

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Fulvestrant AptaPharma 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 (na 5 ml):

etanol 96 % (alkohol), 500 mg

benzilalkohol (E1519), 500 mg

benzilbenzoat, 750 mg

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, brez vidnih delcev.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Fulvestrant je indiciran:

- kot samostojno zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojke s pozitivnimi estrogenimi receptorji pri ženskah po menopavzi:
  - o ki predhodno niso bile zdravljene z endokrinim zdravljenjem, ali
  - o 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 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 bolnikov

### *Okvara ledvic*

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

### *Okvara jeter*

Pri bolnicah z blago do zmerno okvaro jeter ni priporočil za prilagoditev odmerka. Ker pa se izpostavljenost fulvestrantu lahko poveča, ga je pri teh bolnicah potrebno uporabljati s previdnostjo. Ni podatkov o zdravlilu pri bolnicah s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost fulvestranta 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

Fulvestrant je treba dati v dveh zaporednih injkcijah po 5 ml; injicirati ju je treba počasi (1-2 min/injkcijo), intramuskularno, eno injkcijo v vsak glutealni predel.

V primeru injciranja fulvestranta v dorzoglutealni predel je potrebna previdnost zaradi bližine spodaj potekajočega ishiadičnega živca.

Za natančna navodila za dajanje zdravila glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

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

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

Huda okvara jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

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

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

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

Zaradi intramuskularne poti uporabe fulvestrant uporabljajte previdno pri zdravljenju bolnic s hemoragično diatezo, trombocitopenijo ali bolnic, ki se zdravijo z antikoagulantmi.

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

Po injciranju fulvestranta so poročali o učinkih, povezanih z mestom injciranja, med njimi o išiasu, nevralgiji, nevropatski bolečini in periferni nevropatiji. Pri injciranju 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 je fulvestrant uporabljen 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 določanja koncentracije estradiola.

#### *Etanol*

To zdravilo vsebuje 500 mg alkohola (etanola) na injekcijo, kar ustreza 100 mg/ml (10 % m/v). Količina v eni injekciji zdravila ustreza 13 ml piva oziroma 5 ml vina.

Pri odmerku 500 mg tega zdravila (dve injekcijski brizgi), ki ga prejme odrasla oseba s telesno maso 70 kg, bo izpostavljenost etanolu 14,3 mg/kg, kar lahko povzroči dvig koncentracije alkohola v krvi na približno 1,25 mg/100 ml.

Za primerjavo: pri odraslem, ki popije en kozarec vina ali 500 ml piva, bo koncentracija alkohola v krvi približno 50 mg/100 ml.

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo npr. propilen glikol ali etanol lahko privede do kopičenja etanola in povzroči neželene učinke.

#### *Benzilalkohol*

To zdravilo vsebuje pomožno snov benzilalkohol, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

#### Pediatrična populacija

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

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

Klinična preskušanja medsebojnega delovanja z midazolamom (substrat CYP3A4) kažejo, da fulvestrant ne zavira CYP3A4. Klinična preskušanja medsebojnega delovanja z rifampicinom (induktor CYP3A4) in ketokonazolom (zaviralec CYP3A4) niso pokazale klinično pomembnih sprememb v očistku fulvestranta. Prilagoditev odmerka tako ni potrebna pri bolnicah, ki sočasno uporabljajo fulvestrant in zaviralce ali induktorje CYP3A4.

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

#### Ženske v rodni dobi

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

#### Nosečnost

Fulvestrant je kontraindiciran v nosečnosti (glejte poglavje 4.3). Znano je, da pri podganah in kuncih fulvestrant po enkratnih intramuskularnih odmerkih prehaja skozi placento. Študije na živalih so pokazale toksične vplive na sposobnost razmnoževanja, vključno s povečano pogostostjo pojavljanja abnormalnosti in smrti ploda (glejte poglavje 5.3). Če med jemanjem fulvestranta bolnica zanosi, jo je treba seznaniti z možno nevarnostjo za plod in možnim tveganjem, da pride do prekinitve nosečnosti.

#### Dojenje

Med zdravljenjem s fulvestrantom 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 fulvestranta na plodnost pri človeku ni raziskan.

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

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

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

##### *Samostojno zdravljenje*

To poglavje navaja informacije, ki temeljijo na vseh neželenih učinkih iz kliničnih preskušanj, študij v obdobju trženja in 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 zvišanje jetrnih encimov (ALT, AST, ALP).

V preglednici 1 so naslednje kategorije pogostnosti neželenih učinkov zdravila izračunane na podlagi skupine, zdravljene s fulvestrantom 500 mg v kumulativnih analizah varnosti študij, ki so primerjala fulvestrant 500 mg s fulvestrantom 250 mg [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 fulvestrant 500 mg 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. Mediano trajanje zdravljenja s 500 mg fulvestranta je bilo 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 razvrščeni glede na pogostnost in organski sistem. Pogostnosti so opredeljene glede na sledeči dogovor: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 1. Neželeni učinki zdravila, zabeleženi pri bolnicah, zdravljenih s samostojnim zdravljenjem s fulvestrantom**

Neželeni učinki glede na pogostnost in organski sistem		
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužbe sečil
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	zmanjšanje števila trombocitov <sup>e</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	navali vročine <sup>e</sup>
	pogosti	venska trombembolija <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 <sup>f</sup> , hematoma na mestu injiciranja <sup>f</sup> , nevralgija <sup>e, 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, hematoma na mestu injiciranja, išias, nevralgija in periferna nevropatija.

<sup>c</sup> Dogodek ni bil opažen v velikih kliničnih preskušanjih (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 preskušanjih), kar ustreza kategoriji pogostosti 'občasni'.

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

<sup>e</sup> Kategorija pogostosti se razlikuje med naborom podatkov za kumulativno analizo varnosti in študiji 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 anastrozolom. 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 prejela fulvestrant in palbociklib, je bilo mediano trajanje izpostavljenosti fulvestrantu 11,2 meseca in 4,8 meseca v skupini, ki je prejela fulvestrant in placebo. V skupini, ki je prejela fulvestrant in palbociklib, je bilo mediano trajanje izpostavljenosti palbociklibu 10,8 meseca.

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

Organski sistem Pogostnost Priporočeni izraz <sup>a</sup>	fulvestrant in palbociklib (N = 345)		fulvestrant in placebo (N = 172)	
	Vse stopnje n (%)	$\geq 3.$ stopnje n (%)	Vse stopnje n (%)	$\geq 3.$ stopnje n (%)
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>				
<i>zelo pogosti</i>				
okužbe <sup>b</sup>	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>				
<i>zelo pogosti</i>				
nevtropenija <sup>c</sup>	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
levkopenija <sup>d</sup>	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
anemija <sup>e</sup>	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
trombocitopenija <sup>f</sup>	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>občasni</i>				
febrilna nevtropenija	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>				
<i>zelo pogosti</i>				
zmanjšanje apetita	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
<b>Bolezni živčevja</b>				
<i>pogosti</i>				
dizgevizija	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
<b>Očesne bolezni</b>				
<i>pogosti</i>				
močnejše solzenje	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
zamegljen vid	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
suho oko	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>				
<i>pogosti</i>				
epistaksa	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
<b>Bolezni prebavil</b>				
<i>zelo pogosti</i>				
navzea	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)

Organski sistem Pogostnost Priporočeni izraz <sup>a</sup>	fulvestrant in palbociklib (N = 345)		fulvestrant in placebo (N = 172)	
	Vse stopnje n (%)	≥ 3. stopnje n (%)	Vse stopnje n (%)	≥ 3. stopnje n (%)
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)
zvišana telesna temperatura	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>pogosti</i>				
astenija	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
<b>Preiskave</b>				
<i>zelo pogosti</i>				
zvišana vrednost AST	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>pogosti</i>				
zvišana vrednost ALT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

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

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

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

<sup>c</sup> Nevtropenija vključuje 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, glosodinija, 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 prejemale fulvestrant in placebo (n = 172), so o nevtropeniji (katere koli stopnje) poročali pri 6 (3,5 %) bolnicah. V skupini, ki je prejemale 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 ≥ 3. stopnje pa je bilo 16 dni. O febrilni nevtropeniji so poročali pri 3 (0,9 %) bolnicah, ki so prejemale fulvestrant v kombinaciji s palbociklibom.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Obstajajo posamezni poročani primeri prevelikega odmerjanja fulvestranta pri človeku. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo simptomatsko podporno zdravljenje. Študije na živalih kažejo, da pri višjih odmerkih fulvestranta niso opazili drugih učinkov kot tistih, ki so neposredno ali posredno povezani z antiestrogenim delovanjem (glejte poglavje 5.3).

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Endokrino zdravljenje, antiestrogeni, oznaka ATC: LO2BA03

##### Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Fulvestrant je kompetitivni antagonist estrogenskih receptorjev 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 (ER) proteina. Klinično preskušanje pri ženskah po menopavzi s primarnim rakom dojke je pokazalo, 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 proliferacijski označevalec Ki67 v večji meri kot 250 mg fulvestranta.

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

###### *Samostojno zdravljenje*

Opravljeno je bilo klinično preskušanje 3. faze pri 736 ženskah po menopavzi z napredovalim rakom dojke, ki se jim je bolezen ponovila med ali po adjuvantnem 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 (PFS – Progression-Free Survival), ključni sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali objektivni delež odziva (ORR – Objective Response Rate), delež klinične koristi (CBR – Clinical Benefit Rate) in celokupno preživetje (OS – Overall Survival). Rezultati študije CONFIRM so predstavljeni v preglednici 3.

**Preglednica 3. Povzetek rezultatov glavnega opazovanega dogodka in ključnih sekundarnih opazovanih dogodkov študije CONFIRM**

Spremenljivka	vrsta ocene; primerjava zdravljenja	fulvestrant 500 mg (N = 362)	fulvestrant 250 mg (N = 374)	primerjava med skupinama (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				razmerje ogroženosti	95 % IZ	p-vrednost
<b>PFS</b>	<b>K-M mediana v mesecih; razmerje ogroženosti</b>					
vse bolnice		6,5	5,5	0,80	0,68; 0,94	0,006
-AE podskupina (n = 423)		8,6	5,8	0,76	0,62; 0,94	0,013
-AI podskupina (n = 313) <sup>a</sup>		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
<b>OS<sup>b</sup></b>	<b>K-M mediana v mesecih; razmerje ogroženosti</b>					
vse bolnice		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 <sup>c</sup>
-AE podskupina (n = 423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 <sup>c</sup>
-AI podskupina (n = 313) <sup>a</sup>		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 <sup>c</sup>
Spremenljivka	vrsta ocene; primerjava zdravljenja	fulvestrant 500 mg (N = 362)	fulvestrant 250 mg (N=374)	primerjava med skupinama (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				absolutna razlika v %	95 % IZ	
<b>ORR<sup>d</sup></b>	<b>% bolnic z OR; absolutna razlika v %</b>					
vse bolnice		13,8	14,6	-0,8	-5,8; 6,3	
-AE podskupina (n = 296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2; 9,3	
-AI podskupina (n = 205) <sup>a</sup>		7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8	
<b>CBR<sup>e</sup></b>	<b>% bolnic s CB; absolutna razlika v %</b>					
vse bolnice		45,6	39,6	6,0	-1,1; 13,3	
-AE podskupina (n = 423)		52,4	45,1	7,3	-2,2; 16,6	
-AI podskupina (n = 313) <sup>a</sup>		36,2	32,3	3,9	-6,1; 15,2	

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

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

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

<sup>d</sup> 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 s fulvestrantom 500 mg in 261 bolnikov v skupini s fulvestrantom 250 mg).

<sup>e</sup> Bolniki z najboljšim objektivnim odzivom celotnega odziva, delni odziv ali stabilna bolezen  $\geq$  24 tednov. PFS: preživetje brez napredovanja bolezni; ORR: objektivni delež odziva; OR: objektivni odziv (OR – Objective Response); CBR: delež klinične koristi; 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 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 (PFS) po oceni raziskovalca na podlagi meril RECIST 1.1 (Merila za ocenjevanje odziva pri solidnih tumorjih -Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Ključni sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali celokupno preživetje (OS) in objektivni delež odziva (ORR).

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 anastrozolom 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 anastrozolom 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, populacija z namenom zdravljenja) — študija FALCON**

	<b>fulvestrant 500 mg (N = 230)</b>	<b>anastrozol 1 mg (N = 232)</b>
<b>Preživetje brez napredovanja bolezni</b>		
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	
<b>Mediano PFS [mesece (95 % IZ)]</b>	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	
<b>ORR**</b>	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	
<b>Mediano DoR (mesece)</b>	20,0	13,2
<b>CBR</b>	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	

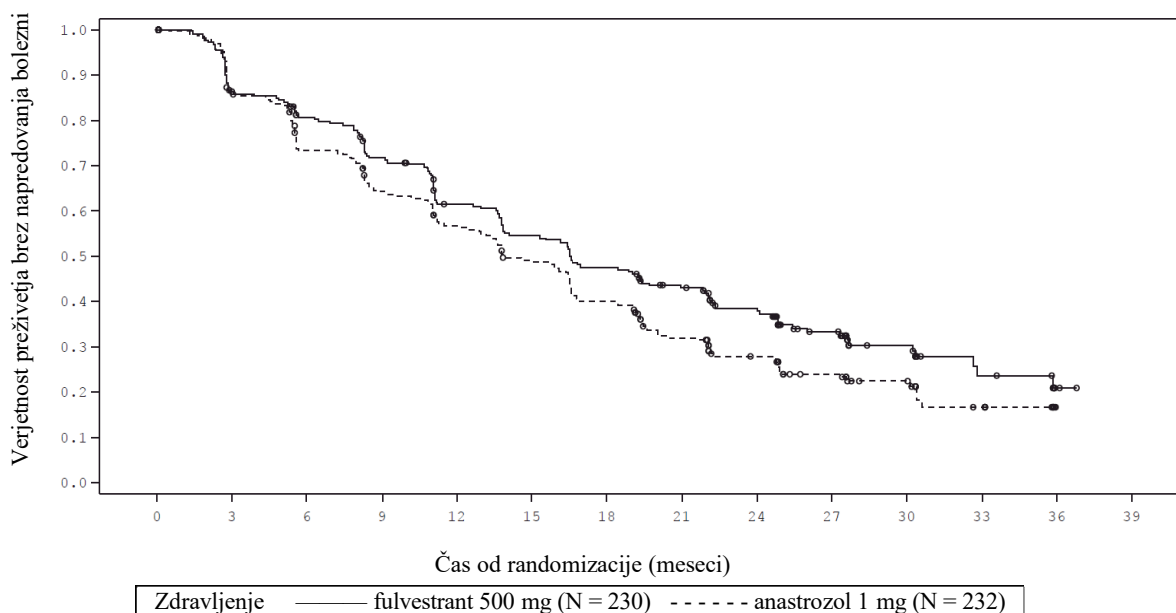
\*(31-odstotna zrelost) – analiza celokupnega preživetja ni končna

\*\*Za bolnice z merljivo boleznijo

DoR: trajanje odziva (Duration of Response)

Slika 1.

### Kaplan-Meierjev prikaz preživetja brez napredovanja bolezni (po oceni raziskovalca, populacija z namenom zdravljenja) – 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 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 pa je prišlo do poslabšanja bolezni po endokrinem zdravljenju napredovale bolezni. V skupini bolnic, ki so sodelovale v študiji, jih je sedeminsedemdeset odstotkov (77 %) imelo rak dojke s pozitivnimi estrogenskimi receptorji. V študijah so primerjali varnost in učinkovitost uporabe fulvestranta 250 mg enkrat mesečno v primerjavi z enkrat dnevnim odmerkom, 1 mg anastrozola (zaviralec aromataze). V celoti je bil fulvestrant v mesečnem odmerku 250 mg vsaj tako učinkovito 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 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). Objektivni delež odgovorov je bil za 250 mg fulvestranta 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 250 mg fulvestranta proti anastrozolu za čas do nastopa smrti je bilo 1,01 (95 % IZ 0,86 do 1,19).

#### *Kombinirano zdravljenje s palbociklibom*

Opravljen je bil 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 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 po menopavzi) 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 napredujočo/metastatsko, simptomatsko, visceralno razširjeno boleznijo, ki so imele tveganje za smrtno nevarne zaplete kratkoročno (vključno z bolnicami z masivnimi, neobvladanimi izlivi [pleuralni, perikardialni, peritonealni], pljučnim limfangitisom in več kot 50 % vključenostjo jeter).

Bolnice so dodeljene 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 zdravljenjema skupinama ni bilo dovoljeno.

Bolnice v skupini, ki je prejela fulvestrant in palbociklib, so bile po izhodiščnih demografskih značilnosti in značilnostih prognoze bolezni dobro usklajene z bolnicami v skupini, ki je prejela 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 po menopavzi. 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 prejela 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 prejelo 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), 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 presegli 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, populacija z namenom zdravljenja)**

	<b>Posodobljena analiza (datum zamejitve 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 [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	
<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) (datum zamejitve 13. april 2018)</b>		
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 vrednost p <sup>†</sup>	0,814 (0,644; 1,029) p = 0,0429 <sup>†</sup>	

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

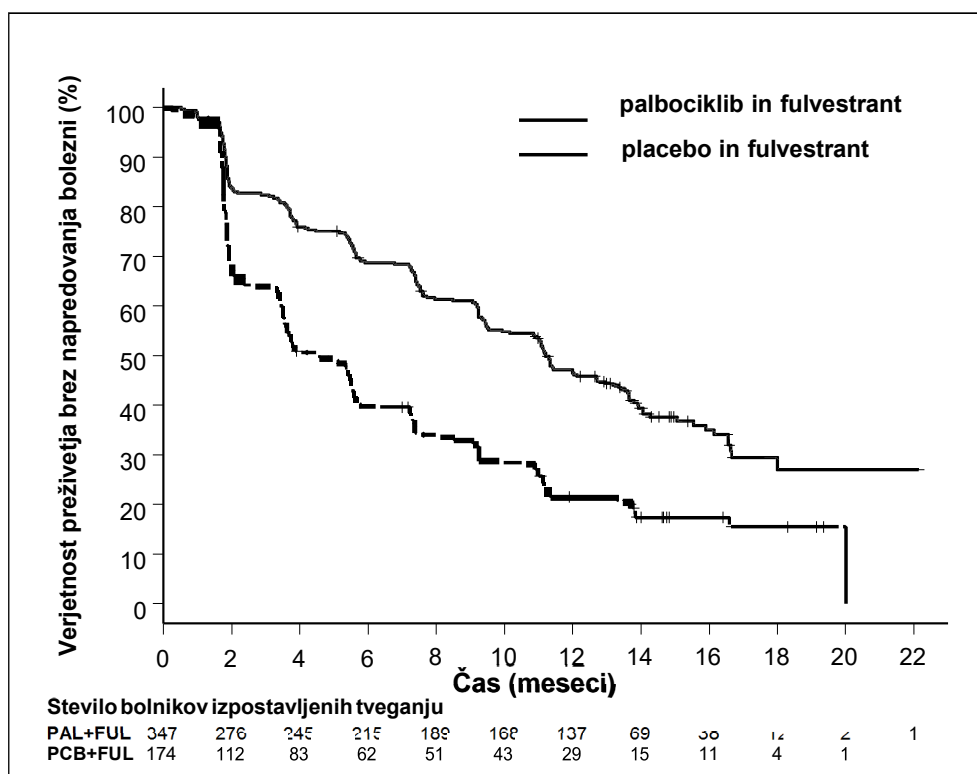
Rezultati sekundarnih opazovanih dogodkov temeljijo na potrjenih in nepotrjenih odzivih upošteva merila RECIST 1.1.

\* Ni statistično značilno.

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

Slika 2.

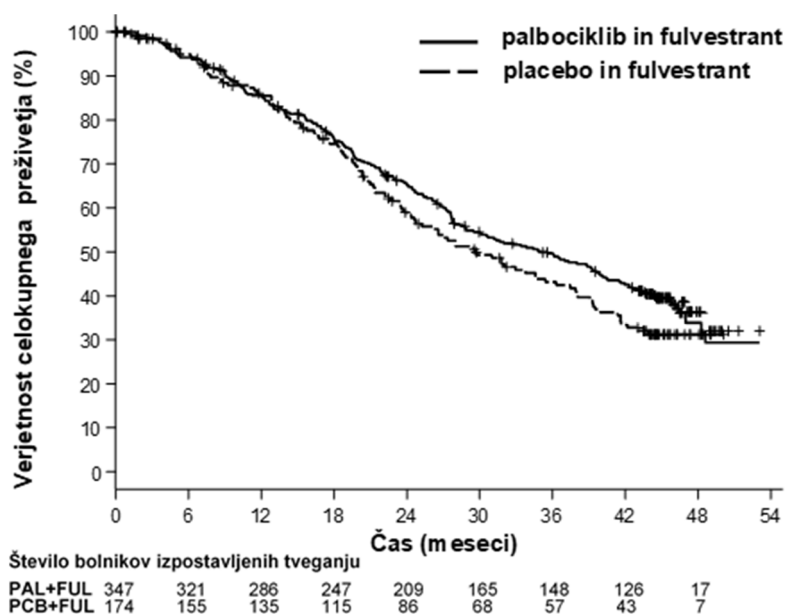
**Kaplan-Meierjev prikaz preživetja brez napredovanja bolezni (po oceni raziskovalca, populacija z namenom zdravljenja) – študija PALOMA3 (datum zamejitve 23. oktober 2015)**



FUL = fulvestrant; PAL = palbociklib; PCB = placebo

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  $\geq 3$  linije (HR 0,59 [95 % IZ: 0,28; 1,22]).

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



FUL = fulvestrant; PAL = palbociklib; PCB = placebo

Dodatni merili učinkovitosti (OR 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 (populacija z namenom zdravljenja)**

	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 [meseci (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, 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 s fulvestrantom in placebo.

Čas do poslabšanja je bil vnaprej določen kot čas od izhodišču do prvega pojava povečanja ocene simptomov bolečine za  $\geq 10$  točk v primerjavi z izhodiščem. Dodatek palbocikliba fulvestrantu je povzročilo 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 po menopavzi*

Predklinični podatki ne kažejo na stimulatorni učinek fulvestranta na endometrijo po menopavzi (glejte poglavje 5.3). V 2-tedenski študiji na 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 preučenih 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*

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 fulvestranta 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 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 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 ( $V_{dss}$ ) (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 CYP3A4 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 jetno ekstrakcijsko razmerje. Končen 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), maso (40-127 kg) ali raso.

#### *Okvara ledvic*

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

#### *Okvara jeter*

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

#### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetika fulvestranta je bila vrednotena v kliničnem preskušanju pri 30 deklicah s progresivno prezgodnjo puberteto, povezano z McCune-Albrightovim sindromom (glejte poglavje 5.1). Pediatrične bolnice so bile stare od 1 do 8 let in so 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<sub>ss</sub> 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 zadevno zdravilo in druge oblike fulvestranta 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 prejeli 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 pri ženskah, in 0,8-kratnik vrednosti pričakovanih za človeka pri moških, 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 ravneh 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 po menopavzi z napredovalim rakom dojke.

Študije za oceno tveganja za okolje (ERA) 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 (E1519)  
benzilbenzoat  
rafinirano 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 ni posebnih temperaturnih omejitev.

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

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

Oprema z napolnjeno injekcijsko brizgo obsega:

Ena napolnjena injekcijska brizga iz prozornega stekla tipa 1 s polistirenskim potisnim batom in batnim zamaškom iz elastomera, opremljena s togo plastično zaporko, napolnjena s 5 ml raztopine fulvestranta za injiciranje.

Priložena je tudi varnostna igla (BD SafetyGlide) za povezavo z valjem brizge.

ali

Dve napoljeni injekcijski brizgi iz prozornega stekla tipa 1 s polistirenskim potisnim batom in batnim zamaškom iz elastomera, opremljeni s togo plastično zaporko, vsaka je napolnjena s 5 ml raztopine fulvestranta za injiciranje.

Priloženi sta tudi varnostni igli (BD SafetyGlide) za povezavo z valjema brizg.

ali

Štiri napolnjene injekcijske brizge iz prozornega stekla tipa 1 s polistirenskim potisnim batom in batnim zamaškom iz elastomera, opremljeni s togo plastično zaporko, vsaka je napolnjena s 5 ml raztopine fulvestranta za injiciranje.

Priložene so tudi štiri varnostne igle (BD SafetyGlide) za povezavo z valji brizg.

ali

Šest napoljenih injekcijskih brizg iz prozornega stekla tipa 1 s polistirenskim potisnim batom in batnim zamaškom iz elastomera, opremljenih s togo plastično zaporko, vsaka je napolnjena s 5 ml raztopine fulvestranta za injiciranje.

Priloženih je tudi šest varnostnih igel (BD SafetyGlide) za povezavo z valji brizg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

### Navodila za uporabo

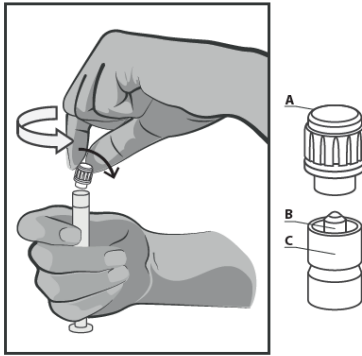
Injiciranje je treba opraviti v skladu z lokalnimi smernicami za intramuskularno injiciranje velikih volumnov.

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

Opozorilo – Varnostne igle (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) pred uporabo ne avtoklavirajte. Roke morajo ves čas – med uporabo in odlaganjem – ostati za iglo.

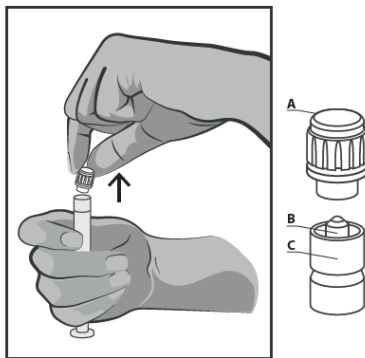
Za vsako od obeh brizg:

- Vzemite stekleni valj brizge iz ležišča in preverite, da ni poškodovan.
- S potegom odprite zunanjo ovojnino varnostne igle (SafetyGlide).
- Parenteralne raztopine je treba pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebujejo delcev in da niso spremenjene barve.
- Brizgo držite pokonci na rebrastem delu (C). Z drugo roko primite zaporko (A) in previdno zavrtite togo plastično konico zaporko v nasprotni smeri urinega kazalca (glejte Sliko 1):



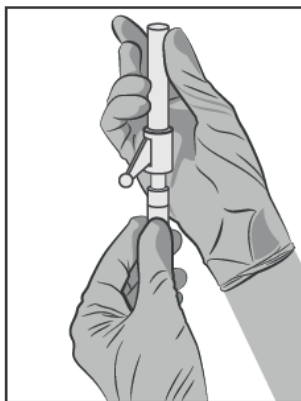
Slika 1

- Odstranite zaporko (A) v smeri naravnost navzgor. Za ohranitev sterilnosti se ne dotikajte konice brizge (B) (glejte sliko 2).



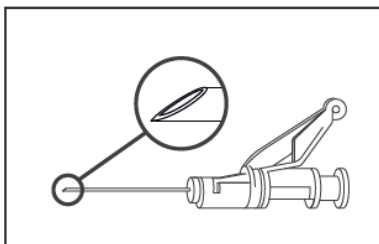
Slika 2

- Namestite varnostno iglo na Luer-Lok in jo zasučite, dokler trdno ne sede (glejte sliko 3).
- Pred premikom iz navpične ravnine preverite, da je igla pričvrščena na nastavku Luer.
- Potegnite ščitnik naravnost z igle, da ne boste poškodovali konice igle.
- Prenesite napolnjeno brizgo na mesto, kjer bo zdravilo uporabljeno.
- Odstranite ovojnico igle.
- Iztisnite odvečni zrak iz brizge.



Slika 3

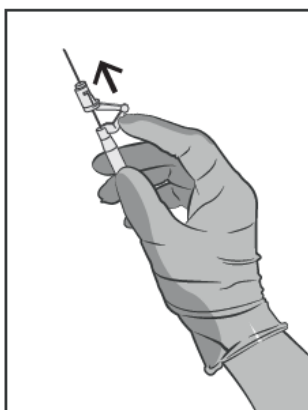
- Počasi (1-2 minuti/injekcijo) injicirajte intramuskularno v glutealni predel. Zaradi praktičnosti pri uporabi je prirezani del igle na strani ročice (glejte sliko 4).



Slika 4

- Takoj po injiciranju z enim prstom sprožite aktivacijsko asistirano ročico, da boste aktivirali mehanizem za zaščito (glejte sliko 5).

OPOMBA: Aktivirajte ga proč od sebe in drugih. Slišati morate klik in nato pregledati, ali je konica igle povsem pokrita.



Slika 5

#### Odstranjevanje

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

To zdravilo lahko pomeni tveganje za vodno okolje. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi (glejte poglavje 5.3).

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Apta Medica Internacional d.o.o.  
 Likozarjeva ulica 6  
 1000 Ljubljana  
 Slovenija

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

H/20/02771/001-004

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

Datum prve odobritve: 4. 12. 2020

Datum zadnjega podaljšanja: 10.04.2025

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

01.09.2025