

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Fulvestrant Teva 250 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 5-ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 250 mg fulvestranta
1 ml vsebuje 50 mg fulvestranta.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 474 mg alkohola (etanola), kar je enako 94,8 mg/ml.

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 500 mg benzilalkohola, kar je enako 100 mg/ml.

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 750 mg benzilbenzoata, kar je enako 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. Parenteralno raztopino je potrebno pred uporabo preveriti, da ni spremenila barve in da ne vsebuje delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Fulvestrant Teva 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
 - 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 z izraženimi hormonskimi receptorji (*Hormone Receptor (HR)-positive*) in neizraženimi receptorji za humani epidermalni rastni faktor 2 (*Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2)-positive*) 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 ter dodaten 500 mg odmerek, uporabljen dva tedna po začetnem odmerku.

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

Pred začetkom zdravljenja s kombinacijo fulvestranta 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.

Posebne skupine bolnic

Ledvična okvara

Pri bolnicah z blago do zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek ≥ 30 ml/min) niso priporočljive prilagoditve odmerka. Varnost in učinkovitost zdravila pri bolnicah s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 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 Teva 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 Teva pri otrocih od rojstva do 18. leta starosti 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 Teva je treba dati v dveh zaporednih injekcijah po 5 ml; injicirati ju je treba počasi (1-2 min/injekcijo) intramuskularno, eno injekcijo v vsak glutealni predel.

V primeru injiciranja zdravila Fulvestrant Teva 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 učinkovino 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 Teva uporabljajte previdno pri bolnicah z blago do zmerno jetrno okvaro (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

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

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

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

Po injiciranju fulvestranta so poročali o učinkih, povezanih z mestom injiciranja, ki vključujejo išias, nevralgijo, nevropatsko bolečino in periferno nevropatijo. Pri injiciranju zdravila Fulvestrant Teva 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 bili raziskani pri bolnicah s kritično visceralno boleznijo.

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

Moteči vpliv na preizkuse za določanje estradiola s protitelesi

Ker sta si fulvestrant in estradiol po strukturi podobna, lahko fulvestrant moti preizkuse za določanje estradiola, ki temeljijo na uporabi protiteles, kar lahko privede do lažno zvišanih rezultatov koncentracije estradiola.

Pediatrična populacija

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

Pomožne snovi

Etanol, 96-odstotni (alkohol)

Majhna količina etanola v zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

Benzilalkohol

Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Večje količine benzilalkohola se lahko kopičijo v telesu in povzročajo neželene učinke (metabolično acidozo). Zdravilo se mora uporabljati previdno in samo če je potrebno, posebno pri posameznikih z okvarjenim delovanjem jeter in ledvic.

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 morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Fulvestrant Teva in še 2 leti po zadnjem odmerku zdravila.

Nosečnost

Zdravilo Fulvestrant Teva je kontraindicirano v nosečnosti (glejte poglavje 4.3). Znano je, da pri podganah in kuncih fulvestrant po enkratnih intramuskularnih odmerkih prehaja placento. 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 Teva bolnica zanosi, jo je treba seznaniti z možno nevarnostjo za plod in možnim tveganjem za prekinitve nosečnosti.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Fulvestrant Teva 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 Teva na plodnost pri človeku ni raziskan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Fulvestrant Teva nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar so poročali, da je pojav astenije pri zdravljenju z zdravilom Fulvestrant Teva 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 ali spontanah poročil. V kumulativnem naboru podatkov o samostojnem zdravljenju s fulvestrantom so bili 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 500 mg fulvestranta, v kumulativnih analizah varnosti študij, ki so primerjale zdravljenje s 500 mg fulvestranta in zdravljenje z 250 mg fulvestranta, [CONFIRM (študija D6997C00002), FINDER 1 (študija D6997C00004), FINDER 2 (študija D6997C00006) in NEWEST (študija D6997C00003)], ali samo iz študije FALCON (študija D699BC00001), ki je primerjala 500 mg fulvestranta z 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. Mediana trajanja zdravljenja s 500 mg fulvestranta je bila v kumulativnem naboru podatkov (vključno z zgoraj omenjenimi študijami in študijo FALCON) 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). 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

Neželeni učinki glede na pogostnost in organski sistem		
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužbe sečil
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	zmanjšano število trombocitov ^e
Bolezni imunskega sistema	zelo pogosti	preobčutljivostne reakcije ^e
	občasni	anafilaktične reakcije
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	anoreksija ^a
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
Žilne bolezni	zelo pogosti	navali vročine ^e
	pogosti	venska tromboembolija ^a
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea
	pogosti	bruhanje, driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	povečane vrednosti jetrnih encimov (ALT, AST, ALP) ^a
	pogosti	povečane vrednosti bilirubina ^a
	občasni	odpoved jeter ^{c,f} , hepatitis ^f , povečane vrednosti gama-GT ^f
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj ^e
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	sklepna in mišično-skeletna bolečina ^d
	pogosti	bolečine v križu ^a
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	krvavitev iz nožnice ^e
	občasni	nožnična kandidiaza ^f , levkoreja ^f
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	astenija ^a , reakcije na mestu injiciranja ^b
	pogosti	periferna nevropatija ^e , išias ^e
	občasni	krvavitev na mestu injiciranja ^f , hematoma na mestu injiciranja ^f , nevralgija ^{c,f}

^a Vključno z neželenimi učinki glede katerih, zaradi osnovne bolezni, ni mogoče natančno ugotoviti prispevka fulvestranta.

^b Izraz reakcije na mestu injiciranja ne vključuje izrazov krvavitev na mestu injiciranja, hematoma na mestu injiciranja, išias, nevralgija in periferna nevropatija.

^c 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 bolnic v velikih kliničnih študijah), kar ustreza kategoriji pogostosti 'občasni'.

^d Vključuje: artralgijsko in, manj pogosto, mišično-skeletno bolečino, mialgijsko in bolečino v okončini.

- ^e Kategorija pogostnosti se razlikuje med naborom podatkov za kumulativno analizo varnosti in študijo FALCON.
- ^f Neželeni učinek ni bil opažen v študiji FALCON.

Opis izbranih neželenih učinkov

Spodaj navedeni opisi temeljijo na naboru podatkov za analizo varnosti pri 228 bolnicah, ki so v študiji 3. faze FALCON prejele vsaj en (1) odmerek fulvestranta, in pri 232 bolnicah, 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 anastrozolom. Od 65 bolnic v skupini s fulvestrantom jih je 40 % (26/65) poročalo o sklepni 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 ≥ 3 . stopnji po CTCAE, ali dogodkih, ki bi zahtevali zmanjšanje odmerka, prekinitve uporabe zdravila ali prenehanje zdravljenja zaradi teh neželenih učinkov.

Kombinirano zdravljenje s palbociklibom

Celoten varnostni profil fulvestranta, uporabljenega v kombinaciji s palbociklibom, temelji na podatkih, zbranih pri 517 bolnicah z napredovalim ali metastatskim rakom dojke z izraženimi hormonskimi receptorji in neizraženimi receptorji za humani epidermalni rastni faktor 2 v randomizirani študiji PALOMA3 (glejte poglavje 5.1). Najpogostejši (≥ 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 (≥ 2 %) neželeni učinki ≥ 3 . stopnji so bili nevtropenija, levkopenija, okužbe, anemija, povečane vrednosti AST, trombocitopenija in utrujenost.

Preglednica 2 prikazuje neželene učinke iz študije PALOMA3.

V skupini, ki je prejela fulvestrant in palbociklib, je bilo mediano trajanje izpostavljenosti fulvestrantu 11,2 mesecev in v skupini, ki je prejela fulvestrant in placebo, 4,8 mesecev. V skupini, ki je prejela fulvestrant in palbociklib, je bilo mediano trajanje izpostavljenosti palbociklibu 10,8 mesecev.

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

Organski sistem Pogostnost Prednostni izraz ^a	fulvestrant + palbociklib (n = 345)		fulvestrant + placebo (n = 172)	
	vse stopnje n (%)	≥ 3 . stopnje n (%)	vse stopnje n (%)	≥ 3 . stopnje n (%)
Infekcijske in parazitske bolezni				
<i>zelo pogosti</i>				
okužbe ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				
<i>zelo pogosti</i>				
nevtropenija ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
levkopenija ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
anemija ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
trombocitopenija ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>občasni</i>				

febrilna nevtropenija	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Presnovne in prehranske motnje				
<i>zelo pogosti</i>				
zmanjšan apetit	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Bolezni živčevja				
<i>pogosti</i>				
dizgevizija	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Očesne bolezni				
<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
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				
<i>pogosti</i>				
epistaksa	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Bolezni prebavil				
<i>zelo pogosti</i>				
navzea	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
stomatitis ^g	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)
Bolezni kože in podkožja				
<i>zelo pogosti</i>				
alopecija	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
izpuščaj ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>pogosti</i>				
suha koža	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
<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)
Preiskave				
<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 = število bolnic, NA = navedba smiselno ni potrebna

^a Prednostni izrazi (PTs – Preferred Terms) so navedeni v skladu z MedDRA 17.1.

^b Okužbe vključujejo vse PTs, ki so del organskega sistema Infekcijske in parazitske bolezni.

^c Nevtropenija vključuje naslednje PTs: nevtropenija, zmanjšano število nevtrofilcev.

^d Levkopenija vključuje naslednje PTs: levkopenija, zmanjšano število levkocitov.

^e Anemija vključuje naslednje PTs: anemija, zmanjšana vrednost hemoglobina, zmanjšana vrednost hematokrita.

^f Trombocitopenija vključuje naslednje PTs: trombocitopenija, zmanjšano število trombocitov.

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

^h Izpuščaj vključuje naslednje PTs: izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, pruritični 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 15 dni (razpon: 13-512), mediano trajanje nevtropenije ≥ 3 . stopnji 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 poročila o posameznih primerih prevelikega odmerjanja s fulvestrantom pri ljudeh. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo simptomatsko podporno 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: LO2BA03

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Fulvestrant je kompetitivni antagonist estrogenskih receptorjev (ER) z afiniteto, primerljivo afiniteti estradiola. Zavira trofično delovanje estrogenov brez kakršnekoli delno agonistične (estrogenu podobne) aktivnosti. Mehanizem delovanja je povezan z zmanjšanjem ravni estrogenskih receptorskih proteinov. Klinične študije pri ženskah po menopavzi s primarnim rakom dojke so pokazale, da fulvestrant v primerjavi s placebom značilno bolj zmanjša raven proteinov ER pri tumorjih z izraženimi estrogenskimi

receptorji. Prišlo je tudi do pomembnega zmanjšanja izražanja 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 raven ER in proliferacijskega označevalca Ki67 v večji meri kot 250 mg fulvestranta.

Klinična učinkovitost in varnost pri napredovalem raku dojke

Samostojno zdravljenje

Zaključena je bila klinična študija 3. 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 500 mg fulvestranta (n = 362) in 250 mg fulvestranta (n = 374). Primarni cilj je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), ključni sekundarni cilji učinkovitosti pa so vključevali delež objektivnega odziva (ORR), delež klinične dobrobiti (CBR) in celokupno preživetje (OS). Rezultati študije CONFIRM so predstavljeni v preglednici 3.

Preglednica 3 Povzetek rezultatov primarnega cilja učinkovitosti (PFS) in ključnih sekundarnih ciljev učinkovitosti v študiji 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
PFS	K-M mediana v mesecih; razmerje ogroženosti					
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) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
OS^b	K-M mediana v mesecih; razmerje ogroženosti					
Vse bolnice		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 ^c
- AE podskupina (n = 423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 ^c
- AI podskupina (n = 313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 ^c
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 razlika v %	95% IZ	
ORR^d	% bolnic z OR; absolutna razlika v %					

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)^a	7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8
CBR^c	% bolnic s CB; absolutna razlika v %			
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)^a	36,2	32,3	3,9	-6,1; 15,2

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

^b Celokupno preživetje je predstavljeno za končne analize preživetja ob 75 % zrelosti.

^c Nominalna p vrednost brez korekcije za večkratne primerjave med uvodnimi analizami celokupnega preživetja pri 50 % zrelosti in posodobljenimi analizami preživetja pri 75 % zrelosti.

^d ORR je bil ocenjen pri bolnicah, pri katerih je bilo mogoče odziv ovrednotiti ob izhodišču (tj. tiste z merljivo boleznijo na začetku raziskave: 240 bolnic v skupini fulvestrant 500 mg in 261 bolnic v skupini fulvestrant 250 mg).

^e Bolnice z najboljšim objektivnim odzivom: popolni odziv, delni odziv ali stabilna bolezen \geq 24 tednov.

PFS: preživetje brez napredovanja bolezni; ORR: delež objektivnega odziva; OR: objektivni odziv; CBR: delež klinične dobiti; CB: klinična korist; OS: celokupno preživetje; K-M: Kaplan-Meier; IZ: interval zaupanja; AI: zaviralec aromataze; AE: antiestrogen.

Izvedena je bila randomizirana, dvojno slepa, dvojno s placebom primerjana, multicentrična študija 3. faze, ki je primerjala fulvestrant v odmerku 500 mg z anastrozolum v odmerku 1 mg, pri ženskah po menopavzi z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke z izraženimi hormonskimi receptorji (estrogenskimi in/ali progesteronskimi), 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 cilj učinkovitosti v študiji je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po oceni raziskovalca na podlagi meril RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* - merila za ocenjevanje odziva pri solidnih tumorjih). Ključna sekundarna cilja učinkovitosti pa sta vključevala celokupno preživetje (OS) in delež 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 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 anastrozolum 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 anastrozolum 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 primarnega cilja učinkovitosti (PFS) in ključnih sekundarnih ciljev učinkovitosti (po oceni raziskovalca pri populaciji, ki jo nameravamo zdraviti (Intent-To-Treat-Population)) – študija FALCON

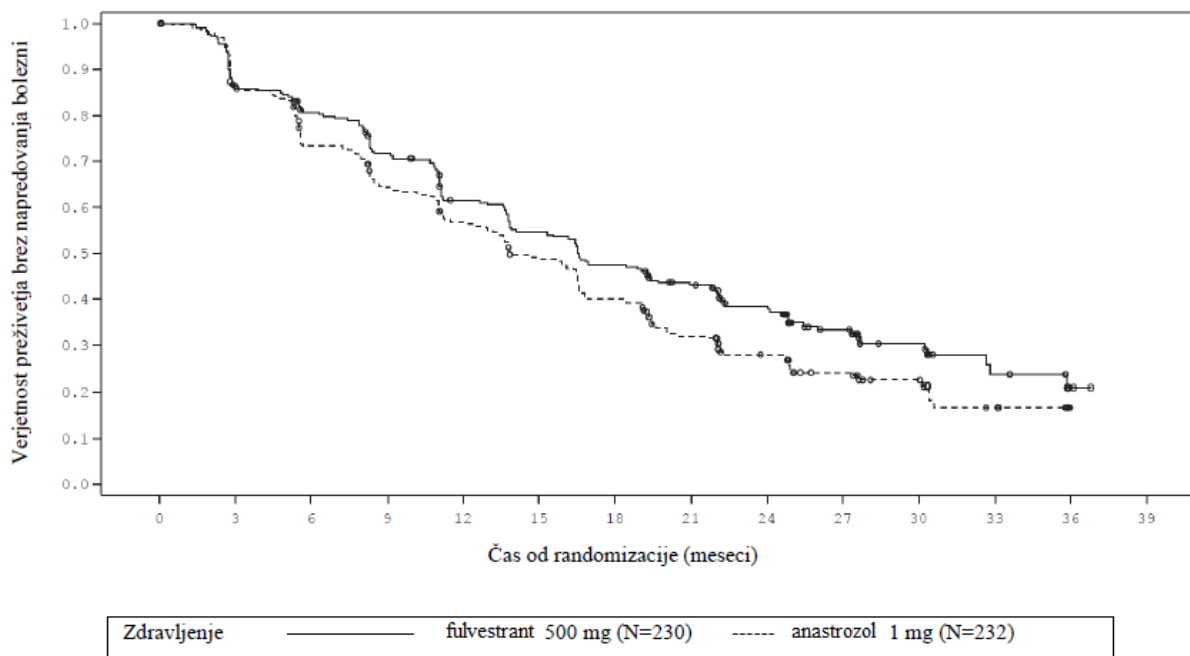
	fulvestrant 500 mg (n=230)	anastrozol 1 mg (n=232)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Število dogodkov PFS (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
Razmerje ogroženosti za PFS (95% IZ) in vrednost p	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
Mediana PFS [mesece (95% IZ)]	16,6 (13,8, 21,0)	13,8 (12,0, 16,6)
Število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

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

**za bolnice z merljivo boleznijo

DoR: trajanje odziva (Duration of Response)

Slika 1 Kaplan-Meierjev prikaz preživetja brez napredovanja bolezni (po oceni raziskovalca pri populaciji, ki jo nameravamo zdraviti) – 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 študiji 3. faze na skupno 851 ženskah po menopavzi z napredovalim rakom dojke, pri katerih se je bolezen ponovila med ali po adjuvantnem endokrinem zdravljenju ali je bolezen napredovala po endokrinem zdravljenju napredovale bolezni. V skupini bolnic, ki so sodelovale v študiji, jih je sedeminsedemdeset odstotkov (77 %) imelo raka dojke z izraženimi estrogenskimi receptorji. V teh študijah so primerjali varnost in učinkovitost uporabe 250 mg fulvestranta 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 odziva 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 študij 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 študij je pokazala razmerje ogroženosti za preživetje brez napredovanja bolezni med 250 mg fulvestranta in anastrozolum 0,95 (95 % IZ 0,82 do 1,10). Delež objektivnega odziva je bil pri uporabi 250 mg fulvestranta 19,2 % v primerjavi s 16,5 % pri uporabi anastrozola. 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 250 mg fulvestranta in anastrozolum glede časa do nastopa smrti je bilo 1,01 (95 % IZ 0,86 do 1,19).

Kombinirano zdravljenje s palbociklibom

Izvedena je bila mednarodna, randomizirana, dvojno slepa, multicentrična študija 3. faze z vzporednimi skupinami, ki je primerjala kombinacijo 500 mg fulvestranta in 125 mg palbocikliba s kombinacijo 500 mg fulvestranta in placebo. Študija je zajela ženske z lokalno napredovalim rakom dojke (*HR-positive*, *HER2-negative*), neprimernim za resekcijo ali obsevanje s kurativnim namenom, ali z metastatskim rakom dojke, ne glede na menopavzalni status, pri katerih je bolezen napredovala po predhodnem endokrinem zdravljenju v okviru (neo)adjuvantnega ali metastatskega zdravljenja.

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 na kombinacijo fulvestrant in placebo. Stratificirali so jih glede na dokumentirano občutljivost na predhodno hormonsko zdravljenje, menopavzalni status ob vključitvi v študijo (pred menopavzo ali v perimenopavzi v primerjavi s tistimi po menopavzi) in prisotnost 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, pri katerih je bilo tveganje za pojav življenjsko ogrožajočih zapletov v kratkem času (vključno z bolnicami z masivnimi, neobvladanimi izlivi [pleuralni, perikardialni, peritonealni], pljučnim limfangitisom in več kot 50-odstotno vključenostjo 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 skupinama zdravljenja ni bilo dovoljeno.

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

Približno 20 % bolnic je bilo pred menopavzo/v perimenopavzi. Vse bolnice so predhodno prejele sistemsko zdravljenje in večina bolnic v eni in drugi skupini je zaradi primarne diagnoze predhodno prejela kemoterapijo. 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 predhodno prejelo več kot 1 shemo hormonskega zdravljenja.

Primarni cilj študije je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – *Progression-Free Survival*) po oceni raziskovalca na podlagi meril 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*) bolečine.

Študija je dosegla svoj primarni cilj podaljšanja PFS po oceni raziskovalca ob vmesni analizi, izvedeni pri 82 % načrtovanih dogodkov PFS; rezultati so presegli vnaprej določeno Haybittle-Petovo mejo učinkovitosti ($\alpha = 0,00135$) ter so dokazali statistično značilno podaljšanje PFS in klinično pomemben učinek zdravljenja. 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 prejemalo 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 populaciji, ki jo nameravamo zdraviti)

	Posodobljena analiza (datum zamejitve 23. oktober 2015)	
	fulvestrant in palbociklib (n = 347)	fulvestrant in placebo (n = 174)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Mediana [meseci (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	
Sekundarni cilji		
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)
Končno celokupno preživetje (OS) (datum zamejitve 13. april 2018)		
Število dogodkov (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana [meseci (95% IZ)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Razmerje ogroženosti (95% IZ) in vrednosti p [†]	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

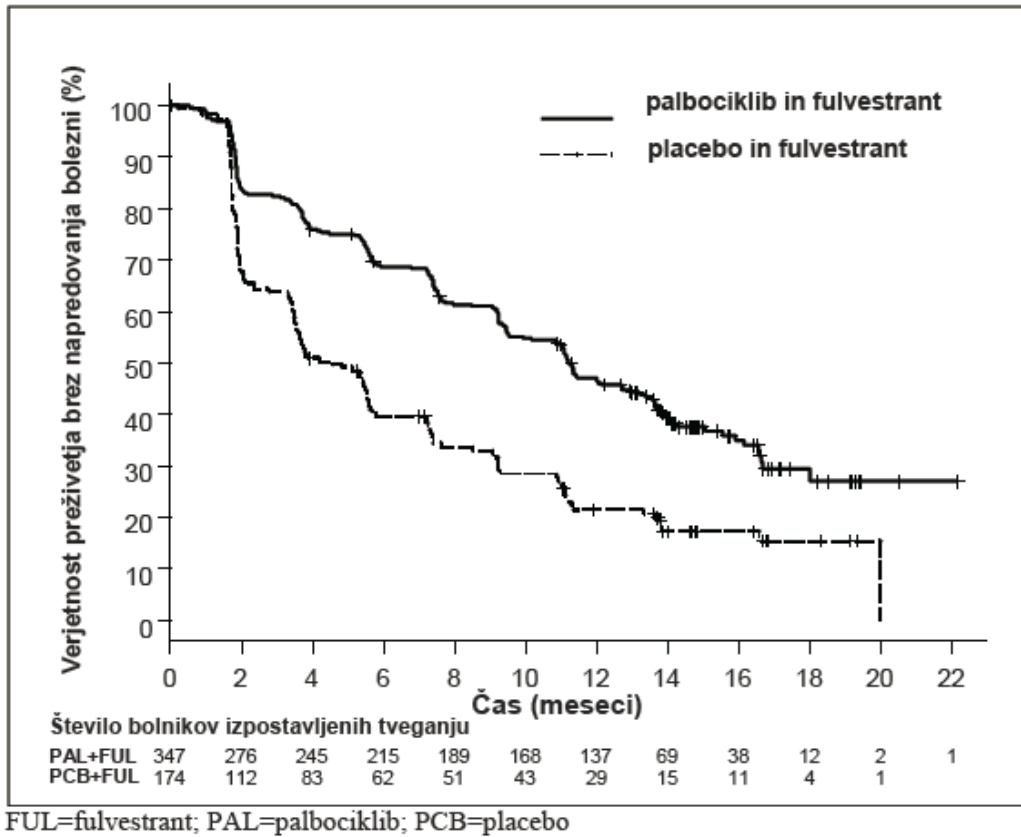
CBR = odziv s klinično koristjo (clinical benefit response), IZ = interval zaupanja, n = število bolnic, OR = objektivni odziv

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

* Ni statistično značilno.

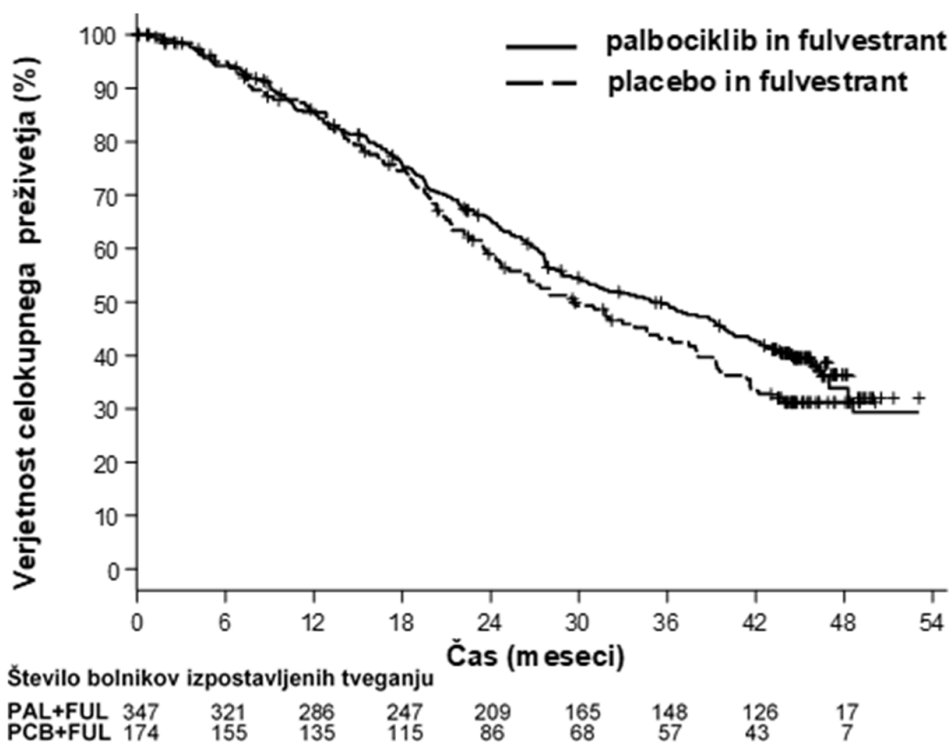
† 1-stranska vrednost p iz testa log-rang, stratificiranega glede na prisotnost visceralnih metastaz in občutljivosti na predhodno endokrino zdravljenje ob randomizaciji.

Slika 2 Kaplan-Meierjev prikaz preživetja brez napredovanja bolezni (po oceni raziskovalca, pri populaciji, ki jo nameravamo zdraviti) – študija PALOMA3 (datum zamejitve 23. oktober 2015)



Zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt so v skupini s kombinacijo fulvestranta in palbocikliba opažali 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 opažali 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 ≥ 3 linije (HR 0,59 [95 % IZ: 0,28; 1,22]).

Slika 3 Kaplan-Meierjev prikaz celokupnega preživetja (pri populaciji, ki jo nameravamo zdraviti) – študija PALOMA3 (datum zamejitve 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 (pri populaciji, ki jo nameravamo zdraviti)

	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 [mesece (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 odziva na podlagi potrjenih in nepotrjenih odzivov. n = število bolnic, IZ = interval zaupanja, OR = objektivni odziv, TTR = čas do prvega odziva tumorja (*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 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 določen kot čas od izhodišča do prvega pojava povečanja rezultata za simptom bolečine za ≥ 10 točk v primerjavi z izhodiščem. Dodatek palbocikliba fulvestrantu je povzročil izboljšanje simptoma z značilnim podaljšanjem časa do poslabšanja simptoma bolečine v primerjavi s kombinacijo fulvestranta in placeba (mediana 8,0 mesecev v primerjavi z 2,8 meseci; HR 0,64 [95 % IZ: 0,49; 0,85], $p < 0,001$).

Učinki na endometrij po menopavzi

Predklinični podatki ne kažejo na stimulatorni učinek fulvestranta na endometrij po menopavzi (glejte poglavje 5.3). V 2-tedenski študiji pri zdravih prostovoljkah po menopavzi, ki so prejemale 20 mikrogramov etinilestradiola dnevno, so ugotovili, da je predhodno zdravljenje z 250 mg fulvestranta 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 preučeni bolnicah z rakom dojke ni znakov neželenih endometrijskih učinkov. Na voljo ni podatkov o morfološki 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

Dolgoročni podatki 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 zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje fulvestrant, 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 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 500 mg fulvestranta 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 [35,3 %] 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 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. Končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) po intramuskularnem odmerku določa hitrost absorpcije in je bil ocenjen na 50 dni.

Posebne skupine bolnic

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

Ledvična okvara

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

Jetrna 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 odmerek intramuskularne injekcije s krajšim delovanjem. Pri ženskah z jetrno okvaro se je povečal AUC za približno 2,5-krat v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Pri bolnicah, ki so prejemale fulvestrant, je

pričakovana dobra sposobnost prenašanja pri povečanju izpostavljenosti v tem obsegu. Ženske s hudo jetrno okvaro (stopnja C po Child – Pughovi klasifikaciji) niso bile ovrednotene.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika fulvestranta je bila ovrednotena 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 ($C_{\min,ss}$) je bila 4,2 (0,9) ng/ml in AUC_{ss} je bila 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 z večkratnimi odmerki so referenčno zdravilo 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 ne kaže 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 prejemali fulvestrant, niso mogli ohraniti brejosti. Opazili so povečanje mase placente in izgubo ploda po ugnezdenju. Pri kuncih se je pojavila povečana pogostnost pojavljanja sprememb ploda (nazaj premaknjena medenični obroč in 27. presakralno vretence).

Dveletna 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 JAZMP-IB/020-09.02.2021

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 %,
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).

Temperaturni odkloni zunaj razpona od 2 °C do 8 °C morajo biti omejeni. To vključuje izogibanje shranjevanju pri temperaturi nad 25 °C, obdobje shranjevanja, med katerim je povprečna temperatura pod 25 °C (vendar nad 2 °C – 8 °C), pa ne sme biti daljše od 28 dni. Po temperaturnih odklonih je treba zdravilo takoj vrniti v priporočene pogoje shranjevanja (shranjujte in prevažajte v hladilniku, 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 Teva (glejte poglavje 6.3). Izpostavljenost temperaturam pod 2 °C zdravilu ne bo škodovalo, 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 obojnine in vsebina

Oprema z napolnjeno injekcijsko brizgo obsega:

Ena napolnjena injekcijska brizga iz prozornega stekla tipa 1 s polipropilenskim potisnim batom z nastavkom Luer-Lock vsebuje 5 ml zdravila Fulvestrant Teva raztopina za injiciranje.

Priložena je tudi varnostna igla za povezavo z valjem.

Ali

Dve napolnjeni injekcijski brizgi iz prozornega stekla tipa 1 s polipropilenskim potisnim batom z nastavkom Luer-Lock, od katerih vsaka vsebuje 5 ml zdravila Fulvestrant Teva raztopina za injiciranje. Priloženi sta tudi dve varnostni igli za povezavo z valjema.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodilo 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 Teva v dorzoglutealni predel potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

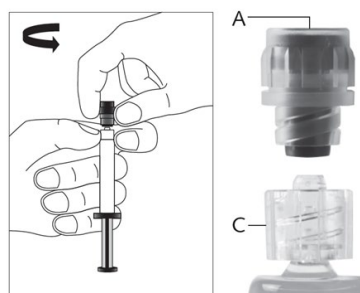
Opozorilo – varnostne igle pred uporabo NE avtoklavirajte.

Roke MORAJO ves čas – med uporabo in odstranjevanjem – ostati za iglo.

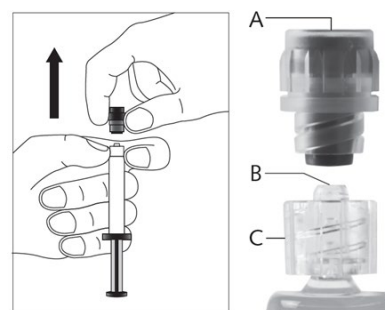
Za vsako od obeh brizg:

- Vzemite stekleni valj brizge iz ležišča in preverite, da ni poškodovan.
- S potegom odprite zunanjo ovojnino varnostne igle.
- Parenteralne raztopine je treba pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebujejo delcev in da niso spremenile barve.
- Brizgo držite pokončno na rebrastem delu (C). Z drugo roko primite pokrovček (A) in ga previdno vrtite v nasprotni smeri urinega kazalca, dokler se pokrovček ne sprosti in ga lahko snamete (glejte sliko 1).
- Snamite pokrovček (A) v smeri naravnost navzgor. Za ohranitev sterilnosti SE NE DOTIKAJTE STERILNE KONICE BRIZGE (Luer-Lock) (B) (glejte sliko 2).

Slika 1

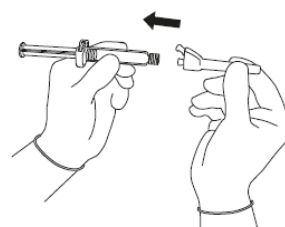


Slika 2



- Namestite varnostno iglo na Luer-Lock in jo vrtite, dokler ni trdno pričvrščena (glejte sliko 3).
- Pred premikom iz navpične ravnine preverite, da je igla pričvrščena na nastavku Luer.
- Prenesite napolnjeno brizgo na mesto aplikacije.
- Potegnite ščitnik naravnost z igle, da se izognete poškodbi konice igle.

Slika 3



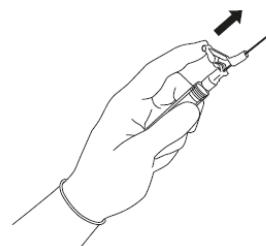
- Iztisnite odvečni zrak iz brizge.
- Počasi (1-2 minuti/injekcijo) injicirajte intramuskularno v glutealni predel. Zaradi praktičnosti pri uporabi je prirezani del igle na strani ročice (glejte sliko 4).

Slika 4



- Takoj po injiciranju z enim prstom sprožite aktivacijsko asistirano ročico, da aktivirate mehanizem za zaščito igle (glejte sliko 5).
OPOMBA: Aktivirajte ga proč od sebe in drugih. Slišati morate klik in se nato s pregledom prepričati, da je konica igle povsem pokrita.

Slika 5



Odstranjevanje

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

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za vodno okolje. Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi (glejte poglavje 5.3).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

H/16/02174/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. 5. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 17. 5. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

09.02.2021