

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Faslodex®, 250mg/5mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: Fulvestrant

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan napunjeni injekcioni špric sa 5 mL rastvora sadrži 250 mg fulvestranta.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Za pomoćne supstance videti Odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Bistar, bezbojan do žut, viskoznan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Faslodex je indikovano:

- kao monoterapija za terapiju estrogen receptor pozitivnog, lokalno uznapredovalog ili metastatskog-karcinoma dojke kod žena u postmenopauzi:
 - koje nisu prethodno lečene endokrinom terapijom, ili
 - sa relapsom bolesti u toku ili nakon adjuvantne anti-estrogene terapije ili sa progresijom bolesti u toku terapije anti-estrogenima.
- u kombinaciji sa palbociklibom za terapiju hormon receptor (HR)-pozitivnog, humani epidermalni faktor rasta receptor 2 (HER2) -negativnog lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma dojke kod žena koje su prethodno primile endokrinu terapiju (videti odeljak 5.1).

Kod žena u pre- ili postmenopauzi kombinovanu terapiju sa palbociklibom treba kombinovati sa agonistom oslobađajućeg hormona luteinizirajućeg hormona (LHRH).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje:

Odrasle žene (uključujući starije pacijente):

Preporučena doza je 500 mg jednom mesečno, sa dodatnom dozom od 500 mg koja se daje dve nedelje posle prve (inicijalne) doze.

Kada se lek Faslodex koristi u kombinaciji sa palbociklibom, molimo Vas pogledajte Sažetak karakteristika leka za palbociklib.

Pre početka terapije kombinacijom Faslodex plus palbociklib, kao i tokom trajanja terapije, žene u pre/postmenopauzi treba lečiti LHRH agonistom u skladu sa lokalnom kliničkom praksom.

Posebne populacije

Oštećena funkcija bubrega

Kod pacijentkinja sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 mL/min) nije neophodno vršiti prilagođavanje (korekciju) doze fulvestranta. Njegova efikasnost i bezbednost, međutim, nije ispitivana u osoba sa teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 30 mL/min) stoga je potreban oprez kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.4).

Oštećena funkcija jetre

Kod pacijentkinja sa blagim do umereno teškim oštećenjem nije potrebno prilagođavati dozu. Ipak, kako izloženost fulvestrantu može biti povećana, lek Faslodex se mora primenjivati sa oprezom kod ovih pacijentkinja. Nema podataka o primeni leka Faslodex kod pacijentkinja sa teškom insuficijencijom jetre (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene leka Faslodex kod dece uzrasta do 18 godina nisu utvrđene. Trenutno raspoloživi podaci su prikazani u odeljcima 5.1 i 5.2, ali se ne može se dati preporuka za doziranje.

Način primene:

Lek Faslodex se primenjuje u vidu dve uzastopne injekcije od 5 mL, kao spora intramuskularna injekcija (1-2 minuta/injekciji), po jedna injekcija se ubrizgava lagano u svaki glutealni mišić.

Potreban je oprez kada se lek Faslodex injektuje u dorzoglutealnu regiju zbog blizine ishijadičnog nerva.

Za detaljno upustvo o načinu primene videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na fulvestrant ili na bilo koju od pomoćnih materija u rastvoru za injekcije, navedenih u odeljku

6.1.

Tokom trudnoće i u periodu dojenja (videti odeljak 4.6).

Kod teške insuficijencije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Faslodex se mora obazrivo primenjivati kod pacijenata sa lakom do umereno teškom insuficijencijom jetre (videti odeljke 4.2, 4.3 i 5.2).

Obazriva primena neophodna je i kod osoba koje imaju tešku insuficijenciju bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 mL/min).

Zbog intramuskularne aplikacije, lek Faslodex se mora pažljivo davati pacijentima koji imaju sklonost ka krvarenju, trombocitopeniju ili su na antikoagulantnoj terapiji.

Pojava tromboembolije česta je kod žena koje imaju uznapredovali karcinom dojke, što je zapaženo tokom niza kliničkih studija (videti odeljak 4.8). Ovo se mora imati u vidu kada se lek Faslodex propisuje pacijentkinjama pod rizikom.

Događaji povezani sa mestom injektovanja leka Faslodex uključuju išijas, neuralgiju, neuropatski bol i perifernu neuropatiju. Potreban je oprez kada se lek Faslodex injektuje u dorzoglutealnu regiju zbog blizine ishijadičnog nerva (videti odeljak 4.2 i 4.8).

Nema sigurnih podataka o efektima dugotrajne primene fulvestranta na gustinu koštane mase. Imajući u vidu njegov mehanizam delovanja nije isključeno da on može potencirati osteoporozu.

Efikasnost i bezbednost leka Faslodex (bilo kao monoterapija ili u kombinaciji sa palbociklibom) nisu ispitivani kod pacijenata sa kritičnim viscelarnim bolestima.

Kada se lek Faslodex koristi u kombinaciji sa palbociklibom, molimo Vas pogledajte Sažetak karakteristika leka za palbociklib.

Interferencija sa testovima za određivanje estradiola pomoću antitela

Zbog strukturne sličnosti fulvestranta i estradiola, fulvestrant može da interferira sa testovima za određivanje estradiola zasnovanim na antitelima i može dovesti do lažno povećanih nivoa estradiola.

Pedijatrijska populacija:

Primena leka Faslodex se ne preporučuje kod dece i adolescenata, pošto njegova efikasnost i bezbednost nisu utvrđene u ovoj grupi pacijenata (videti odeljak 5.1).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Klinički je dokazano da ne postoje interakcije sa midazolamom, odnosno da fulvestrant ne inhibira enzim CYP 3A4. Tokom kliničkih ispitivanja sa rifampicinom (induktorom CYP 3A4) ili ketokonazolom (inhibitorom CYP 3A4) nije ustanovljeno da ovi lekovi značajnije menjaju klirens fulvestranta. Ovi rezultati govore u prilog da nije neophodna korekcija doze kada se fulvestrant propisuje zajedno sa induktorima ili inhibitorima CYP 3A4.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Pacijentkinje u reproduktivnom periodu treba savetovati da koriste kontracepciju za vreme terapije.

Trudnoća

Davanje leka Faslodex je kontraindikovano u trudnoći (videti odeljak 4.3). Na pacovima i zečevima je pokazano da fulvestrant prolazi placentarnu barijeru nakon pojedinačne, intramuskularno primenjene doze. Studijama na životinjama je pokazana reproduktivna toksičnost uključujući veću incidencu fetalnih malformacija i smrti (videti odeljak 5.3). Ukoliko dođe do trudnoće u toku primene leka Faslodex pacijentkinje moraju biti upozorene na opasnost za plod, kao i na mogućnost nastanka spontanog pobačaja.

Dojenje

Tokom terapije lekom Faslodex treba prekinuti dojenje. U pacova je dokazano da se fulvestrant izlučuje u mleko, ali se ne zna da li se isto događa i kod žena. Zbog potencijalnog rizika pojave ozbiljnih neželjenih događaja ako se lek izlučuje u mleko, kontraindikovano je korišćenje leka Faslodex tokom laktacije (videti odeljak 4.3).

Plodnost

Nije ispitivan uticaj leka Faslodex na plodnost kod žena.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Faslodex nema ili ima zanemarljiv uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom ili rukovanja mašinama. Treba, međutim, imati u vidu da se tokom terapije veoma često može javiti

osećaj slabosti. Preporučuje se oprez kod pacijentkinja koje oseće ovu neželjenu reakciju prilikom upravljanja motornim vozilom ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Monoterapija

Ovaj odeljak pruža informacije koje se zasnivaju na svim neželjenim reakcijama iz kliničkih studija, post-marketingških studija i spontanih prijavljivanja. Na osnovu zbirnih podataka za fulvestrant monoterapiju najčešće neželjene reakcije bile su reakcije na mestu primene, slabost, mučnina i porast enzima jetre (ALT, AST, ALP).

U Tabeli 1 navedene kategorije učestalosti neželjenih reakcija (NR) izračunate su na osnovu grupe koja je uzimala lek Faslodex 500 mg, u zbirnoj analizi bezbednosti za studije kojima je lek Faslodex 500 mg poređen sa lekom Faslodex 250 mg [CONFIRM (studija D6997C00002), FINDER 1 (studija D6997C00004), FINDER 2 (studija D6997C00006) i NEWEST (studija D6997C00003)], ili samo iz studije FALCON (studija D699BC00001) kojom je poređen lek Faslodex 500 mg sa anastrozolom 1 mg. Tamo gde se učestalosti razlikuju između zbirne analize bezbednosti i analize studije FALCON, prikazana je najviša učestalost. Učestalosti u Tabeli 1 zasnovane su na svim prijavljenim reakcijama, bez obzira na procenu istraživača o uzroku. Srednja vrednost trajanja terapije fulvestrantom 500 mg, prema zbirnim podacima (uključujući gore pomenute studije plus FALCON), bila je 6,5 meseci.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjena dejstva navedena su u daljem tekstu po klasama sistema organa i učestalosti javljanja. Učestalost javljanja je definisana kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100 < 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000 < 1/100$). U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su navedena po opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1 Neželjene reakcije prijavljene kod pacijenata lečenih lekom Faslodex kao monoterapijom

Klasifikacija neželjenih reakcija po sistemu organa i učestalosti		
Infekcije i infestacije	Često	Infekcije urinarnog trakta
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Često	Smanjen broj trombocita ^e
Poremećaji imunskog sistema	Veoma često	Reakcije preosetljivosti ^e
	Povremeno	Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i ishrane	Često	Anoreksija ^a
Poremećaji nervnog sistema	Često	Glavobolja
Vaskularni poremećaji	Veoma često	Navale vrućine ^e
	Često	Venska tromboembolija ^a ,
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Mučnina
	Često	Povraćanje, dijareja
Hepatobilijarni poremećaji	Veoma često	Povišen nivo enzima jetre (ALT, AST, ALP) ^a
	Često	Povišen nivo bilirubina ^a
	Povremeno	Hepatična insuficijencija ^{c, f} , hepatitis ^{ef} , povišen nivo gama-GT ^f

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	Osip ^e
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često	Bol u zglobovima i mišićno-koštani bol ^d
	Često	Bol u leđima ^a
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Često	Vaginalno krvarenje ^e
	Povremeno	Vaginalna monilijaza ^f , leukoreja ^f ,
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Slabost ^a , reakcije na mestu injiciranja ^b
	Često	Periferna neuropatija ^e , išijas ^e
	Povremeno	Hemoragija na mestu primene, hematoma na mestu primene, išijas neuralgija ^e , periferna neuropatija

^a Uključuje i neželjene reakcije za koje se ne može utvrditi uzročno-posledična povezanost sa primenom leka Faslodex, zbog osnovne bolesti.

^b Izraz reakcije na mestu injektovanja ne uključuje krvarenje na mestu injektovanja i, hematoma na mestu injektovanja, išijas, neuralgiju i perifernu neuropatiju.

^c Ovaj događaj nije primećen u glavnim kliničkim studijama (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Učestalost je izračunata koristeći gornji nivo 95% intervala pouzdanosti, kao 3/560 (gde je 560 broj pacijenata u glavnim kliničkim studijama), što odgovara učestalosti „povremeno”.

^d Uključuje artralgiiju, i ređe koštano-mišićni bol, mialgiju i bol u ekstremitetima.

^e Učestalost kategorija se razlikuje između zbirnog seta podataka za bezbednost i studije FALCON.

^f NR nije uočeno u studiji FALCON.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Opisi neželjenih reakcija dati ispod zasnovani su na bezbednosnoj analizi seta od 228 pacijenata koji su primili najmanje jednu (1) dozu fluvestranta i 232 pacijenta koji su primili najmanje jednu (1) dozu anastrozola, respektivno u studiji faze 3, FALCON.

Bolovi u zglobovima i koštano-mišićni bol

U studiji FALCON broj pacijenata koji je kao neželjenu reakciju prijavio bol u zglobovima ili koštano-mišićni bol, bio je 65 (31,2%) i 48 (24,1%) za grane u kojima je ispitivan fluvestrant odnosno anastrozol, respektivno. Od 65 pacijenata u grani u kojoj je ispitivan lek Faslodex, 40% (26/65) pacijenata je prijavilo bol u zglobovima i koštano-mišićni bol tokom prvog meseca lečenja, a 66,2% (43/65) pacijenata tokom prva tri meseca lečenja. Niko od pacijenata nije prijavio reakcije koje su bile CTCAE stepana ≥ 3 ili koje su zahtevale smanjenje doze, privremeni ili trajni prekid lečenja usled neželjenih dejstava.

Kombinovana terapija sa palbociklibom

Ukupni bezbednosni profil fluvestranta kada se koristi u kombinaciji sa palbociklibom baziran je na podacima za 517 pacijenata sa HR-pozitivnim, HER2-negativnim uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke u randomizovanoj PALOMA3 studiji (videti odeljak 5.1). Najčešće ($\geq 20\%$) neželjene reakcije bilo kog stepena prijavljene kod pacijenata koji su primali fluvestrant u kombinaciji sa palbociklibom bile su neutropenija, leukopenija, infekcije, umor, nauzeja, anemija, stomatitis, dijareja i trombocitopenija. Najčešće ($\geq 2\%$) stepena ≥ 3 neželjene reakcije bile su neutropenija, leukopenija, infekcije, povećanje AST, trombocitopenija i umor.

Tabela 2 prikazuje neželjene reakcije iz studije PALOMA3.

Srednja vrednost trajanja izloženosti fulvestrantu bilo je 11,2 meseca u fulvestrant + palbociclib grani i 4,9 meseci u fulvestrant + placebo grani. Srednja vrednost trajanja izloženosti palbociclibu u fulvestrant + palbociclib grani bila je 10,8 meseci.

Tabela 2 neželjene reakcije na osnovu PALOMA3 studije (N=517)

Klasa sistema organa Frekvencija Preporučeni termin ^a	Faslodex+Palbociclib (N=345)		Faslodex+placebo (N=172)	
	Svi stepeni n(%)	Stepen ≥3 n(%)	Svi stepeni n(%)	Stepen ≥3 n(%)
Infekcije i infestacije				
<i>Veoma često</i>				
Infekcije ^b	163(47,2)	11(3,2)	54(31,4)	5(2,9)
Poremećaji krvi i limfnog sistema				
<i>Veoma često</i>				
Neutropenija ^c	287(83,2)	228(66,1)	7(4,1)	1(0,6)
Leukopenija ^d	183(53,0)	105(30,4)	9(5,2)	2(1,2)
Anemija ^e	102(29,6)	12(3,5)	22(12,8)	3(1,7)
Trombocitopenija ^f	78(22,6)	8(2,3)	0(0,0)	0
<i>Povremeno</i>				
Febrilna neutropenija	3(0,9)	3(0,9)	1(0,6)	1(0,6)
Poremećaji metabolizma i ishrane				
<i>Veoma često</i>				
Sanjeni apetit	55(15,9)	3(0,9)	14(8,1)	1(0,6)
Poremećaji nervnog sistema				
<i>Često</i>				
Disgeuzija	23(6,7)	0	5(2,9)	0
Poremećaji oka				
<i>Često</i>				
Povećano lučenje suza	22(6,4)	0	2(1,2)	0
Zamućen vid	20(5,8)	0	3(1,7)	0
Suvoća oka	13(3,8)	0	3(1,7)	0
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji				
<i>Često</i>				
Epistaksa	23(6,7)	0	3(1,7)	0
Gastrointestinalni poremećaji				
<i>Veoma često</i>				
Nauzeja	117(33,9)	0	48(27,9)	1(0,6)
Stomatitis ^g	97(28,1)	2(0,6)	22(12,8)	0
Dijareja	81(23,5)	0	33(19,2)	2(1,2)
Povraćanja	65(18,8)	2(0,6)	26(15,1)	1(0,6)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
<i>Veoma često</i>				
Alopecija	62(18,0)	0	11(6,4)	0

Osip ^h	58(16,8)	2(0,6)	11(6,4)	0
Često				
Suvoća kože	21(6,1)	0	2(1,2)	0
Opšti poremećaji i poremećaji na mestu primene				
<i>Veoma često</i>				
Umor	142(41,2)	8(2,3)	50(29,1)	2(1,2)
Pireksija	44(12,8)	1(0,3)	9(5,2)	0
Često				
Astenija	26(7,5)	0	9(5,2)	1(0,6)
Laboratorijske analize				
Često				
Povećanje AST	26(7,5)	10(2,9)	9(5,2)	3(1,7)
Povećanje ALT	20(5,8)	6(1,7)	6(3,5)	0

ALT=alanin aminotransferaza; AST=aspartat aminotransferaza; N/n=broj pacijenata

^a Prioritetni termini (PTs) navedeni su prema MedDRA 17.1.

^b Infekcije uključuju sve PTs koje spadaju u klasu Sistema organa infekcije i infekcije

^c Neutropenija uključuje sledeće PTs: neutropenija, smanjenje broja neutrofila.

^d Leukopenija uključuje sledeće PTs: leukopenija, smanjenje broja belih ćelija krvi.

^e Anemija uključuje sledeće PTs: anemija, smanjenje hemoglobina, smanjenje hematokrita.

^f Thrombocitopenija uključuje sledeće PTs: trombocitopenija, smanjenje broja trombocita.

^g Stomatitis uključuje sledeće PTs: aftozni stomatitis, ceilitis, glositis, glosodinija, ulceracije u ustima, inflamacija mukoze, oralni bol, oropharingealna nelagodnost, oropharingealni bol, stomatitis.

^h Raš uključuje sledeće PTs: raš, maculo-papularni raš, pruritični raš, eritematozni raš, papularni raš, dermatitis, aknozni dermatitis, toksične erupcije na koži.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Neutropenija

Kod pacijenata koji su primali fulvestrant u kombinaciji sa palbociklibom u PALOMA3 studiji, neutropenija bilo kog stepena prijavljena je kod 287 (83,2%) pacijenata, neutropenija stepana 3 prijavljena je kod 191 (55,4%) pacijenata i neutropenija stepana 4 kod 37 (10,7%) pacijenata. U fulvestrant + placebo grani (n=172), neutropenija bilo kog stepena prijavljena je kod 7 (4,1%) pacijenata, neutropenija stepana 3 prijavljena je kod 1 (0,6%) pacijenta. Nije bilo prijava neutropenije stepena 4 u fulvestrant + placebo grani.

Kod pacijenata koji su primali fulvestrant u kombinaciji sa palbociklibom, srednja vrednost vremena do prve epizode bilo kog stepena neutropenije bila je 15 dana (opseg: 13-317) i srednja vrednost trajanja neutropenije stepena 3 bila je 7 dana. Febrilna neutropenija prijavljena je kod 0,9% pacijenata koji su primali fulvestrant u kombinaciji sa palbociklibom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Postoje pojedinačni prijavljeni slučajevi predoziranja lekom Faslodex kod ljudi. Ako do predoziranja dođe, preporučuje se simptomatska suportivna terapija. Ispitivanja na životinjama sugeriraju da pri višim dozama fluvestranta nije za očekivati druge efekte osim onih koji su direktno ili indirektno vezani za njegov antiestrogeni potencijal (videti odeljak 5.3).

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antiestrogeni

ATC šifra: L02BA03

Mehanizam delovanja i farmakodinamski efekti

Fulvestrant je antagonist estrogenskih receptora (ER) čiji je afinitet uporediv sa estradiolom.

Fulvestrant blokira trofičko delovanje estrogena, a da nema nikakvog delimično agonističkog (estrogenu sličnog) delovanja. Mehanizam delovanja povezan je sa snižavanjem nivoa proteina estrogenskog receptora.

Klinička ispitivanja kod žena u postmenopauzi sa primarnim karcinomom dojke pokazalo je da fulvestrant u poređenju sa placebom, značajno smanjuje količinu proteina ER u ER pozitivnim tumorima. Zabeleženo je i značajno smanjenje ekspresije progesteronskih receptora, što je u skladu sa izostankom intrinzičnih učinaka agonista estrogena. Pokazalo se takođe da u neoadjuvantnom lečenju tumora dojke kod postmenopauzalnih žena fulvestrant u dozi od 500mg snižava broj estrogenskih receptora i markera proliferacije Ki67 u većoj meri u odnosu na fulvestrant 250mg.

Klinička efikasnost i bezbednost kod uznapredovalog oblika karcinoma dojke

Monoterapija

Jedna klinička studija faze III sprovedena je na ukupno 736 žena u postmenopauzi sa uznapredovalim karcinomom dojke, kod kojih je došlo do relapsa u toku adjuvantne terapije antiestrogenima ili nakon nje ili do progresije bolesti nakon endokrine terapije za uznapredovalu bolest. U studiju je bilo uključeno 423 pacijentkinje kod kojih je došlo do relapsa ili progresije bolesti u toku antiestrogene terapije (AE podgrupa) i 313 pacijenata kod kojih je došlo do relapsa ili progresije bolesti u toku terapije inhibitorima aromataze (AI podgrupa). U navedenoj studiji upoređena je terapijska efikasnost i bezbednost leka Faslodex® 500 mg (n=362) sa lekom Faslodex 250 mg (n=374). Primarni cilj ispitivanja je bilo preživljavanje bez progresije bolesti (PFS), a ključni sekundarni ciljevi vezani za efikasnost su bili stopa objektivnog odgovora (ORR), stopa kliničke koristi (CBR) i ukupno preživljavanje (OS). Rezultati efikasnosti iz CONFIRM studije su sumirani u tabeli 3.

Tabela 3. Pregled rezultata efikasnosti prema primarnom cilju (preživljavanje bez progresije bolesti, PFS) i ključnim sekundarnim ciljevima u CONFIRM studiji

Promenljiva	Tip procene; Poređenje terapija	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Poređenje među grupama (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Odnos rizika	95% CI	p-vrednost
PFS	K-M medijana u mesecima; Odnos rizika					
Svi pacijenti		6,5	5,5	0,80	0,68; 0,94	0,006
-AE podgrupa (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62; 0,94	0,013
-AI podgrupa (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195

OS ^b		K-M medijana			
		u mesecima;			
		odnos rizika			
Svi pacijenti		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96
-AE podgrupa (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99
-AI podgrupa (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11
Promenljiva	Tip procene; poređenje terapija	Faslodex	Faslodex	Poređenje među grupama	
		500 mg (N=362)	250 mg (N=374)	(Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)	
				Apsolutna razlika u %	95% CI
ORR ^d		% pacijenata sa OR; apsolutna razlika u %			
Svi pacijenti		13,8	14,6	-0,8	-5,8; 6,3
-AE podgrupa (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2; 9,3
-AI podgrupa (n=205) ^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8
CBR ^e		% pacijenata sa CB; apsolutna razlika u %			
Svi pacijenti		45,6	39,6	6,0	-1,1; 13,3
-AE podgrupa (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2; 16,6
-AI podgrupa (n=313) ^a		36,2	32,3	3,9	-6,1; 15,2

a Lek Faslodex je indikovao kod pacijenata kod kojih je došlo do relapsa ili progresije bolesti na terapiji antiestrogenima. Rezultati u AI podgrupi nisu jasni.

b OS je dat za finalnu analizu preživljavanja pri 75% razvijenosti

c Nominalna p-vrednost bez usklađivanja multipliciteta između inicijalne analize ukupnog preživljavanja pri 50% razvijenosti i korigovane analize preživljavanja pri 75% razvijenosti

d ORR je procenjivan kod pacijenata kod kojih je bila moguća evaluacija odgovora na početku (tj. pacijenata sa merljivom bolešću na početku: 240 pacijenata koji su primali lek Faslodex 500 mg i 261 pacijenata koji su primali lek Faslodex 250 mg).

e Pacijenti sa najboljim objektivnim odgovorom (kompletan odgovor, parcijalni odgovor ili stabilna bolest) \geq 24 nedelje.

PFS: preživljavanje bez progresije bolesti; ORR: Nivo objektivnog odgovora; OR: Objektivni odgovor; CBR: Nivo kliničke koristi, CB: Klinička korist; OS: Ukupno preživljavanje; K-M:Kaplan-Meier; CI: interval pouzdanosti; AI: Inhibitor aromataze; AE: Antiestrogen.

Jedna randomizovana, dvostruko slepa, *double dummy*, multicentrična studija faze 3 u kojoj je poređen lek Faslodex 500 mg u odnosu na anastrozol 1 mg sprovedena je kod žena u postmenopauzi sa ER-pozitivnim i/ili PgR pozitivnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim tumorom dojke, koje prethodno nisu lečene hormonskom terapijom. Ukupno 462 pacijentkinje je sekvencijalno randomizovano u odnosu 1:1 kako bi primile ili fluevestrant 500 mg ili anastrozol 1 mg.

Randomizacija je stratifikovana prema obliku bolesti (lokalno uznapredovala ili metastatska), prethodnoj primeni hemioterapije za uznapredovalu bolest i merljivu bolest.

Primarni cilj studije u ispitivanju efikasnosti bilo je preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) na osnovu ocene ispitivača koja se zasnivala na kriterijumima RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid*

Tumours). Ključni sekundarni ciljevi su uključivali ukupno preživljavanje (OS) i nivo objektivnog odgovora (ORR).

Medijana starosti pacijenata uključenih u ovu studiju bila je 63 godine (u rasponu 36 – 90). Većina pacijenata (87,0%) je imala metastatsku bolest na početku studije. Pedeset i pet procenata (55,0%) pacijenata je imalo visceralne metastaze na početku studije. Ukupno 17,1 % pacijenata je prethodno bilo primilo režim hemioterapije za uznapredovalu bolest; 84,2% pacijenata je imalo merljivu bolest.

Kroz većinu unapred određenih podgrupa pacijenata uočeni su dosledni rezultati. Za podgrupe pacijenata sa bolešću ograničenom na nevisceralne metastaze (n = 208), HR je iznosio 0,592 (95% CI: 0,419; 0,837) za granu ispitivanja u kojoj su pacijenti primali lek Faslodex u odnosu na granu u kojoj su pacijenti primali anastrozol. Za podgruppu pacijenata sa visceralnim metastazama (n = 254), HR je bio 0,993 (95% CI: 0,740; 1,331) za granu ispitivanja u kojoj su pacijenti primali lek Faslodex u poređenju sa granom u kojoj su pacijenti primali anastrozol. Rezultati ispitivanja efikasnosti u studiji FALCON predstavljeni su u tabeli 4 i na grafiku 1.

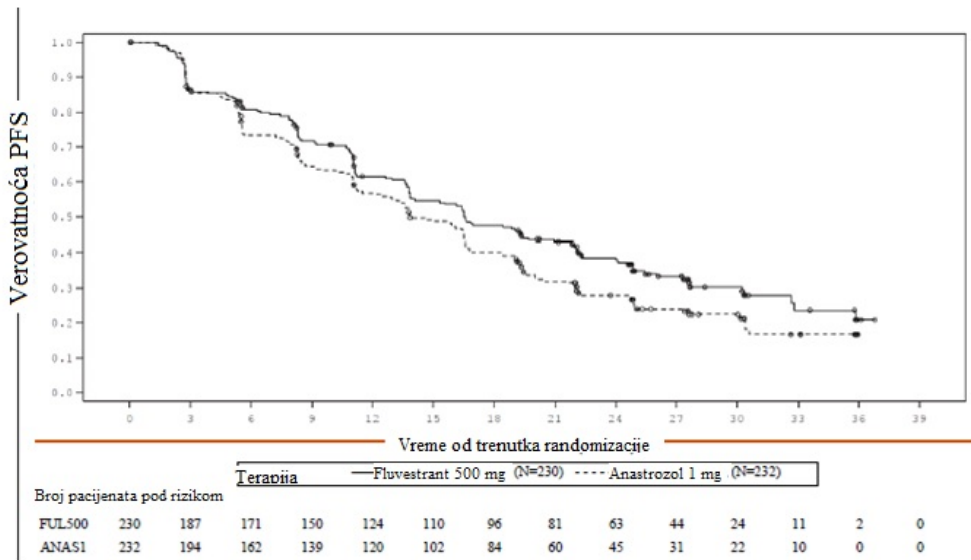
Tabela 4. Sažeti prikaz rezultata primarnog cilja ispitivanja efikasnosti i ključnih sekundarnih ciljeva (na osnovu ocene ispitivača, lečena – *intent to treat* populacija) – studija FALCON

	Faslodex 500 mg (N=230)	Anastrozol 1 mg (N=232)
Preživljavanje bez progresije bolesti		
Broj PFS događaja (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
PFS odnos rizika (95% CI) i p-vrednost	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
Medijana PFS [u mesecima 95% CI]	16,6 (13,8; 21,0)	13,8 (12,0, 16,6)
Broj OS događaja*	67 (29,1%)	75 (32,3%)
OS odnos rizika (95% CI) i p-vrednost	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1%)	88 (44,9%)
ORR Odds Ratio (95% CI) i p-vrednost	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
Medijana DoR (meseci)	20,0	13,2
CBR	180 (78,3%)	172 (74,1%)
CBR Odds ratio (95%) CI i p-vrednost	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

* (31% razvijenosti) – analiza OS nije završena

** za pacijente s merljivom bolešću

Grafik 1. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja bez progresije bolesti (ocena istraživača, lečena – *intent to treat* populacija) – studija FALCON



Završene su 2 kliničke studije faze 3, na ukupno 851 žena u postmenopauzi sa uznapredovalim oblikom bolesti kod kojih je došlo do relapsa u toku adjuvantne terapije antiestrogenima ili nakon nje ili do progresije bolesti nakon endokrine terapije za uznapredovalu bolest. U 77% slučajeva radilo se o estrogen-zavisnom tumoru. U navedenim studijama upoređene su terapijska efikasnost i bezbednost leka Faslodex, 250 mg jednom mesečno, sa inhibitorom aromataze anastrozolum, u dozi od 1 mg svakog dana. U celini, lek Faslodex je, pri primeni doze od 250mg mesečno, uzimajući u obzir preživljavanje bez progresije bolesti, objektivni terapijski odgovor i vreme nastupanja smrtnog ishoda, bio bar podjednako efikasan kao anastrozol. Nije bilo statistički značajne razlike ni u jednom od ciljeva studije između ove dve grupe pacijenata. Primarni cilj ispitivanja je bilo preživljavanje bez progresije bolesti. Kombinovana analiza obe studije pokazala je da je kod 83% pacijenata koji su primali Faslodex došlo do progresije, u poređenju sa 85% pacijenata koji su primali anastrozol. Rizik za pojavu progresije, iskazan kroz odnos lek Faslodex 250mg/anastrozol, imao je vrednost 0,95 (95% interval poverenja: 0,82-1,10). Postotak stepena objektivnog odgovora iznosio je 19,2% za lek Faslodex, a 16,5% za anastrozol. Srednje vreme do smrti je iznosilo 27,4 meseca kod pacijenata na terapiji lekom Faslodex i 27,6 meseci kod pacijenata na terapiji anastrozolum. Odnos rizika nastupanja smrtnog ishoda, izražen kroz odnos lek Faslodex 250 mg /anastrozol, bio je 1,01 (95% interval poverenja: 0,86-1,19).

Kombinovana terapija sa palbociklibom

Studija faze 3, internacionalna, randomizovana, dvostruko slepa, sa paralelnom gupom, multicentrična, za lek Faslodex 500 mg plus palbociklib 125 mg, u odnosu na lek Faslodex 500 mg plus placebo, sprovedena je kod žena koje su HR-pozitivne, HER2-negativne, sa lokalno uznapredovalim karcinomom dojke koje nisu odgovorile na resekciju i terapiju radijacijom namenjenu za lečenje metstatskog karcinoma dojke, bez obzira na menopauzalni status, čija je bolest uznapredovala nakon primarne endokrine terapije u (neo) adjuvantnom ili metastatskom režimu.

Ukupno 521 pre/per- i postmenopauzalnih žena koje su progredirale na isteku ili tokom 12 meseci od završetka endokrine adjuvantne terapije na isteku ili tokom 1 meseca od prethodne endokrine terapije za uznapredovalu bolest, bile su randomizovane 2:1 za Faslodex plus palbociklib ili Faslodex plus placebo i stratifikovane na osnovu dokumentovane osetljivosti na prethodnu hormonalnu terapiju, menopauzalni status pri uključenju u studiju (pre/per- u odnosu na postmenopauzu) i prisustvo visceralnih metastaza. Pre/perimenopauzalne žene primale su LHRH agonist goserelin. Pacijentkinje sa

uznapredovalim/metastatskim, simptomatskim, visceralnim širenjem, koje su bile u riziku od komplikacija opasnih po život u kratkom roku (uključujući pacijentkinje sa masivnim nekontrolisanim efuzijama [pleuralne, perikardijalne, peritonealne], pulmonalni limfangitis, i preko 50% udela jetre), nisu mogle biti uključene u studiju.

Pacijentkinje su nastavile sa propisanom terapijom do objektivne progresije bolesti, simptomatske deterioracije, neprihvatljive toksičnosti, smrti ili povlačenja saglasnosti, šta god da se desilo prvo. Krossover između terapijskih grana nije bio dozvoljen.

Pacijentkinje su bile dobro usklađene po pitanju početnih demografskih i prognostičkih karakteristika između Faslodex plus palbociclib grane i Faslodex plus placebo grane. Medijana godina pacijentkinja uključenih u ovu studiju bila je 57 godina (opseg 29, 88). U svakoj terapijskoj grani, većina pacijentkinja bila je bele rase, imala dokumentovanu osetljivost na prethodnu hormonsku terapiju i bila je u post menopauzi. Približno 20% pacijentkinja bilo je u pre/perimenopauzi. Sve pacijentkinje prethodno su primile režim hemoterapije za svoju primarnu dijagnozu. Više od polovine (62%) imalo je ECOG PS od 0, 60% i viscelarne metastaze i 60% je primilo više od 1 hormoskog režima za svoju primarnu dijagnozu.

Primarni cilj studije bilo je PFS, evaluirano po proceni istraživača prema RECIST 1.1. Suportivne analize PFS bila su bazirane na nezavisnoj centralnoj radiološkoj proceni. Sekundarni ciljevi uključivali su OR, CBR, OS, bezbednost i vreme do deterioracije (TTD) u parametru praćenja bola.

Studija je ostvarila svoj primarni cilj produženja PFS prema proceni istraživača pri međuanalizi sprovedenoj na 82% od planiranih PFS slučajeva; rezultati su ukršteni sa prethodno specificiranom Haybittle-Peto granicom efikasnosti ($\alpha=0.00135$), pokazavši zadovoljavajuću značajno produženje PFS i klinički značajan terapijski efekat. Detaljnji podaci o efikasnosti dati su u Tabeli 5.

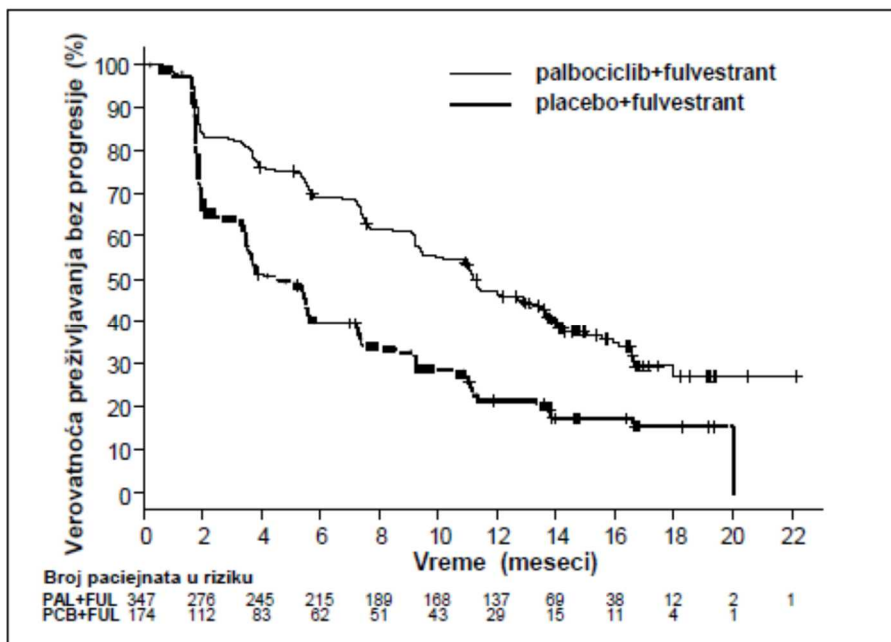
Tabela 5 Rezultati efikasnosti – PALOMA3 studija (Procena istraživača, populacija predviđena za lečenje)

	Ažurirana analiza (23 oktobar 2015 presek)	
	Faslodex plus palbociclib (N=347)	Faslodex plus placebo (N=174)
Preživljavanje bez progresije		
Medijana [meseći (95%CI)]	11,2(9,5,12,9)	4,6(3,5,5,6)
Odnos rizika (95%CI) i p-vrednost	0,497(0,398,0,620),p<0,000001	
Sekundarni ciljevi*		
OR [% (95%CI)]	26,2(21,7,31,2)	13,8(9,0,19,8)
OR (merljiva bolest) [% (95%CI)]	33,7(28,1,39,7)	17,4(11,5,24,8)
DOR(merljiva bolest) [meseći(95%CI)]	9,2(7,2,10,4)	7,4(3,9,NE)
CBR [% (95%CI)]	68,0(62,8,72,9)	39,7(32,3,47,3)

*Cilj na osnovu potvrđenih i nepotvrđenih odgovora.

N=broj pacijenata; CI= interval sigurnosti; NE=nije moguće proceniti; OR=objektivni odgovor ; CBR=klinička korist odgovor; DOR=trajanje odgovora

Slika 2. Kaplan-Meier grafik preživljavanje bez progresije (Procena istraživača, populacija predviđena za lečenje) – PALOMA3 studija



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

Smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u Faslodex plus palbociclib grani primećeno je u svim individualnim subgrupama pacijentkinja definisanim faktorima stratifikacije i početnim karakteristikama. Ovo je evidentirano kod žena u pre/perimenopauzi (HR od 0.46 [95% CI: 0.28, 0.75]) i žena u postmenopauzi (HR od 0.52 [95% CI: 0.40, 0.66]) i pacijentkinja sa viscelarnim metastazama (HR od 0.50 [95% CI: 0.38, 0.65]) i neviscelarnim metastazama (HR od 0.48 [95% CI: 0.33, 0.71]). Pored toga, korist je uočena bez obzira na linije prethodne terapije za metastazu, bilo da je 0 (HR od 0.59 [95% CI: 0,37, 0,93]), 1 (HR od 0,46 [95% CI: 0,32, 0,64]), 2 (HR od 0,48 [95% CI: 0,30, 0,76]) ili ≥ 3 linije (HR od 0,59 [95% CI: 0,28, 1,22]). Dodatne mere efikasnosti (OR ili TTR) procenjen u podgrupi pacijentkinja sa ili bez viscelarne bolesti prikazane su u Tabeli 6.

Tabela 6 rezultati efikasnosti kod viscelarne i neviscelarne bolesti iz PALOMA3 studije (populacija predviđena za lečenje)

	Viscelarna bolest		Neviscelarna bolest	
	Faslodex plus palbociclib (N=206)	Faslodex plus placebo (N=105)	Faslodex plus palbociclib (N=141)	Faslodex 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* Medijana [meseci (opseg)]	3,8 (3,5,16,7)	5,4 (3,5, 16,7)	3,7 (1,9,13,7)	3,6 (3,4, 3,7)

*Cilj na osnovu potvrđenih i nepotvrđenih odgovora.

N=broj pacijenata; CI= interval sigurnosti; OR=objektivni odgovor; TTR=vreme do prvog odgovora tumora.

Simptomi koje su prijavile pacijentkinje procenjeni su uz pomoć *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* upitnika za kvalitet života (QLQ)-C30 i njegovog *Breast Cancer Module (EORTC QLQ-BR23)*. Ukupno 335 pacijenat u Faslodex plus palbociclib grani i 166 pacijenata u Faslodex plus placebo grani popunilo je upitnike u prvoj i najmanje u još 1 naknadnoj poseti.

Vreme do deterioracije bilo je prethodno predviđeno kao vreme između već postojećih simptoma i

prve pojave ≥ 10 poena povećanja rezultata simptoma bola. Dodavanje palbocikliba leku Faslodex dovelo je do koristi u vezi simptoma tako što je značajno odložilo vreme do deterioracije simptoma bola u odnosu na Faslodex plus placebo (medijana 8,0 meseci u odnosu na 2,8 meseci; HR od 0,64 [95% CI: 0,49, 0,85]; $p < 0,001$).

Efekti na endometrijum u postmenopauzi:

Rezultati pretkliničkih ispitivanja sugerisali su da fulvestrant ne deluje na endometrijum u postmenopauzi (videti odeljak 5.3). Tokom kliničke studije, u kojoj su zdrave postmenopauzalne žene dobrovoljno, tokom 2 nedelje, primale etinil-estradiol u dozi od 20 mikrogarama/dan, pretretman lekom Faslodex u jednokratnoj dozi od 250 mg doveo je do značajno smanjene stimulacije postmenopauzalnog endometrijuma u poređenju sa placebo (praćeno ultrazvučnim pregledom debljine endometrijuma).

Neoadjuvantna terapija u trajanju do 16 nedelja kod pacijentkinja sa tumorom dojke lečenih bilo lekom Faslodex 500 mg ili lekom Faslodex 250 mg nije dovela do klinički značajnih promena debljine endometrijuma, što ukazuje da nema efekta agoniste. Za sada nema podataka o eventualnim efektima dugotrajne primene fulvestranta na postmenopauzalni endometrijum, niti o njegovom uticaju na endometrijalnu morfologiju.

U 2 kratka klinička ispitivanja (1 i 12 nedelja), sprovedenih u žena u reproduktivnom periodu koje su bolovale od benignih ginekoloških bolesti, nisu primećene razlike u efektima fulvestranta i placeba na debljinu endometrijuma, praćenu ultrazvučnim pregledom.

Efekti na kosti

Nema podataka o dugoročnim efektima fulvestranta na kosti. Neoadjuvantna terapija u trajanju do 16 nedelja kod pacijentkinja sa tumorom dojke lečenih bilo lekom Faslodex u dozi od 500 mg ili lekom Faslodex u dozi od 250 mg nije dovela do klinički značajnih promena markera koštanog metabolizma.

Pedijatrijska populacija:

Primena leka Faslodex nije indikovana kod dece. Evropska Agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Faslodex u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa karcinomom dojke (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

Otvorena studija faze 2 je ispitivala bezbednost, efikasnost i farmakokinetiku fulvestranta kod 30 devojčica starosti od 1 do 8 godina sa progresivnim prevremenim pubertetom povezanim sa McCune Albright sindromom (MAS). Pedijatrijski pacijenti su primali fulvestrant intramuskularno u dozi 4 mg/kg mesečno. Ova studija koja je trajala 12 meseci je ispitivala niz ciljeva u vezi MAS i pokazala je smanjenu frekvencu vaginalnog krvarenja i smanjenje nivoa ubrzanja starosti kostiju. Koncentracije fulvestranta u ravnotežnom stanju kod dece u ovoj studiji su bile konzistentne sa onima kod odraslih (videti odeljak 5.2). Nije bilo promena u bezbednosnom profilu u ovoj maloj studiji, ali petogodišnji podaci još uvek nisu dostupni.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon aplikacije sporo delujuće intramuskularne injekcije Faslodex, fulvestrant se polako resorbuje i maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) dostiže posle 5 dana. Primenom leka Faslodex u doznom režimu od 500 mg dostižu se nivoi izloženosti, u stanju ravnoteže (ili blizu istog), u okviru prvog meseca doziranja (prosek [CV]: PIK 475 [33,4%] ngxdani/mL, C_{max} 25,1 [35,3%] ng/mL, C_{min} 16,3 [25,9%] ng/mL, tim redom). U stanju ravnoteže, koncentracije fulvestranta u plazmi variraju u relativno uskom rasponu, pa razlika između maksimuma i minimalnih vrednosti nije viša od približno 3 puta. Nakon intramuskularnog davanja, ukupna količina leka koji dospe u cirkulaciju je dozno proporcionalna u okviru raspona 50 mg –500 mg.

Distribucija

Raspodela fulvestranta je brza i obimna. Volumen distribucije u stanju ravnoteže ($V_{d_{ss}}$) je velik i ima vrednost 3-5 L/kg, što govori u prilog prevashodnoj distribuciji u ekstravaskularni prostor. Oko 99% fulvestranta je vezano za proteine plazme. Lipoproteini vrlo male gustine (VLDL), lipoproteini male gustine (LDL) i lipoproteini visoke gustine (HDL) su glavna mesta vezivanja. Stoga nisu rađena ispitivanja kompeticije sa drugim jedinjenjima pri vezivanju za proteine plazme, niti je ispitivana uloga globulina na koji se vezuju seksualni hormoni (SHBG) u ovom pogledu.

Metabolizam

Metabolički putevi fulvestranta nisu u potpunosti sagledani i definisani, ali je za očekivati da uključuju kombinaciju nekolicine biotransformacionih mehanizama karakterističnih za endogene steroide. Identifikovani metaboliti (uključujući 17-ketonske, sulfonske, 3-sulfatne i 3- i 17-glukuroidne metabolite), u laboratorijskim ispitivanjima (antiestrogeni moedeli) pokazali manje ili slično farmakološki aktivnim kao i fulvestrant. U ispitivanjima na kulturama tkiva humanih hepatičnih ćelija, kao i sa rekombinovanim humanim enzimima, pokazano je da je CYP 3A4 jedini P450 izoenzim uključen u oksidaciju fulvestranta, mada izgleda da su metabolički putevi van sistema P 450 predominantni u in vivo uslovima. In vitro ispitivanja su nadalje pokazala da fulvestrant ne inhibira CYP450 izoenzime.

Eliminacija

Osnovni putevi eliminacije su metabolički, a razgradni produkti se gotovo u celini izlučuju fecesom. Manje od 1% date doze eliminiše se urinom. Klirens fulvestranta je visok, $11 \pm 1,7$ mL/min/kg, što sugerise prevashodnu aktivnost jetre u procesima njegove biotransformacije. Terminalno poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) nakon intramuskularne aplikacije je diktiran tempom brzine resorpcije i procenjeno je da iznosi 50 dana.

Posebne populacije

Tokom kliničkih studija 3. faze, na bazi analize dobijenih farmakokinetičkih parametara, nisu ustanovljene značajne razlike u farmakokinetičkom profilu koje bi se mogle dovesti u vezu sa godinama života (33-89 godina), telesnom masom (40-127 kg) ili rasnom pripadnošću.

Oštećenje funkcije bubrega

Blaga do umereno teška insuficijencija bubrega ne utiče, u kliničkom pogledu, značajnije na farmakokinetičko ponašanje fulvestranta.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetički profil fulvestranta, nakon jednokratne aplikacije leka u kliničkoj studiji, ispitan je kod žena sa blagom do umerenom cirozom jetre (stepeni A i B po Child-Pugh kategorizaciji). Primenjena je visoka doza leka intramuskularnom injekcijom kraćeg trajanja. Kod žena sa oštećenjem jetre došlo je do povećanja PIK od približno 2.5 puta u odnosu na zdrave ispitanike. Očekuje se da će pacijentkinje koje su primile Faslodex dobro podneti ovaj nivo izloženosti. Nisu ocenjene žene sa teškim oštećenjem (Child-Pugh stadijum C).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika fulvestranta je ispitivana u kliničkoj studiji kod 30 devojčica sa progresivnim prevremenim pubertetom povezanim sa McCune Albright sindromom (videti odeljak 5.1). Pacijentkinje su imale 1 do 8 godina i primale su fulvestrant intramuskularno u dozi od 4 mg/kg mesečno. Srednje vrednosti (standardna devijacija) minimalnih koncentracija u ravnotežnom stanju ($c_{min/ss}$) iznosila je 4,2 (0,9) ng/mL, a vrednosti PIK_{ss} 3680 (1020) ng*hr/mL. Iako su podaci ograničeni, izgleda da su koncentracije fulvestranta u ravnotežnom stanju kod dece konzistentne sa onima kod odraslih.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna toksičnost fulvestranta je niska.

U eksperimentalnim ispitivanjima na životinjama, ponavljane doze leka Faslodex i drugih formulacija koje sadrže fulvestrant, dobro su podnošene. Lokalne reakcije na mestu aplikacije, uključujući miozitis i granulomatozu, pripisivane su pomoćnim materijama u rastvoru, ali je kod kunića ustanovljeno intenziviranje miozitisa pod uticajem fulvestranta (u poređenju sa injekcijama fiziološkog rastvora). Pri toksikološkim ispitivanjima na pacovima i psima, u kojima su životinjama ordinirane višekratne doze fulvestranta, svi efekti su pripisani njegovom antiestrogenom potencijalu, u prvom redu delovanje na ženske reproduktivne organe ali i na tkiva koja su osetljiva na delovanje hormona kod oba pola. Kod nekih pasa primećen je arteritis različitih tkiva posle hroničnog doziranja u trajanju od 12 meseci.

Tokom peroralnog i intravenskog davanja psima, na kardiovaskularnom sistemu opisane su elevacije ST segmenta u EKG-u (per os) i sinusni srčani arrest (kod jednog psa pri i.v. aplikaciji). Ovo se desilo pri dozama koje višestruko prevazilaze terapijske kod ljudi ($C_{max} > 15$ puta), pa teško da može biti od kliničkog značaja u realnim terapijskim uslovima.

Fulvestrant ne poseduje genotoksični potencijal.

Efekti na reprodukciju i embrio/fetalni razvoj, pri dozama približnim onim koje se koriste u humanoj medicini, bili su karakteristični za jedinjenja sa antiestrogenim potencijalom. U pacova je opisano reverzibilno sniženje fertiliteta ženki, smanjenje embrionalnog preživljavanja, distocija, kao i povećana učestalost javljanja fetalnih abnormalnosti (uključujući fleksure tarzusa). Kod kunića je pri davanju fulvestranta dolazilo do pobačaja, a registrovani su i uvećanje mase placente i post-implantaciona uginuća fetusa. Kod okota su zapažene malformacije na skeletu, u prvom redu karlice i 27 presakralnog pršljena.

Onkogeni potencijal leka Faslodex, koji je pacovima ordiniran i.m. tokom 2 godine, manifestovao se u ženki povećanom učestalošću benignih ovarijalnih tumora granuloznih ćelija pri najvišim dozama (10 mg/pacovu/15 dana). Kod mužjaka češće su javljali tumori Leydigovih ćelija testisa.

U studiji koja je trajala dve godine i ispitivala onkogeni potencijal kod miševa (dnevna primena per os), došlo je do povećane incidence tumora funkcionalnog tkiva jajnika (benignih i malignih) prilikom primene doza između 150 i 500 mg/kg dnevno. Pri nivoima bez efekta, sistemska izloženost leku (PIK) je kod pacova bila veća od očekivane izloženosti leku kod ljudi, oko 1,5 puta za ženski pol i oko 0,8 puta za muški pol, a kod miševa je bila oko 0,8 puta veća od očekivane izloženosti leku kod ljudi, nezavisno od pola. Indukcija ovih tumora je u skladu sa promenom nivoa gonadotropina uzrokovanog poremećajem endokrine povratne sprege koji izazivaju antiestrogeni. Smatra se da dobijeni nalazi nemaju značaj tokom terapijske primene fulvestranta kod žena u postmenopauzi koje imaju uznapredovali karcinom dojke.

Procena rizika za okolinu

Studije procene rizika za okolinu pokazale su da fulvestrant može potencijalno imati neželjene efekte na vodene sisteme (videte odeljak 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Etanol 96%,
Benzilalkohol
Benzilbenzoat
Ricinusovo ulje, prečišćeno

6.2. Inkompatibilnost

Budući da kompatibilnost nije ispitivana do sada, fulvestrant ne treba mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi od 2 do 8°C (u frižideru), u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je špric od providnog, neutralnog stakla (tip 1), koji sadrži 5 mL rastvora za injekciju.

Gumeni zatvarač prema klipu je sive boje (bromobutil guma sa slojem ETFE sa unutrašnje strane, zatvarač je silikonizovan).

Spoljne pakovanje predstavlja složiva kartonska kutija u kojoj je smešten nosač sa špicem i iglom i Upustvom za lek. Pakovanje sadrži i sigurnosnu iglu (BD SafetyGlide).

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Instrukcije za upotrebu

Injekciju primenite u skladu sa lokalnim vodičima za primenu intramuskularnih injekcija velike zapremine.

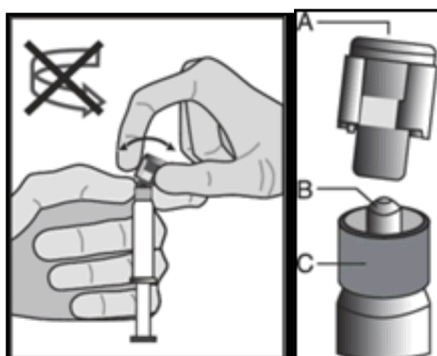
NAPOMENA: Zbog blizine ishijadičnog nerva, poseban oprez je potreban ako se lek Faslodex primenjuje na dorzoglutealnom mestu injektovanja. (videti odeljak 4.4)

Upozorenje – Sigurnosna igla (Becton Dickinson SafetyGlide™ Zaštitna Hipodermička Igla) se pre upotrebe ne sterilise u autoklavu. Ruke uvek moraju biti iza igle, uvek pri upotrebi i odlaganju igle.

Upotreba šprica:

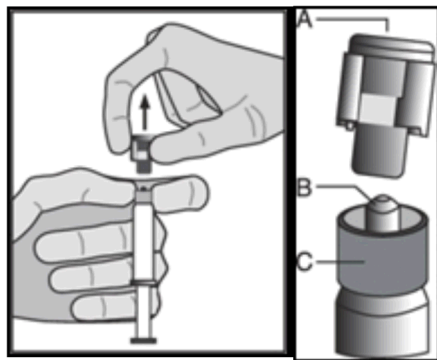
- Izvaditi cilindar šprica i proveriti nema oštećenja.
- Skinuti spoljašnje pakovanje sigurnosne igle (SafetyGlide).
- Rastvori za parenteralnu primenu moraju biti vizuelno provereni na prisustvo čestica i promenu boje rastvora pre primene.
- Uхватiti špric za rebrasti deo (C) i držati ga uspravno. Drugom rukom uхватiti zatvarač (A) i pažljivo ga pomerati napred i nazad sve dok se ne odvoji i može biti otklonjen, ne okretati zatvarač (Videti sliku 1.).

Slika 1.



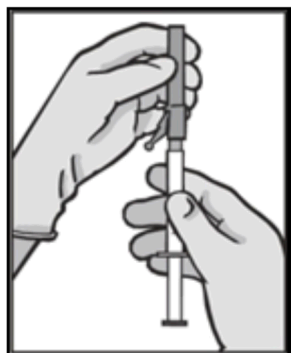
- Ukloniti zatvarač (A) pokretom na gore. Kako bi se očuvala sterilnost, ne dodirujte vrh šprica (B) (videti sliku 2.).

Slika 2.



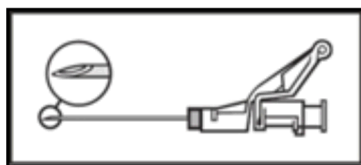
- Spojiti sigurnosnu iglu sa Luer-lok i okretanjem je čvrsto fiksirajte (videti sliku 3)
- Proverite da je igla fiksirana sa Luer konektorom pre nego što je pomerite iz vertikalnog položaja.
- Skinuti zaštitni omotač sa igle (u pravcu igle), kako bi se izbeglo oštećenje vrha igle.
- Preneti napunjeni špric na mesto primene.
- Uklonite kapicu sa igle.
- Uklonite višak vazduha iz šprica.

Slika 3.



- Primenite intramuskularno, lagano (1-2 minuta/injekciji) u sedalni predeo glutealnog mišića. Pogodnije je za pacijenta, da se igla orijentiše pre primene kao na slici 4.

Slika 4.



- Odmah nakon primene injekcije, aktivirajte sistem za zaštitu igle tako što ćete polužni krak pogurati do kraja napred dok vrh igle ne bude u potpunosti prekriven (Videti sliku 5.).

NAPOMENA: Aktivirajte injekciju podalje od sebe i drugih osoba. Sačekajte da čujete klik i vizuelno proverite da li je vrh igle u potpunosti prekriven.

Slika 5.



Odlaganje

Napunjeni špric namenjen je isključivo za **jednokratnu** primenu.

Ovaj lek može predstavljati rizik po vodenu sredinu. Neiskorišteni lek i otpadni materijal treba odlagati u skladu sa lokalnim propisima (videti odeljak 5.3).

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ASTRAZENECA UK LIMITED BEOGRAD,
Bulevar Vojvode Mišića 15A, 11 000 Beograd - Savski venac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-04779-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 18.04.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 25.10.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2019.