SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Fulvestrant Sandoz®, 250 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: fulvestrant

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
- Etanol (96%) (100 mg/mL)
- Benzil alkohol (100 mg/mL)
- Benzilbenzoat (150 mg/mL)

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.
Bistar, bezbojan do žut rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Fulvestrant Sandoz je indikovan:
- 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 antiestrogene terapije ili sa progresijom bolesti u toku terapije antiestrogenima.
- u kombinaciji s palbociklibom za terapiju hormon receptor (HR)-pozitivnog, humani epidermalni faktor rasta receptor 2 (engl. *human epidermal growth factor 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 perimenopauzi kombinovanu terapiju sa palbociklibom treba kombinovati sa agonistom oslobađajućeg hormona luteinizirajućeg hormona (engl. *luteinizing hormone releasing hormone,* LHRH).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasle žene (uključujući starije pacijentkinje)

Preporučena doza je 500 mg u razmacima od mesec dana, uz dodatnu dozu od 500 mg koja se daje dve nedelje posle prve (inicijalne) doze.

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

Pre početka lečenja kombinacijom fulvestranta i palbocikliba, kao i tokom trajanja terapije, žene u pre/perimenopauzi treba lečiti LHRH agonistima u skladu sa lokalnom kliničkom praksom.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega
Ne preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijentkinja sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 mL/min). Bezbednost i efikasnost nisu procenjivane kod pacijentkinja sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min), pa se stoga preporučuje oprez kod ovih pacijentkinja (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije jetre
Ne preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijentkinja sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Ipak, kako izloženost fulvestrantu može biti povećana, lek Fulvestrant Sandoz se mora primenjivati sa oprezom kod ovih pacijentkinja. Nema podataka kod pacijentkinja sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost primene fulvestranta kod dece u uzrastu od rođenja do 18 godina nisu utvrđene. Trenutno dostupni podaci su prikazani u odeljcima 5.1 i 5.2, ali se ne može dati preporuka za doziranje.

Način primene
Lek Fulvestrant Sandoz se primenjuje u vidu dve uzastopne injekcije od 5 mL, kao spora intramuskularna injekcija (1-2 minuta po injekciji), po jedna injekcija u svaki glutealni mišić.

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

Za detaljno uputstvo za primenu, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
Trudnoća i dojenje (videti odeljak 4.6).
Teško oštećenje funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Fulvestrant Sandoz se mora obazrivo primenjivati kod pacijenata sa blagim do umereno teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2, 4.3 i 5.2).

Lek Fulvestrant Sandoz se mora obazrivo primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 mL/min).

Zbog intramuskularne aplikacije, lek Fulvestrant Sandoz se mora pažljivo davati pacijentima sa hemoragičnom dijatezom, trombocitopenijom ili onima koje su na antikoagulantnoj terapiji.

Tromboembolijski događaji su često primećeni kod žena sa uznapredovalim karcinomom dojke i bili su zabeleženi u kliničkim ispitivanjima sa fulvestrantom (videti odeljak 4.8). Ovo treba uzeti u obzir kad se lek Fulvestrant Sandoz propisuje pacijentkinjama sa tom vrstom rizika.

Zabeleženi su događaji povezani sa mestom primene leka Fulvestrant Sandoz injekcije, uključujući išijas, neuralgiju, neuropatski bol, i perifernu neuropatiju. Potreban je oprez pri primeni leka Fulvestrant Sandoz u dorzoglutealnu regiju zbog blizine išijadičnog nerva (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Nema podataka o dugoročnom dejstvu fulvestranta na kosti. S obzirom na mehanizam delovanja fulvestranta, postoji mogući rizik od osteoporoze.

Efikasnost i bezbednost leka Fulvestrant Sandoz (bilo u monoterapiji ili u kombinaciji s palbociklibom) nisu ispitivane kod pacijenata sa kritičnom visceralnom bolešću.

Kada se lek Fulvestrant Sandoz kombinuje 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 interferirati sa testovima za određivanje estradiola pomoću antitela i može rezultirati lažno povećanim koncentracijama estradiola.

Pomoćne supstance:
Ovaj lek sadrži etanol, benzil alkohol i benzilbenzoat.

Etanol
Ovaj lek sadrži 1000 mg alkohola (96% etanola) po dozi što odgovara 100 mg/mL (10% w/v). Količina alkohola po dozi ovog leka odgovara količini koja se nalazi u manje od 24 mL piva ili 10 mL vina. Mala količina alkohola prisutna u ovom leku neće imati nikakva primetna dejstva.

Benzil alkohol
Ovaj lek sadrži 1000 mg benzil alkohola po dozi, što odgovara 100 mg/mL. Benzil alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.
Veliki volumeni trebaju se primjenjivati s oprezom i samo ako je neophodno, posebno kod osoba s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (takozvana „metabolička acidoza“).

Benzilbenzoat
Ovaj lek sadrži 1500 mg benzilbenzoata po dozi, što odgovara 150 mg/mL.

Pedijatrijska populacija
Lek Fulvestrant Sandoz se ne preporučuje za primenu kod dece i adolescenata jer nisu ustanovljeni efikasnost i bezbednost u toj grupi pacijenata (videti odeljak 5.1).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kliničko ispitivanje interakcije sa midazolamom (supstrat CYP3A4) pokazalo je da fulvestrant ne inhibira CYP3A4. Klinička ispitivanja interakcije sa rifampicinom (induktor CYP3A4) i ketokonazolom (inhibitor CYP3A4) nisu ukazala na klinički značajne promene u klirensu fulvestranta. Stoga nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata koji istovremeno primaju fulvestrant i inhibitore ili induktore CYP3A4.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu
Pacijentkinje u reproduktivnom periodu treba savetovati da koriste efektivnu kontracepciju za vreme terapije lekom Fulvestrant Sandoz i 2 godine nakon poslednje doze.

Trudnoća
Lek Fulvestrant Sandoz je kontraindikovan tokom trudnoće (videti odeljak 4.3). Pokazalo se da fulvestrant kod pacova i kunića prolazi placentalnu barijeru nakon jednokratne intramuskularne doze. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući povećanu incidencu malformacija i smrti fetusa (videti odeljak 5.3). Ukoliko dođe do trudnoće u toku primene leka Fulvestrant Sandoz, pacijentkinja mora biti upoznata sa potencijalnim rizikom za fetus, kao i mogućem riziku za gubitak ploda.

Dojenje
Tokom terapije lekom Fulvestrant Sandoz treba prekinuti dojenje. Fulvestrant se izlučuje u mleko pacova u laktaciji. Nije poznato da li se fulvestranst izlučuje i u majčino mleko. Zbog potencijalnog rizika pojave

ozbiljnih neželjenih reakcija zbog fulvestranta kod odojčadi, kontraindikovano je korišćenje leka Fulvestrant Sandoz tokom dojenja (videti odeljak 4.3).

Plodnost
Nije ispitivan uticaj leka Fulvestrant Sandoz na plodnost kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Fulvestrant Sandoz nema, ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, s obzirom da je uz primenu leka Fulvestrant Sandoz veoma često prijavljivana astenija, pacijentkinje koje dobiju ovo neželjeno dejstvo moraju biti oprezne prilikom upravljanja 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, postmarketinških studija i spontanih prijavljivanja. Prema objedinjenim podacima iz ispitivanja fulvestranta u monoterapiji, najčešće prijavljene neželjene reakcije bile su reakcije na mestu primene injekcije, astenija, mučnina i porast vrednosti enzima jetre (ALT, AST, ALP).

Kategorije učestalosti neželjenih reakcija (NR) navedenih u Tabeli 1 izračunate su na osnovu grupe koja je primala 500 mg fulvestranta, u zbirnoj analizi bezbednosti u studijama [CONFIRM (studija D6997C00002), FINDER 1 (studija D6997C00004), FINDER 2 (studija D6997C00006) i NEWEST (studija D6997C00003)], koje su upoređivale fulvestrant 500 mg i fulvestrant 250 mg, ili samo na osnovu studije FALCON (studija D699BC00001), kojom je upoređivan fulvestrant 500 mg sa anastrozolom 1 mg.
Tamo gde se učestalosti razlikuju između zbirne analize bezbednosti i analize studije FALCON, prikazana je najveća učestalost. Učestalosti u Tabeli 1 zasnovane su na svim prijavljenim neželjenim reakcijama na lek, bez obzira na to kako je ispitivač ocenio povezanost sa primenom leka. Medijana trajanja lečenja fulvestrantnom 500 mg u objedinjenom skupu podataka (koji uključuju podatke iz prethodno navedenih studija i studije FALCON), iznosio je 6,5 meseci.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija
Dole navedene neželjene reakcije klasifikovane su prema učestalosti i klasi sistema organa.
Učestalost je grupisana i definisana prema sledećoj konvenciji: veoma često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 do < 1/10); povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su predstavljene po opadajućem redosledu ozbiljnosti simptoma.

Tabela 1 Neželjene reakcije prijavljene kod pacijenata lečenih fulvestrantom u monoterapiji

Neželjene reakcije prema sistemu klase 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	Anafilaktičke reakcije
Poremećaji metabolizma i ishrane	Često	Anoreksija[a]
Poremećaji nervnog sistema	Često	Glavobolja
Vaskularni poremećaji	Veoma često	Naleti vrućine[e]

	Često	Venska tromboembolija[a]
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Mučnina
	Često	Povraćanje, dijareja
Hepatobilijarni poremećaji	Veoma često	Povećane vrednosti enzima jetre (ALT, AST, ALP)[a]
	Često	Povećane koncentracije bilirubina[a]
	Povremeno	Insuficijencija jetre[c,f], hepatitis[f], povećane vrednosti gama-GT[f]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	Osip[e]
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često	Bol u zglobovima, 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	Astenija[a], reakcije na mestu primene injekcije[b]
	Često	Periferna neuropatija[e], išijas[e]
	Povremeno	Krvarenje na mestu primene injekcije[f,] hematom na mestu primene injekcije[f], neuralgija[c,f]

[a] Uključujući neželjene reakcije kod kojih se ne može proceniti tačan doprinos leka Fulvestrant Sandoz, zbog osnovne bolesti.

[b] Termin reakcije na mestu primene injekcije ne uključuje krvarenje na mestu primene injekcije i hematom na mestu primene injekcije, išijas, neuralgiju i perfifernu neuropatiju.

[c] Ovaj događaj nije primećen u glavnim kliničkim studijama (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Učestalost je izračunata primenom gornje granice 95% intervala pouzdanosti za punktualnu procenu. Tako izračunata vrednost iznosi 3/560 (gde je 560 broj pacijenata u glavnim kliničkim studijama), što odgovara kategoriji učestalosti „povremeno".

[d] Uključuje: artralgiju, a ređe i mišićno-koštani bol, mialgiju, kao i bol u ekstremitetima.

[e] Kategorija učestalosti u zbirnoj analizi podataka o sigurnosti razlikuje se od one u ispitivanju FALCON.

[f] NR nije uočena u studiji FALCON.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Opisi neželjenih reakcija u nastavku zasnivaju se na analizi podataka o bezbednosti prikupljenih kod 228 pacijenata koji su primili najmanje jednu (1) dozu fulvestranta i 232 pacijenta koji su primili najmanje jednu (1) dozu anastrozola u studiji faze 3 FALCON.

Bol u zglobovima, mišićno-koštani bol

U studiji FALCON broj pacijenata koji je kao neželjenu reakciju prijavio bol u zglobovima ili mišićno-koštani bol, bio je 65 (31,2%) pacijenata i 48 (24,1%) za grupe u kojima je ispitivan fulvestrant, odnosno anastrozol. Od 65 pacijenata u grupi lečenoj fulvestrantom, 40% (26/65) pacijenata je prijavilo bol u zglobovima i mišićno-koštani bol unutar prvih mesec dana lečenja, a njih 66,2% (43/65) unutar prva 3 meseca lečenja. Nijedan pacijent nije prijavio događaje koji su bili CTCAE stepena ≥ 3. niti događaj koji je zahtevao smanjenje doze, privremeni prekid primene ili obustavu lečenja zbog tih neželjenih reakcija.

Kombinovana terapija sa palbociklibom
Ukupni bezbednosni profil fulvestranta kada se primjenjuje u kombinaciji s palbociklibom zasniva se na podacima prikupljenimo od 517 pacijenata s HR-pozitivnim, HER2-negativnim uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke iz randomizovane studije PALOMA3 (videti odeljak 5.1). Najčešće neželjene reakcije (≥ 20%) bilo kojeg stepena prijavljene kod pacijenata koji su primali fulvestrant u kombinaciji s palbociklibom bile su neutropenija, leukopenija, infekcije, umor, mučnina, anemija, stomatitis, dijareja, trombocitopenija i povraćanje. Najčešće (≥ 2%) neželjene reakcije ≥ 3. stepena bile su neutropenija, leukopenija, infekcije, anemija, povećanje vrednosti AST-a, trombocitopenija i umor.

U Tabeli 2 navode se neželjene reakcije iz studije PALOMA3.
Medijana trajanja izloženosti fulvestrantu bila je 11,2 meseca u grupi koja je primala fulvestrant + palbociklib i 4,8 meseci u grupi koja je primala fulvestrant + placebo. Medijana trajanja izloženosti palbociklibu u grupi koja je primala fulvestrant + palbociklib bila je 10,8 meseci.

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

Klasa sistema organa **Učestalost** **Preporučeni termin**[a]	**Fulvestrant + Palbociklib (N=345)**		**Fulvestrant + placebo (N=172)**	
	Svi stepeni n (%)	**≥ 3. stepen n (%)**	**Svi stepeni n (%)**	**≥ 3. stepen n (%)**
Infekcije i infestacije				
Veoma često				
Infekcije[b]	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Poremećaji krvi i limfnog sistema				
Veoma često				
Neutropenija[c]	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leukopenija[d]	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anemija[e]	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombocitopenija[f]	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
Povremeno				
Febrilna neutropenija	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Poremećaji metabolizma i ishrane				
Veoma često				
Smanjen apetit	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Poremećaji nervnog sistema				
Često				
Disgeuzija	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Poremećaji oka				
Često				
Pojačano suzenje	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Zamagljen vid	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Suvoća oka	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji				
Često				
Epistaksa	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Gastrointestinalni poremećaji				

Veoma često				
Mučnina	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (0,8)	1
Stomatitis[g]	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Dijareja	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2
Povraćanje	75 (21,7)	2 (0.6)	28 (16,3)	1
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
Veoma često				
Alopecija	67 (19,4)	NP	11 (6,4)	NP
Osip[h]	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
Često				
Suva koža	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene				
Veoma često				
Umor	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2
Pireksija	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
Često				
Astenija	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2
Ispitivanja				
Veoma često				
Povećanje vrednosti AST-a	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
Često				
Povećanje vrednosti ALT-a	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

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

[a] Preporučeni termini (PT) navode se prema verziji 17.1 rečnika MedDRA.

[b] Termin infekcije obuhvata sve preporučene termine koji pripadaju klasifikaciji organskog sistema Infekcije i infestacije.

[c] Neutropenija obuhvata sledeće preporučene termine: neutropeniju, smanjen broj neutrofila.

[d] Leukopenija obuhvata sljedeće preporučene termine: leukopeniju, smanjen broj belih krvnih ćelija.

[e] Anemija obuhvata sledeće preporučene termine: anemiju, smanjenu vrednost hemoglobina, smanjenu vrednost hematokrita.

[f] Trombocitopenija obuhvata sledeće preporučene termine: trombocitopeniju, smanjen broj trombocita.

[g] Stomatitis obuhvata sledeće preporučene termine: aftozni stomatitis, heilitis, glositis, glosodiniju, ulceracije u ustima, upalu sluznice, bol u ustima, orofaringealnu nelagodu, orofaringealni bol, stomatitis.

[h] Osip obuhvata sledeće preporučene termine: osip, makulopapularni osip, pruritički osip, eritemski osip, papularni osip, dermatitis, akneiformni dermatitis, toksična erupcija na koži.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Neutropenija

Među pacijentima koji su primali fulvestrant u kombinaciji s palbociklibom u PALOMA3 studiji, neutropenija bilo kojeg stepena prijavljena je kod 290 (84,1%) pacijenata, pri čemu je neutropenija 3. stepena prijavljena kod 200 (58,0%) pacijenata, a neutropenija 4. stepena kod 40 (11,6%) pacijenata. U grupi koja je primala fulvestrant + placebo (n=172) neutropenija bilo kog stepena prijavljena je kod 6 (3,5%) pacijenata. Neutropenija 3. i 4. stepena nije prijavljena ni kod jednog pacijenta u grupi koja je primala fulvestrant + placebo.

Među pacijentima koji su primali fulvestrant u kombinaciji s palbociklibom, medijana vremena do prve

epizode neutropenije bilo kojeg stepena iznosila je 15 dana (raspon: 13 – 512 dana), dok je medijana trajanja neutropenije ≥ 3. stepena iznosila 16 dana. Febrilna neutropenija prijavljena je kod 3 (0,9%) pacijenta 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

Prijavljeni su izolovani slučajevi predoziranja fulvestrantom kod ljudi. U slučaju predoziranja preporučuje se simptomatska suportivna terapija. Studije na životinjama su pokazale da kod primene visokih doza fulvestranta nisu zapaženi drugi efekti osim onih direktno ili indirektno povezanih sa antiestrogenim delovanjem (videti odeljak 5.3).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Endokrinološka terapija; antiestrogeni

ATC šifra: L02BA03

Mehanizam dejstva i farmakodinamsko dejstvo
Fulvestrant je kompetitivni antagonista estrogenskih receptora (ER) čiji je afinitet uporediv sa estradiolom. Fulvestrant blokira trofičko delovanje estrogena bez parcijalne agonističke (estrogenu slične) aktivnosti. Mehanizam dejstva povezan je sa smanjenjem koncentracije proteina estrogenskog receptora.

Klinička ispitivanja kod žena u postmenopauzi sa primarnim karcinomom dojke pokazala su 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 žena u postmenopauzi fulvestrant u dozi od 500 mg snižava broj estrogenskih receptora i markera proliferacije Ki67 u većoj meri u odnosu na fulvestrant u dozi od 250 mg.

Klinička efikasnost i bezbednost kod uznapredovalog oblika karcinoma dojke

Monoterapija

Jedna klinička studija faze III sprovedena je kod ukupno 736 žena u postmenopauzi sa uznapredovalim karcinomom dojke, kod kojih je došlo do relapsa u toku ili nakon adjuvantne terapije antiestrogenima ili do progresije bolesti nakon endokrinološke terapije za uznapredovalu bolest. U studiju su bile uključene 423 pacijentkinje kod kojih je došlo do relapsa ili pregresije bolesti u toku antiestrogene terapije (AE podgrupa) i 313 pacijentkinja 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 fulvestranta u dozi od 500 mg (n=362) sa fulvestrantom u dozi od 250 mg (n=374). Primarni parametar praćenja ispitivanja je bilo preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS), a ključni sekundarni parametri praćenja vezani za efikasnost su bili stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR), stopa

kliničke koristi (engl. *clinical benefit rate,* CBR) i ukupno preživljavanje (engl. *overall survival,* OS). Rezultati efikasnosti iz CONFIRM studije su sumirani u Tabeli 3.

Tabela 3 Pregled rezultata efikasnosti prema primarnom parametru praćenja (preživljavanje bez progresije bolesti, PFS) i ključnim sekundarnim parametrima praćenja u CONFIRM studiji

Promenljiva	**Tip procene; Poređenje terapija**	**Fulvestrant 500 mg (N=362)**	**Fulvestrant 250 mg (N=374)**	**Poređenje među grupama (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg)**		
				Hazard ratio	**95% CI**	**p-vrednost**
PFS	**K-M medijana u mesecima; *hazard ratio***					
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; *hazard ratio***					
Svi pacijenti		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016[c]
-AE podgrupa (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038[c]
-AI podgrupa (n=313)[a]		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241[c]
Promenljiva	**Tip procene; poređenje terapija**	**Fulvestrant 500 mg (N=362)**	**Fulvestrant 250 mg (N=374)**	**Poređenje među grupama (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 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] Fulvestrant je indikovan 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 fulvestrant u dozi od 500 mg i 261 pacijent koji je primao fulvestrant 250 mg).

[e] Pacijenti sa najboljim objektivnim odgovorom (kompletan odgovor, parcijalni odgovor ili stabilna bolest) ≥ 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 fulvestrant u dozi od 500 mg u odnosu na anastrozol u dozi od 1 mg sprovedena je kod žena u postmenopauzi sa ER-pozitivnim i/ili PgR pozitivnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke, koje prethodno nisu lečene hormonskom terapijom. Ukupno 462 pacijentkinje su sekvencijalno randomizovane u odnosu 1:1 kako bi primile ili fulvestrant u dozi od 500 mg ili anastrozol u dozi od 1 mg. Randomizacija je stratifikovana prema obliku bolesti (lokalno uznapredovala ili metastatska), prethodnoj primeni hemioterapije za uznapredovalu bolest i merljivoj bolesti.

Primarni parameter praćenja efikasnosti bilo je preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) na osnovu ocene ispitivača koja se zasnivala na kriterijumima RECIST 1.1 (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Ključni sekundarni parametri praćenja efikasnosti su uključivali ukupno preživljavanje (OS) i nivo objektivnog odgovora (ORR).

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

Kroz većinu unapred određenih podgrupa pacijentkinja uočeni su dosledni rezultati. Za podgrupe pacijentkinja sa bolešću ograničenom na nevisceralne metastaze (n=208) HR je iznosio 0,592 (95% CI: 0,419; 0,837) za grupu u kojoj su pacijentkinje primale fulvestrant u odnosu na grupu u kojoj su pacijentkinje primale anastrozol. Za podgrupu pacijentkinja sa visceralnim metastazama (n=254), HR je bio 0,993 (95% CI: 0,740; 1,331) za grupu u kojoj su pacijentkinje primale fulvestrant u poređenju sa grupom u kojoj su pacijentkinje primale anastrozol. Rezultati ispitivanja efikasnosti u studiji FALCON predstavljeni su u Tabeli 4 i na Slici 1.

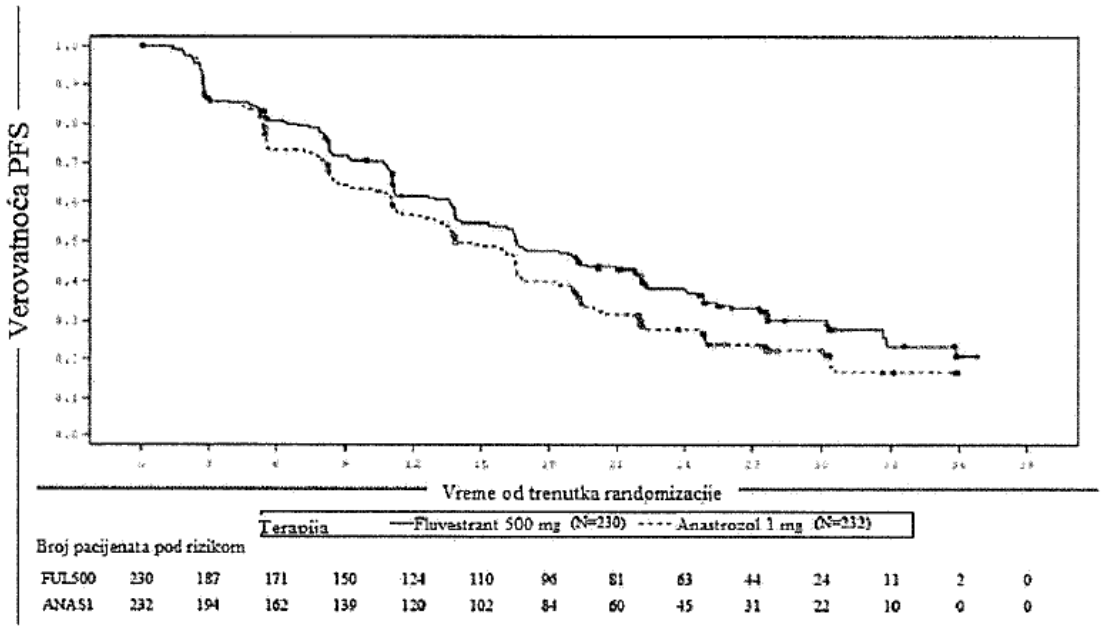
Tabela 4 Sažeti prikaz rezultata primarnog parametra praćenja efikasnosti (PFS) i ključnih sekundarnih parametara praćenja efikasnosti (na osnovu ocene ispitivača, populacija predviđena za lečenje (engl. *intent to treat* populacija)) – studija FALCON

	Fulvestrant 500 mg (N=230)	**Anastrozol 1 mg (N=232)**
Preživljavanje bez progresije bolesti		
Broj PFS događaja (%)	**143 (62,2%)**	**166 (71,6%)**
PFS *hazard ratio* (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 *hazard ratio* (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 pacijentkinje s merljivom bolešću

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



Završene su dve kliničke studije faze 3, u koje je bila uključena ukupno 851 žena u postmenopauzi sa uznapredovalim karcinomom dojke kod koje je došlo do relapsa u toku ili nakon adjuvantne terapije antiestrogenima ili do progresije bolesti nakon endokrine terapije za uznapredovalu bolest. U 77% slučajeva radilo se o estrogen-zavisnom karcinomu dojke. U navedenim studijama upoređene su terapijska efikasnost i bezbednost fulvestranta u dozi od 250 mg jednom mesečno, sa inhibitorom aromataze anastrozolom, u dozi od 1 mg svakog dana. U celini, fulvestrant je, pri primeni doze od 250 mg 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 parametara praćenja studije između ove dve grupe pacijenata. Primarni parameter praćenja ispitivanja je bilo preživljavanje bez progresije bolesti. Kombinovana analiza obe studije pokazala je da je kod 83% pacijenata koji su primali fulvestrant došlo do progresije, u poređenju sa 85% pacijenata koji su primali anastrozol. *Hazard ratio* za pojavu progresije, iskazan kroz odnos fulvestrant u dozi od 250 mg/anastrozol, imao je vrednost 0,95 (95% interval poverenja: 0,82-1,10). Postotak stepena objektivnog odgovora iznosio je 19,2% za fulvestrant, a 16,5% za anastrozol. Srednje vreme do smrti je iznosilo 27,4 meseca kod fulvestranta i 27,6 meseci kod pacijenata na terapiji anastrozolom. *Hazard ratio* za vreme do nastupanja smrtnog ishoda, izražen kroz odnos fulvestrant 250 mg/anastrozol, bio je 1,01 (95% interval poverenja: 0,86-1,19).

Kombinovana terapija sa palbociklibom

Internacionalna, randomizovana, dvostruko slepa, multicentrična studija faze 3 sa paralelnim grupama, koja je poredila fulvestrant 500 mg plus palbociklib 125 mg sa fulvestrantom 500 mg plus placebo, sprovedena je kod žena sa HR-pozitivnim, HER2-negativnim, lokalno uznapredovalim karcinomom dojke koji nije bio podložan resekciji ili radioterapiji u cilju lečenja ili metastatskim karcinomom dojke, bez obzira na menopauzalni status, čija je bolest progredirala nakon prethodne endokrine terapije u (neo)adjuvantnom ili metastatskom okruženju.

Ukupno 521 žena u pre/peri- i postmenopauzi kojoj je bolest progredirala tokom ili unutar 12 meseci od završetka adjuvantne endokrine terapije ili tokom ili unutar 1 meseca od prethodne endokrine terapije za

uznapredovalu bolest, randomizovana je u odnosu 2:1 na fulvestrant plus palbociklib ili fulvestrant plus placebo. Pacijentkinje su stratifikovane na osnovu dokumentovane osetljivosti na prethodnu hormonsku terapiju, menopauzalnog statusa pri ulasku u studiju (pre/peri- u odnosu na postmenopauzu) i prisustva visceralnih metastaza. Žene u pre/perimenopauzi primale su LHRH agonist goserelin. Pacijentkinje sa uznapredovalom/metastatskom, simptomatskom, visceralno raširenom bolešću, koje su bile u riziku od komplikacija opasnih po život u kratkom roku (uključujući pacijentkinje sa masivnim nekontrolisanim efuzijama [pleuralne, perikardijalne, peritonealne], pulmonalnim limfangitisom, i preko 50% zahvaćenosti jetre) nisu mogle biti uključene u studiju.

Pacijentkinje su nastavile da primaju dodeljenu terapiju do objektivne progresije bolesti, pogoršanja simptoma, neprihvatljive toksičnosti, smrti, ili povlačenja saglasnosti, šta god da se desilo prvo. Prelazak iz jedne terapijske grupe u drugu (engl. *crossover*) nije bio dozvoljen.

Pacijentkinje su bile dobro uparene po pitanju početnih demografskih i prognostičkih karakteristika između fulvestrant plus palbociklib grupe i fulvestrant plus placebo grupe. Medijana starosti pacijentkinja uključenih u ovu studiju bila je 57 godina (opseg 29, 88). U svakoj terapijskoj grupi, većina pacijentkinja bila je bele rase, imala dokumentovanu osetljivost na prethodnu hormonsku terapiju i bila je u postmenopauzi. Približno 20% pacijentkinja bilo je u pre/perimenopauzi. Sve pacijentkinje prethodno su primile sistemsku terapiju i većina pacijentkinja u svakoj terapijskoj grupi je prethodno primila režim hemioterapije za svoju primarnu dijagnozu. Više od polovine (62%) imalo je ECOG PS od 0,60% je imalo visceralne metastaze, a 60% je prethodno primilo više od 1 hormonskog režima za svoju primarnu dijagnozu.

Primarni parametar praćenja studije bilo je PFS prema proceni istraživača, procenjeno prema RECIST 1.1.
Suportivne analize PFS bila su bazirane na nezavisnom centralnom radiološkom pregledu (engl. *Independent Central Radiology Review*). Sekundarni parametri praćenja uključivali su OR, CBR, ukupno preživljavanje (engl. *Overall survival,* OS), bezbednost i vreme do pogoršanja (engl. *Time-to-deterioration,* TTD) u parametru praćenja bola.

Studija je postigla svoj primarni parametar praćenja produženja PFS prema proceni istraživača u međuanalizi sprovedenoj na 82% od planiranih PFS događaja; rezultati su ukršteni sa prethodno specificiranom *Haybittle-Peto* granicom efikasnosti (α=0,00135), pokazavši statistički značajno produženje PFS i klinički značajan terapijski efekat. Zrelije ažuriranje podataka o efikasnosti prikazano je u Tabeli 5.

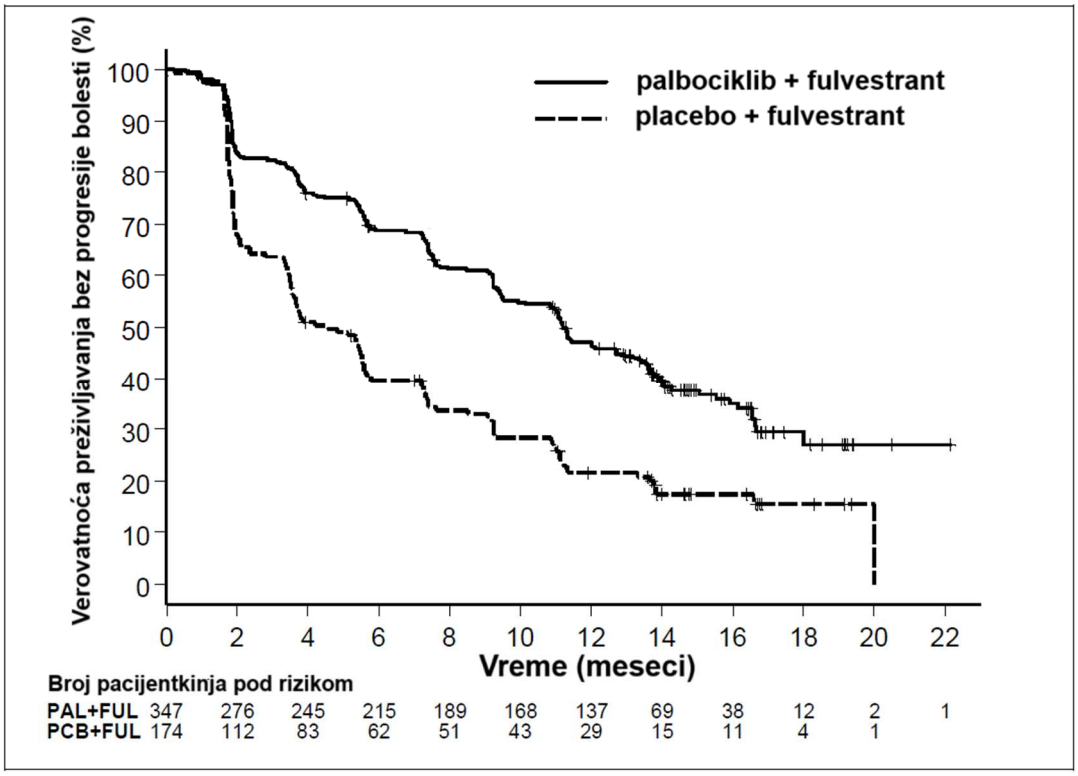
Nakon medijane praćenja od 45 meseci sprovedena je završna analiza ukupnog preživljavanja na osnovu 310 događaja (60% randomizovanih pacijentkinja). Zabeležena je razlika od 6,9 meseci u medijani ukupnog preživljavanja između grupe koja je primala palbociklib i fulvestrant i grupe koja je primala placebo i fulvestrant. Ovaj rezultat nije bio statistički značajan pri prethodno određenom nivou statističke značajnosti od 0,0235 (jednostrano). U grupi lečenoj placebom i fulvestrantom, 15,5% randomizovanih pacijentkinja primilo je palbociklib i druge inhibitore CDK-a kao naknadno lečenje nakon progresije.
Rezultati PFS-a prema oceni ispitivača i konačni podaci OS-a dobijeni iz ispitivanja PALOMA3 prikazani su u Tabeli 5. Relevantne *Kaplan-Meier*-ove krive prikazane su na Slici 2, odnosno Slici 3.

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

	Ažurirana analiza (datum preseka podataka 23. oktobar 2015.)	
	Fulvestrant plus palbociklib (N=347)	**Fulvestrant plus placebo (N=174)**
Preživljavanje bez progresije bolesti		
Medijana [meseci (95% CI)]	11,2 (9,5; 12.9)	4,6 (3,5; 5,6)
Hazard ratio (95% CI) i p- vrednost	0,497 (0,398; 0,620), p < 0,000001	
Sekundarni parametri praćenja*		
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)
CBR [% (95% CI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Konačno ukupno preživljenje (OS) (datum preseka podataka: 13. april 2018.)		
Broj događaja (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Medijana vremena [meseci (95% CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Hazard ratio (95% CI) i p-vrednost †	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429†*	

CBR= klinička korist odgovora; CI=interval pouzdanosti; N=broj pacijentkinja; OR=objektivni odgovor
Rezultati sekundarnih ciljeva su zasnovani na potvrđenim i nepotvrđenim odgovorima prema RECIST 1.1.
* Nije statistički značajno.
† jednostrana p-vrednost iz testa *log-rank* stratifikovana prisustvom visceralnih metastaza i osetljivošću na prethodne endokrine terapije po randomizaciji.

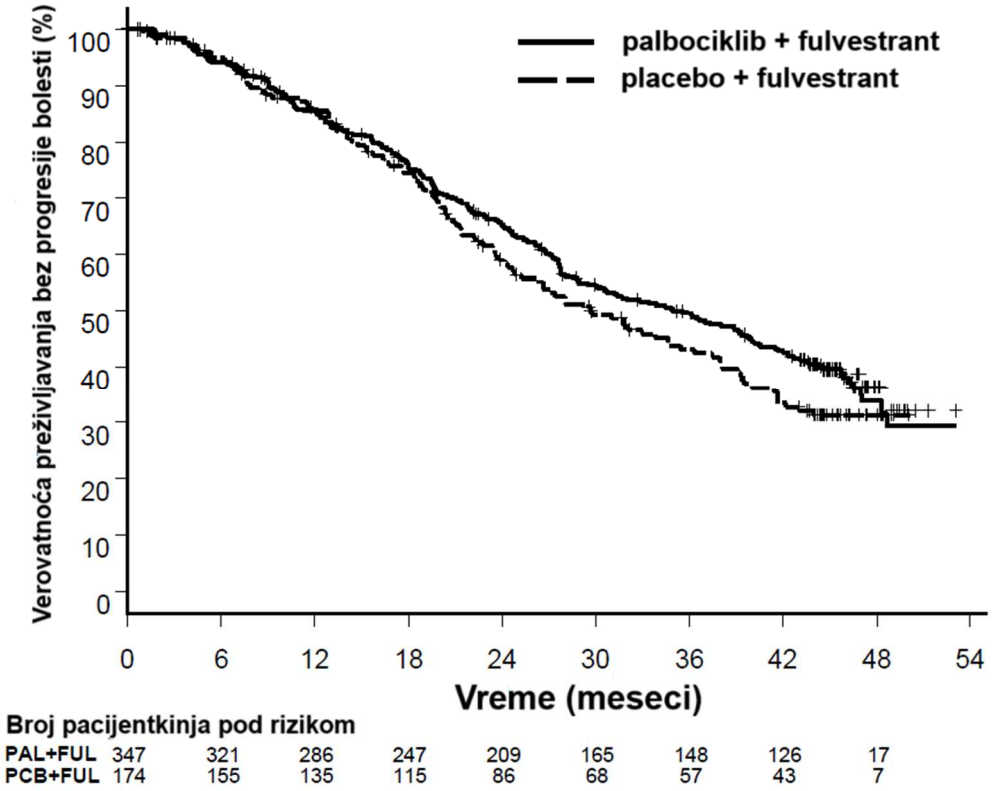
Slika 2. ***Kaplan-Meier*****-ov grafik preživljavanja bez progresije (Procena istraživača, populacija predviđena za lečenje) – PALOMA3 studija (datum preseka podataka: 23. oktobar 2015.)**



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

Smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u fulvestrant plus palbociklib grupi 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 visceralnim metastazama (HR od 0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]) i nevisceralnim 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]).

Slika 3. *Kaplan-Meier*-ov grafik ukupnog preživljavanja (populacija predviđena za lečenje) – PALOMA3 studija (datum preseka podataka: 13. april 2018.)



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

Dodatne mere efikasnosti (OR i TTR) procenjene u podgrupama pacijentkinja sa ili bez visceralne bolesti prikazane su u Tabeli 6.

Tabela 6 Rezultati efikasnosti kod visceralne i nevisceralne bolesti iz PALOMA3 studije (populacija predviđena za lečenje)

	Visceralna bolest		**Nevisceralna bolest**	
	Fulvestrant plus palbociklib (N=206)	**Fulvestrant plus placebo (N=105)**	**Fulvestrant plus palbociklib (N=141)**	**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*, 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 poverenja; OR=objektivni odgovor; TTR=vreme do prvog odgovora tumora (engl. *time to first tumor response*).

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 pacijentkinja u fulvestrant plus palbociklib grupi i 166 pacijentkinja u fulvestrant plus placebo grupi popunilo je upitnike u prvoj i najmanje u još 1 naknadnoj poseti.

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

prve pojave ≥ 10 poena povećanja rezultata simptoma bola. Dodavanje palbocikliba fulvestrantu dovelo je do koristi u vezi simptoma tako što je značajno odložilo vreme do deterioracije simptoma bola u odnosu na fulvestrant 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).

Uticaji 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 mikrograma/dan, pretretman fulvestrantom u jednokratnoj dozi od 250 mg doveo je do značajnog smanjena stimulacije postmenopauzalnog endometrijuma u poređenju sa placebom (praćeno ultrazvučnim pregledom debljine endometrijuma).

Neoadjuvantna terapija u trajanju do 16 nedelja kod pacijentkinja sa karcinomom dojke lečenih bilo fulvestrantom 500 mg ili fulvestrantom 250 mg nije dovela do klinički značajnih promena debljine endometrijuma, što ukazuje da nema efekte agoniste. Nema podataka o neželjenim efektima na endometrijum kod ispitivanih pacijentkinja sa karcinomom dojke. Nema podataka o uticaju fulvestranta na endometrijalnu morfologiju.

U 2 kratka klinička ispitivanja (1 i 12 nedelja), sprovedenih kod 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.

Uticajii na kosti:
Nema podataka o dugoročnom uticaju fulvestranta na kosti. Neoadjuvantna terapija u trajanju do 16 nedelja kod pacijentkinja sa karcinomom dojke lečenih bilo fulvestrantom u dozi od 500 mg ili fulvestrantom u dozi od 250 mg nije dovela do klinički značajnih promena markera koštanog metabolizma u serumu.

Pedijatrijska populacija:
Primena fulvestranta nije indikovana kod dece. Evropska Agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja fulvestranta u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa karcinomom dojke (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni u pedijatrijskoj populaciji).

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). Pedijatrijske pacijentkinje su primale 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 učestalost vaginalnog krvarenja i smanjenje stepena ubrzanja starosti kostiju. Koncentracije fulvestranta u stanju ravnoteže 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 primene dugodelujuće intramuskularne injekcije fulvestranta, fulvestrant se polako resorbuje i maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) dostiže posle 5 dana. Primenom fulvestranta 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%] nanogram x dan/mL, C_{max} 25,1 [35,3%] nanogram/mL, C_{min} 16,3 [25,9%] nanogram/mL, tim redom). U stanju ravnoteže, koncentracije fulvestranta u plazmi variraju u relativno uskom rasponu, pa razlika između maksimalnih i minimalnih vrednosti nije viša od približno 3 puta. Nakon intramuskularne primene, ukupna količina leka koji dospe u cirkulaciju je dozno proporcionalna u okviru raspona od 50 mg do 500 mg.

Distribucija
Raspodela fulvestranta je brza i obimna. Prividni volumen distribucije u stanju ravnoteže (Vd_{ss}) je velik i iznosi 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 (engl. *very low density lipoprotein,*

VLDL), lipoproteini male gustine (engl. *low density lipoprotein* LDL) i lipoproteini visoke gustine (engl. *high density lipoprotein,* HDL) su glavna mesta vezivanja. Stoga nisu sprovedena ispitivanja kompeticije sa drugim jedinjenjima pri vezivanju za proteine plazme, niti je ispitivana uloga globulina na koji se vezuju seksualni hormoni (engl. *sex hormone-binding globulin,* SHBG) u ovom pogledu.

Biotransformacija
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 modeli) 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 ± 1,7 mL/min/kg, što sugeriše prevashodnu aktivnost jetre u procesima njegove biotransformacije Terminalno poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) nakon intramuskularne aplikacije je diktirano 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
Blago do umereno teško oštećenje funkcije bubrega nema klinički značajan uticaj na farmakokinetiku fulvestranta.

Oštećenje funkcije jetre
Farmakokinetički profil fulvestranta, nakon jednokratne primene 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 fulvestrant dobro podneti ovaj nivo izloženosti. Nisu ispitivana primena kod žena sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stepen 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). Pedijatrijske pacijentkinje su bile uzrasta od 1 do 8 godina i primale su fulvestrant intramuskularno u dozi od 4 mg/kg mesečno. Geometrijska sredina (standardna devijacija) minimalnih koncentracija u ravnotežnom stanju ($C_{min/ss}$) iznosila je 4,2 (0,9) nanograma/mL, a vrednosti PIK_{ss} 3680 (1020) nanaogram*h/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 ispitivanjima na životinjama, ponavljane doze fulvestranta imale su dobru podnošljivost. Lokalne reakcije na mestu primene, uključujući miozitis i granulomatozu, pripisivane su pomoćnim supstancama u rastvoru, ali je kod kunića ustanovljeno intenziviranje miozitisa pod uticajem fulvestranta (u poređenju sa injekcijama fiziološkog rastvora). U toksikološkim ispitivanjima na pacovima i psima, u kojima su životinjama ordinirane višekratne doze fulvestranta intramuskularno, 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.

U ispitivanjima na psima, nakon peroralne i intravenske primene, na kardiovaskularnom sistemu opisane su elevacije ST segmenta u EKG-u *(per os)* i sinusni srčani arest (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.

Uticaji na reprodukciju i embrio/fetalni razvoj, pri dozama približnim onim koje se koriste u humanoj medicini, bili su karakteristični za jedinjenja sa antiestrogenim potencijalom. Kod pacova je opisano reverzibilno smanjenje 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 povećana učestalost post-implantacionih uginuća fetusa. Kod okota kunića je zapažena povećana incidenca malformacija na skeletu, u prvom redu karlice i 27 presakralnog pršljena.
Onkogeni potencijal fulvestranta, 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/pacov/15 dana). Kod mužjaka češće su se javljali tumori *Leydig*-ovih 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 koncentracijama bez efekta, sistemska izloženost leku (PIK) je kod pacova u odnosu na očekivanu izloženost leku kod ljudi iznosila oko 1,5 puta za ženski pol i oko 0,8 puta za muški pol, a kod miševa je iznosila oko 0,8 puta od očekivane izloženosti leku kod ljudi, nezavisno od pola. Indukcija ovih tumora je u skladu je sa promenom koncentracije gonadotropina uzrokovanog poremećajem endokrine povratne sprege koji izazivaju antiestrogeni kod životinja koje imaju ciklus. Smatra se da dobijeni nalazi nemaju značaj tokom terapijske primene fulvestranta kod žena u postmenopauzi koje imaju uznapredovali karcinom dojke.

Procena rizika za životnu sredinu
Studije procene rizika za životnu sredinu pokazale su da fulvestrant može potencijalno imati neželjene efekte na vodenu sredinu (videti odeljak 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Etanol (96%)
Benzil alkohol
Benzilbenzoat
Ricinusovo ulje

6.2. Inkompatibilnost

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Jedan napunjen špric za jednokratnu upotrebu, koji se sastoji od silikonizovanog tela šprica (bezbojno staklo tip I) opremljenog sa:

zaštitnim zatvaračem, silikonizovanim brombutilnim gumenim klipom, brombutilnom gumenom izopren plastičnom kapicom, sa potisnim klipom od polistirena i polipropilenskim zatvaračem.
Dodatno je uz napunjeni špric obezbeđena i sterilna igla.
Špric i igla su upakovani u providni blister.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi providni blister u kome su upakovani špric i igla i Uputstvo za lek.

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

Instrukcije za upotrebu

Primenite injekciju prema lokalnim smernicama za davanje intramuskularnih injekcija velikih zapremina.

NAPOMENA: Zbog blizine išijadičnog nerva, potreban je oprez ako se Fulvestrant Sandoz primenjuje u gornjem spoljnom kvadrantu glutealne regije (videti odeljak 4.4).
Upozorenje – Sigurnosna igla se pre upotrebe ne steriliše u autoklavu.
Ruke uvek moraju biti iza igle, pri upotrebi i odlaganju.
Uz špric se nalaze sigurnosne igle BD SafetyGlide® ili Terumo SurGuard®.

Instrukcije za sigurnosnu iglu BD SafetyGlide®

Za svaki špric:

- Oprezno izvadite iglu i špric iz kutije.
- Uklonite zaštitnu kapicu sa vrha šprica.
- Izvadite sigurnosnu iglu (BD SafetyGlide) iz spoljašnjeg pakovanja. Nataknite sigurnosnu iglu na Luer-Lock
- Okrećite iglu kako biste je zaključali u Luer konektoru.
- Okrećite sve dok ne bude čvrsto postavljena.
- Povucite zaštitni zatvarač sa igle, ravno, kako ne biste oštetili vrh igle. Skinite zaštitni zatvarač igle.

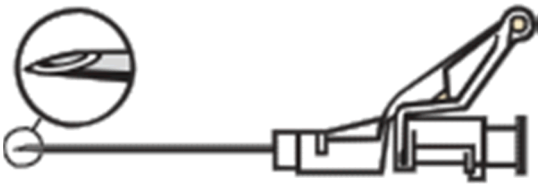


-

- Dok držite špric sa iglom usmerenom prema gore, nežno pritiskajte klip šprica, dok lek ne dođe na vrh igle. U špricu ne sme biti vazduha.



- Primenite sporo intramuskularno (1-2 minuta/injekcija) u glutealni mišić. Radi lakše primene, kosi otvor vrha igle okrenut je prema ručici poluge.
- Nakon injekcije, odmah jednim prstom gurnite ručicu aktivacione poluge kako biste aktivirali mehanizam za zaštitu igle.



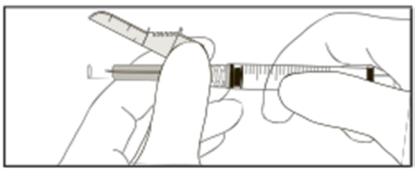
-

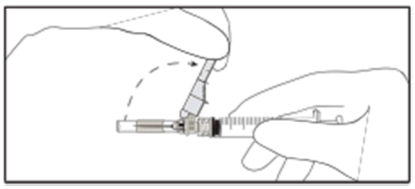
NAPOMENA: Aktivirajte mehanizam za zaštitu igle udaljeno od sebe i drugih. Morate čuti klik, a zatim pregledajte da li je vrh igle potpuno pokriven.

Instrukcije za sigurnosnu iglu Terumo SurGuard®

Za svaki špric:
Oprezno izvadite iglu i špric iz kutije

- Uklonite zaštitnu kapicu sa vrha šprica.
- Pričvrstite špric za iglu koristeći aseptičnu tehniku. Uhvatite bazu igle, a ne zatvarač i okrećite injekciju u smeru kazaljke na satu.
- Pomerajte zaštitni zatvarač od igle u smeru šprica do ugla koji je prikazan na slici. Onda uklonite zaštitni zatvarač.
- Dok držite špric sa iglom usmerenom prema gore, nežno gurajte klip šprica, dok lek ne dođe na vrh igle. U špricu ne sme biti vazduha.
- Primenite sporo intramuskularno (1-2 minuta/ injekcija) u glutealni mišić.
- Nakon završetka injekcije, uklonite iglu iz kože i upotrebite tehniku za aktivaciju zaštitnog mehanizma jednom rukom koristeći neku od 3 metode:

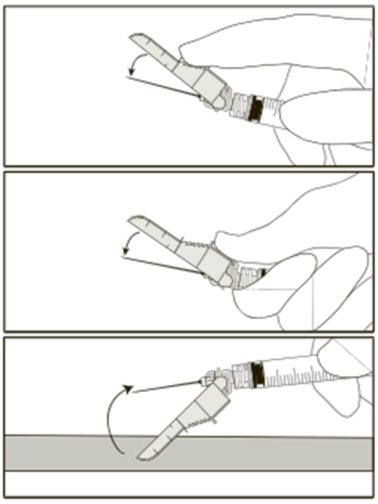




– aktivacija prstom

– aktivacija palcem

– aktivacija površinom



Aktivacija je potvrđena kada čujete i/ili osetite „klik“ i može se vizuelno potvrditi. Ukoliko niste sigurni da se zaštitni mehanizam u potpunosti aktivirao, ponovite postupak.

Odlaganje

Napunjeni špricevi namenjeni suj **isključivo** za jednokratnu primenu**.**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD
Kneginje Zorke 2, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000584002 2025

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

Datum prve dozvole: 31.07.2020.

Datum obnove dozvole: 14.01.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2026.