

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fulvestrant Sandoz 250 mg
injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 250 mg fulvestrantu v 5 ml roztoku.

Pomocné látky so známym účinkom

- Etanol (96%) (100 mg/ml)
- Benzylalkohol (100 mg/ml)
- Benzyl-benzoát (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.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Fulvestrant Sandoz je indikovaný

- v monoterapii na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka s pozitivitou estrogénových receptorov u postmenopauzálnych žien:
 - bez predchádzajúcej endokrinatej 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 pozitivitou hormonálnych receptorov (HR) a negativitou receptora 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 v jednomesačných intervaloch s ďalšou 500 mg dávkou podanou dva týždne po začiatkovej dávke.

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientok s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min) sa neodporúča žiadna úprava dávky. U pacientok s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) bezpečnosť a účinnosť nebola hodnotená, u týchto pacientok je preto potrebná zvýšená opatrnosť (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientok s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. Avšak, nakoľko expozícia fulvestrantu môže byť zvýšená, Fulvestrant Sandoz sa má u týchto pacientok podávať s opatrnosťou. Nie sú údaje u pacientok s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Fulvestrantu Sandoz u detí vo veku < 18 rokov nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Fulvestrant Sandoz sa má podávať formou dvoch následných 5 ml injekcií pomalou vnútro svalovou injekciou (1-2 minúty/injekcia) do každého sedacieho svalu (gluteálna oblasť).

Pri injekčnej aplikácii fulvestrantu v dorzogluteálnej oblasti je potrebná opatrnosť z dôvodu blízkosti sedacieho nervu.

Podrobné inštrukcie o spôsobe podávania, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

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

Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientok s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má Fulvestrant Sandoz podávať so zvýšenou opatrnosťou (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Fulvestrant Sandoz sa má podávať so zvýšenou opatrnosťou u pacientok s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min).

Vzhľadom na intramuskulárny spôsob podávania sa má Fulvestrant Sandoz používať opatrne u pacientok s hemoragickou diatézou, trombocytopéniou alebo u pacientok liečených antikoagulanciami.

U žien s pokročilou rakovinou prsníka sa často vyskytli trombembolické príhody, ktoré boli pozorované v klinických štúdiách s Fulvestrantom Sandoz (pozri časť 4.8). Pri predpisovaní Fulvestrantu Sandoz rizikovým pacientkam sa má na to brať ohľad.

Po podávaní injekcií fulvestrantu boli pozorované nežiaduce udalosti v mieste podania injekcie, zahŕňajúce ischias, neuralgiu, neuropatickú bolesť a periférnu neuropatiu. Opatrnosť je potrebná pri podávaní injekcie fulvestrantu v dorzogluteálnej oblasti z dôvodu blízkosti sedacieho svalu (pozri časti 4.2 a 4.8).

Doposiaľ nie sú k dispozícii dlhodobé údaje o pôsobení fulvestrantu na kosti. Vzhľadom na mechanizmus účinku fulvestrantu existuje potenciálne riziko vzniku osteoporózy.

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

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

Interferencia s hodnotením protilátok proti estradiolu

Vzhľadom na štrukturálnu podobu fulvestrantu a estradiolu môže fulvestrant interferovať s hodnotením protilátok proti estradiolu a môže viesť k falošne zvýšeným hladinám estradiolu.

Pediatrická populácia

Fulvestrant Sandoz sa neodporúča používať u detí a mladistvých, pretože bezpečnosť a účinnosť u tejto skupiny pacientok nebola stanovená (pozri časť 5.1).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje etanol, benzylalkohol a benzyl-benzoát.

Tento liek obsahuje 1000 mg 96% etanolu (alkohol) v každej dávke, čo zodpovedá 100 mg/ml (10% w/v). Množstvo v podanej dávke tohto lieku zodpovedá menej ako 24 ml piva alebo 10 ml vína. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

Tento liek obsahuje 1000 mg benzylalkoholu v každej dávke, čo zodpovedá 100 mg/ml.

Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

Benzylalkohol bol spojený s rizikom závažných vedľajších účinkov vrátane problémov s dýchaním (nazývanými „syndróm lapavého dychu“) u malých detí.

Zvýšené riziko kvôli akumulácii u malých detí.

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).

Tento liek obsahuje 1500 mg benzyl-benzoátu v každej dávke, čo zodpovedá 150 mg/ml.

Benzyl-benzoát môže zvyšovať riziko vzniku žltacky (zožltnutie kože a očných bielok) u novorodencov (vo veku 4 týždne alebo menej).

Zvýšenie bilirubínemie po vytesnení (bilirubínu) z albumínu môže spôsobiť zhoršenie neonatálnej žltacky, čo môže viesť k jadrovému ikteru (depozity nekonjugovaného bilirubínu v mozgovom tkanive).

4.5 Liekové a iné interakcie

Klinická interakčná štúdia s midazolamom (substrátom CYP3A4) preukázala, že fulvestrant neinhibuje CYP3A4. Klinické interakčné štúdie s rifampicínom (induktor CYP3A4) a ketokonazolom (inhibitor CYP3A4) nepreukázali žiadne klinicky významné zmeny klírensu fulvestrantu. Pacientom, ktorým sa podáva fulvestrant súbežne s inhibítormi alebo induktormi CYP3A4, nie je preto potrebné upravovať dávku.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Pacientky vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby fulvestrantom a ešte 2 roky po poslednej dávke fulvestrantu.

Gravidita

Fulvestrant Sandoz je kontraindikovaný v gravidite (pozri časť 4.3). Preukázalo sa, že fulvestrant prechádza placentou po jednorazovej dávke u potkanov a králikov. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu, vrátane zvýšeného výskytu abnormalít a úmrtí plodu (pozri časť 5.3). Ak dôjde ku gravidite pri užívaní Fulvestrantu Sandoz, musí byť pacientka informovaná o potenciálnom riziku pre plod a potenciálnom riziku potratu.

Dojčenie

Počas liečby Fulvestrantom Sandoz sa musí dojčenie ukončiť. Fulvestrant sa u samíc potkanov vylučuje do materského mlieka. Nie je známe, či sa fulvestrant vylučuje do materského mlieka aj u ľudí. Vzhľadom k možnosti závažných nežiaducich účinkov fulvestrantu u dojčených detí je používanie počas laktácie kontraindikované (pozri časť 4.3).

Fertilita

Účinky Fulvestrantu Sandoz na plodnosť ľudí sa nehodnotili.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Fulvestrant Sandoz nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Vzhľadom na to, že sa počas užívania Fulvestrantu Sandoz veľmi často vyskytli prípady asténie, musí sa venovať zvýšená opatrnosť pacientkám, u ktorých sa vyskytol tento nežiaduci účinok počas vedenia motorových vozidiel alebo obsluhy strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Monoterapia

V tejto časti sa nachádzajú informácie, vychádzajúce zo všetkých nežiaducich udalostí z klinických štúdií, postmarketingových štúdií alebo zo spontánnych hlásení. V súhrnnom súbore údajov z monoterapie fulvestrantom boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami reakcie v mieste podania injekcie, asténia, nauzea a zvýšenie hepatálnych enzýmov (ALT, AST, ALP).

V tabuľke 1 boli zistené nasledujúce kategórie frekvencie nežiaducich reakcií (adverse drug reactions, ADRs), ktoré sú založené na združených analýzach bezpečnosti v liečebnej skupine užívajúcej fulvestrant 500 mg v štúdiách porovnávajúcich fulvestrant 500 mg s fulvestrantom 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 500 mg s anastrozolom 1 mg. Pri rozdieloch vo frekvenciách pri združených analýzach bezpečnosti a štúdiu FALCON sa uvádza najvyššia frekvencia. V tabuľke 1 sú frekvencie

založené na všetkých hlásených nežiaducich reakciách bez ohľadu na hodnotenie kauzality skúšajúcim. Medián trvania liečby fulvestrantom 500 mg v združenom súbore údajov (vrátane štúdií uvedených vyššie plus FALCON) bol 6,5 mesiacov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie uvedené nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa frekvencie a triedy orgánových systémov (System Organ Class – SOC). Skupiny frekvencií sú definované nasledovne: 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 reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené pacientkami liečenými fulvestrantom v monoterapii

Nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie		
Infekcie a nákazy	časté	infekcie močového systému
Poruchy krvi a lymfatického systému	časté	zníženie počtu krvných doštičiek ^e
Poruchy imunitného systému	veľmi časté menej časté	hypersenzitívne reakcie ^e anafylaktické reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	anorexia ^a
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy
Poruchy ciev	veľmi časté	návaly tepla ^e
	časté	venózna trombembólia ^a
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	nauzea
	časté	vracanie, hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi časté	zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (ALT, AST, ALP) ^a
	časté	zvýšený bilirubín ^a
	menej časté	zlyhanie pečene ^{c,f} , hepatitída ^{f,e} , zvýšené gama-GT ^f
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	vyrážka ^e
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi časté	bolesť kĺbov a muskuloskeletálna bolesť ^d
	časté	bolesť chrbta ^a
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	časté	vaginálne krvácanie ^e
	menej časté	vaginálna moniliáza ^f , leukorea ^f
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	asténia ^a , reakcie v mieste podania injekcie ^b
	časté	periférna neuropatia ^e , ischias ^e
	menej časté	krvácanie v mieste podania ^f , hematóm v mieste podania ^f , neuralgia ^{c,f}

^a Vrátať sa nežiaducích reakcií, pre ktoré presný rozsah závažnosti podávania fulvestrantu nemôže byť stanovený vzhľadom na základné ochorenie.

^b Termín reakcie v mieste podania nezahŕňa termíny – hemoragia v mieste podania, hematóm v mieste podania, ischias, neuralgia ani periférna neuropatia.

^c Udalosť sa nepozorovala vo veľkých klinických štúdiách (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST).

Frekvencia sa vypočítala pomocou hornej hranice 95% intervalu spoľahlivosti pre odhad bodu. Počíta sa ako 3/560 (kde 560 je počet pacientok vo veľkých klinických štúdiách), čo zodpovedá na frekvenciu kategórie "menej časté".

^d Zahŕňa: artralgiu a menej častú muskuloskeletálnu bolesť, myalgiu a bolesť v končatinách.

^e Kategória frekvencie je rozdielna medzi údajmi zo združených analýz bezpečnosti a štúdiou FALCON.

^f ADR sa v štúdiu FALCON nepozorovala.

Popis vybraných nežiaducích reakcií

Popis uvádzaný nižšie je založený na bezpečnostnej analýze súboru 228 pacientok, ktoré dostali aspoň jednu (1) dávku fulvestrantu a 232 pacientok, ktoré dostali aspoň jednu (1) dávku anastrozolu vo fáze 3 štúdie FALCON.

Bolesť kĺbov a muskuloskeletálna bolesť

V štúdiu FALCON bol počet pacientok, ktoré hlásili nežiaducu reakciu bolesť kĺbov a muskuloskeletálnu bolesť 65 (31,2%) v skupine s fulvestrantom a 48 (24,1%) v skupine s anastrozolom. Zo 65 pacientok v skupine s fulvestrantom, 40% (26/65) pacientok hlásilo bolesť kĺbov a muskuloskeletálnu bolesť počas prvého mesiaca liečby a 66,2% (43/65) pacientok počas prvých 3 mesiacov liečby. Žiadna pacientka nehlásila udalosť stupňa ≥ 3 podľa CTCAE, alebo udalosť vyžadujúcu zníženie dávky, prerušenie dávkovania alebo ukončenie liečby z dôvodu týchto nežiaducích 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, trombocytopénia a vracanie. Najčastejšími ($\geq 2\%$) nežiaducimi reakciami stupňa ≥ 3 boli neutropénia, leukopénia, infekcie, anémia, zvýšená hladina AST, trombocytopénia 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 4,9 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 ^a	fulvestrant + palbociklib (N=345)		fulvestrant + placebo (N=172)	
	Všetky stupne n (%)	Stupeň ≥ 3 n (%)	Všetky stupne n (%)	Stupeň ≥ 3 n (%)
Infekcie a nákazy				
<i>Veľmi časté</i>				
infekcie ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Poruchy krvi a lymfatického systému				
<i>Veľmi časté</i>				

neutropénia ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
leukopénia ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
anémia ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
trombocytopénia ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Menej časté</i>				
febrilná neutropénia	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Poruchy metabolizmu a výživy				
<i>Veľmi časté</i>				
znížená chuť do jedla	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Poruchy nervového systému				
<i>Časté</i>				
dysgeúzia	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Poruchy oka				
<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
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
<i>Časté</i>				
epistaxa	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
<i>Veľmi časté</i>				
nauzea	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
stomatitída ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
hnačka	94 (27,2)	0	33 (19,2)	2 (1,2)
vracanie	65 (18,8)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
<i>Veľmi časté</i>				
alopécia	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
vyrážka ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Časté</i>				
suchá koža	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
<i>Veľmi časté</i>				
únavu	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)
Laboratórne vyšetrenia				
<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

^a Preferované termíny (Preferred Terms, PTs) sú uvedené podľa MedDRA 17.1.

^b Infekcie zahŕňajú všetky PTs, ktoré sú súčasťou triedy orgánových systémov „Infekcie a nákazy”.

^c Neutropénia zahŕňa nasledujúce PTs: neutropénia, znížený počet neutrofilov.

^d Leukopénia zahŕňa nasledujúce PTs: leukopénia, znížený počet bielych krviniek.

^e Anémia zahŕňa nasledujúce PTs: anémia, znížený hemoglobín, znížený hematokrit.

^f Trombocytopénia zahŕňa nasledujúce PTs: trombocytopénia, znížený počet krvných doštičiek.

^g Stomatitída zahŕňa nasledujúce PTs: aftózna stomatitída, cheilitída, glositída, glosodýnia, ulcerácia v ústach, zápal sliznice, bolesť v ústach, orofaryngeálny diskomfort, orofaryngeálna bolesť, stomatitída.

^h 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 ani 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 ≥ 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 akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Sú známe jednotlivé hlásenia predávkovania fulvestrantom u ľudí. V prípade predávkovania sa odporúča symptomatická podporná liečba. Štúdie na zvieratách udávajú, že okrem účinkov priamo alebo nepriamo spojených s antiestrogénnou aktivitou, sa pri vyšších dávkach fulvestrantu nepreukázali žiadne iné účinky (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) s afinitou porovnateľnou s estradiolom. Fulvestrant blokuje trofický účinok estrogénov bez akejkol'vek čiastočnej agonistickej

(estrogénu podobnej) aktivity. Mechanizmus účinku je spojený s potlačením hladín proteínu estrogénového receptora.

Klinické štúdie u postmenopauzálnych žien s primárnou rakovinou prsníka preukázali, že fulvestrant významne znižuje ER proteín v ER pozitívnych nádoroch v porovnaní s placebom. Taktiež sa pozorovalo významné zníženie expresie progesterónového receptora bez agonistického účinku na vnútorný estrogén. Tiež sa preukázalo, že fulvestrant v dávke 500 mg znižuje ER a proliferáciu markeru Ki67, vo väčšej miere ako fulvestrant v dávke 250 mg v nádoroch prsníka v postmenopauzálnnej neoadjuvantnej liečbe.

Klinická bezpečnosť a účinnosť pri pokročilom karcinóme prsníka

Monoterapia

Klinickú štúdiu fázy III ukončilo 736 postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka s recidívou ochorenia počas alebo po adjuvantnej endokrinnnej liečbe alebo progresii následnej endokrinnnej liečby pokročilého ochorenia. Štúdia zahŕňala 423 pacientok s recidívou alebo s progresiou ochorenia počas antiestrogénnej liečby (AE podskupina) a 313 pacientok s recidívou alebo s progresiou ochorenia počas liečby inhibítorom aromatázy (AI podskupina). Táto štúdia porovnávala účinnosť a bezpečnosť fulvestrantu v dávke 500 mg (n=362) s fulvestrantom 250 mg (n=374). Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežitie bez progresie ochorenia (PFS). Kľúčové sekundárne koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali objektívnu mieru odpovede (objective response rate, ORR), mieru klinického úžitku (clinical benefit rate, CBR) a celkové prežívanie (overall survival, OS). Výsledky účinnosti CONFIRM štúdie sú zhrnuté v tabuľke 3.

Tabuľka 3 Prehľad výsledkov primárneho koncového ukazovateľa účinnosti (primary efficacy endpoint - PFS) a kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti v štúdiu CONFIRM

Rôzne	Typ odhadu; porovnanie liečby	fulvestrant 500 mg (N=362)	fulvestrant 250 mg (N=374)	Porovnanie medzi skupinami (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				Hazard ratio	95% CI	hodnota p
PFS	KM medián v mesiacoch; hazard ratio					
Všetky pacientky		6,5	5,5	0,80	0,68; 0,94	0,006
-AE podskupina (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62; 0,94	0,013
-AI podskupina (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
OS^b	K-M medián v mesiacoch; hazard ratio					
Všetky pacientky		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 ^c
-AE podskupina (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 ^c
-AI podskupina (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 ^c
Rôzne	Typ odhadu; porovnanie liečby	fulvestrant 500 mg (N=362)	fulvestrant 250 mg (N=374)	Porovnanie medzi skupinami (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				Absolútny rozdiel v %	95% CI	
ORR^d	% pacientok s OR; absolútny rozdiel v %					
Všetky pacientky		13,8	14,6	-0,8	-5,8; 6,3	

-AE podskupina (n=296)	18,1	19,1	-1,0	-8,2; 9,3
-AI podskupina (n=205) ^a	7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8
CBR^c	% pacientok s CB; absolútny rozdiel v %			
Všetky pacientky	45,6	39,6	6,0	-1,1; 13,3
-AE podskupina (n=423)	52,4	45,1	7,3	-2,2; 16,6
-AI podskupina (n=313) ^a	36,2	32,3	3,9	-6,1; 15,2

- a Fulvestrant je indikovaný u pacientok s recidívou alebo progresiou ochorenia počas antiestrogénnej liečby. Výsledky v AI podskupine sú nepresvedčivé.
- b OS je uvádzané pre finálnu analýzu celkového prežitia pri 75% úplnosti dát.
- c Nominálna hodnota p bez úpravy na opakované hodnoty medzi pôvodnou analýzou celkového prežívania pri 50% úplnosti dát a aktualizovanou analýzou celkového prežívania pri 75% úplnosti dát.
- d ORR bol stanovený u pacientok, u ktorých bola dostupná základná odpoveď (t.j., u ktorých bolo merateľné základné ochorenie: skupina 240 pacientok liečených fulvestrantom 500 mg a skupina 261 pacientok liečených fulvestrantom 250 mg).
- e Pacientky s najlepšou objektívnou odpoveďou z kompletnej odpovede, čiastočnou odpoveďou alebo stabilizovaným ochorením ≥ 24 týždňov.

PFS: Prežívanie bez progresie ochorenia; ORR: Objektívna miera odpovede; OR: Objektívna odpoveď; CBR: Miera klinického účinku; CB: Klinický úžitok; OS: Celkové prežívanie; K-M: Kaplan-Meier; CI: Interval spoľahlivosti; AI: inhibitor aromatázy; AE: antiestrogén.

Randomizovaná, dvojito zaslepená „double-dummy“ multicentrická štúdia fázy 3 fulvestrant 500 mg oproti anastrozolu 1 mg sa uskutočnila u postmenopauzálnych žien s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka s pozitivitou estrogénových a/alebo progesterónových receptorov, ktoré neboli v minulosti liečené žiadnou hormonálnou liečbou. Celkovo 462 pacientok bolo postupne randomizovaných 1:1 na podávanie fulvestrantu 500 mg alebo anastrozolu 1 mg. Randomizácia bola stratifikovaná podľa typu ochorenia (lokálne pokročilé alebo metastatické), predchádzajúcej chemoterapie pokročilého ochorenia a merateľného ochorenia.

Primárnym cieľom účinnosti v štúdiu bolo prežívanie bez progresie (PFS) hodnotené skúšajúcim pomocou kritérií na hodnotenie odpovede pri solídnych nádoroch (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST verzia 1.1). Kľúčové sekundárne ciele účinnosti zahŕňali celkové prežívanie (OS) a objektívnu mieru odpovede (ORR).

Medián veku pacientok zaradených do tejto štúdie bol 63 rokov (rozsah 36-90). Väčšina z týchto pacientok (87,0%) mala metastatické ochorenie na začiatku. Päťdesiatpäť percent (55,0%) pacientok malo viscerálne metastázy na začiatku. Celkovo 17,1% z pacientok dostalo predchádzajúci režim chemoterapie na liečbu pokročilého ochorenia; 84,2% z pacientok malo merateľné ochorenie.

Konzistentné výsledky sa pozorovali naprieč väčšiny vopred špecifikovaných podskupín pacientok. V podskupine pacientok s len neviscerálnymi metastázami (n=208) bol HR 0,592 (95% CI: 0,419; 0,837) v skupine s fulvestrantom oproti skupine s anastrozolom. V podskupine pacientok s viscerálnymi metastázami (n=254) bol HR 0,993 (95% CI: 0,740; 1,331) v skupine s fulvestrantom oproti skupine s anastrozolom. Výsledky účinnosti zo štúdie FALCON sú uvedené v tabuľke 4 a na obrázku 1.

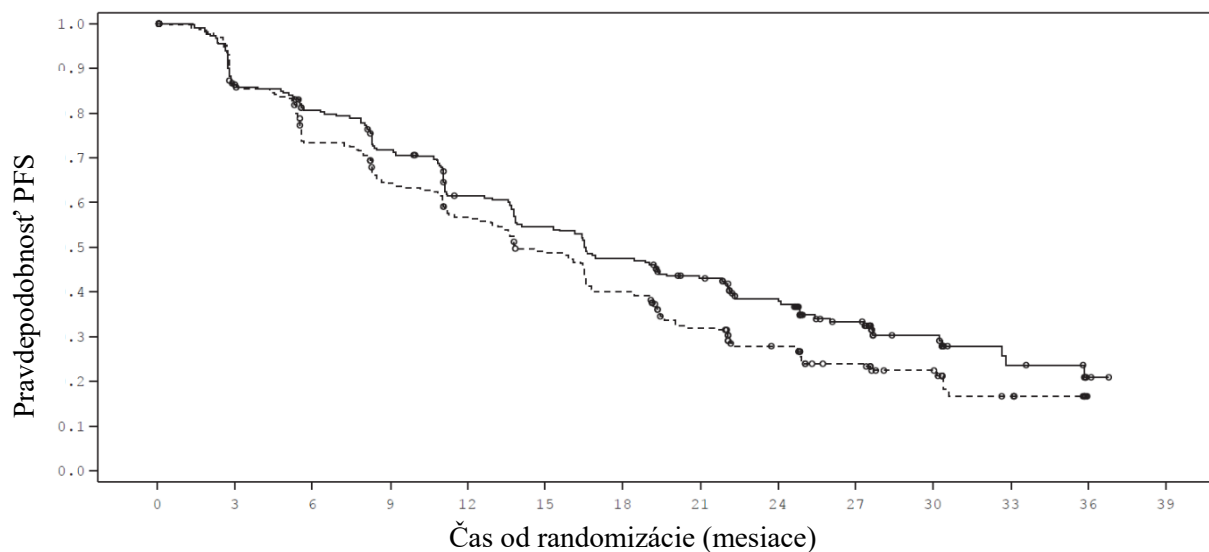
Tabuľka 4 Súhrn výsledkov primárneho cieľa účinnosti (PFS) a kľúčových sekundárnych cieľov účinnosti (hodnotené skúšajúcim v populácii podľa liečebného zámeru) – štúdia FALCON

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

*(31% úplnosť dát) – nie konečná analýza OS

**u pacientok s merateľným ochorením

Obrázok 1 Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie (hodnotené skúšajúcim v populácii podľa liečebného zámeru) – štúdia FALCON



Liečba — Fulvestrant 500 mg (N=230) - - - - - Anastrozol 1 mg (N=232)

Počet pacientov v riziku:

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

Vykonal sa dve klinické štúdie fázy 3 u celkovo 851 postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka, u ktorých došlo k návratu ochorenia počas alebo po adjuvantnej endokrinnnej liečbe, alebo k progresii ochorenia po endokrinnnej liečbe pokročilého ochorenia. Sedemdesiatšesť percent (77%) populácie v štúdiu malo karcinóm prsníka s pozitívou estrogénových receptorov. V týchto štúdiách sa porovnávala bezpečnosť a účinnosť podávania fulvestrantu 250 mg raz do mesiaca s každodenným podávaním 1 mg anastrozolu (inhibítora aromatázy). Celkovo bol fulvestrant v mesačnej dávke 250 mg minimálne rovnako účinný ako anastrozol z hľadiska prežívania bez progresie, objektívnej odpovede a doby do úmrtia. Medzi oboma liečebnými skupinami neboli v konečných ukazovateľoch zaznamenané žiadne štatisticky významné rozdiely. Primárnym cieľom štúdie bolo prežívanie bez progresie.

Kombinovaná analýza oboch štúdií preukázala, že k progresii došlo u 83% pacientok, ktorým sa podával fulvestrant, oproti 85% pacientok, ktoré užívali anastrozol.

Kombinovaná analýza oboch štúdií poukázala na to, že pomer rizika fulvestrant 250 mg a anastrozolu z hľadiska prežívania bez progresie predstavoval 0,95 (95% CI 0,82 až 1,10). Objektívna miera odpovede bola pre fulvestrant 250 mg 19,2% v porovnaní so 16,5% pre anastrozol. Medián času do úmrtia bol 27,4 mesiacov u pacientok liečených fulvestrantom a 27,6 mesiacov u pacientok liečených anastrozolom. Pomer rizika pre fulvestrant 250 mg k anastrozolu v čase do úmrtia bol 1,01 (95% CI 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 a fulvestrant 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/perio- a postmenopauzálnych 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/perimenopauzálna ženy dostali agonistu LHRH, goserelín. Pacientky s pokročilým/metastatickým, symptomatickým, viscerálnym rozsevom metastáz, ktoré mali riziko život ohrozujúcich 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 (Overall Survival, 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 pacientok). V skupine palbociklibo plus fulvestrant sa pozoroval 6,9-mesačný rozdiel v mediáne OS v porovnaní so skupinou placebo plus fulvestrant; tento výsledok nebol štatisticky významný vo vopred špecifikovanej hladine významnosti 0,0235 (1-stranný). V skupine placebo plus fulvestrant 15,5% randomizovaných pacientok dostávalo palbociklib a iné inhibítory 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)

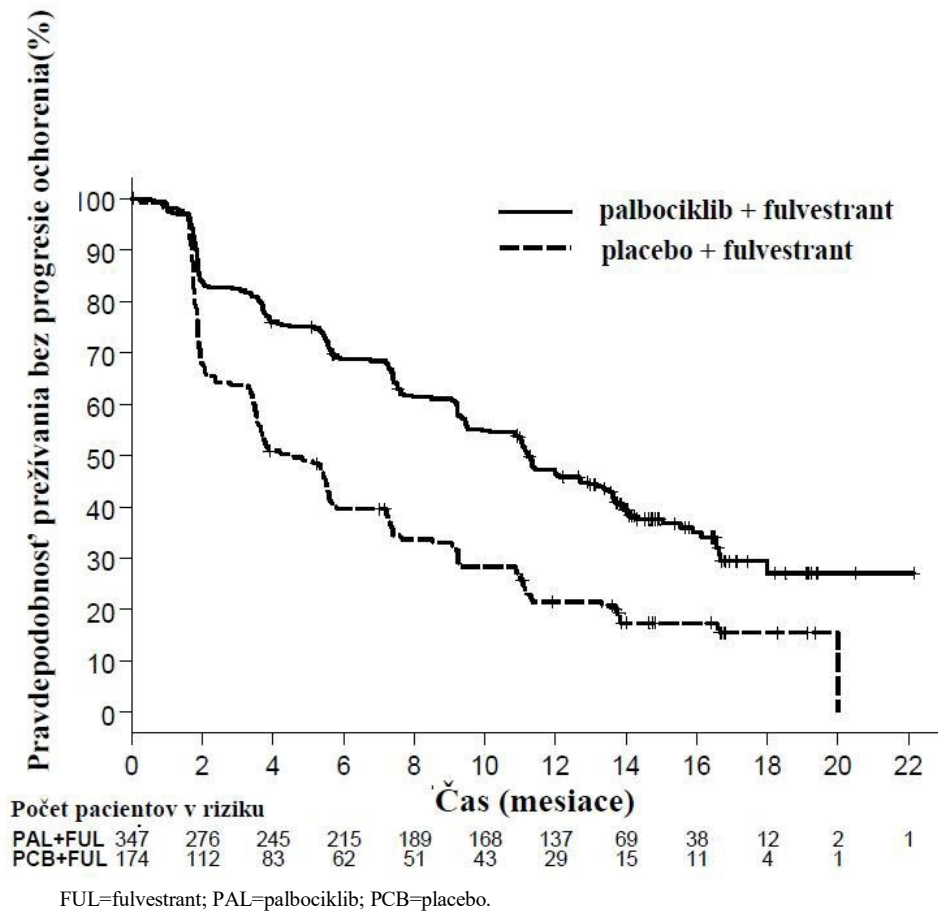
	Aktualizovaná analýza (ukončenie zberu údajov 23. októbra 2015)	
	fulvestrant plus palbociklib (N=347)	fulvestrant plus placebo (N=174)
Prežívanie bez progresie		
Medián [mesiace (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Pomer rizika (95% CI) a hodnota p	0,497 (0,398; 0,620), p <0,000001	
Sekundárne ciele*		
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% CI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Finálne celkové prežívanie (OS) (ukončenie zberu údajov 13. apríla 2018)		
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 hodnota-p [†]	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 štatisticky významný.

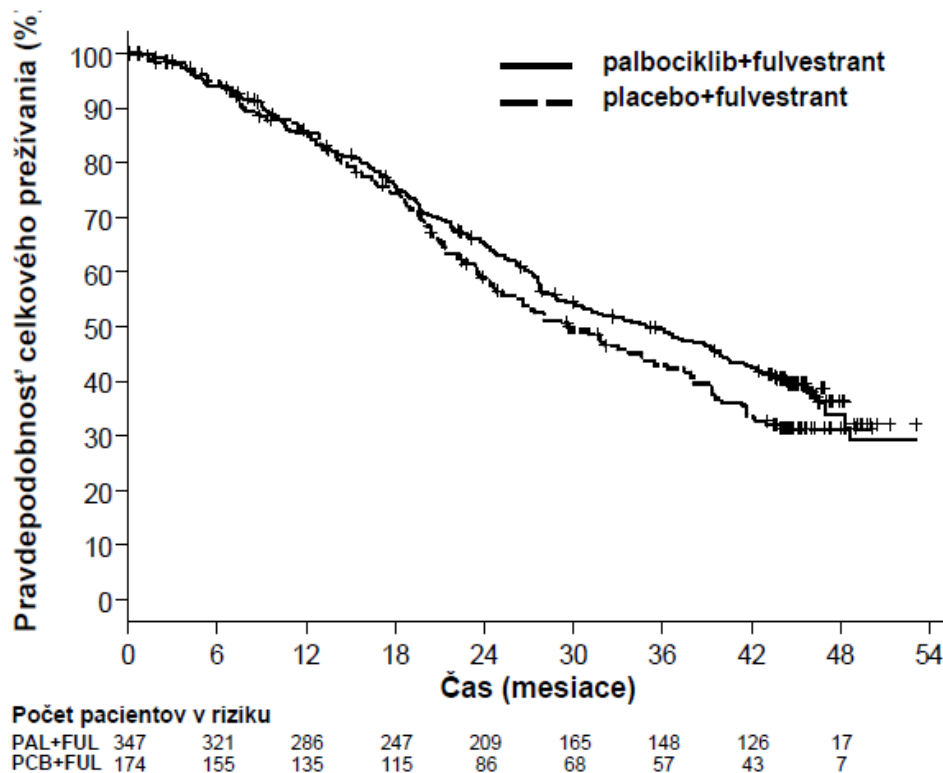
† 1-stranná p-hodnota z log-rank testu stratifikovaného na základe prítomnosti viscerálnych metastáz a senzitivity na predchádzajúcu endokrinnú liečbu pri randomizácii.

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



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 línií 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 ≥ 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 zobrazené 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	fulvestrant plus placebo	fulvestrant plus palbociklib	fulvestrant plus placebo (N=69)
OR [% (95% CI)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR*, Medián [mesiace (rozsah)]	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 ≥ 10 -bodového vzostupu oproti počiatočnej hodnote skóra 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 endometrium po menopauze

Predklinické údaje nenaznačujú stimulačný účinok fulvestrantu na endometrium po menopauze (pozri časť 5.3). Dvojtýždňová štúdia u zdravých postmenopauzálnych dobrovoľníčok liečených 20 μg etinylestradiolu denne preukázala, že predchádzajúca liečba fulvestrantom v dávke 250 mg mala za následok signifikantne redukovanú stimuláciu postmenopauzálného endometria v porovnaní s predliečením placebom, hodnotenú na základe ultrasonografického merania hrúbky endometria.

Neoadjuvantná liečba trvajúca až 16 týždňov u pacientok s karcinómom prsníka liečených buď fulvestrantom v dávke 500 mg alebo 250 mg nevedla ku klinicky významným zmenám v hrúbke endometria, čo poukazuje na nedostatočný účinok agonistov. Neexistujú žiadne dôkazy o nepriaznivých účinkoch na endometrium u sledovaných pacientok s karcinómom prsníka. Nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa endometriálnej morfológie.

V dvoch krátkodobých štúdiách (1 a 12 týždňov) u premenopauzálnych pacientok s benígnym gynekologickým ochorením sa nepozorovali žiadne signifikantné zmeny v hrúbke endometria ultrazvukovým meraním pri porovnaní skupín, ktorým sa podával fulvestrant a placebo.

Účinky na kosti

Nie sú k dispozícii dlhodobé údaje o účinku fulvestrantu na kosti. Neoadjuvantná liečba trvajúca až 16 týždňov u pacientok s karcinómom prsníka buď fulvestrantom v dávke 500 mg alebo 250 mg nevedla ku klinicky významným zmenám markerov kostného obratu v sére.

Pediatrická populácia

Fulvestrant nie je indikovaný na použitie u detí. Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre fulvestrant s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí a dospelých s karcinómom prsníka (pozri časť 4.2 pediatrická populácia).

Otvorená štúdia fázy II skúmala bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetiku fulvestrantu u 30 dievčat vo veku od 1 do 8 rokov s progresívnou predčasnou pubertou spojenou s McCunovým- Albrightovým syndrómom (MAS). Pediatrické pacientky dostali intramuskulárnu dávku fulvestrantu 4 mg/kg mesačne. Táto 12 mesačná štúdia skúmala rozsah koncových ukazovateľov MAS a dokázala zníženie frekvencie vaginálneho krvácania a spomalenie vzostupu kostného veku. V tejto štúdii bol u detí rovnovážny stav koncentrácie fulvestrantu v súlade s dospelými (pozri časť 5.2). Z tejto malej štúdie sa nezistili žiadne nové vyplývajúce obavy týkajúce sa bezpečnosti, ale 5-ročné údaje zatiaľ nie sú k dispozícii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po podaní fulvestrantu vo forme dlhodobého pôsobiacej intramuskulárnej injekcie sa fulvestrant pomaly vstrebáva a maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) sa dosiahnu približne po 5 dňoch. Podaním fulvestrantu v režime 500 mg sa dosiahnu hladiny expozície zodpovedajúce alebo blízke rovnovážnemu stavu počas prvého mesiaca dávkovania (priemer [CV]: AUC 475 [33,4%] ng.dní/ml, C_{max} 25,1 [35,3%] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9%] ng/ml). V rovnovážnom stave sa plazmatické koncentrácie fulvestrantu udržiavajú v relatívne úzkom rozmedzí s až približne 3-násobným rozdielom medzi maximálnou a

minimálnou koncentráciou. Po intramuskulárnom podaní je expozícia v rozsahu dávok 50 mg až 500 mg približne úmerná dávke.

Distribúcia

Fulvestrant sa extenzívne a rýchlo distribuuje. Zjavný veľký distribučný objem v ustálenom stave ($V_{d_{ss}}$) je približne 3 až 5 l/kg, čo naznačuje, že distribúcia je väčšinou extravaskulárna. Fulvestrant sa v rozsiahlej miere (99%) viaže na plazmatické bielkoviny. Hlavnými zložkami väzby sú lipoproteínové frakcie veľmi nízkej denzity (VLDL), nízkej denzity (LDL) a vysokej denzity (HDL). Neboli uskutočnené žiadne štúdie interakcie ohľadom kompetitívnej väzby na bielkoviny. Úloha globulínu, ktorý viaže pohlavné hormóny (SHBG), nebola stanovená.

Biotransformácia

Metabolizmus fulvestrantu nebol plne hodnotený, ale zahŕňa kombinácie celého radu možných biotransformačných ciest, ktoré sú analogické cestám endogénnych steroidov. Identifikované metabolity (vrátane metabolitov typu 17-ketón, sulfón, 3-síran, 3- a 17-glukuronid) sú v antiestrogénových modeloch buď menej účinné, alebo vykazujú podobný účinok ako fulvestrant.

Skúšky na preparátoch ľudskej pečene a rekombinantných ľudských enzýmoch udávajú, že na oxidácii fulvestrantu sa podieľa z P-450 izoenzýmov iba CYP 3A4, *in vivo* sa však zdá, že prevládajú cesty nevyužívajúce P-450. Údaje *in vitro* naznačujú, že fulvestrant neinhibuje izoenzýmy CYP450.

Eliminácia

Fulvestrant sa eliminuje predovšetkým v metabolizovanej forme. Hlavnou cestou vylučovania je stolica, močom sa vylučuje menej ako 1%. Fulvestrant má vysoký klírens, $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, čo naznačuje vysoký podiel extrakcie pečeňou. Terminálny polčas ($t_{1/2}$) po intramuskulárnom podaní sa riadi rýchlosťou absorpcie a odhaduje sa na 50 dní.

Osobitné skupiny pacientok

Farmakokinetická analýza populácie, podľa údajov zo štúdií fázy III, nezaznamenala pri fulvestrante žiadne rozdiely vo farmakokinetickom profile pokiaľ ide o vek (rozsah 33 až 89 rokov), hmotnosť (40-127 kg) alebo rasu.

Porucha funkcie obličiek

Ľahká až stredne ťažká porucha funkcie obličiek neovplyvnila v žiadnom klinicky významnom rozsahu farmakokinetiku fulvestrantu.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika fulvestrantu bola hodnotená v klinickom skúšaní s podaním jednorazovej dávky ženám s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (v štádiu A a B podľa Child-Pughovej klasifikácie). Bola použitá vysoká dávka lieku v krátkodobom pôsobiacej intramuskulárnej injekcii. U pacientok s poruchou funkcie pečene bolo až 2,5-násobné zvýšenie AUC v porovnaní so zdravými subjektami. Predpokladá sa, že u pacientok, ktorým sa podáva Fulvestrant, bude takéto zvýšenie expozície dobre tolerované. Ženy s ťažkou poruchou funkcie pečene (štádium C podľa Child-Pughovej klasifikácie) neboli hodnotení.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika fulvestrantu sa hodnotila v klinickom skúšaní vykonanom u 30 dievčat s progresívnou predčasnou pubertou spojenou s McCunovým-Albrightovým syndrómom (pozri časť 5.1). Pediatrické pacientky boli vo veku 1 až 8 rokov a dostali intramuskulárnu dávku fulvestrantu 4 mg/kg mesačne. Geometrický priemer (smerodajná odchýlka) rovnovážneho stavu koncentrácie ($C_{min, ss}$) a AUC_{ss} bol 4,2 (0,9) ng/ml a 3 680 (1 020) ng* h /ml, v uvedenom poradí. Hoci sú zozbierané údaje obmedzené, rovnovážny stav koncentrácie fulvestrantu u detí sa zdá byť v súlade s dospelými.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita fulvestrantu je nízka.

Fulvestrant a iné formy fulvestrantu sa dobre znášali u všetkých zvieracích druhov v štúdiách s podávaním opakovaných dávok. Lokálne reakcie vrátane myozitídy a tvorby granulómov v mieste podania injekcie sa pripisovali vehikulu, avšak závažnosť myozitídy u králikov sa pri fulvestrante zvyšovala v porovnaní so skupinou, ktorej bol podávaný fyziologický roztok. V skúškach toxicity s opakovanými intramuskulárnymi dávkami fulvestrantu potkanom a psom bola antiestrogénová aktivita fulvestrantu zodpovedná za väčšinu prejavovaných účinkov, a to predovšetkým na ženský reprodukčný systém, ale aj na iné orgány, citlivé na hormóny u oboch pohlaví. U niektorých psov sa pozorovala arteritída v rade rôznych tkanív po chronickom (12 mesačnom) dávkovaní.

V skúškach na psoch pri perorálnom a intravenóznom podaní boli pozorované účinky na kardiovaskulárny systém (mierne zvýšenie S-T segmentu EKG pri perorálnom podaní a zastavenie sínusového uzla u jedného psa pri intravenóznom podaní). Tieto účinky sa vyskytli pri koncentrácii fulvestrantu vyššej ako u pacientok ($C_{max} > 15$ -krát), a pre bezpečnosť u človeka majú pri podaní klinickej dávky pravdepodobne len obmedzený význam.

Fulvestrant nepreukázal žiadny genotoxický potenciál.

Účinky fulvestrantu na reprodukciu a vývoj embrya/plodu preukázali pri dávkach podobných dávkam klinickým jeho antiestrogénny účinok. U potkanov sa pozoroval reverzibilný pokles plodnosti samíc a prežití embryí, dystokia a zvýšený výskyt abnormalít plodu vrátane tarzálnej flexúry. Fulvestrant podávaný králikom mal za následok potrat. Bolo pozorované zvýšenie hmotnosti placenty a postimplantačná strata plodov. U králikov došlo k zvýšenému výskytu zmien plodu (dorzálny posun panvového pletenca a 27. presakrálneho stavca).

Dvojročná štúdia onkogenicity na potkanoch (intramuskulárne podanie fulvestrantu) ukázala zvýšený výskyt benígnych bunkových nádorov granulózy vaječníkov u potkaních samíc pri vysokých dávkach 10 mg raz za 15 dní a zvýšený výskyt testikulárnych Leydigových bunkových nádorov u samcov. V dvojročnej štúdiu onkogenicity na myšiach (perorálne podanie denne) bola zvýšená incidencia zväzkových stromálnych nádorov vaječníkov u samíc (benígnych aj malígnych) v dávkach 150 a 500 mg/kg/deň. S ohľadom na tieto nálezy pre úroveň nulového účinku (*'the no-effect level'*) bola systémová expozícia (AUC) u potkanov približne 1,5-krát vyššia než očakávaná expozícia u žien a 0,8-krát vyššia než expozícia u mužov a u myší približne 0,8-krát vyššia než očakávaná expozícia u mužov či žien. Vyvolanie týchto nádorov zodpovedá farmakologicky vyvolaným endokrinným spätne väzbovým zmenám v hladinách gonadotropínov spôsobených antiestrogénmi u cyklujúcich zvierat. Preto tieto poznatky nie sú považované za dôležité 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 percentný)

benzylalkohol
benzyl-benzoát
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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fulvestrant Sandoz 250 mg sa dodáva v jednej alebo dvoch naplnených injekčných striekačkách, ktorých telo pozostáva zo silikonovaného skla typu I vybaveného s:
poistnou patentovou uzatváracou spojkou, silikonizovaným brómbutylovým gumeným piestom, brómbutylovým/syntetickým izoprénovým gumeným hrotovým (špicatým) uzáverom, polystyrénovou piestovou tyčinkou a polypropylénovou zadnou poistkou.
Ku každej naplnenej injekčnej striekačke je navyše priložená sterilná ihla.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na podávanie

Injekciu podávajú podľa lokálnych postupov pre podávanie intramuskulárnych injekcií s veľkým objemom.

POZNÁMKA: Vzhľadom na blízkosť sedacieho nervu je potrebná opatrnosť pri injekčnom podávaní Fulvestrantu Sandoz do dorzogluteálnej oblasti (pozri časť 4.4).

Upozornenie – Bezpečnostnú ihlu pred použitím neautoklavujte. Počas použitia aj pri likvidácii musia byť ruky stále za ihlou.

Striekačky sú vybavené bezpečnostnou ihlou BD SafetyGlide® or Terumo SurGuard®.

Pokyny pre bezpečnostnú ihlu BD SafetyGlide®

Pre každú z oboch striekačiek:

- Opatrne vyberte ihlu a striekačku z obalu.
- Odtrhnite vonkajší obal bezpečnostnej ihly (BD SafetyGlide). Pripojte bezpečnostnú ihlu k luerovej koncovke striekačky
- Odstráňte ochranný kryt z hrotu tela

striekačky

- Otáčajte, aby ste ihlu zakvačili ku luerovej koncovke striekačky. Otáčajte ňou, kým pevne nezapadne.
- Priamym pohybom stiahnite z ihly kryt tak, aby sa nepoškodil hrot ihly.

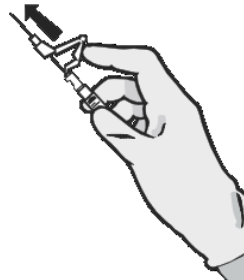


- Odstráňte kryt z ihly.
- Držte striekačku tak, aby ihla ukazovala smerom nahor a pritom jemne stlačte piest, až kým liek nebude v najvrchnejšej časti striekačky. V tele striekačky nesmie ostať žiadny vzduch.

- Podávajte pomaly, intramuskulárne (1-2 minúty/injekcia) do sedacieho svalu. Na uľahčenie podávania je skosená strana ihly orientovaná k ramenu páčky



- Po podaní injekcie ihneď využite ťah jedného prsta na aktiváciu ramena páčky, ktorá aktivuje ochranný mechanizmus

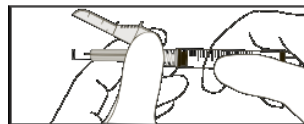


POZNÁMKA: Aktivujte mechanizmus smerom od seba a iných. Dávajte pozor na cvaknutie a vizuálne sa presvedčte, že hrot ihly je úplne zakrytý.

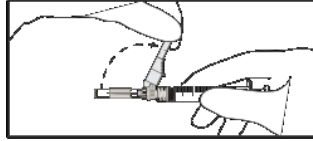
Návod pre bezpečnostnú ihlu Terumo SurGuard®

Pre každú z oboch striekačiek:

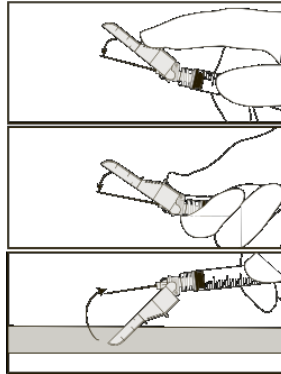
- Opatrne vyberte ihlu a striekačku z obalu.
- Odstráňte ochranný kryt z hrotu tela striekačky
- S použitím aseptickej techniky pritiahnite striekačku k ihle. Uchopte spodnú časť ihly, nie puzdro, a otočte striekačkou v smere hodinových ručičiek.



- Odkloňte bezpečnostný kryt od ihly smerom k telu striekačky v uhle tak, ako je to zobrazené. Potom odstráňte kryt ihly.
- Držte striekačku tak, aby ihla ukazovala smerom nahor, a pritom jemne stlačte piest, až kým sa liek nebude nachádzať v najvrchnejšej časti striekačky. V tele striekačky nesmie ostať žiadny vzduch.
- Podávajte pomaly, intramuskulárne (1-2 minúty/injekcia) do sedacieho svalu.
- Po podaní injekcie vytiahnite ihlu z kože a pomocou jednej ruky aktivujte bezpečnostný mechanizmus za použitia ktorejkoľvek z týchto troch metód:



- Aktivácia prstom
- Aktivácia palcom
- Aktivácia povrchom



Aktivácia sa overí počuteľným a/alebo kontaktným cvaknutím a môže byť skontrolovaná vizuálne. V prípade pochybností, že je bezpečnostný kryt plne aktivovaný, zopakujte tento krok.

Likvidácia

Naplnené striekačky sú určené **len** na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

34/0381/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. september 2015

Dátum posledného predĺženia: 21. júl 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2022