

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Fulvestrant Teva 250 mg

injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna naplnená injekčná striekačka s objemom 5 ml obsahuje 250 mg fulvestrantu. Každý ml obsahuje 50 mg fulvestrantu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 474 mg alkoholu (etanolu), čo zodpovedá 94,8 mg /ml. Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 500 mg benzylalkoholu, čo zodpovedá 100 mg/ml. Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 750 mg benzyl-benzoátu, čo zodpovedá 150 mg/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Číry, bezfarebný až žltý, viskózný roztok. Parenterálne podávané roztoky sa pred podaním musia zrakom skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a zmenu farby.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Fulvestrant Teva je indikovaný:

- v monoterapii na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka s pozitívitou estrogénových receptorov u postmenopauzálnych žien:
  - bez predchádzajúcej endokrinnej liečby, alebo
  - s relapsom ochorenia počas alebo po adjuvantnej antiestrogénovej liečbe alebo pri progresii ochorenia počas antiestrogénovej liečby.
- v kombinácií s palbociklibom na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka s pozitívitou hormonálnych receptorov (HR) a negatívnou receptorom 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (HER2) u žien, ktoré predtým podstúpili endokrinnú liečbu (pozri časť 5.1).

U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa má kombinovaná liečba s palbociklibom kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

*Dospelé ženy (vrátane starších žien)*

Odporúčaná dávka je 500 mg podávaných raz za mesiac, pričom dva týždne po úvodnej dávke sa podá dodatočná dávka 500 mg.

Pri použití fulvestrantu v kombinácii s palbociklibom pozri tiež súhrn charakteristických vlastností palbociklibu.

Pred začatím liečby kombináciou fulvestrant plus palbociklib a počas jej trvania musia byť pre/perimenopauzálne ženy liečené agonistom LHRH podľa lokálnej klinickej praxe.

#### Osobitné skupiny pacientok

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientok s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $\geq 30$  ml/min) sa neodporúčajú žiadne úpravy dávky. U pacientok s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $< 30$  ml/min) sa bezpečnosť a účinnosť nehodnotili, a preto sa u týchto pacientok odporúča obozretnosť (pozri časť 4.4).

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientok s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. Ale nakoľko expozícia fulvestrantu môže byť zvýšená, Fulvestrant Teva sa má u týchto pacientok používať obozretno. K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa pacientok s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Fulvestrantu Teva u detí od narodenia do 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

#### Spôsob podávania

Fulvestrant Teva sa má podať vo forme dvoch injekcií s objemom 5 ml podaných bezprostredne po sebe pomalou intramuskulárnou injekciou (1 - 2 minúty/injekcia), jednu do pravého a druhú do ľavého sedacieho svalu (gluteálna oblasť).

Vzhľadom na blízkosť prechádzajúceho sedacieho nervu, je potrebná opatrnosť, ak sa injekcia Fulvestrantu Teva podáva v dorzogluteálnej oblasti.

Podrobné pokyny na podávanie, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

Ťažká porucha funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Fulvestrant Teva sa má používať obozretno u pacientok s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Fulvestrant Teva sa má používať obozretno u pacientok s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu nižší ako 30 ml/min).

Vzhľadom na intramuskulárnu cestu podania sa má Fulvestrant Teva používať obozretno pri liečbe pacientok s hemoragickou diatézou, s trombocytopéniou alebo u pacientok liečených antikoagulanciami.

U žien s pokročilým karcinómom prsníka sú často pozorované trombembolické príhody a pozorovali sa aj v klinických štúdiách s fulvestrantom (pozri časť 4.8). Toto sa má vziať do úvahy, keď sa Fulvestrant Teva predpisuje rizikovým pacientkám.

Bolí hlásené udalosti súvisiace s miestom vpichu injekcie ako ischias, neuralgia, neuropatická bolesť a periférna neuropatia po podaní injekcie Fulvestrantu Teva.

Je potrebná opatrnosť, ak sa injekcia Fulvestrantu Teva aplikuje v dorzogluteálnej oblasti z dôvodu blízkosti sedacieho nervu (pozri časť 4.2 a 4.8.).

K dispozícii nie sú žiadne dlhodobé údaje o vplyve fulvestrantu na kosti. Vzhľadom na mechanizmus účinku fulvestrantu existuje potenciálne riziko osteoporózy.

Účinnosť a bezpečnosť fulvestrantu (buď v monoterapii alebo v kombinácii s palbociklibom) sa u pacientok s kritickým viscerálnym ochorením neskúmala.

Pri použití fulvestrantu v kombinácii s palbociklibom pozri tiež súhrn charakteristických vlastností palbociklibu.

#### *Interferencia s hodnotením protilátok proti estradiolu*

Vzhľadom na štruktúrnu podobnosť fulvestrantu a estradiolu, môže fulvestrant interferovať s hodnotením protilátok proti estradiolu a môže viesť k falošne zvýšeným hladinám estradiolu.

#### Pediatrická populácia

Fulvestrant Teva sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich, pretože jeho bezpečnosť a účinnosť v tejto skupine pacientov neboli stanovené (pozri časť 5.1).

#### Pomocné látky

##### *Etanol (96 %) (alkohol)*

Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

##### *Benzylalkohol*

Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

Vysoké množstvá sa majú používať s opatrnosťou a len ak je to nevyhnutné, najmä u osôb s poruchou funkcie pečene alebo obličiek kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza).

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Klinická interakčná štúdia s midazolamom (substrát pre CYP3A4) preukázala, že fulvestrant neinhibuje CYP3A4. Klinické interakčné štúdie s rifampicínom (induktor CYP3A4) a s ketokonazolom (inhibitor CYP3A4) nepreukázali žiadnu klinicky významnú zmenu klírensu fulvestrantu. U pacientok, ktorým sa fulvestrant podáva súbežne s inhibítormi alebo induktormi CYP3A4, preto nie je potrebná úprava dávky.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy vo fertilnom veku

Pacientkám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby počas liečby Fulvestrantom Teva a počas 2 rokov po poslednej dávke používali účinnú antikoncepciu.

### Gravidita

Fulvestrant Teva je kontraindikovaný v gravidite (pozri časť 4.3). Po intramuskulárnom podaní jednorazových dávok potkanom a králikom sa preukázalo, že fulvestrant prechádza placentou. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu zahŕňajúcu zvýšený výskyt abnormalít a úmrtí plodov (pozri časť 5.3). Ak počas liečby Fulvestrantom Teva dôjde k otehotneniu, pacientka musí byť informovaná o možnom riziku pre plod a o možnom riziku spontánneho potratu.

#### Dojčenie

Počas liečby Fulvestrantom Teva sa dojčenie musí ukončiť. Fulvestrant sa vylučoval do mlieka samíc potkanov v období laktácie. Nie je známe, či sa fulvestrant vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich účinkov fulvestrantu u dojčených detí je použitie počas laktácie kontraindikované (pozri časť 4.3).

#### Fertilita

Účinky Fulvestrantu Teva na fertilitu ľudí sa nesledovali.

### **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Fulvestrant Teva nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby Fulvestrantom Teva však bola veľmi často hlásená asténia, a preto musia byť pacientky, u ktorých sa táto nežiaduca reakcia vyskytne, obozretné pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Súhrn bezpečnostného profilu

#### *Monoterapia*

Táto časť poskytuje informácie založené na údajoch o všetkých nežiaducich reakciách zistených v klinických štúdiách, v štúdiách uskutočnených v období po uvedení lieku na trh alebo zo spontánnych hlásení. V súhrnnom súbore údajov z monoterapie fulvestrantom, najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli reakcie v mieste vpichu, asténia, nauzea a zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (ALT, AST, ALP).

V tabuľke 1 boli zistené nasledujúce kategórie frekvencie výskytu nežiaducich reakcií na liek (adverse drug reactions, ADR), ktoré sa vypočítali na základe údajov o liečebnej skupine s fulvestrantom v dávke 500 mg, ktoré boli zahrnuté v súhrnných analýzách bezpečnosti vykonaných v štúdiách, ktoré porovnávali fulvestrant v dávke 500 mg s fulvestrantom v dávke 250 mg [CONFIRM (štúdia D6997C00002), FINDER 1 (štúdia D6997C00004), FINDER 2 (štúdia D6997C00006) a NEWEST (štúdia D6997C00003)], alebo zo samotnej štúdie FALCON (štúdia D699BC00001), ktorá porovnávala fulvestrant v dávke 500 mg s anastrozolom v dávke 1 mg. V prípadoch, kde boli frekvencie výskytu odlišné medzi súhrnnými analýzami bezpečnosti a štúdiou FALCON, uvádzajú sa najvyššie frekvencie výskytu. Frekvencie výskytu uvedené v tabuľke 1 vychádzajú zo všetkých hlásených nežiaducich reakcií na liek, bez ohľadu na to, ako skúšajúci lekári hodnotili ich kauzalitu. Medián trvania liečby fulvestrantom 500 mg v združenom súbore údajov (vrátane štúdií uvedených vyššie plus FALCON) bol 6,5 mesiacov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú klasifikované podľa frekvencie výskytu a triedy orgánových systémov (System Organ Class, SOC). Skupiny frekvencií sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené pacientkami liečenými fulvestrantom v monoterapii**

<b>Nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie</b>		
Infekcie a nákazy	Časté	Infekcie močových ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Znížený počet krvných doštičiek <sup>e</sup>
Poruchy imunitného systému	Veľmi časté	Reakcie z precitlivenosti <sup>e</sup>
	Menej časté	Anafylaktické reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Anorexia <sup>a</sup>

Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy
Poruchy ciev	Veľmi časté	Návaly tepla <sup>e</sup>
	Časté	Žilový tromboembolizmus <sup>a</sup> ,
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea
	Časté	Vracanie, hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (ALT, AST, ALP) <sup>a</sup>
	Časté	Zvýšená hladina bilirubínu <sup>a</sup>
	Menej časté	Zlyhanie pečene <sup>c,f</sup> , hepatitída <sup>f</sup> , zvýšená hladina gama-GT <sup>f</sup>
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Vyrážka <sup>e</sup>
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Bolesť kĺbov a muskuloskeletálna bolesť <sup>d</sup>
	Časté	Bolesť chrbta <sup>a</sup>
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	Vaginálne krvácanie <sup>e</sup>
	Menej časté	Vaginálna moniliáza <sup>f</sup> , leukorea <sup>f</sup>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Asténia <sup>a</sup> , reakcie v mieste vpichu <sup>b</sup>
	Časté	Periférna neuropatia <sup>e</sup> , ischias <sup>e</sup>
	Menej časté	Krvácanie v mieste vpichu <sup>f</sup> , hematóm v mieste vpichu <sup>f</sup> , neuralgia <sup>c, f</sup>

<sup>a</sup> Vrátane nežiaducich reakcií na liek, pri ktorých sa kvôli základnému ochoreniu nedá presne stanoviť, v akej miere sa na ich vznik podieľa fulvestrant.

<sup>b</sup> Výraz reakcie v mieste vpichu nezahŕňa výraz krvácanie v mieste vpichu, hematóm v mieste vpichu, ischias, neuralgia a periférna neuropatia.

<sup>c</sup> Táto nežiaduca udalosť sa nepozorovala v hlavných klinických štúdiách (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Frekvencia sa vypočítala pomocou hornej hranice 95 % intervalu spoľahlivosti pre bodový odhad. Vypočítaná je ako 3/560 (kde 560 je počet pacientok v hlavných klinických štúdiách), čo zodpovedá kategórii frekvencie „menej časté“.

<sup>d</sup> Zahŕňa: artralgiu a menej často muskuloskeletálnu bolesť, myalgiu a bolesť končatín.

<sup>e</sup> Frekvencia výskytu je odlišná medzi súhrnnými analýzami bezpečnosti a štúdiu FALCON

<sup>f</sup> Nežiaduca reakcia nebola zaznamenaná v štúdiu FALCON

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

Opis nežiaducich reakcií uvedený nižšie je založený na bezpečnostnej analýze súboru 228 pacientok, ktoré dostávali aspoň jednu (1) dávku fulvestrantu a 232 pacientok, ktoré dostávali aspoň jednu (1) dávku anastrozolu vo fáze 3 štúdiu FALCON.

#### *Bolesť kĺbov a muskuloskeletálna bolesť*

Počet pacientok, ktoré v štúdiu FALCON hlásili nežiaducu reakciu bolesť kĺbov a muskuloskeletálnu bolesť bol 65 (31,2%) v ramene s fulvestrantom a 48 (24,1 %) v ramene s anastrozolom. Zo 65 pacientok v ramene s fulvestrantom hlásilo 40 % (26/65) bolesť kĺbov a muskuloskeletálnu bolesť v prvom mesiaci liečby a 66,2 % (43/65) pacientok v prvých 3 mesiacoch liečby. Žiadna pacientka nehlásila udalosti vyššie ako stupeň  $\geq 3$  podľa CTCAE alebo udalosti vyžadujúce zníženie dávky, prerušenie dávkovania alebo ukončenie liečby v dôsledku týchto nežiaducich reakcií.

#### *Kombinovaná liečba s palbociklibom*

Celkový bezpečnostný profil fulvestrantu pri použití v kombinácii s palbociklibom je založený na údajoch od 517 pacientok s HR-pozitívnym, HER2-negatívnym pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka v randomizovanej štúdiu PALOMA3 (pozri časť 5.1). Najčastejšími ( $\geq 20\%$ ) nežiaducimi reakciami akéhokoľvek stupňa, hlásenými u pacientok dostávajúcich fulvestrant v kombinácii s palbociklibom, boli neutropénia, leukopénia, infekcie, únava, nauzea, anémia,

stomatitída, hnačka, trombocytopenia a vracanie. Najčastejšími ( $\geq 2\%$ ) nežiaducimi reakciami stupňa  $\geq 3$  boli neutropénia, leukopénia, infekcie, anémia, zvýšená hladina AST, trombocytopenia a únava.

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie zo štúdie PALOMA3.

Medián trvania expozície fulvestrantu bol v skupine s fulvestrantom + palbociklibom 11,2 mesiacov a 4,8 mesiacov v skupine s fulvestrantom + placebo. Medián trvania expozície palbociklibu v skupine s fulvestrantom + palbociklib bol 10,8 mesiacov.

**Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie zo štúdie PALOMA3 (N=517)**

Trieda orgánových systémov Frekvencia Preferovaný termín <sup>a</sup>	Fulvestrant + Palbociklib (N=345)		Fulvestrant + placebo (N=172)	
	Všetky stupne n (%)	Stupeň $\geq 3$ n (%)	Všetky stupne n (%)	Stupeň $\geq 3$ n (%)
<b>Infekcie a nákazy</b>				
<i>Veľmi časté</i>				
Infekcie <sup>b</sup>	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>				
<i>Veľmi časté</i>				
Neutropénia <sup>c</sup>	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leukopénia <sup>d</sup>	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anémia <sup>e</sup>	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Thrombocytopenia <sup>f</sup>	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Menej časté</i>				
Febrilná neutropénia	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>				
<i>Veľmi časté</i>				
Znížená chuť do jedla	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
<b>Poruchy nervového systému</b>				
<i>Časté</i>				
Dysgeúzia	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
<b>Poruchy oka</b>				
<i>Časté</i>				
Zvýšené slzenie	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Rozmazané videnie	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Suché oko	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>				
<i>Časté</i>				
Epistaxa	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>				
<i>Veľmi časté</i>				
Nauzea	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Stomatitída <sup>g</sup>	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Hnačka	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Vracanie	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>				
<i>Veľmi časté</i>				
Alopécia	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
Vyrážka <sup>h</sup>	63 (18,3)	3 (0,6)	10 (5,8)	0
<i>Časté</i>				
Suchá koža	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>				
<i>Veľmi časté</i>				

Únava	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Pyrexia	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Časté</i>				
Asténia	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
<b>Laboratórne vyšetrenia</b>				
<i>Veľmi časté</i>				
Zvýšená hladina AST	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Časté</i>				
Zvýšená hladina ALT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALT=alanínaminotransferáza; AST=aspartátaminotransferáza; N/n=počet pacientov; NA=neaplikovateľné

- <sup>a</sup> Preferované termíny (Preferred Terms, PTs) sú uvedené podľa MedDRA 17.1.
- <sup>b</sup> Infekcie zahŕňajú všetky PTs, ktoré sú súčasťou triedy orgánových systémov „Infekcie a nákazy”.
- <sup>c</sup> Neutropénia zahŕňa nasledujúce PTs: neutropénia, znížený počet neutrofilov.
- <sup>d</sup> Leukopénia zahŕňa nasledujúce PTs: leukopénia, znížený počet bielych krviniek.
- <sup>e</sup> Anémia zahŕňa nasledujúce PTs: anémia, znížený hemoglobín, znížený hematokrit.
- <sup>f</sup> Trombocytopénia zahŕňa nasledujúce PTs: trombocytopénia, znížený počet krvných doštičiek.
- <sup>g</sup> Stomatitída zahŕňa nasledujúce PTs: aftózna stomatitída, cheilitída, glositída, glosodýnia, ulcerácia v ústach, zápal sliznice, bolesť v ústach, orofaryngeálny diskomfort, orofaryngeálna bolesť, stomatitída.
- <sup>h</sup> Vyrážka zahŕňa nasledujúce PTs: vyrážka, makulopapulárna vyrážka, svrbivá vyrážka, erytematózna vyrážka, papulárna vyrážka, dermatitída, akneiformná dermatitída, toxická kožná erupcia.

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Neutropénia*

U pacientok, ktoré v štúdiu PALOMA3 dostávali fulvestrant v kombinácii s palbociklibom sa neutropénia akéhokoľvek stupňa hlásila u 290 (84,1%) pacientok, neutropénia stupňa 3 sa hlásila u 200 (58,0%) pacientok a neutropénia stupňa 4 sa hlásila u 40 (11,6%) pacientok. V skupine s fulvestrantom + placebo (n=172) sa neutropénia akéhokoľvek stupňa hlásila u 6 (3,5%) pacientok. V skupine s fulvestrantom + placebo sa nehlásila žiadna neutropénia stupňa 3 a 4.

U pacientok dostávajúcich fulvestrant v kombinácii s palbociklibom bol medián času do prvej epizódy neutropénie akéhokoľvek stupňa 15 dní (rozsah: 13 – 512 dní) a medián trvania neutropénie stupňa  $\geq 3$  bol 16 dní. Febrilná neutropénia sa hlásila u 3 (0,9 %) pacientok dostávajúcich fulvestrant v kombinácii s palbociklibom.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akéhokoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Sú známe ojedinelé hlásenia predávkovania fulvestrantom u ľudí. Ak dôjde k predávkovaniu, odporúča sa symptomatická podporná liečba. Štúdie na zvieratách udávajú, že pri vyšších dávkach fulvestrantu sa nepreukázali žiadne iné účinky okrem tých, ktoré priamo či nepriamo súvisia s jeho antiestrogénnou aktivitou (pozri časť 5.3).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Endokrinná liečba, antiestrogény, ATC kód: L02BA03

#### Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Fulvestrant je kompetitívny antagonist estrogénového receptora (ER), ktorý má afinitu porovnateľnú s afinitou estradiolu. Fulvestrant blokuje trofický účinok estrogénov bez toho, že by vykazoval akékoľvek parciálne agonistické (estrogénové) pôsobenie. Mechanizmus účinku je spájaný so znížením hladiny expície (tzv. downreguláciou) ER proteínu. Klinické štúdie u postmenopauzálnych žien s primárnym karcinómom prsníka preukázali, že fulvestrant v porovnaní s placebom významne znižuje expresiu ER proteínu v nádoroch s pozitívou ER. Zistilo sa aj významné zníženie expície progesterónových receptorov, čo je v zhode s absenciou vnútorného estrogénového agonistického pôsobenia. Pri neoadjuvantnej liečbe postmenopauzálnych žien sa tiež preukázalo, že fulvestrant v dávke 500 mg znižuje expresiu ER a proliferáčného markera Ki67 v nádoroch prsníka vo väčšej miere ako fulvestrant v dávke 250 mg.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť pri pokročilom karcinóme prsníka

##### Monoterapia

Klinickú štúdiu fázy III ukončilo u 736 postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka, u ktorých došlo k recidíve ochorenia počas alebo po adjuvantnej endokrinnnej liečbe alebo k progresii ochorenia po endokrinnnej liečbe pokročilého ochorenia. Klinické skúšanie zahŕňalo 423 pacientok, u ktorých došlo k recidíve alebo progresii ochorenia počas antiestrogénovej liečby (podskupina s AE), a 313 pacientok, u ktorých došlo k recidíve alebo progresii ochorenia počas liečby inhibítorom aromatázy (podskupina s AI). Táto štúdia porovnávala účinnosť a bezpečnosť fulvestrantu v dávke 500 mg (n = 362) s fulvestrantom v dávke 250 mg (n = 374). Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie ochorenia (progression-free survival, PFS); kľúčové sekundárne ukazovatele účinnosti zahŕňali výskyt objektívnej odpovede na liečbu (objective response rate, ORR), výskyt klinickej prospešnosti (clinical benefit rate, CBR) a celkové prežívanie (overall survival, OS). Výsledky účinnosti zo štúdie CONFIRM sú zhrnuté v tabuľke 3.

**Tabuľka 3 Zhrnutie výsledkov týkajúcich sa primárneho cieľového ukazovateľa účinnosti (PFS) a kľúčových sekundárnych cieľových ukazovateľov účinnosti zo štúdie CONFIRM**

Premenná	Typ odhadu; porovnanie liečieb	Fulvestrant 500 mg (N = 362)	Fulvestrant 250 mg (N = 374)	Porovnanie medzi skupinami (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg)		
				Hazard ratio	95 % IS	p-hodnota
PFS	K-M medián v mesiacoch; hazard ratio					
Všetky pacientky		6,5	5,5	0,80	0,68; 0,94	0,006
- podskupina s AE (n = 423)		8,6	5,8	0,76	0,62; 0,94	0,013
- podskupina s AI (n = 313) <sup>a</sup>		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
OS <sup>b</sup>	K-M medián v mesiacoch; hazard ratio					
Všetky pacientky		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 <sup>c</sup>
- podskupina s AE (n = 423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 <sup>c</sup>
- podskupina s AI (n = 313) <sup>a</sup>		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 <sup>c</sup>



Premenná	Typ odhadu; porovnanie liečieb	Fulvestrant 500 mg (N = 362)	Fulvestrant 250 mg (N = 374)	Porovnanie medzi skupinami (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg)	
				Absolútny rozdiel v %	95 % IS
ORR <sup>d</sup>	% pacientok s OR; absolútny rozdiel v %				
Všetky pacientky		13,8	14,6	0,8	-5,8; 6,3
- podskupina s AE (n = 296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2; 9,3
- podskupina s AI (n = 205) <sup>a</sup>		7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8
CBR <sup>e</sup>	% pacientok s CB; absolútny rozdiel v %				
Všetky pacientky		45,6	39,6	6,0	-1,1; 13,3
- podskupina s AE (n = 423)		52,4	45,1	7,3	-2,2; 16,6
- podskupina s AI (n = 313) <sup>a</sup>		36,2	32,3	3,9	-6,1; 15,2

<sup>a</sup> Fulvestrant je indikovaný pacientkám, u ktorých došlo k recidíve alebo progresii ochorenia počas antiestrogénovej liečby. Výsledky v podskupine s AI sú nejednoznačné.

<sup>b</sup> Uvedené OS sa preukázalo v záverečnej analýze prežívania vykonanej po dosiahnutí 75 % „zrelosti“ údajov o prežívaní (t.j. po tom, ako došlo k úmrtiu u 75 % všetkých randomizovaných pacientok).

<sup>c</sup> Nominálna p-hodnota, ktorá nie je upravená vzhľadom na multiplicitu medzi úvodnou analýzou celkového prežívania vykonanou v čase 50 % „zrelosti“ údajov o prežívaní a aktualizovanou analýzou celkového prežívania vykonanou po dosiahnutí 75 % „zrelosti“ údajov o prežívaní.

<sup>d</sup> ORR sa hodnotil u pacientok, ktoré boli pri zaradení do štúdie klasifikované ako vhodné na hodnotenie odpovede na liečbu (t.j. pacientky s merateľným ochorením pri zaradení do štúdie: 240 pacientok v skupine s fulvestrantom v dávke 500 mg a 261 pacientok v skupine s fulvestrantom v dávke 250 mg).

<sup>e</sup> Pacientky s najlepšou objektívnou odpoveďou na liečbu, ktorou bola kompletná remisia, parciálna remisia alebo stabilizácia ochorenia trvajúca  $\geq 24$  týždňov.

PFS: prežívanie bez progresie (progression-free survival); ORR: výskyt objektívnej odpovede na liečbu (objective response rate); OR: objektívna odpoveď na liečbu (objective response); CBR: výskyt klinickej prospešnosti (clinical benefit rate); CB: klinická prospešnosť (clinical benefit); OS: celkové prežívanie (overall survival); K-M: Kaplanov-Meierov; IS: interval spoľahlivosti; AI: inhibítor aromatázy (aromatase inhibitor); AE: antiestrogén.

Randomizovaná, dvojito zaslepená, dvojito maskovaná, multicentrická štúdia fázy III s fulvestrantom v dávke 500 mg oproti anastrozolu v dávke 1 mg sa vykonala u postmenopauzálnych žien s ER pozitívnym a/ alebo PgR pozitívnym lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka, ktoré neboli v minulosti liečené žiadnou hormonálnou liečbou. Celkovo bolo postupne randomizovaných 462 pacientok v pomere 1:1 aby dostávali buď fulvestrant v dávke 500 mg alebo anastrozol v dávke 1 mg.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa ochorenia (lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm), predchádzajúcej chemoterapie pre pokročilé ochorenie a merateľnosti ochorenia.

Primárnym ukazovateľom účinnosti v štúdiu bolo prežívanie bez progresie (progression-free survival, PFS) vyhodnotené prostredníctvom RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, kritériá vyhodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch), pri ktorom sa vychádzalo z hodnotenia skúšajúcim lekárom. Kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali celkové prežívanie (overall survival, OS) a objektívnu mieru odpovede (objective response reate, ORR).

Medián veku pacientok zaradených do tejto štúdie bol 63 rokov (rozsah 36-90). Väčšina pacientok (87 %) mala na začiatku metastatické ochorenie. Päťdesiatpäť (55 %) pacientok malo na začiatku viscerálne metastázy. Celkovo 17,1 % pacientok dostávalo predchádzajúci režim chemoterapie pre pokročilé ochorenie; 84,2 % pacientok malo merateľné ochorenie.

Konzistentné výsledky boli pozorované vo väčšine vopred špecifikovaných podskupín pacientok. V podskupine pacientok s ochorením obmedzeným na neviscerálne metastázy (n=208) bol HR 0,592 (95 % CI: 0,419; 0,837) pre rameno s fulvestrantom v porovnaní s ramenom s anastrozolom. V podskupine pacientok s viscerálnymi metastázami (n=254) bol HR 0,993 (95 % CI: 0,740; 1,331) pre rameno s fulvestrantom v porovnaní s ramenom s anastrozolom. Výsledky účinnosti zo štúdie FALCON sú uvedené v tabuľke 4 a na obrázku 1.

**Tabuľka 4 Zhrnutie výsledkov týkajúcich sa primárneho cieľového ukazovateľa účinnosti (PFS) a kľúčových sekundárnych cieľových ukazovateľov účinnosti zo štúdie FALCON (hodnotenie skúšajúcim lekárom, populácia podľa liečebného zámeru)**

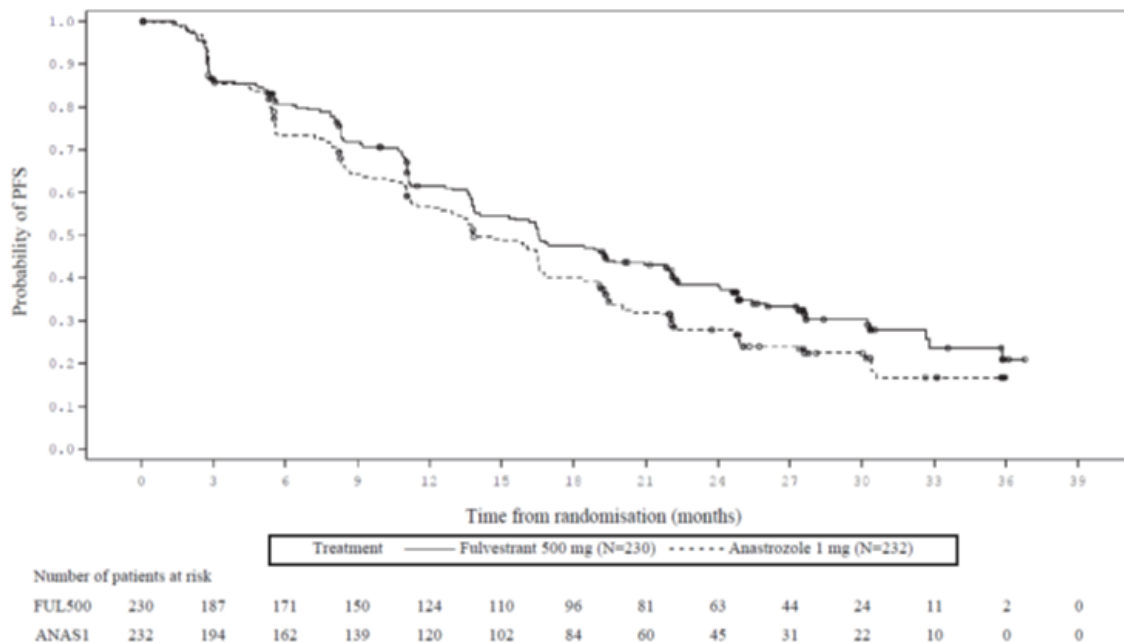
	<b>Fulvestrant 500 mg (N=230)</b>	<b>Anastrozol 1 mg (N=232)</b>
<b>Prežívanie bez progresie</b>		
<b>Počet udalostí PFS (%)</b>	143 (62,2%)	166 (71,6%)
<b>Miera rizika PFS (95 % CI) a p-hodnota</b>	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
<b>Medián PFS [mesiace (95 % CI)]</b>	16,6 (13,8; 21,0)	13,8 (12,0; 16,6)
<b>Počet udalostí OS*</b>	67 (29,1%)	75 (32,3%)
<b>Miera rizika OS (95 % CI) a p-hodnota</b>	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
<b>ORR**</b>	89 (46,1%)	88 (44,9%)
<b>Pomer pravdepodobnosti ORR (95 % CI) a p-hodnota</b>	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
<b>Medián DoR (mesiace)</b>	20,0	13,2
<b>CBR</b>	180 (78,3%)	172 (74,1%)
<b>Pomer pravdepodobnosti CBR (95 % CI) a p-hodnota</b>	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

PFS: prežívanie bez progresie (progression-free survival), CI: interval spoľahlivosti (confidence interval), OS: celkové prežívanie (overall survival), ORR: objektívna odpoveď na liečbu (objective response rate), DoR: trvanie odpovede (duration of Response), CBR: výskyt klinickej prospešnosti (clinical benefit rate)

\*(31 % úplnosť dát) nie je to finálna analýza celkového prežívania (OS)

\*\* týka sa pacientok s merateľným ochorením

**Obrázok 1 Kaplan-Meierova krivka prežívania bez progresie ochorenia (hodnotenie skúšajúcim lekárom, populácia podľa liečebného zámeru)–štúdia FALCON**



Dve klinické štúdie fázy 3 sa vykonali u celkovo 851 postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka, u ktorých došlo k recidíve ochorenia počas alebo po adjuvantnej endokrinnnej liečbe alebo k progresii ochorenia po endokrinnnej liečbe pokročilého ochorenia. Sedemdesiatšesť (77 %) pacientok zaradených v týchto klinických štúdiách malo karcinóm prsníka s pozitívou estrogénových receptorov. Tieto klinické štúdie porovnávali bezpečnosť a účinnosť podávania fulvestrantu v dávke 250 mg podávanej raz za mesiac oproti anastrozolu (inhibitor aromatázy) v dávke 1 mg podávanej denne. Celkovo je možné konštatovať, že fulvestrant v dávke 250 mg podávanej raz za mesiac bol prinajmenšom rovnako účinný ako anastrozol z hľadiska prežívania bez progresie ochorenia, objektívnej odpovede na liečbu a času do úmrtia. Medzi týmito dvomi liečebnými skupinami sa nezistili štatisticky významné rozdiely v žiadnom z uvedených cieľových ukazovateľov. Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie ochorenia. Kombinovaná analýza oboch štúdií ukázala, že k progresii ochorenia došlo u 83 % pacientok liečených fulvestrantom v porovnaní s 85 % pacientok, ktoré dostávali anastrozol. Kombinovaná analýza oboch štúdií ukázala, že pokiaľ ide o prežívanie bez progresie ochorenia, pomer rizík pri fulvestrante v dávke 250 mg v porovnaní s anastrozolom bol 0,95 (95 % IS: 0,82 až 1,10). Výskyt objektívnej odpovede na liečbu bol 19,2 % pri fulvestrante v dávke 250 mg v porovnaní so 16,5 % pri anastrozole. Medián času do úmrtia bol 27,4 mesiaca u pacientok liečených fulvestrantom a 27,6 mesiaca u pacientok liečených anastrozolom. Pokiaľ ide o čas do úmrtia, pomer rizík pri fulvestrante v dávke 250 mg v porovnaní s anastrozolom bol 1,01 (95 % IS: 0,86 až 1,19).

#### Kombinovaná liečba s palbociklibom

Medzinárodná, randomizovaná, dvojito-zaslepená, multicentrická štúdia fázy 3 s paralelnými skupinami porovnávajúca fulvestrant 500 mg plus palbociklib 125 mg oproti fulvestrantu 500 mg plus placebo sa vykonala u žien s HR-pozitívnym, HER2-negatívnym lokálne pokročilým karcinómom prsníka nevhodným na resekciu alebo rádioterapiu s kuratívnym zámerom alebo s metastatickým karcinómom prsníka, nezávisle od ich menopauzálného stavu, s progresiou ochorenia po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe v (neo)adjuvantnom použití alebo použití pri metastatickom ochorení.

Celkovo 521 pre/perimenopauzálnych žien, ktorých ochorenie progredovalo v priebehu 12 mesiacov od ukončenia adjuvantnej endokrinnnej liečby alebo počas nej, či v rámci 1 mesiaca po endokrinnnej liečbe pokročilého ochorenia, alebo počas nej, bolo randomizovaných v pomere 2:1 do skupín fulvestrant plus palbociklib alebo fulvestrant plus placebo a stratifikovaných podľa zdokumentovanej citlivosti na predchádzajúcu hormonálnu liečbu, menopauzálného stavu pri vstupe do štúdie (pre/perimenopauzálna oproti postmenopauzálnym) a prítomnosti viscerálnych metastáz.

Pre/perimenopauzálne ženy dostali agonistu LHRH, goserelín. Pacientky s pokročilým, symptomatickým, viscerálnym rozsevom metastáz, ktoré mali riziko život ohrožujúcich komplikácií v krátkej dobe (vrátane pacientok s masívnymi nekontrolovanými výpotkami [pleurálny, perikardiálny, peritoneálny], pľúcnou lymfangitídou a viac ako 50% postihnutím pečene), neboli vhodné pre zaradenie do štúdie.

Pacientky pokračovali v užívaní priradenej liečby, kým nedošlo k objektívnej progresii ochorenia, symptomatickému zhoršeniu, neprijateľnej toxicite, úmrtiu alebo zrušeniu súhlasu, podľa toho, čo sa vyskytlo ako prvé. Prestup z jednej liečebnej skupiny do druhej nebol povolený.

Rozdelenie pacientok podľa vstupných demografických a prognostických charakteristík do skupiny fulvestrant plus palbociklib a skupiny fulvestrant plus placebo bolo vyvážené. Medián veku pacientok zaradených do tejto štúdie bol 57 rokov (rozsah 29 až 88). V každej liečebnej skupine bola väčšina pacientok bielej rasy s dokumentovanou citlivosťou na predchádzajúcu hormonálnu liečbu a po menopauze. Približne 20% pacientok bolo pre/perimenopauzálnych. Všetky pacientky dostali predchádzajúcu systémovú liečbu a väčšina pacientok v každej z liečebných skupín dostala predchádzajúcu chemoterapiu kvôli primárnej diagnóze. ECOG skóre PS = 0 mala viac ako polovica (62%) pacientok, 60% malo viscerálne metastázy a 60% dostalo viac ako 1 predchádzajúcu hormonálnu liečbu kvôli ich primárnej diagnóze.

Primárnym cieľom štúdie bolo skúšajúcim lekárom hodnotené PFS podľa kritérií RECIST 1.1. Podporné PFS analýzy boli založené na nezávislej centrálnej rádiologickej kontrole. Sekundárne ciele zahŕňali OR, CBR, celkové prežívanie (OS), bezpečnosť a čas do zhoršenia bolesti (time-to-deterioration, TTD).

Štúdia splnila svoj primárny cieľ, predĺženie PFS hodnotené skúšajúcim lekárom pri predbežnej analýze vykonanej pri 82% plánovaných PFS udalostí; výsledky prekročili vopred špecifikovanú Haybittle-Petovu hranicu účinnosti ( $\alpha = 0,00135$ ) dokazujúc tak štatisticky významné predĺženie PFS a klinicky významný účinok liečby. Novšia aktualizácia údajov o účinnosti je uvedená v tabuľke 5.

Finálna analýza OS sa uskutočnila po uplynutí mediánu doby sledovania 45 mesiacov vychádzajúc z 310 udalostí (60% randomizovaných pacientov). V skupine s palbociklibom plus fulvestrant sa pozoroval 6,9-mesačný rozdiel v mediáne OS v porovnaní s placebom plus fulvestrant; tento výsledok nebol štatisticky významný vo vopred špecifikovanej hladine významnosti 0,235 (1-stranný). V skupine s placebom plus fulvestrant 15,5% randomizovaných pacientov dostávalo palbociklib a iné inhibitory CDK ako následnú liečbu po progresii.

Výsledky PFS a finálneho OS hodnotené skúšajúcim zo štúdie PALOMA3 sú uvedené v tabuľke 5. Príslušné Kaplanove-Meierove krivky sú znázornené na obrázku 2 a 3.

**Tabuľka 5 Výsledky účinnosti – štúdia PALOMA3 (hodnotené skúšajúcim v populácii podľa liečebného zámeru)**

	Aktualizovaná analýza (ukončenie zberu údajov 23. októbra 2015)	
	Fulvestrant plus palbociklib (N=347)	Fulvestrant plus placebo (N=174)
<b>Prežívanie bez progresie</b>		
Medián [mesiace (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Pomer rizika (95% CI) a hodnota p	0,497 (0,398; 0,620), p<0,000001	
<b>Sekundárne ciele</b>		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (merateľné ochorenie) [% (95% CI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)

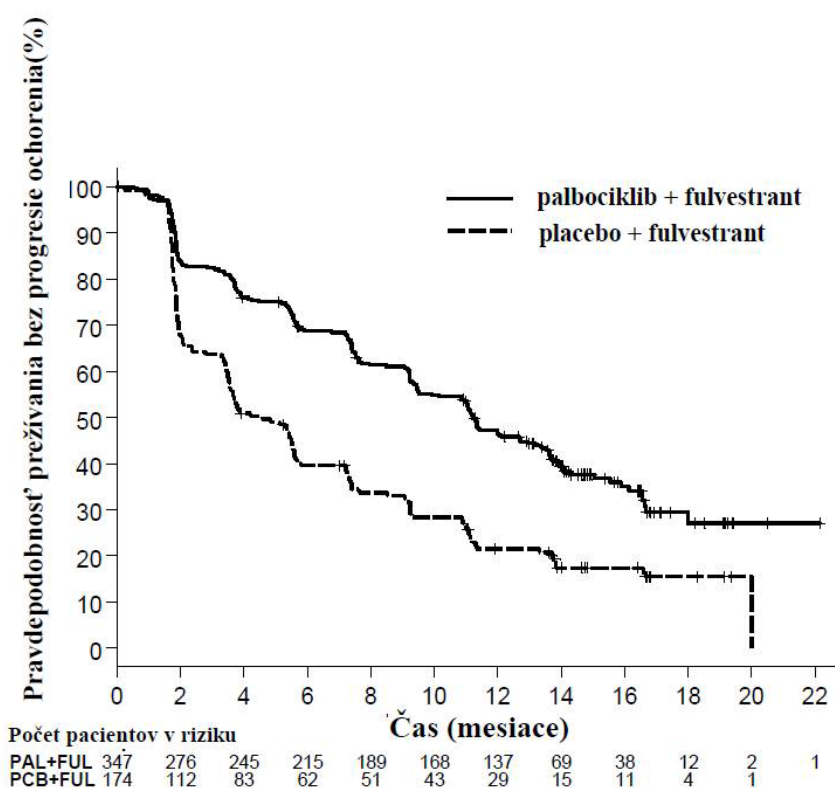
CBR [% (95% IS)] [ <b>Finálne celkové prežívanie (OS) (ukončenie zberu údajov 13. apríla 2018)</b>	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Počet udalostí (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Medián [mesiace (95% CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Pomer rizika (95% CI) a p-hodnota†	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429†*	

CBR = miera klinického prínosu; CI = interval spoľahlivosti; N = počet pacientok; OR = objektívna odpoveď  
Výsledky sekundárnych cieľov založené na potvrdených a nepotvrdených odpovediach podľa RECIST 1.1.

\* Nie je štatistický významný.

† 1-stranná p-hodnota z log-rank testu stratifikovaného na základe prítomnosti viscerálnych metastáz a senzitivity na predchádzajúcu endokrinnú liečbu pri randomizácii.

**Obrázok 2. Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie ochorenia (hodnotenie skúšajúcim lekárom v populácii podľa liečebného zámeru) – štúdia PALOMA3 (ukončenie zberu údajov októbra 2015)** 23.

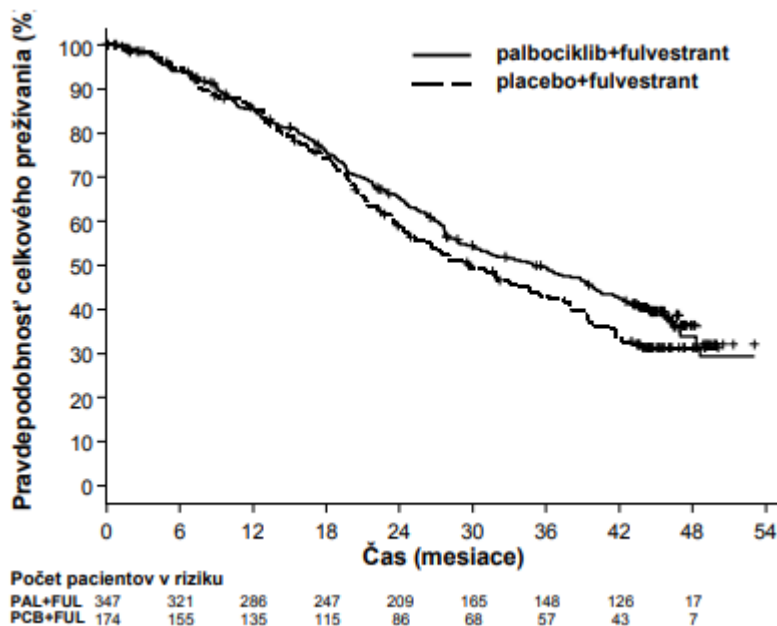


FUL=fulvestrant; PAL=palbociklib; PCB=placebo.

Zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia v skupine fulvestrant plus palbociklib sa pozorovalo vo všetkých podskupinách pacientok definovaných stratifikačnými faktormi a vstupnými charakteristikami. Bolo to evidentné u pre/perimenopauzálnych žien (HR 0,46 [95% CI: 0,28; 0,75])

a postmenopauzálnych žien (HR 0,52 [95% CI: 0,40; 0,66]) a pacientok s viscerálnymi metastatickými ložiskami (HR 0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]) a pacientok s neviscerálnymi metastatickými ložiskami (HR 0,48 [95% CI: 0,33; 0,71]). Prínos bol tiež pozorovaný nezávisle od počtu línii predchádzajúcej liečby pre metastatické ochorenie, či bol počet 0 (HR 0,59 [95% CI: 0,37; 0,93]), 1 (HR 0,46 [95% CI: 0,32; 0,64]), 2 (HR 0,48 [95% CI: 0,30; 0,76]) alebo  $\geq 3$  línie (HR 0,59 [95% CI: 0,28; 1,22]).

**Obrázok 3. Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania (populácia podľa liečebného zámeru) – štúdia PALOMA3 (ukončenie zberu údajov 13. apríla 2018)**



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

Ďalšie ukazovatele účinnosti (OR a TTR) hodnotené v podskupinách pacientok s viscerálnym ochorením alebo bez neho sú uvedené v tabuľke 6.

**Tabuľka 6 Výsledky účinnosti na viscerálne a neviscerálne ochorenie zo štúdie PALOMA3 (populácia podľa liečebného zámeru)**

	Viscerálne ochorenie		Neviscerálne ochorenie	
	Fulvestrant plus palbociklib (N=206)	Fulvestrant plus placebo (N=105)	Fulvestrant plus palbociklib (N=141)	Fulvestrant plus placebo (N=69)
<b>OR [% (95% CI)]</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*, Medián [mesiace (rozsah)]</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)

\*Výsledky odpovedí založené na potvrdených a nepotvrdených odpovediach.

N = počet pacientok; CI = interval spoľahlivosti; OR = objektívna odpoveď; TTR = čas do prvej odpovede nádoru.

Pacientkami hlásené príznaky boli hodnotené pomocou dotazníka kvality života (quality of life questionnaire, QLQ)-C30 Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny a jeho modulu rakoviny prsníka (EORTC QLQ BR23). Celkovo 335 pacientok v skupine fulvestrant plus palbociklib

a 166 pacientok v skupine fulvestrant plus placebo vyplnilo dotazník pri vstupe do štúdie a aspoň raz na ďalšej návšteve.

Čas do zhoršenia bol vopred špecifikovaný ako čas medzi vstupom do štúdie a prvým výskytom  $\geq 10$ -bodového vzostupu oproti počiatočnej hodnote skóre príznakov bolesti. Pridanie palbociklibu k fulvestrantu viedlo k prínosu, pokiaľ ide o príznaky, pretože významne predĺžilo čas do zhoršenia príznakov bolesti v porovnaní so skupinou fulvestrant plus placebo (medián 8,0 mesiacov oproti 2,8 mesiacov; HR = 0,64 [95% CI: 0,49; 0,85];  $p < 0,001$ ).

#### *Účinky na postmenopauzálne endometrium*

Predklinické údaje nesvedčia o tom, že by fulvestrant mal stimulačný účinok na postmenopauzálne endometrium (pozri časť 5.3). Dvojťždňová štúdia u zdravých postmenopauzálnych dobrovoľníčok liečených 20  $\mu\text{g}$  etinylestradiolu denne ukázala, že predliečebné podávanie fulvestrantu v dávke 250 mg v porovnaní s predliečebným podávaním placebo viedlo k významne zníženej stimulácii postmenopauzálneho endometria, čo sa posudzovalo pomocou merania hrúbky endometria ultrazvukom.

Neoadjuvantná liečba trvajúca až 16 týždňov, v rámci ktorej sa pacientkám s karcinómom prsníka podával buď fulvestrant v dávke 500 mg, alebo fulvestrant v dávke 250 mg, nevedla ku klinicky významným zmenám hrúbky endometria, čo poukazuje na absenciu agonistického účinku. U sledovaných pacientok s karcinómom prsníka sa nepreukázali nežiaduce účinky na endometrium. K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa morfológie endometria.

V dvoch krátkodobých štúdiách (v 1-týždňovej a v 12-týždňovej) u premenopauzálnych pacientok s benígnym gynekologickým ochorením sa medzi skupinou s fulvestrantom a skupinou s placebom nepozorovali významné rozdiely v hrúbke endometria meranej ultrazvukom.

#### *Účinky na kosti*

K dispozícii nie sú žiadne dlhodobé údaje o vplyve fulvestrantu na kosti. Neoadjuvantná liečba trvajúca až 16 týždňov, v rámci ktorej sa pacientkám s karcinómom prsníka podával buď fulvestrant v dávke 500 mg, alebo fulvestrant v dávke 250 mg, nevedla ku klinicky významným zmenám markerov kostného obratu stanovovaných v sére.

#### Pediatrická populácia

Fulvestrant nie je indikovaný na použitie u detí. Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim fulvestrant vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s karcinómom prsníka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Otvorená štúdiá fázy 2 skúmala bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetiku fulvestrantu u 30 dievčat s progresívnou predčasnou pubertou spojenou s McCuneovým-Albrightovým syndrómom (MAS), ktoré boli vo veku 1 až 8 rokov. Pediatrickým pacientkám sa fulvestrant podával intramuskulárne v dávke 4 mg/kg raz za mesiac. Táto 12-mesačná štúdiá skúmala rôzne cieľové ukazovatele súvisiace s MAS a preukázala zníženie frekvencie vaginálneho krvácania a zníženie stupňa urýchlenia kostného veku. Minimálne (trough) koncentrácie fulvestrantu v rovnovážnom stave zistené u detí v tejto štúdií sa zhodovali s tým, ktoré sa zistili u dospelých (pozri časť 5.2). Z tejto malej štúdie nevyplnuli žiadne nové obavy týkajúce sa bezpečnosti, ale 5-ročné údaje ešte nie sú k dispozícii.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po podaní intramuskulárnej injekcie dlhodobopôsobiaceho fulvestrantu sa fulvestrant pomaly absorbuje a maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{\text{max}}$ ) sa dosiahnu približne po 5 dňoch. Pri podávaní fulvestrantu v dávke 500 mg sa hladiny expozície na úrovni alebo blízko úrovne rovnovážneho stavu dosiahnu v priebehu prvého mesiaca podávania (priemer [CV]: AUC 475 [33,4 %] ng.dni/ml,  $C_{\text{max}}$  25,1 [35,3 %] ng/ml,  $C_{\text{min}}$  16,3 [25,9 %] ng/ml). Po dosiahnutí

rovnovážneho stavu sa plazmatické koncentrácie fulvestrantu udržiavajú v relatívne úzkom rozmedzí, pričom rozdiel medzi maximálnou a minimálnou koncentráciou je približne 3-násobný. Po intramuskulárnom podaní je expozícia približne úmerná dávke, keď sa podávajú dávky v rozmedzí od 50 do 500 mg.

### Distribúcia

Fulvestrant podlieha rozsiahlej a rýchlej distribúcii. Veľký zdanlivý distribučný objem ( $V_{d_{ss}}$ ) v ustálenom stave rovný približne 3 až 5 l/kg svedčí o tom, že distribúcia je prevažne extravaskulárna. Fulvestrant sa vo vysokej miere (99 %) viaže na plazmatické bielkoviny. Viaže sa hlavne na frakcie lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (very low density lipoprotein, VLDL), lipoproteínov s nízkou hustotou (low density lipoprotein, LDL) a lipoproteínov s vysokou hustotou (high density lipoprotein, HDL). Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie skúmajúce kompetitívnu väzbu na bielkoviny. Úloha globulínu viažuceho pohlavné hormóny (sex hormone-binding globulin, SHBG) nebola stanovená.

### Biotransformácia

Metabolizmus fulvestrantu nie je úplne zhodnotený, ale zahŕňa kombináciu niekoľkých možných biotransformačných dráh obdobných tým, ktoré sa zistili pri endogénnych steroidoch. Identifikované metabolity (zahŕňajúce ketónový metabolit na 17. pozícii steroidného jadra, sulfónové metabolity, sulfátový metabolit na 3. pozícii steroidného jadra, glukuronidové metabolity na 3. a 17. pozícii steroidného jadra) sú v antiestrogénových modeloch buď menej účinné, alebo vykazujú podobný účinok ako fulvestrant. Štúdie, v ktorých sa použili preparáty pochádzajúce z ľudskej pečene a rekombinantné ľudské enzýmy, poukazujú na to, že CYP3A4 je jediným izoenzýmom cytochrómu P450, ktorý sa podieľa na oxidácii fulvestrantu; v podmienkach *in vivo* sú však zrejme rozhodujúcejšie dráhy nesprostredkované cytochrómom P450. *In vitro* údaje svedčia o tom, že fulvestrant neinhibuje izoenzýmy CYP450.

### Eliminácia

Fulvestrant sa eliminuje hlavne v metabolizovanej forme. Hlavnou cestou exkrécie je stolica, pričom močom sa vylučuje menej ako 1 %. Fulvestrant má vysoký klírens,  $11 \pm 1,7$  ml/min/kg, čo poukazuje na vysoký pomer hepatálnej extrakcie. Terminálny polčas ( $t_{1/2}$ ) po intramuskulárnom podaní je determinovaný rýchlosťou absorpcie a odhadol sa na 50 dní.

### Osobitné skupiny pacientok

V populačnej farmakokinetickej analýze údajov zo štúdií fázy 3 sa nezistil žiadny rozdiel vo farmakokinetickom profile fulvestrantu v súvislosti s vekom (rozmedzie 33 až 89 rokov), telesnou hmotnosťou (40 - 127 kg) alebo rasou.

### *Porucha funkcie obličiek*

Mierna až stredne ťažká porucha funkcie obličiek neovplyvnila farmakokinetiku fulvestrantu v klinicky významnej miere.

### *Porucha funkcie pečene*

Farmakokinetika fulvestrantu sa hodnotila v klinickej štúdií s jednorazovou dávkou uskutočnenej u žien s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda A a B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie). Použila sa vysoká dávka krátkodobejšie pôsobiaceho fulvestrantu podaná intramuskulárnou injekciou. U žien s poruchou funkcie pečene došlo v porovnaní so zdravými ženami približne k 2,5-násobnému zvýšeniu hodnoty AUC. Očakáva sa, že u pacientok liečených fulvestrantom bude takéto zvýšenie expozície dobre tolerované. Ženy s ťažkou poruchou funkcie pečene (triedy C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) sa nehodnotili.

### *Pediatriká populácia*

Farmakokinetika fulvestrantu sa hodnotila v klinickej štúdií uskutočnenej u 30 dievčat s progresívnou predčasnou pubertou spojenou s McCuneovým-Albrightovým syndrómom (pozri časť 5.1). Pediatrické pacientky boli vo veku 1 až 8 rokov a fulvestrant sa im podával intramuskulárne v dávke 4 mg/kg raz za mesiac. Geometrický priemer (štandardná odchýlka) minimálnej koncentrácie v rovnovážnom stave ( $C_{min,ss}$ ) a  $AUC_{ss}$  boli 4,2 (0,9) ng/ml a 3 680 (1 020) ng\*h/ml v uvedenom



poradí. Hoci bolo množstvo zozbieraných údajov obmedzené, minimálne koncentrácie fulvestrantu v rovnovážnom stave zistené u detí sa zrejme zhodovali s tými, ktoré sa zistili u dospelých.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita fulvestrantu je nízka.

V štúdiách s opakovaným podávaním bol referenčný liek a iné formy fulvestrantu dobre tolerované u rôznych živočíšnych druhov. Lokálne reakcie vrátane myozitídy a granulómu v mieste vpichu boli pripisované vehikulu, ale závažnosť myozitídy u králikov bola vyššia pri fulvestrante v porovnaní s kontrolným fyziologickým roztokom. V štúdiách toxicity s opakovaným intramuskulárnym podávaním fulvestrantu potkanom a psom bolo antiestrogénne pôsobenie fulvestrantu zodpovedné za väčšinu pozorovaných účinkov, najmä tých, ktoré postihovali reprodukčný systém samíc, ale aj iné orgány citlivé na hormóny u oboch pohlaví. U niektorých psov sa po dlhodobom (12-mesačnom) podávaní pozorovala arteritída zasahujúca celú škálu rôznych tkanív.

V štúdiách na psoch sa po perorálnom a intravenóznom podávaní pozorovali účinky na kardiovaskulárny systém (mierne elevácie ST segmentu na EKG [po perorálnom podávaní] a zastavenie sínusu u jedného psa [po intravenóznom podávaní]). Tieto účinky sa vyskytli pri hladinách expozície vyšších ako sú tie, ktoré sa dosahujú u pacientok (viac ako 15-násobok  $C_{max}$ ), a pravdepodobne majú obmedzený význam pre bezpečnosť u ľudí pri podávaní klinickej dávky.

Fulvestrant nevykazoval genotoxický potenciál.

Pri podávaní fulvestrantu v dávkach podobných klinickej dávke sa preukázali účinky na reprodukciu a embryonálny/fetálny vývoj, ktoré zodpovedali jeho antiestrogénnemu pôsobeniu. U potkanov sa pozorovalo reverzibilné zníženie fertility samíc a zníženie miery prežívania plodov, dystokia a zvýšený výskyt abnormalít u plodov vrátane ohnutia priehlavkových kostí. Králiky, ktorým bol podávaný fulvestrant, neboli schopné donosiť plody. Pozorovalo sa zvýšenie hmotnosti placenty a zvýšenie počtu postimplantačných strát plodov. U králikov sa zistil zvýšený výskyt anatomických odchýlok u plodov (posunutie panvového pletenca smerom dozadu a výskyt 27 presakrálnych stavcov).

Dvojročná štúdia onkogenicity na potkanoch (s intramuskulárnym podávaním fulvestrantu) preukázala zvýšený výskyt benígnych nádorov z granulóznych buniek ovárií u samíc potkanov, ktorým bola podávaná vysoká dávka, 10 mg na potkana/15 dní, a zvýšený výskyt testikulárných nádorov z Leydigových buniek u samcov. V dvojročnej štúdiu onkogenity na myšiach (s denným perorálnym podávaním) sa zistil zvýšený výskyt ovariálnych nádorov (benígnych aj malígnych) zo sex cord stromálnych buniek po podávaní dávok 150 a 500 mg/kg/deň. Pri dávke, pri ktorej tieto nálezy ešte neboli pozorované (no observed effect level, NOAEL), boli hladiny systémovej expozície (AUC) u potkanov približne 1,5-násobne vyššie ako sú predpokladané hladiny expozície u žien a 0,8-násobne vyššie ako sú predpokladané hladiny expozície u mužov a hladiny systémovej expozície (AUC) u myší boli približne 0,8-násobne vyššie ako sú predpokladané hladiny expozície u mužov aj žien. Tvorba takýchto nádorov je dôsledkom farmakologicky podmienených zmien v sekrécii gonádotropínov regulovanej mechanizmom spätnej väzby na úrovni endokrinných žliaz, ktoré boli u cyklujúcich zvierat spôsobené podávaním antiestrogénov. Preto sa tieto nálezy nepovažujú za relevantné pre použitie fulvestrantu u postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Štúdie hodnotenia environmentálneho rizika preukázali, že fulvestrant má potenciál nepriaznivo ovplyvňovať vodné prostredie (pozri časť 6.6).

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

## **6.1 Zoznam pomocných látok**

etanol (96 %)  
benzylalkohol  
benzylbenzoát  
rafinovaný ricínový olej

## **6.2 Inkompatibility**

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte a prepravujete v chladničke (2 °C - 8 °C).

Je potrebné obmedziť výskyt teplotných odchýlok mimo rozmedzia 2 °C - 8 °C. V tomto zmysle sa treba vyhnúť uchovávaniu lieku pri teplotách prevyšujúcich 25 °C a pokiaľ je priemerná teplota uchovávania lieku nižšia ako 25 °C (ale vyššia ako 2 °C - 8 °C), takéto uchovávanie nemá trvať dlhšie ako 28 dní. Po výskyte teplotnej odchýlky sa treba ihneď vrátiť k odporúčaným podmienkam uchovávania lieku (uchovávanie a prepravovanie v chladničke pri 2 °C - 8 °C). Teplotné odchýlky majú kumulatívny vplyv na kvalitu lieku a nesmú trvať súvisle dlhšie ako 28 dní počas celého 2-ročného času použiteľnosti Fulvestrantu Teva (pozri časť 6.3). Vystavenie lieku teplotám nižším ako 2 °C nespôsobí jeho poškodenie, pokiaľ nie je uchovávaný pri teplote nižšej ako -20 °C.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajúte v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Balenie s naplnenou injekčnou striekačkou obsahuje:

Jednu naplnenú injekčnú striekačku z číreho skla typu 1 s polypropylénovým piestom, vybavenú Luer-Lock konektorom, ktorá obsahuje 5 ml injekčného roztoku Fulvestrantu Teva.

Poskytnutá je aj bezpečnostná ihla, ktorá sa má pripojiť k valcu injekčnej striekačky.

Alebo

Dve naplnené injekčné striekačky z číreho skla typu 1 s polypropylénovým piestom, vybavené Luer-Lock konektorom, z ktorých každá obsahuje 5 ml injekčného roztoku Fulvestrantu Teva. Poskytnuté sú aj bezpečnostné ihly, ktoré sa majú pripojiť k valcom injekčných striekačiek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

### Pokyny na podávanie

Aplikujte injekciu v súlade s lokálnymi predpismi pre podávanie veľkého objemu intramuskulárnej injekcie.

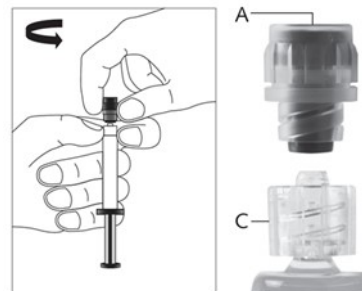
**POZNÁMKA:** Vzhľadom na blízkosť prechádzajúceho sedacieho nervu je potrebná opatrnosť, ak sa injekcia Fulvestrantu Teva podáva do dorzogluteálnej oblasti (pozri časť 4.4).

Upozornenie - bezpečnostnú ihlu pred použitím neautoklávuje.  
Počas používania a pri likvidácii musia ruky stále zostať za ihlou.

Pri každej z dvoch injekčných striekačiek:

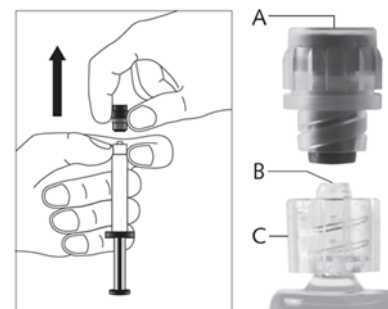
- Vyberte sklenenú injekčnú striekačku z puzdra a skontrolujte, či nie je poškodená.
- Odstráňte vonkajší obal bezpečnostnej ihly.
- Parenterálne roztoky sa musia pred podávaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú častice a či nedošlo k zmene ich zafarbenia.
- Injekčnú striekačku držte vo zvislej polohe na rebrovej časti (C). Druhou rukou držte kryt (A) a opatrne ho nakláňajte dopredu a dozadu, až kým sa kryt neoddelí a kým sa nedá odtrhnúť (pozri obrázok 1).

Obrázok 1



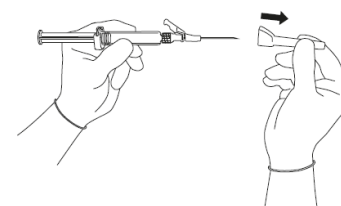
- Odstráňte kryt (A) priamo smerom nahor. Kvôli zachovaniu sterility sa **NEDOTÝKAJTE HROTU INJEKČNEJ STRIEKAČKY (Luer-Lock) (B)** (pozri obrázok 2).

Obrázok 2



- Pripojte bezpečnostnú ihlu k Luer-Lock konektoru injekčnej striekačky a otáčajte ňou, kým pevne nezapadne (pozri obrázok 3).
- Skontrolujte, či je ihla zafixovaná k Luer-Lock konektoru predtým ako ju otočíte z vertikálnej roviny.
- Preneste naplnenú injekčnú striekačku na miesto, kde ju budete podávať.
- Priamym pohybom stiahnite z ihly kryt tak, aby sa nepoškodil hrot ihly.

Obrázok 3



- Vytlačte z injekčnej striekačky prebytočný vzduch.
- Podajte pomaly intramuskulárne (1 - 2 minúty/injekcia) do sedacieho svalu (gluteálna oblasť). Pri aplikácii je pre používateľa výhodnejšie, ak je skosená hrana ihly orientovaná smerom k páčke ramena (pozri obrázok 4).

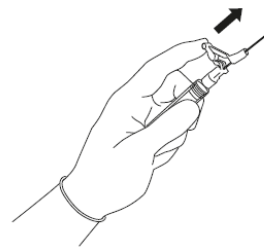
Obrázok 4



- Ihneď po podaní injekcie využite ťah jedného prsta

Obrázok 5

na aktiváciu ramena páčky, čím aktivujete ochranný (bezpečnostný) mechanizmus ihly (pozri obrázok 5).  
POZNÁMKA: Aktivujte mechanizmus smerom od seba a iných. Musíte počuť cvaknutie a zrakom sa presvedčte, že hrot ihly je úplne zakrytý.



### Likvidácia

Naplnené injekčné striekačky sú určené **len** na jednorazové použitie.  
Tento liek môže predstavovať riziko pre vodné prostredie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami (pozri časť 5.3.).

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Teslova 26  
821 02 Bratislava  
Slovenská republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

34/0179/16-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 12. apríla 2016

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2021