteles, in lahko povzroči lažno zvišane rezultate koncentracije estradiola.

##### Pediatrična populacija

Zdravilo Fulvestrant Lek ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker varnost in učinkovitost nista bili ugotovljeni pri tej skupini bolnikov (glejte poglavje 5.1).

##### Pomožne snovi

##### To zdravilo vsebuje etanol, benzilalkohol in benzil benzoat.

To zdravilo vsebuje 1000 mg alkohola (96 % etanol) na dani odmerek, kar ustreza 100 mg/ml (10 % m/v) etanola. Količina v odmerku zdravila ustreza manj kot 24 ml piva oziroma 10 ml vina. Majhna količina alkohola v zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

To zdravilo vsebuje 1000 mg benzilalkohola v danem odmerku, kar je enako 100 mg/ml. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije. Benzilalkohol je povezan s tveganjem za pojav

hudih neželenih učinkov, vključno s težavami z dihanjem (imenovanimi »sindrom lovljenja sape«) pri mlajših otrocih.

Povečano tveganje zaradi možnega kopičenja pri mlajših otrocih.

Zaradi možnega kopičenja in toksičnosti (metabolična acidoza) se morajo veliki volumni uporabljati previdno in samo če je nujno potrebno, posebno pri posameznikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic.

To zdravilo vsebuje 1500 mg benzilbenzoata v danem odmerku, kar je enako 150 mg/ml.

Benzilbenzoat lahko poveča tveganje za zlatenico (rumeno obarvanje kože in oči) pri novorojenčkih (do 4. tedna starosti). Povečanje bilirubinemije, ki je posledica sprostitve bilirubina z albumina, lahko poveča neonatalno zlatenico, ki se lahko razvije v bilirubinsko encefalopatijo (kopičenje nekonjugiranega bilirubina v možganskem tkivu).

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

Klinične študije medsebojnega delovanja z midazolamom (substrat CYP 3A4) kažejo, da fulvestrant ne zavira CYP 3A4. Klinične študije medsebojnega delovanja z rifampicinom (induktor CYP 3A4) in ketokonazolom (zaviralec CYP 3A4) niso pokazale klinično pomembnih sprememb v očistku fulvestranta. Prilagoditev odmerka tako ni potrebna pri bolnicah, ki sočasno uporabljajo fulvestrant in zaviralce ali induktorje CYP 3A4.

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

##### Ženske v rodni dobi

Bolnice v rodni dobi naj med zdravljenjem in še dve leti po zdravljenju s fulvestrantom uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

##### Nosečnost

Zdravilo Fulvestrant Lek je kontraindicirano v nosečnosti (glejte poglavje 4.3). Znano je, da pri podganah in kuncih fulvestrant po enkratnih intramuskularnih odmerkih prehaja placentu. Študije na živalih so pokazale toksične vplive na sposobnost razmnoževanja, vključno s povečano pogostnostjo pojavljanja abnormalnosti in smrti ploda (glejte poglavje 5.3). Če med jemanjem zdravila Fulvestrant Lek bolnica zanosi, jo je treba seznaniti z možno nevarnostjo za plod in možnim tveganjem za prekinitev nosečnosti.

##### Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Fulvestrant Lek je potrebno opustiti dojenje. Fulvestrant se pri podganah v dobi laktacije izloča v mleko. Ni znano, ali se fulvestrant izloča v mleko pri človeku. Ob upoštevanju možnosti pojava resnih neželenih učinkov zaradi fulvestranta pri dojenčkih, ki so dojeni, je uporaba med obdobjem dojenja kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

##### Plodnost

Vpliv zdravila Fulvestrant Lek na plodnost pri človeku ni raziskan.

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

Zdravilo Fulvestrant Lek nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Vendar so poročali, da je pojav astenije pri zdravljenju z zdravilom Fulvestrant Lek 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 študij, postmarketinških študij in spontanah poročil. V kumulativnem naboru podatkov so najpogosteje poročani neželeni učinki, reakcije na mestu injiciranja, astenija, navzea in zvišanje jetrnih encimov (ALT, AST, ALP).

V preglednici 1 so kategorije pogostnosti neželenih učinkov zdravila izračunane na podlagi skupine, zdravljene s fulvestrantom 500 mg v kumulativnih analizah varnosti študij, ki so primerjale fulvestrant 500 mg s fulvestrantom 250 mg [CONFIRM (študija D6997C00002), FINDER 1 (študija D6997C00004), FINDER 2 (študija D6997C00006), in NEWEST (študija D6997C00003)] ali iz same študije FALCON (študija D699BC00001), ki je primerjala fulvestrant 500 mg in 1 mg anastrozola. Kjer se pogostnosti med kumulativno analizo varnosti in študijo FALCON razlikujejo, je prikazana največja pogostnost. Pogostnosti v preglednici 1 temeljijo na vseh prijavljenih neželenih učinkih, ne glede na raziskovalčevo oceno njihove vzročnosti. Mediano trajanje zdravljenja s 500 mg fulvestranta je bilo v kumulativnem naboru podatkov (vključno z zgoraj omenjenimi študijami in študijo FALCON) 6,5 meseca.

### Neželeni učinki navedeni 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

### **Preglednica 1 Neželeni učinki, zabeleženi pri bolnicah, ki so se zdravile z monoterapijo s fulvestrantom**

Neželeni učinki glede na pogostnost in organski sistem		
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužbe sečil
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	zmanjšano število trombocitov <sup>c</sup>
Bolezni imunskega sistema	zelo pogosti	preobčutljivostne reakcije <sup>e</sup>
	občasni	anafilaktične reakcije
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	anoreksija <sup>a</sup>
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
Žilne bolezni	zelo pogosti	vročinski oblivi <sup>c</sup>
	pogosti	venska tromboembolija <sup>a</sup>
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea
	pogosti	bruhanje, driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	zvišanje jetrnih encimov (ALT, AST, ALP) <sup>a</sup>
	pogosti	zvišanje bilirubina <sup>a</sup>

	občasni	odpoved jeter <sup>c, f</sup> , hepatitis <sup>f</sup> , zvišanje gama-GT <sup>f</sup>
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj <sup>e</sup>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	sklepna in mišično-skeletna bolečina <sup>d</sup>
	pogosti	bolečine v križu <sup>a</sup>
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	krvavitev iz nožnice <sup>e</sup>
	občasni	nožnična kandidiaza <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, hematom na mestu injiciranja, nevralgija <sup>c, f</sup> ,

<sup>a</sup> Vključno z neželenimi učinki glede katerih, zaradi osnovne bolezni, ni mogoče natančno ugotoviti prispevka fulvestranta.

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

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

<sup>d</sup> Vključuje: artralgijsko in, manj pogosto, mišično-skeletne bolečine, mialgijsko in bolečine v okončinah.

<sup>e</sup> Kategorija pogostosti se razlikuje med naborom podatkov za kumulativno analizo varnosti in študijo FALCON.

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

### Opis izbranih neželenih učinkov

Spodaj navedeni opisi temeljijo na naboru podatkov za analizo varnosti 228 bolnic, ki so v študiji 3. faze FALCON prejele vsaj en (1) odmerek fulvestranta, in 232 bolnic, ki so prejele vsaj en (1) odmerek anastrozola.

#### *Sklepna in mišično-skeletna bolečina*

V študiji FALCON je o neželenem učinku sklepna in mišično-skeletna bolečina poročalo 65 (31,2 %) bolnic v skupini s fulvestrantom in 48 (24,1 %) bolnic v skupini z anastrozolum. Od 65 bolnic v skupini s fulvestrantom jih je 40 % (26/65) poročalo o sklepnih in mišično-skeletnih bolečinah v prvem mesecu zdravljenja in 66,2 % (43/65) v prvih 3 mesecih zdravljenja. Nobena bolnica ni poročala o učinkih, ki bi bili  $\geq 3$ . stopnje po CTCAE, ali bi zahtevali zmanjšanje odmerka, prekinitve uporabe ali prenehanje zdravljenja.

#### *Kombinirano zdravljenje s palbociklibom*

Celoten varnostni profil fulvestranta, uporabljenega v kombinaciji s palbociklibom, temelji na podatkih 517 bolnic s HER2-negativnim napredovalim ali metastatskim rakom dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji v randomizirani študiji PALOMA3 (glejte poglavje 5.1). Najpogostejši ( $\geq 20$

%) neželeni učinki katere koli stopnje, opisani 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  $\geq 3.$  stopnje so bili nevtropenija, levkopenija, okužbe, anemija zvišana vrednost AST, trombocitopenija in utrujenost.

Preglednica 2 prikazuje neželene učinke v študiji PALOMA3.

V skupini, ki je prejemala fulvestrant in palbociklib, je mediana trajanja izpostavljenosti fulvestrantu bila 11,2 meseca in v skupini, ki je prejemala fulvestrant in placebo 4,9 meseca. V skupini, ki je prejemala fulvestrant in palbociklib, je mediana trajanja izpostavljenosti palbociklibu bila 10,8 meseca.

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

Organski sistem Pogostnost Frekvenca Priporočeni izraz <sup>a</sup>	fulvestrant + palbociklib (N=345)		fulvestrant + placebo (N=172)	
	vse stopnje n (%)	stopnja $\geq 3$ n (%)	vse stopnje n (%)	stopnja $\geq 3$ 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>				
povečano 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)
pireksija	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>				
zvišane vrednosti AST	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Pogosti</i>				
zvišane vrednosti ALT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALT = alanin-aminotransferaza, AST = aspartat-aminotransferaza, N/n = število bolnikov, NA – ni podatka

<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 naslednja PTs: nevtropenija, zmanjšano število nevtrofilcev.

<sup>d</sup> Levkopenija vključuje naslednja PTs: levkopenija, zmanjšano število levkocitov.

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

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

<sup>g</sup> Stomatitis vključuje naslednje PTs: aftozni stomatitis, heilitis, glositis, glosodiniija, razjede v ustih, vnetje sluznice, bolečine v ustih, nelagodje v orofarinksu, bolečine v orofarinksu, stomatitis.

<sup>h</sup> Izpuščaj vključuje naslednje PTs: izpuščaj, makulo-papulozen izpuščaj, pruritični izpuščaj, eritematozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, dermatitis, akneiformni dermatitis, toksične erupcije na koži.



### 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 15 dni (razpon: od 13 do 512 dni), mediano trajanje nevtropenije  $\geq$  3. stopnje pa je bilo 16 dni. O febrilni nevtropeniji so poročali pri 3 (0,9 %) bolnic, 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 posamezni poročani primeri prevelikega odmerjanja fulvestranta pri človeku. V primerih prevelikega odmerjanja je priporočeno podporno simptomatsko zdravljenje. Študije na živalih kažejo, da drugih učinkov kot tistih, ki so neposredno ali posredno povezani z antiestrogenim delovanjem, pri višjih odmerkih fulvestranta niso opazili (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 z afiniteto estradiola. Zavira trofično delovanje estrogenov brez kakršnekoli delno agonistične (estrogenu podobne) aktivnosti. Mehanizem delovanja je povezan z zmanjšanjem ravni estrogenskega receptorskega proteina.

Klinične študije pri ženskah po menopavzi s primarnim rakom dojke so pokazala, da fulvestrant v primerjavi s placebom značilno bolj zmanjšuje količino proteina ER pri ER pozitivnih tumorjih. Prišlo je tudi do pomembnega zmanjšanja izraženosti progesteronskih receptorjev, kar je v skladu s

pomanjkanjem intrinzičnih učinkov agonistov estrogena. Dokazano je tudi, da 500 mg fulvestranta pri tumorjih dojke med neoadjuvantno uporabo po menopavzi zmanjša število ER in proliferacijo označevalca Ki67 v večji meri kot 250 mg fulvestranta.

### Klinična varnost in učinkovitost pri napredovalem raku dojke

#### *Samostojno zdravljenje*

Opravljen je bila klinična študija III. faze pri 736 ženskah po menopavzi z napredovalim rakom dojke, ki se jim je bolezen ponovila med ali po adjuvantnem endokrinološkem zdravljenju, ali je napredovala po endokrinološkem zdravljenju napredovale bolezni. V študijo je bilo vključenih 423 bolnic pri katerih je do napredovanja ali ponovitve bolezni prišlo med antiestrogenskim zdravljenjem (AE podskupina) in 313 bolnic, pri katerih je prišlo do napredovanja ali ponovitve med zdravljenjem z zaviralcem aromataze (AI podskupina). Ta študija je primerjala učinkovitost in varnost fulvestranta 500 mg (n = 362) in fulvestranta 250 mg (n = 374). Glavni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (*Progression-free survival - PFS*), ključni sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali objektivni delež odziva (*Objective response rate - ORR*), delež klinične dobiti (*Clinical benefit rate - CBR*) in celotno preživetje (*Overall survival - OS*). Rezultati študije CONFIRM so predstavljeni v preglednici 3.

**Preglednica 3 Povzetek rezultatov glavnega opazovanega dogodka (PFS) in ključnih sekundarnih opazovanih dogodkov študije CONFIRM**

Spremenljivka	Vrsta ocene; primerjava zdravljenja	fulvestrant 500 mg (N=362)	fulvestrant 250 mg (N=374)	Primerjava med skupinami (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				razmerje	95% IZ	p-vrednost
<b>PFS</b>	<b>K-M mediana v mesecih; razmerje ogroženosti</b>					
Vsi bolniki		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
<b>OS<sup>b</sup></b>	<b>K-M mediana v mesecih; razmerje ogroženosti</b>					
Vsi bolniki		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 skupinami (fulvestrant 500 mg / fulvestrant 250 mg)		
				absolutna	95% IZ	

		razlika v %			
<b>ORR<sup>d</sup></b>	<b>% bolnikov z OR; absolutna razlika v %</b>				
<b>Vsi bolniki</b>	13,8	14,6	-0,8	-5,8, 6,3	
<b>-AE podskupina (n=296)</b>	18,1	19,1	-1,0	-8,2, 9,3	
<b>-AI podskupina (n=205)<sup>a</sup></b>	7,3	8,3	-1,0	-5,5, 9,8	
<b>CBR<sup>e</sup></b>	<b>% bolnikov s CB; absolutna razlika v %</b>				
<b>Vsi bolniki</b>	45,6	39,6	6,0	-1,1, 13,3	
<b>-AE podskupina (n=423)</b>	52,4	45,1	7,3	-2,2, 16,6	
<b>-AI podskupina (n=313)<sup>a</sup></b>	36,2	32,3	3,9	-6,1, 15,2	

- Fulvestrant je indiciran pri bolnikih, katerih bolezen se je ponovila ali napredovala med zdravljenjem z antiestrogeni. Na podlagi rezultatov pri AI podskupini ni možno narediti zaključkov.
- Celotno preživetje (OS) je predstavljeno za končne analize preživetja ob 75 % zrelosti
- Nominalna p-vrednost brez korekcije za večkratne primerjave med uvodnimi analizami celokupnega preživetja ob 50 % zrelosti in posodobljenimi analizami preživetja pri 75 % zrelosti.
- ORR je bila ocenjena pri bolnikih, katerih odgovor je bil ovrednoten na izhodišču (tj. tisti z merljivo boleznijo na začetku raziskave: 240 bolnikov v skupini fulvestrant 500 mg in 261 bolnikov v skupini fulvestrant 250 mg).
- Bolniki z najboljšim objektivnim odzivom celotnega odziva, delni odziv ali stabilna bolezen  $\geq$  24 tednov.

PFS: preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – *Progression Free Survival*); ORR: objektivni delež odziva (ORR – *Objective Response Rate*); OR: objektivni odziv (OR – *Objective Response*); CBR: delež klinične dobrobiti (CBR – *Clinical Benefit Rate*); CB: klinična korist (CB – *Clinical Benefit*); OS: celotno preživetje (OS - *Overall Survival*); K-M: Kaplan-Meier; IZ: interval zaupanja; AI: zaviralec aromataze (AI – *Aromatase Inhibitor*); AE: antiestrogen.

Izvedena je bila randomizirana, dvojno slepa, dvojno s placebom primerjana, multicentrična študija 3. faze, ki je primerjala fulvestrant 500 mg z 1 mg anastrozola, pri ženskah po menopavzi z ER-pozitivnim in/ali PgR-pozitivnim lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki predhodno niso bile zdravljene z nobenim hormonskim zdravljenjem. Skupno 462 bolnic so v razmerju 1:1 zaporedno randomizirali na prejemanje 500 mg fulvestranta ali 1 mg anastrozola. Randomizacija je bila stratificirana po obsegu bolezni (lokalno napredovala ali metastatska), predhodni kemoterapiji za napredovalo bolezen in merljivosti bolezni.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v študiji je bilo preživetje brez napredovanja bolezni po oceni raziskovalca na podlagi meril RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali celokupno preživetje in objektivni delež odziva.

Bolnice, vključene v to študijo, so bile mediano stare 63 let (razpon: od 36 do 90 let). Večina bolnic (87,0 %) je imela metastatsko bolezen ob izhodišču. Petinpetdeset odstotkov (55 %) bolnic je imelo visceralne metastaze ob izhodišču. Skupno 17,1 % bolnic je predhodno prejemale kemoterapijo za zdravljenje napredovale bolezni; 84,2 % bolnic je imelo merljivo bolezen.

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

**Preglednica 4. Povzetek rezultatov o primarnem opazovanem dogodku učinkovitosti (PFS) in ključnih sekundarnih opazovanih dogodkih učinkovitosti (po oceni raziskovalca, vključeni bolniki) – študija FALCON**

	<b>fulvestrant 500 mg (N=230)</b>	<b>anastrozol 1 mg (N=232)</b>
<b>Preživetje brez napredovanja bolezni</b>		
<b>Število dogodkov PFS (%)</b>	<b>143 (62,2%)</b>	<b>166 (71,6%)</b>
<b>Razmerje ogroženosti za PFS (95% IZ) in vrednost p</b>	<b>HR 0,797 (0,637 – 0,999)</b>  <b>p = 0,0486</b>	
<b>Mediana PFS [mesece (95% IZ)]</b>	<b>16,6 (13,8, 21,0)</b>	<b>13,8 (12,0, 16,6)</b>
<b>Število dogodkov OS*</b>	<b>67 (29,1%)</b>	<b>75 (32,3%)</b>
<b>Razmerje ogroženosti za OS (95 % IZ) in vrednost p</b>	<b>HR 0,875 (0,629 – 1,217)</b>  <b>p = 0,4277</b>	
<b>ORR**</b>	<b>89 (46,1%)</b>	<b>88 (44,9%)</b>
<b>Razmerje obetov za ORR (95% IZ) in vrednost p</b>	<b>OR 1,074 (0,716 – 1,614)</b>  <b>p = 0,7290</b>	
<b>Mediana DoR (mesece)</b>	<b>20,0</b>	<b>13,2</b>

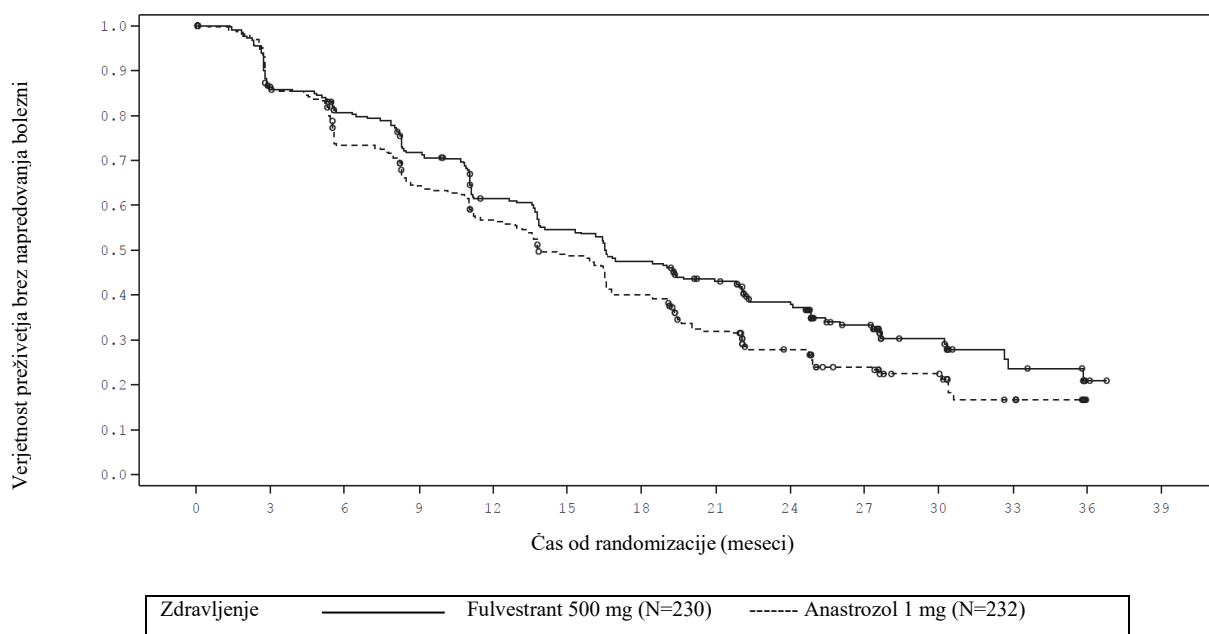
<b>CBR</b>	<b>180 (78,3%)</b>	<b>172 (74,1%)</b>
<b>Razmerje obov za CBR (95% IZ) in vrednost p</b>	<b>OR 1,253 (0,815 – 1,932)</b>	
	<b>p = 0,3045</b>	

\*(31-odstotna zrelost) – ni končna analiza celokupnega preživetja

\*\*za bolnice z merljivo boleznijo

DoR: trajanje odziva (*Duration of Response*)

**Slika 1. Kaplan-Meierjev prikaz preživetja brez napredovanja bolezni (po oceni raziskovalca, vključeni bolniki) – študija FALCON**



Število bolnikov izpostavljenih tveganju

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 III. faze pri skupno 851 ženskah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke, pri katerih se je bolezen ponovila med ali po adjuvantnem endokrinem zdravljenju ali pa je prišlo do poslabšanja bolezni po endokrinem zdravljenju napredovale bolezni. V skupini bolnic, ki so sodelovale v študiji, jih je 77 % imelo rak dojke s pozitivnimi estrogenskimi receptorji. V preskušanjih so primerjali varnost in učinkovitost uporabe fulvestranta 250 mg enkrat mesečno v primerjavi z enkrat dnevnim odmerkom, 1 mg anastrozola (zaviralcem aromataze). V celoti je bil fulvestrant v mesečnem odmerku 250 mg vsaj tako učinkovit kot anastrozol v smislu preživetja brez napredovanja bolezni, objektivnega odgovora in časa do nastopa smrti. Med obema zdravljenima skupinama ni bilo statistično značilnih razlik v nobenem od omenjenih končnih ciljev. Primarni

končni cilj je bilo preživetje brez napredovanja bolezni. Kombinirane analize obeh preskušanj so pokazale, da je do napredovanja bolezni prišlo pri 83 % bolnic, ki so prejemale fulvestrant, v primerjavi s 85 % bolnic, ki so prejemale anastrozol. Kombinirana analiza obeh preskušanj je pokazala razmerje ogroženosti za preživetje brez napredovanja bolezni med fulvestrantom 250 mg in anastrozolum 0,95 (95 % IZ 0,82 do 1,10). Objektivni delež odgovorov je bil za fulvestrant 250 mg 19,2 % v primerjavi s 16,5 % pri anastrozolu. Mediana časa do nastopa smrti je bila 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 med fulvestrantom 250 mg in anastrozolum glede časa do nastopa smrti je bilo 1,01 (95 % IZ 0,86 do 1,19).

#### *Kombinirano zdravljenje s palbociklibom*

Opravljen je bil mednarodna, randomizirana, dvojno slepa, multicentrična študija III. faze z vzporednimi skupinami, ki je primerjala kombinacijo 500 mg fulvestranta in 125 mg palbocikliba s kombinacijo 500 mg fulvestranta in placebom. Študija je zajela ženske, ki so imele HR-pozitivnega, HER2-negativnega lokalno napredovalega raka dojke, neprimerne za resekcijo ali radioterapijo s kurativnim namenom, ali metastatskega raka dojke, ne glede na menopavzalni status, pri katerih je bolezen napredovala med predhodnim endokrinim zdravljenjem v okviru (neo)adjuvantnega ali metastatskega zdravljenja bolezni.

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 fulvestranta in palbocikliba ali na kombinacijo fulvestranta in placeba. Stratificirali so jih glede na dokumentirano občutljivost na predhodno hormonsko zdravljenje, menopavzalni status ob vstopu v študijo (pred menopavzo ali v perimenopavzi v primerjavi s tistimi v pomenopavzi) in prisotnosti visceralnih metastaz. Bolnice pred menopavzo in bolnice v perimenopavzi so dobile agonist LHRH goserelin. Za vključitev v študijo niso bile primerne bolnice z napredovalo/metastatsko, simptomatsko, visceralno razširjeno boleznijo, ki so imele tveganje za smrtno nevarne zaplete kratkoročno (vključno z bolnicami z masivnimi, neobvladanimi izlivami [pleuralni, perikardialni, peritonealni], pljučnim limfangitisom in več kot 50-odstotno zajetostjo jeter).

Bolnice so dodeljeno zdravljenje prejemale do objektivnega napredovanja bolezni, simptomatskega poslabšanja, nesprejemljivih toksičnih učinkov, smrti ali umika privolitve za sodelovanje, kar od tega se je zgodilo prej. Prehajanje med zdravljenima skupinama ni bilo dovoljeno.

Bolnice v skupini, ki je prejemala fulvestrant in palbociklib, so bile po izhodiščnih demografskih značilnosti in značilnostih prognoze bolezni dobro usklajene z bolnicami v skupini, ki je prejemala fulvestrant in placebo. Mediana starost bolnic, vključenih v to študijo, je bila 57 let (razpon: od 29 do 88). V obeh zdravljenih skupinah je bila večina bolnic belk, imele so dokumentirano občutljivost na predhodno hormonsko zdravljenje in so bile v pomenopavzi.

Približno 20 % bolnic je bilo pred menopavzo/v perimenopavzi. Vse bolnice so predhodno prejemale sistemsko zdravljenje in večina bolnic v eni in drugi zdravljeni skupini je zaradi primarne diagnoze prejemala predhodno shemo kemoterapije. Več kot polovica bolnic (62 %) je imela stanje zmogljivosti po ECOG 0, 60 % bolnic je imelo visceralne metastaze in 60 % bolnic je zaradi primarne diagnoze prejemalo več kot 1 predhodno hormonsko shemo.

Primarni cilj študije je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (*PFS – Progression-Free Survival*) po oceni raziskovalca, ocenjeno po merilih RECIST 1.1. Podporne analize PFS so temeljile na neodvisnem centralnem radiološkem pregledu. Med sekundarnimi cilji študije so bili OR, CBR,

celokupno preživetje (OS - *overall survival*), varnost in čas do poslabšanja (*TTD – Time-to-Deterioration*) bolečin.

Študija je ob vmesni analizi (opravljeni po 82 % načrtovanih dogodkov PFS) dosegla svoj primarni cilj podaljšanja PFS po oceni raziskovalca; rezultati so preseгли vnaprej določeno Haybittle-Petovo mejo učinkovitosti ( $\alpha = 0,00135$ ) ter so dokazali statistično značilno podaljšanje PFS in klinično pomemben terapevtski učinek. Bolj zrela posodobitev podatkov o učinkovitosti je prikazana 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, vključeni bolniki)**

	<b>Posodobljena analiza (presečni datum 23. oktober 2015)</b>	
	<b>fulvestrant in palbociklib (N=347)</b>	<b>fulvestrant in placebo (N=174)</b>
<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 vrednost p	0,497 (0,398, 0,620), p <0,000001	
<b>Sekundarni cilji študije*</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)
CBR [% (95% IZ)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
<b>Končno celokupno preživetje (OS) (presečni datum 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 tveganj (95 % IZ) in p- vrednost <sup>†</sup>	0,814 (0,644, 1,029) p=0,0429 <sup>†*</sup>	

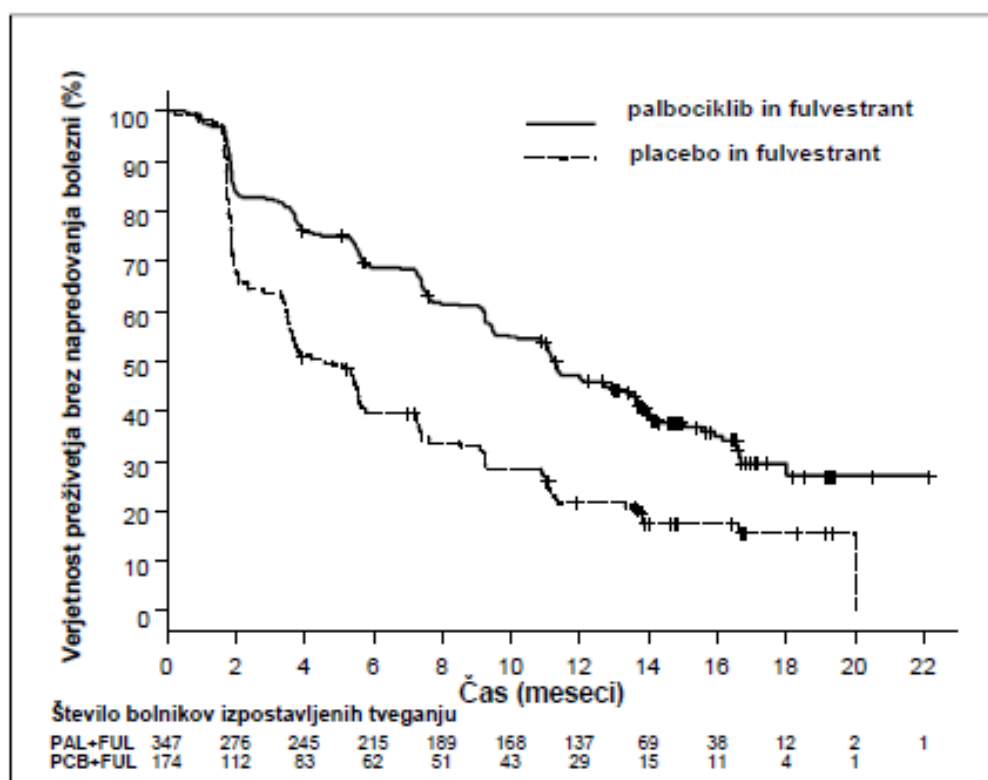
CBR= odziv klinične koristi (CBR - *clinical benefit rate*), IZ = interval zaupanja (CI - *confidence interval*), N = število bolnikov, OR = objektivni odziv (OR – *Objective Response*),

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-rang, 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, vključeni bolniki) – študija PALOMA3 (presečni datum 23. oktober 2015)**



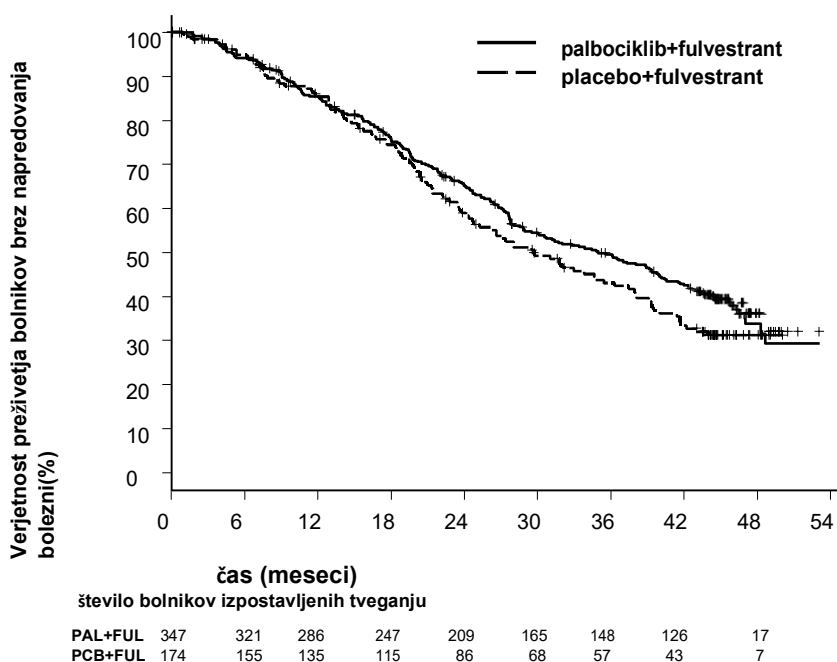
FUL=fulvestrant, PAL=palbociklib, PCB=placebo

Zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt so v skupini s kombinacijo fulvestranta in palbocikliba opazali v vseh podskupinah bolnic, opredeljenih po stratifikacijskih faktorjih in izhodiščnih značilnostih. To je bilo opazno pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavzi (HR 0,46 [95 % IZ: 0,28; 0,75]) ter pri ženskah po menopavzi HR 0,52 [95 % IZ: 0,40; 0,66]), prav tako tudi pri bolnicah z visceralno metastatsko boleznijo (HR 0,50 [95 % IZ: 0,38; 0,65]) ali z nevisceralno metastatsko boleznijo (HR 0,48 [95 % IZ: 0,33; 0,71]). Korist so opazali tudi ne glede na število linij predhodnega zdravljenja metastatske bolezni, naj je bilo to 0 (HR 0,59 [95 % IZ: 0,37; 0,93]), 1 (HR 0,46 [95 % IZ: 0,32; 0,64]), 2 (HR 0,48 [95 % IZ: 0,30; 0,76]) ali  $\geq 3$  linije (HR 0,59 [95 % IZ: 0,28; 1,22]).

**Slika 3. Kaplan-Meierjev prikaz celokupnega preživetja, vključeni bolniki – študija PALOMA3 (presečni datum 13. april 2018)**







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

Dodatni merili učinkovitosti (OR in 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 v študiji PALOMA3 (vključeni bolniki)**

	Visceralna bolezen		Nevisceralna bolezen	
	Fulvestrant in palbociklib (N=206)	Fulvestrant in placebo (N=105)	Fulvestrant in palbociklib (N=141)	Fulvestrant in placebo (N=69)
<b>OR [% (95% IZ)]</b>	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
<b>TTR*, mediana [mesece (razpon)]</b>	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 odziva na podlagi potrjenih in nepotrjenih odzivov.

N = število bolnikov, IZ = interval zaupanja, OR = objektivni odziv (OR - *Objective Response*), TTR = čas do prvega odziva tumorja (TTR – *Time to first Tumor Response*).

Simptome po navedbi bolnic so ocenjevali z vprašalnikom o kakovosti življenja EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) in njegovim modulom za raka dojke (EORTC QLQ-BR23). Vprašalnik je ob izhodišču in vsaj 1 obisku po izhodišču izpolnilo skupno 335 bolnic iz skupine s fulvestrantom in palbociklibom ter 166 bolnic iz skupine fulvestranta in placeba.

Čas do poslabšanja je bil vnaprej določen kot čas od izhodišča do prvega pojava povečanja ocene simptomov bolečine za  $\geq 10$  točk v primerjavi z izhodiščem. Dodatek palbocikliba fulvestrantu je povzročil izboljšanje simptomov z značilnim podaljšanjem časa do poslabšanja simptomov bolečine v primerjavi s kombinacijo fulvestranta in placeba (mediano 8,0 mesecev v primerjavi z 2,8 meseca; HR 0,64 [95 % IZ: 0,49; 0,85],  $p < 0,001$ ).

#### *Učinki na endometrijo v pomenopavzi*

Predklinični podatki ne kažejo na stimulatorni učinek fulvestranta na endometrijo v pomenopavzi (glejte poglavje 5.3). V 2-tedenski študiji na zdravih prostovoljkah v pomenopavzi, ki so prejemale 20 mikrogramov etinilestradiola dnevno, so ugotovili, da je predhodno zdravljenje s fulvestrantom 250 mg vodilo k pomembnemu zmanjšanju stimulacije endometrija v pomenopavzi, 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 preučeni bolnicah z rakom dojke ni znakov neželenih endometrijskih učinkov. Na voljo ni podatkov o morfologiji endometrija.

V dveh kratkotrajnih študijah (1 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 jemale fulvestrant, in tistimi, ki so prejemale placebo.

#### *Učinki na kosti*

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

#### Pediatrična populacija

Fulvestrant ni indiciran za uporabo pri otrocih. Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze 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 II. faze so raziskovali varnost, učinkovitost in farmakokinetiko fulvestranta pri 30 deklicah, starih od 1 do 8 let, s progresivno prezgodnjo puberteto, povezano z MacCune-Albrightovim sindromom (MAS). Pediatrične bolnice so mesečno prejemale fulvestrant v intramuskularnem odmerku 4 mg/kg. Ta 12-mesečna študija, pri kateri so proučevali vrsto ciljev študije v povezavi z MAS, je pokazala manjšo pogostnost vaginalnih krvavitev in počasnejše napredovanje staranja kosti. Najnižje koncentracije fulvestranta, v stanju dinamičnega ravnovesja pri otrocih v tej študiji, so bile podobne koncentracijam 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 dolgodelujoče intramuskularne injekcije fulvestranta se fulvestrant počasi absorbira in doseže največje plazemske koncentracije ( $C_{\max}$ ) po okoli 5 dneh. Uporaba sheme s fulvestrantom 500 mg doseže raven izpostavljenosti, ki je v ali blizu stanja dinamičnega ravnovesja, v prvem mesecu dajanja (povprečje [KV]: AUC 475 [33,4 %] ng.dan/ml,  $C_{\max}$  25,1 [35,1 %] 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 najvišjimi in najnižjimi koncentracijami. Po intramuskularni aplikaciji je izpostavljenost približno sorazmerna z odmerkom v območju odmerkov od 50 do 500 mg.

### Porazdelitev

Fulvestrant se obsežno in hitro porazdeli. Velik navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja ( $V_{d,ss}$ ) (približno 3 do 5 l/kg) kaže, da je porazdelitev predvsem ekstravaskularna. Fulvestrant se v velikem obsegu (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), ni bila ugotovljena.

### Biotransformacija

Presnova fulvestranta še ni popolnoma poznana, vendar pa vključuje kombinacije številnih možnih poti biotransformacije, analognih tistim za endogene steroide. Znani presnovki (vključno s 17-ketoni, sulfoni, 3-sulfati, 3- in 17-glukuronidnimi presnovki) so lahko manj aktivni ali pa v modelih z antiestrogeni izkazujejo podobno aktivnost kot fulvestrant. V študijah so z uporabo preparatov jeter človeka in rekombinantnih humanih encimov pokazali, da je CYP 3A4 edini izoencim P-450, ki sodeluje pri oksidaciji fulvestranta, čeprav se zdi, da *in vivo* prevladujejo poti, ki ne vključujejo P-450. *In vitro* podatki kažejo, da fulvestrant ne zavira CYP450 izoencimov.

### Izločanje

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

### Posebne skupine

V populacijskih farmakokinetičnih analizah podatkov iz študij III. faze niso ugotovili nobenih razlik v farmakokinetičnih profilih fulvestranta glede na starost (območje od 33 do 89 let), maso (40-127 kg) ali raso.

### *Ledvična okvara*

Blago do zmerno poslabšanje ledvične funkcije ni vplivalo na farmakokinetiko fulvestranta v klinično pomembnem obsegu.

### *Jetрна okvara*

Farmakokinetika fulvestranta je bila vrednotena v klinični študiji z enkratnim odmerkom pri ženskah z blago do zmerno jetrno okvaro (A in B stopnjo po Child – Pughovi klasifikaciji). Uporabljen je bil visok oderek intramuskularne injekcije s krajšim delovanjem. Pri ženskah z jetrno okvaro se je povečal AUC za približno 2,5-krat v primerjavi z zdravimi ženskami. Pri bolnicah, ki so prejemale fulvestrant, je pričakovana dobra sposobnost prenašanja pri povečanju izpostavljenosti v tem obsegu. Ženske s hudo jetrno okvaro (stopnjo C po Child – Pughovi klasifikaciji) niso bili ovrednotene.

### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetika fulvestranta je bila vrednotena v klinični študiji 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 mesečno prejemale fulvestrant v intramuskularnem odmerku 4 mg/kg. Geometrijska srednja vrednost (standardna deviacija) najnižje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja ( $C_{\min,ss}$ ) in  $AUC_{ss}$  je bila 4,2 (0,9) ng/ml oziroma 3680 (1020) ng\* hr/ml. Čeprav so bili zbrani podatki omejeni, so bile najnižje koncentracije fulvestranta v stanju dinamičnega ravnovesja pri otrocih podobne koncentracijam pri odraslih.

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

Akutna toksičnost fulvestranta je nizka.

V študijah s ponavljajočimi odmerki so fulvestrant in druge oblike s fulvestrantom dobro prenašale vse živalske vrste. Lokalne reakcije na mestu injiciranja, vključno z miozitisom in granulatomom, so pripisali vehiklu, vendar pa je resnost miozitisa pri kuncih večja pri fulvestrantu v primerjavi s kontrolno raztopino natrijevega klorida. V študijah toksičnosti na podganah in psih s ponavljajočimi intramuskularnimi odmerki fulvestranta je bilo njegovo antiestrogeno delovanje odgovorno za večino opaženih učinkov, posebej na reprodukcijskem sistemu samic, pa tudi na drugih organih, občutljivih na hormone pri obeh spolih. Pri nekaterih psih so po kronični uporabi (12 mesecev) opazili arteritis, ki je zajel celo 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 [peroralno] in sinusni zastoj pri enem psu [intravensko]). Ti so se pojavili pri višjih koncentracijah izpostavljenosti, kot so bile pri bolnicah ( $C_{\max} > 15$ -krat), in imajo verjetno omejen pomen za varnost pri ljudeh ob kliničnih odmerkih.

Fulvestrant ni kazal genotoksičnega potenciala.

Fulvestrant je pokazal učinke na reprodukcijo in razvoj zarodka/ploda, ki so v skladu z njegovim antiestrogenim delovanjem v odmerkih, podobnih kliničnim. Pri podganah so opazili reverzibilno zmanjšanje plodnosti samic in preživetje zarodka, distocijo in povečano pogostnost pojavljanja nenormalnosti ploda, vključno s tarzalnim upogibom. Kunci, ki so prejeli fulvestrant, niso mogli ohraniti brejosti. Opazili so povečanje mase placente in izgubo ploda po ugneždenju. Pri kuncih se je pojavila povečana pogostnost pojavljanja sprememb ploda (nazaj premaknjena medenični obroč in 27. presakralno vretence).

Dvoletna študija onkogenosti pri podganah (intramuskularna aplikacija fulvestranta) je pokazala povečano pogostost pojavljanja benignih tumorjev granuloznih celic ovarija pri podganjih samicah pri visokih odmerkih 10 mg/podgano/15 dni in povečano pogostost pojavljanja tumorjev Leydigovih celic testisov pri samcih. V dveletni študiji onkogenosti pri miših (dnevno peroralno dajanje) je bila povečana pogostost pojavljanja stromalnih tumorjev jajcevodov (tako benignih kot malignih) pri odmerkih 150 in 500 mg/kg/dan. Raven brez opaženega učinka (*'the no-effect level'*) ter ravni sistemske izpostavljenosti ( $AUC$ ) so bile za te ugotovitve pri podganah približno 1,5-kratnik vrednosti ravni, pričakovanih za človeka tako pri moških kot pri ženskah, ter pri miših približno 0,8-kratnik vrednosti ravni, pričakovanih za človeka, tako pri moških kot pri ženskah. Indukcija tovrstnih tumorjev je v skladu s farmakološko povezanimi spremembami endokrine povratne zanke pri ravnih gonadotropina, ki jih povzročajo anti-estrogeni pri živalih, ki imajo cikle. Zato se ta odkritja ne smatrajo kot klinično pomembna pri uporabi fulvestranta pri ženskah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke.

## Ocena tveganja za okolje (ERA–Environmental Risk Assessment)

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

etanol (96 odstotni)  
benzilalkohol  
benzilbenzoat  
ricinusovo olje

### **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**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo Fulvestrant Lek je na voljo v pakiranju z eno ali dvema napolnjenima injekcijskima brizgama za enkratno uporabo iz silikonskega stekla tipa I, opremljenima z:  
zapornim nastavkom, ki ščiti pred posegom, silikoniziranim batnim zamaškom iz brombutilne gume, pokrovčkom konice iz brombutilne/sintetične izoprenske gume, polistirenskim potisnim batom, polipropilenski varnostni mehanizem.  
Vsakemu pakiranju napolnjene brizge je priložena sterilna igla.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

#### Navodila za uporabo

Injiciranje je treba opraviti v skladu z lokalnimi smernicami za intramuskularno injiciranje velikih volumnov.

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

Opozorilo - Varnostne igle pred uporabo ne avtoklavirajte. Roke morajo ves čas – med uporabo in odlaganjem – ostati za iglo.

Brizge so opremljene z varnostno iglo BD SafetyGlide® ali Terumo SurGuard®.

Navodila za varnostno iglo BD SafetyGlide®

Za vsako od dveh brizg:

- Previdno odstranite iglo in brizgo iz ovojnine.
- Odstranite zaščitni pokrovček s konice valja injekcijske brizge.
- S potegom odprite zunanjo ovojnino varnostne igle (BD SafetyGlide). Namestite varnostno iglo na Luer-Lock.
- Zasučite jo tako, da trdno sede na nastavek Luer. Zasučite, da se trdno pričvrsti.
- Potegnite ščitnik naravnost z igle, da ne boste poškodovali konice igle.



- Odstranite ovojnico igle.
- Držite brizgo tako, da je igla obrnjena navzgor in nežno potiskajte bat, dokler zdravilo ne doseže vrha brizge. Iztisnite odvečni zrak iz brizge.
- Počasi (1-2 minuti/injekcijo) injicirajte intramuskularno v glutealni predel. Zaradi praktičnosti pri uporabi je prirezani del igle na strani ročice.



- Takoj po injiciranju z enim prstom sprožite vzvodno ročico, da boste aktivirali mehanizem za zaščito.



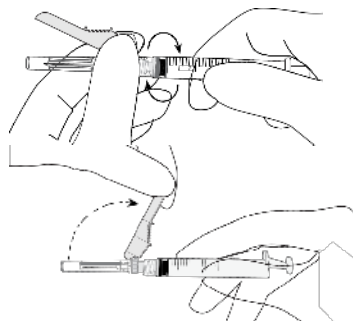
**OPOMBA: Pri aktiviranju pripomočka za zaščito igle naj bo brizga**

**obrnjena proč od vas in drugih. Poslušajte, ali zaslišite klik in vizualno preverite, ali je konica igle popolnoma pokrita.**

Navodila za varnostno iglo Terumo SurGuard®

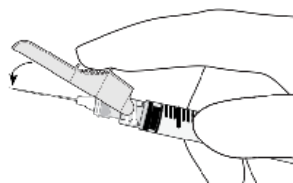
Za vsako od dveh brizg:

- Previdno odstranite iglo in brizgo iz ovojnine.
- Odstranite zaščitni pokrovček s konice valja brizge.
- Z aseptično tehniko pričvrstite brizgo na iglo. Držite dno igle, ne ščitnika, in zavrtite brizgo v smeri urnega kazalca.



- Potegnite ščitnik proč od igle in proti brizgi pod kotom, kot je prikazan na sliki. Nato odstranite pokrovček igle.
- Držite brizgo tako, da je igla obrnjena navzgor in nežno potiskajte bat, dokler zdravilo ne doseže vrha brizge. Iztisnite odvečni zrak iz brizge.
- Počasi (1-2 minuti/injekcijo) injicirajte intramuskularno v glutealni predel.
- Po končanem injiciranju izvlecite iglo iz kože in z enoročno tehniko aktivirajte varnostni mehanizem z uporabo ene od naslednjih treh metod:

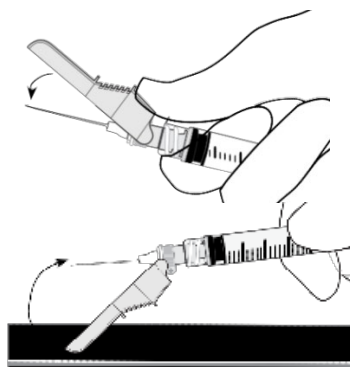
- Aktivacija s kazalcem



- Aktivacija s palcem



- Aktivacija s pritiskom ob površino



**Aktivacijo potrdi slišni in/ali otipljiv “klik” in jo je mogoče vizualno potrditi. Če niste prepričani, ali je varnostni ščit popolnoma zaprt, ponovite ta korak.**

#### Odstranjevanje

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

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

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

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

H/16/02133/001-004

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

Datum prve odobritve: 14. 4. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 6. 7. 2020

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

10.01.2022