

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Fulvestrant Pliva 250 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka napunjena štrcaljka od 5 ml sadrži 250 mg fulvestranta.  
Svaki ml sadrži 50 mg fulvestranta.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Svaka napunjena štrcaljka sadrži 474 mg alkohola (etanol) što odgovara 94,8 mg/ml.  
Svaka napunjena štrcaljka sadrži 500 mg benzilnog alkohola što odgovara 100 mg/ml.  
Svaka napunjena štrcaljka sadrži 750 mg benzilbenzoata što odgovara 150 mg/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Bistra, bezbojna do žuta, viskozna otopina. Parenteralne otopine se prije primjene moraju pregledati da ne sadrže vidljive čestice i da nisu promijenile boju.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Fulvestrant Pliva je indiciran

- kao monoterapija za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka dojke s pozitivnim estrogenim receptorima u postmenopauzalnih žena:
  - koje prethodno nisu bile liječene endokrinom terapijom, ili
  - koje su doživjele relaps bolesti tijekom ili nakon adjuvantnog antiestrogenskog liječenja ili progresiju bolesti tijekom antiestrogenskog liječenja.
- u kombinaciji s palbociklibom za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka dojke koji je pozitivan na hormonski receptor (HR) i negativan na receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (engl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) u žena koje su prethodno primale endokrinu terapiju (vidjeti dio 5.1).

U predmenopauzalnih ili perimenopauzalnih žena liječenje u kombinaciji s palbociklibom treba primjenjivati zajedno s agonistom hormona koji otpušta luteinizirajući hormon (engl. *luteinizing hormone releasing hormone*, LHRH).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Odrasle žene (uključujući starije)*

Preporučena doza je 500 mg u razmacima od mjesec dana, uz jednu dodatnu dozu od 500 mg koja se daje dva tjedna nakon početne doze.

Kada se fulvestrant primjenjuje u kombinaciji s palbociklibom, vidjeti i sažetak opisa svojstava lijeka za palbociklib.

Prije početka liječenja kombinacijom lijeka fulvestrant i palbocikliba te tijekom njegova cjelokupnog trajanja žene u predmenopauzi/perimenopauzi treba liječiti agonistima LHRH-a u skladu s lokalnom kliničkom praksom.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Ne preporučuje se prilagodba doze za bolesnice s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina  $\geq 30$  ml/min). Nisu ispitane sigurnost primjene i djelotvornost u bolesnica s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina  $< 30$  ml/min) te se, stoga, u tih bolesnica preporučuje oprez (vidjeti dio 4.4).

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Ne preporučuje se prilagodba doze za bolesnice s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Međutim, budući da može biti povećana izloženost fulvestrantu, u tih bolesnica Fulvestrant Pliva treba primjenjivati uz oprez. Nema podataka kod bolesnica s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Fulvestrant Pliva u djece u dobi od rođenja do 18 godina starosti nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

#### Način primjene

Fulvestrant Pliva treba primijeniti kao dvije uzastopne injekcije od 5 ml, sporom intramuskularnom injekcijom (1-2 minute po injekciji), po jednu u svaki mišić stražnjice (područje gluteusa).

Potreban je oprez ako se Fulvestrant Pliva injicira u dorzoglutealno područje zbog blizine ishijadičnog živca.

Za detaljne upute za primjenu, vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

Teško oštećenje funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Fulvestrant Pliva treba primjenjivati uz oprez u bolesnica s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Fulvestrant Pliva treba primjenjivati uz oprez u bolesnica s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina manji od 30 ml/min).

S obzirom na intramuskularni put primjene, Fulvestrant Pliva treba primjenjivati uz oprez u bolesnica s hemoragičnom dijatezom, trombocitopenijom ili onih kod kojih je u tijeku antikoagulantno liječenje.

Tromboembolijski događaji su često opaženi u žena s uznapredovalim rakom dojke i bili su zabilježeni u kliničkim ispitivanjima s fulvestrantom (vidjeti dio 4.8). Ovo treba uzeti u obzir kada se Fulvestrant Pliva propisuje bolesnicama s tom vrstom rizika.

Kod primjene fulvestrant injekcije, zabilježeni su događaji povezani sa mjestom injiciranja uključujući išijas, neuralgiju, neuropatsku bol i perifernu neuropatiju. Potreban je oprez pri primjeni lijeka Fulvestrant Pliva u dorzoglutealno mjesto injekcije zbog blizine ishijadičnog živca (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

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

Djelotvornost i sigurnost fulvestranta (bilo u monoterapiji ili u kombinaciji s palbociklibom) nisu se ispitivale u bolesnika s kritičnom visceralnom bolešću.

Kada se fulvestrant kombinira s palbociklibom, vidjeti i sažetak opisa svojstava lijeka za palbociklib.

#### *Interferencija sa testovima za određivanje estradiola pomoću antitijela*

Zbog strukturne sličnosti fulvestranta i estradiola, fulvestrant može interferirati sa testovima za određivanje estradiola pomoću antitijela i može rezultirati lažno povećanim razinama estradiola.

#### Pedijatrijska populacija

Fulvestrant Pliva se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata jer nisu ustanovljene sigurnost primjene i djelotvornost u toj skupini bolesnika (vidjeti dio 5.1).

#### Pomoćne tvari

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

Mala količina etanola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

##### *Benzilni alkohol*

Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Velike količine benzilnog alkohola se mogu nakupiti u tijelu i mogu uzrokovati nuspojave (metabolička acidoza). Treba se primjenjivati s oprezom i samo ako je neophodno, osobito u osoba s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Kliničko ispitivanje interakcije s midazolamom (supstratom CYP3A4) pokazalo je da fulvestrant ne inhibira CYP3A4. Klinička ispitivanja interakcije s rifampicinom (induktorom CYP3A4) i ketokonazolom (inhibitorom CYP3A4) nisu ukazala na klinički značajne promjene u klirensu fulvestranta. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika koje istodobno primaju fulvestrant i inhibitore ili induktore CYP3A4.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi

Bolesnicama reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Fulvestrant Pliva i tijekom 2 godine nakon posljednje doze.

#### Trudnoća

Fulvestrant Pliva je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Pokazalo se da fulvestrant u štakora i kunića prolazi placentalnu barijeru nakon jednokratne intramuskularne doze. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući povećanu incidenciju malformacija i smrti fetusa (vidjeti dio 5.3). Ako tijekom liječenja lijekom Fulvestrant Pliva nastupi trudnoća, bolesnicu se mora upoznati s mogućim opasnostima za fetus i mogućem riziku gubitka ploda.

#### Dojenje

Dojenje se mora prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Fulvestrant Pliva. Fulvestrant se izlučuje u mlijeko štakorica tijekom laktacije. Nije poznato izlučuje li se fulvestrant u majčino mlijeko. S

obzirom na moguće ozbiljne nuspojave u dojenčadi zbog primjene fulvestranta, primjena tijekom dojenja je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

#### Plodnost

Nisu ispitivani učinci lijeka Fulvestrant Pliva na plodnost u ljudi.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Fulvestrant Pliva ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, budući da je uz primjenu lijeka Fulvestrant Pliva vrlo često prijavljivana astenija, bolesnice u kojih se javi ta nuspojava moraju biti oprezne kada voze ili rade na stroju.

### **4.8 Nuspojave**

Sažetak sigurnosnog profila

#### *Monoterapija*

Podaci navedeni u ovom dijelu temelje se na svim nuspojavama iz kliničkih ispitivanja, ispitivanja nakon stavljanja lijeka na tržište i spontanijih prijava. Prema objedinjenim podacima iz ispitivanja fulvestranta u monoterapiji, najčešće prijavljene nuspojave bile su reakcije na mjestu injekcije, astenija, mučnina i povišene razine jetrenih enzima (ALT, AST, ALP).

Kategorije učestalosti nuspojava navedenih u Tablici 1 izračunate su na temelju skupine koja je primala fulvestrant 500 mg u zbirnim analizama podataka o sigurnosti primjene iz ispitivanja u kojima se uspoređivao fulvestrant u dozi od 500 mg s fulvestrantom u dozi od 250 mg [CONFIRM (ispitivanje D6997C00002), FINDER 1 (ispitivanje D6997C00004), FINDER 2 (ispitivanje D6997C00006) i NEWEST (ispitivanje D6997C00003)], ili samo na temelju ispitivanja FALCON (ispitivanje D699BC00001), u kojem se uspoređivao fulvestrant u dozi od 500 mg sanastrozolom u dozi od 1 mg. Ako se učestalost utvrđena u zbirnoj analizi podataka o sigurnosti razlikuje od one utvrđene u ispitivanju FALCON, navedena je najveća učestalost. Učestalost u Tablici 1 temelji se na svim prijavljenim nuspojavama, bez obzira na to kako je ispitivač ocijenio povezanost s primjenom lijeka. Medijan trajanja liječenja fulvestrantom u dozi od 500 mg u objedinjenom skupu podataka (koji uključuju podatke iz prethodno navedenih ispitivanja i ispitivanja FALCON), iznosio je 6,5 mjeseci.

#### Tablični prikaz nuspojava

Niže navedene nuspojave klasificirane su prema učestalosti i organskim sustavima. Za učestalost pojavljivanja korištena je sljedeća kategorizacija: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ). Unutar iste kategorije učestalosti nuspojave su poredane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 1 Nuspojave lijeka prijavljene u bolesnika liječenih fulvestrantom u monoterapiji**

| <b>Nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti pojavljivanja</b> |             |                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------|
| Infekcije i infestacije                                                            | često       | infekcije mokraćnih puteva             |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava                                                  | često       | smanjen broj trombocita <sup>e</sup>   |
| Poremećaji imunološkog sustava                                                     | vrlo često  | reakcije preosjetljivosti <sup>e</sup> |
|                                                                                    | manje često | anafilaktičke reakcije                 |
| Poremećaji metabolizma i prehrane                                                  | često       | anoreksija <sup>a</sup>                |
| Poremećaji živčanog sustava                                                        | često       | glavobolja                             |
| Krvožilni poremećaji                                                               | vrlo često  | navale vrućine <sup>e</sup>            |
|                                                                                    | često       | venska tromboembolija <sup>a</sup>     |
| Poremećaji probavnog sustava                                                       | vrlo često  | mučnina                                |
|                                                                                    | često       | povraćanje, proljev                    |

|                                                      |             |                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poremećaji jetre i žuči                              | vrlo često  | povišene razine jetrenih enzima (ALT, AST, ALP) <sup>a</sup>                                                          |
|                                                      | često       | povišene razine bilirubina <sup>a</sup>                                                                               |
|                                                      | manje često | zatajenje jetre <sup>c, f</sup> , hepatitis <sup>f</sup> , povišene razine gama-GT <sup>f</sup>                       |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    | vrlo često  | osip <sup>e</sup>                                                                                                     |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | vrlo često  | bol u zglobovima, mišićima i kostima <sup>d</sup>                                                                     |
|                                                      | često       | bol u leđima <sup>a</sup>                                                                                             |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki            | vrlo često  | vaginalno krvarenje <sup>e</sup>                                                                                      |
|                                                      | manje često | vaginalna monilijaza <sup>f</sup> , leukoreja <sup>f</sup> ,                                                          |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene        | vrlo često  | astenija <sup>a</sup> , reakcije na mjestu injekcije <sup>b</sup>                                                     |
|                                                      | često       | periferna neuropatija <sup>e</sup> , išijas <sup>e</sup>                                                              |
|                                                      | manje često | krvarenje na mjestu injekcije <sup>f</sup> , hematoma na mjestu injekcije <sup>f</sup> , neuralgija <sup>c, f</sup> , |

<sup>a</sup> Uključujući nuspojave na lijek kod kojih se ne može procijeniti točan doprinos lijeka fulvestrant zbog podležće bolesti.

<sup>b</sup> Izraz reakcije na mjestu injekcije ne obuhvaća krvarenje na mjestu injekcije niti hematoma na mjestu injekcije, išijas, neuralgiju, i perifernu neuropatiju.

<sup>c</sup> Događaj nije zabilježen u glavnim kliničkim ispitivanjima (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Učestalost je izračunata primjenom gornje granice 95%-tnog intervala pouzdanosti za točkovnu procjenu. Tako izračunata vrijednost iznosi 3/560 (gdje je 560 broj bolesnika u glavnim kliničkim ispitivanjima), što odgovara kategoriji učestalosti „manje često“.

<sup>d</sup> Uključuje: artralgiu, a manje često i bol u mišićima i kostima, mialgiu te bol u ekstremitetima.

<sup>e</sup> Kategorija učestalosti u zbirnoj analizi podataka o sigurnosti razlikuje se od one u ispitivanju FALCON.

<sup>f</sup> Nuspojava nije opažena u ispitivanju FALCON.

### Opis odabranih nuspojava

Opisi u nastavku temelje se na analizi podataka o sigurnosti prikupljenih u 228 bolesnika koje su primile najmanje jednu (1) dozu fulvestranta i 232 bolesnice koje su primile najmanje jednu (1) dozu anastrozola u ispitivanju faze 3 FALCON.

#### *Bol u zglobovima, mišićima i kostima*

Bol u zglobovima, mišićima i kostima je kao nuspojavu u ispitivanju FALCON prijavilo 65 (31,2%) bolesnica u skupini koja je primala fulvestrant i 48 (24,1%) onih u skupini koja je primala anastrozol. Među 65 bolesnica u skupini liječenoj lijekom fulvestrant, 40% (26/65) bolesnica prijavilo je bol u zglobovima, mišićima i kostima unutar prvih mjesec dana liječenja, a njih 66,2% (43/65) unutar prva 3 mjeseca liječenja. Nijedna bolesnica nije prijavila događaj  $\geq 3$ . stupnja težine prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) niti događaj koji je zahtijevao smanjenje doze, privremeni prekid primjene ili obustavu liječenja zbog tih nuspojava.

#### *Liječenje u kombinaciji s palbociklibom*

Sveukupan sigurnosni profil fulvestranta kada se primjenjuje u kombinaciji s palbociklibom temelji se na podacima prikupljenima u 517 bolesnica s HR-pozitivnim, HER2-negativnim uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke iz randomiziranog ispitivanja PALOMA3 (vidjeti dio 5.1). Najčešće nuspojave ( $\geq 20\%$ ) bilo kojeg stupnja prijavljene u bolesnica koje su primale fulvestrant u kombinaciji s palbociklibom bile su neutropenija, leukopenija, infekcije, umor, mučnina, anemija, stomatitis, proljev, trombocitopenija i povraćanje. Najčešće ( $\geq 2\%$ ) nuspojave  $\geq 3$ . stupnja bile su neutropenija, leukopenija, infekcije, anemija, povišene vrijednosti AST-a, trombocitopenija i umor.

U Tablici 2 navode se nuspojave iz ispitivanja PALOMA3.

Medijan trajanja izloženosti fulvestrantu iznosio je 11,2 mjeseca u skupini koja je primala fulvestrant + palbociklib te 4,8 mjeseci u skupini koja je primala fulvestrant + placebo. Medijan trajanja izloženosti palbociklibu u skupini koja je primala fulvestrant + palbociklib iznosio je 10,8 mjeseci.

| Klasifikacija organskih sustava<br>Učestalost<br>Preporučeni pojam <sup>a</sup> | Fulvestrant + Palbociclib<br>(N=345) |                      | Fulvestrant + placebo<br>(N=172) |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------|
|                                                                                 | Svi stupnjevi<br>n (%)               | ≥3. stupanj<br>n (%) | Svi stupnjevi<br>n (%)           | ≥3. stupanj<br>n (%) |
| <b>Infekcije i infestacije</b>                                                  |                                      |                      |                                  |                      |
| <i>Vrlo često</i>                                                               |                                      |                      |                                  |                      |
| infekcije <sup>b</sup>                                                          | 188 (54,5)                           | 19 (5,5)             | 60 (34,9)                        | 6 (3,5)              |
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>                                        |                                      |                      |                                  |                      |
| <i>Vrlo često</i>                                                               |                                      |                      |                                  |                      |
| neutropenija <sup>c</sup>                                                       | 290 (84,1)                           | 240 (69,6)           | 6 (3,5)                          | 0                    |
| leukopenija <sup>d</sup>                                                        | 207 (60,0)                           | 132 (38,3)           | 9 (5,2)                          | 1 (0,6)              |
| anemija <sup>e</sup>                                                            | 109 (31,6)                           | 15 (4,3)             | 24 (14,0)                        | 4 (2,3)              |
| trombocitopenija <sup>f</sup>                                                   | 88 (25,5)                            | 10 (2,9)             | 0                                | 0                    |
| <i>Manje često</i>                                                              |                                      |                      |                                  |                      |
| febrilna neutropenija                                                           | 3 (0,9)                              | 3 (0,9)              | 0                                | 0                    |
| <b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>                                        |                                      |                      |                                  |                      |
| <i>Vrlo često</i>                                                               |                                      |                      |                                  |                      |
| smanjen tek                                                                     | 60 (17,4)                            | 4 (1,2)              | 18 (10,5)                        | 1 (0,6)              |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>                                              |                                      |                      |                                  |                      |
| <i>Često</i>                                                                    |                                      |                      |                                  |                      |
| disgeuzija                                                                      | 27 (7,8)                             | 0                    | 6 (3,5)                          | 0                    |
| <b>Poremećaji oka</b>                                                           |                                      |                      |                                  |                      |
| <i>Često</i>                                                                    |                                      |                      |                                  |                      |
| pojačano suzenje                                                                | 25 (7,2)                             | 0                    | 2 (1,2)                          | 0                    |
| zamagljen vid                                                                   | 24 (7,0)                             | 0                    | 3 (1,7)                          | 0                    |
| suhoća oka                                                                      | 15 (4,3)                             | 0                    | 3 (1,7)                          | 0                    |
| <b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>                          |                                      |                      |                                  |                      |
| <i>Često</i>                                                                    |                                      |                      |                                  |                      |
| epistaksa                                                                       | 25 (7,2)                             | 0                    | 4 (2,3)                          | 0                    |
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>                                             |                                      |                      |                                  |                      |
| <i>Vrlo često</i>                                                               |                                      |                      |                                  |                      |
| mučnina                                                                         | 124 (35,9)                           | 2 (0,6)              | 53 (30,8)                        | 1 (0,6)              |
| stomatitis <sup>g</sup>                                                         | 104 (30,1)                           | 3 (0,9)              | 24 (14,0)                        | 0                    |
| proljev                                                                         | 94 (27,2)                            | 0                    | 35 (20,3)                        | 2 (1,2)              |
| povraćanje                                                                      | 75 (21,7)                            | 2 (0,6)              | 28 (16,3)                        | 1 (0,6)              |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>                                        |                                      |                      |                                  |                      |
| <i>Vrlo često</i>                                                               |                                      |                      |                                  |                      |
| alopecija                                                                       | 67 (19,4)                            | NP                   | 11 (6,4)                         | NP                   |
| osip <sup>h</sup>                                                               | 63 (18,3)                            | 3 (0,9)              | 10 (5,8)                         | 0                    |
| <i>Često</i>                                                                    |                                      |                      |                                  |                      |
| suha koža                                                                       | 28 (8,1)                             | 0                    | 3 (1,7)                          | 0                    |
| <b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>                            |                                      |                      |                                  |                      |
| <i>Vrlo često</i>                                                               |                                      |                      |                                  |                      |
| umor                                                                            | 152 (44,1)                           | 9 (2,6)              | 54 (31,4)                        | 2 (1,2)              |
| pireksija                                                                       | 47 (13,6)                            | 1 (0,3)              | 10 (5,8)                         | 0                    |
| <i>Često</i>                                                                    |                                      |                      |                                  |                      |

|                            |           |          |          |         |
|----------------------------|-----------|----------|----------|---------|
| astenija                   | 27 (7,8)  | 1 (0,3)  | 13 (7,6) | 2 (1,2) |
| <b>Pretrage</b>            |           |          |          |         |
| <i>Vrlo često</i>          |           |          |          |         |
| povišene vrijednosti AST-a | 40 (11,6) | 11 (3,2) | 13 (7,6) | 4 (2,3) |
| <i>Često</i>               |           |          |          |         |
| povišene vrijednosti ALT-a | 30 (8,7)  | 7 (2,0)  | 10 (5,8) | 1 (0,6) |

ALT=alanin aminotransferaza; AST=aspartat aminotransferaza; N/n=broj bolesnica; NP=nije primjenjivo

<sup>a</sup> Preporučeni pojmovi navode se prema verziji 17.1 rječnika MedDRA.

<sup>b</sup> Pojam 'infekcije' obuhvaća sve preporučene pojmove koji pripadaju klasifikaciji organskog sustava 'Infekcije i infestacije'.

<sup>c</sup> Pojam 'neutropenija' obuhvaća sljedeće preporučene pojmove: neutropeniju, snižen broj neutrofila.

<sup>d</sup> Pojam 'leukopenija' obuhvaća sljedeće preporučene pojmove: leukopeniju, snižen broj bijelih krvnih stanica.

<sup>e</sup> Pojam 'anemija' obuhvaća sljedeće preporučene pojmove: anemiju, sniženu vrijednost hemoglobina, sniženu vrijednost hematokrita.

<sup>f</sup> Pojam 'trombocitopenija' obuhvaća sljedeće preporučene pojmove: trombocitopeniju, snižen broj trombocita.

<sup>g</sup> Pojam 'stomatitis' obuhvaća sljedeće preporučene pojmove: aftozni stomatitis, heilitis, glositis, glosodiniju, ulceracije u ustima, upalu sluznice, bol u usnoj šupljini, nelagodu u usnoj šupljini i ždrijelu, bol u usnoj šupljini i ždrijelu, stomatitis.

<sup>h</sup> Pojam 'osip' obuhvaća sljedeće preporučene pojmove: osip, makulopapularni osip, pruritički osip, eritemski osip, papularni osip, dermatitis, akneiformni dermatitis, izbijanje kožnih promjena uzrokovanih toksičnim učinkom lijeka.

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Neutropenija*

Među bolesnicama koje su primale fulvestrant u kombinaciji s palbociklibom u ispitivanju PALOMA3, neutropenija bilo kojeg stupnja prijavljena je u 290 (84,1%) bolesnica, pri čemu je neutropenija 3. stupnja prijavljena u 200 (58,0%) bolesnice, a neutropenija 4. stupnja u 40 (11,6%) bolesnica. U skupini koja je primala fulvestrant + placebo (N=172) neutropenija bilo kojeg stupnja prijavljena je u 6 (3,5%) bolesnica. Neutropenija 3. i 4. stupnja nije prijavljena ni u jedne bolesnice u skupini koja je primala fulvestrant + placebo.

Među bolesnicama koje su primale fulvestrant u kombinaciji s palbociklibom, medijan vremena do prve epizode neutropenije bilo kojeg stupnja iznosio je 15 dana (raspon: 13 – 512 dana), dok je medijan trajanja neutropenije  $\geq$  3. stupnja iznosio 16 dana. Febrilna neutropenija prijavljena je u 3 (0,9%) bolesnica koje su primale fulvestrant u kombinaciji s palbociklibom.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Prijavljeni su izolirani slučajevi predoziranja fulvestrantom u ljudi. U slučaju predoziranja preporučuje se simptomatsko potporno liječenje. Istraživanja na životinjama ukazuju da kod primjene visokih doza fulvestranta nisu opaženi drugi učinci osim onih izravno ili neizravno povezanih s antiestrogenim djelovanjem (vidjeti dio 5.3).

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: endokrina terapija, antiestrogeni, ATK oznaka: L02BA03

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Fulvestrant je kompetitivni antagonist estrogenskih receptora (ER), čiji je afinitet usporediv s estradiolom. Fulvestrant blokira trofičko djelovanje estrogena, a da sam nema nikakvog djelomično agonističkog (estrogenu sličnog) djelovanja. Mehanizam djelovanja povezan je sa snižavanjem razine proteina estrogenskih receptora. Klinička ispitivanja u postmenopauzalnih žena s primarnim rakom dojke pokazala su da fulvestrant, u usporedbi s placebom, značajno smanjuje količinu proteina ER u ER pozitivnim tumorima. Zabilježeno je i značajno smanjenje ekspresije progesteronskih receptora, što je u skladu s izostankom intrinzičnih učinaka agonista estrogena. Pokazalo se također da u neoadjuvantnom liječenju tumora dojke u postmenopauzalnih žena fulvestrant u dozi od 500 mg snižava broj estrogenskih receptora i biljega proliferacije Ki67 u većoj mjeri nego fulvestrant u dozi od 250 mg.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost kod uznapredovalog raka dojke

##### *Monoterapija*

Kliničko ispitivanje faze 3 provedeno je na 736 postmenopauzalnih žena s uznapredovalim rakom dojke u kojih se bolest ponovno pojavila tijekom ili nakon adjuvantne endokrine terapije, ili je došlo do progresije bolesti nakon endokrine terapije uznapredovale bolesti. U ispitivanje su bile uključene 423 bolesnice u kojih se bolest ponovno pojavila ili je uznapredovala tijekom terapije antiestrogenom (AE podskupina) i 313 bolesnica u kojih se bolest ponovno pojavila ili je uznapredovala tijekom terapije inhibitorom aromataze (AI podskupina). U ovom se ispitivanju uspoređivala djelotvornost i sigurnost primjene fulvestranta u dozi od 500 mg (n=362) i fulvestranta u dozi od 250 mg (n=374). Preživljenje bez progresije bolesti (PFS; engl. *Progression Free Survival*) bila je primarna mjera ishoda studije; ključne sekundarne mjere ishoda studije obuhvaćale su stopu objektivnog odgovora (ORR; engl. *Objective response rate*), stopu kliničke dobrobiti (CBR; engl. *Clinical Benefit Rate*) i ukupno preživljenje (OS; engl. *Overall Survival*). Rezultati djelotvornosti za ispitivanje CONFIRM sažeto su prikazani u Tablici 3.

**Tablica 3     Sažetak rezultata primarnih mjera ishoda djelotvornosti (PFS) i ključnih sekundarnih mjera ishoda djelotvornosti u CONFIRM ispitivanju**

| Varijabla                           | Vrsta procjene; Usporedba liječenja   | Fulvestrant 500 mg (N=362) | Fulvestrant 250 mg (N=374) | Usporedba između skupina (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg)<br>Omjer rizika    95 % CI    p-vrijednost |            |                    |
|-------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------|
| PFS                                 | K-M medijan u mjesecima; omjer rizika |                            |                            |                                                                                                             |            |                    |
| Svi bolesnice                       |                                       | 6,5                        | 5,5                        | 0,80                                                                                                        | 0,68; 0,94 | 0,006              |
| -AE podskupina (n=423)              |                                       | 8,6                        | 5,8                        | 0,76                                                                                                        | 0,62; 0,94 | 0,013              |
| -AI podskupina (n=313) <sup>a</sup> |                                       | 5,4                        | 4,1                        | 0,85                                                                                                        | 0,67; 1,08 | 0,195              |
| OS <sup>b</sup>                     | K-M medijan u mjesecima; omjer rizika |                            |                            |                                                                                                             |            |                    |
| Svi bolesnice                       |                                       | 26,4                       | 22,3                       | 0,81                                                                                                        | 0,69; 0,96 | 0,016 <sup>c</sup> |
| -AE podskupina (n=423)              |                                       | 30,6                       | 23,9                       | 0,79                                                                                                        | 0,63; 0,99 | 0,038 <sup>c</sup> |

|                                     |                                                  |                                  |                                  |                                                                                                           |            |                    |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------|
| -AI podskupina (n=313) <sup>a</sup> |                                                  | 24,1                             | 20,8                             | 0,86                                                                                                      | 0,67; 1,11 | 0,241 <sup>c</sup> |
| Varijabla                           | Vrsta<br>procjene;<br>usporedba<br>liječenja     | Fulvestrant<br>500 mg<br>(N=362) | Fulvestrant<br>250 mg<br>(N=374) | Usporedba između skupina<br>(Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg)<br>Apsolutna<br>razlika u %<br>95% CI |            |                    |
| ORR <sup>d</sup>                    | % bolesnica s<br>OR;<br>apsolutna<br>razlika u % |                                  |                                  |                                                                                                           |            |                    |
| Svi bolesnice                       |                                                  | 13,8                             | 14,6                             |                                                                                                           | -0,8       | -5,8; 6,3          |
| -AE podskupina (n=296)              |                                                  | 18,1                             | 19,1                             |                                                                                                           | -1,0       | -8,2; 9,3          |
| -AI podskupina (n=205) <sup>a</sup> |                                                  | 7,3                              | 8,3                              |                                                                                                           | -1,0       | -5,5; 9,8          |
| CBR <sup>e</sup>                    | % bolesnica s<br>CB;<br>apsolutna<br>razlika u % |                                  |                                  |                                                                                                           |            |                    |
| Svi bolesnice                       |                                                  | 45,6                             | 39,6                             |                                                                                                           | 6,0        | -1,1; 13,3         |
| -AE podskupina (n=423)              |                                                  | 52,4                             | 45,1                             |                                                                                                           | 7,3        | -2,2; 16,6         |
| -AI podskupina (n=313) <sup>a</sup> |                                                  | 36,2                             | 32,3                             |                                                                                                           | 3,9        | -6,1; 15,2         |

<sup>a</sup> Fulvestrant je indiciran u bolesnica u kojih se bolest ponovno javila ili je uznapredovala tijekom terapije antiestrogenom. Rezultati u AI podskupini ne omogućuju konačan zaključak.

<sup>b</sup> Prikazan je OS za konačne analize preživljenja pri 75%-tnoj zrelosti podataka.

<sup>c</sup> Nominalna p-vrijednost bez korekcije za multiplicitet između inicijalnih analiza ukupnog preživljenja pri 50%-tnoj zrelosti podataka i ažuriranih analiza preživljenja pri 75%-tnoj zrelosti podataka.

<sup>d</sup> ORR je ocijenjena u bolesnica čiji se odgovor mogao procijeniti na početku ispitivanja (tj. onih s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja: 240 bolesnica u skupini koja je primala fulvestrant 500 mg te 261 bolesnica u skupini koja je primala fulvestrant 250 mg).

<sup>e</sup> Bolesnice s najboljim objektivnim odgovorom na terapiju u kompletnom odgovoru, djelomičnom odgovoru i stabilnoj bolesti tijekom  $\geq 24$  tjedna.

PFS: preživljenje bez progresije bolesti; ORR: objektivna stopa odgovora; OR: objektivni odgovor; CBR: stopa kliničke koristi; CB: klinička dobit; OS: ukupno preživljenje; K-M: Kaplan-Meier; CI: interval pouzdanosti; AI: inhibitor aromataze; AE: antiestrogen.

Provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze 3 s dvostrukim placebom u kojem se fulvestrant u dozi od 500 mg uspoređivao s anastrozolom u dozi od 1 mg u postmenopausalnim žena s ER-pozitivnim i/ili PgR-pozitivnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke koje prethodno nisu primile nikakvu hormonsku terapiju. Ukupno su 462 bolesnice bile sekvencijski randomizirane u omjeru 1:1 za primanje fulvestranta u dozi od 500 mg ili anastrozola u dozi od 1 mg. Randomizacija je bila stratificirana prema tipu bolesti (lokalno uznapredovala ili metastatska), prethodnoj kemoterapiji za uznapredovalu bolest i mjerljivoj bolesti.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST). Ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su ukupno preživljenje (OS) i stopu objektivnog odgovora (ORR).

Bolesnice uključene u ovo ispitivanje imale su medijan dobi od 63 godine (raspon: 36 - 90). Većina bolesnica (87,0%) imala je metastatsku bolest na početku ispitivanja. Pedeset i pet posto (55,0%) bolesnica imalo je visceralne metastaze na početku ispitivanja. Ukupno je 17,1% bolesnica prethodno primilo kemoterapijski protokol za uznapredovalu bolest; 84,2% bolesnica imalo je mjerljivu bolest.

U većini unaprijed specificiranih podskupina bolesnica opaženi su dosljedni rezultati. U podskupini

bolesnica s bolešću ograničenom na nevisceralne metastaze (n=208) HR za skupinu liječenu fulvestrantom u odnosu na onu koja je primala anastrozol iznosio je 0,592 (95% CI: 0,419; 0,837). U podskupini bolesnica s visceralnim metastazama (n=254) HR za skupinu liječenu fulvestrantom u odnosu na onu koja je primala anastrozol iznosio je 0,993 (95% CI: 0,740; 1,331). Rezultati za djelotvornost u ispitivanju FALCON prikazani su u Tablici 43 i na Slici 1.

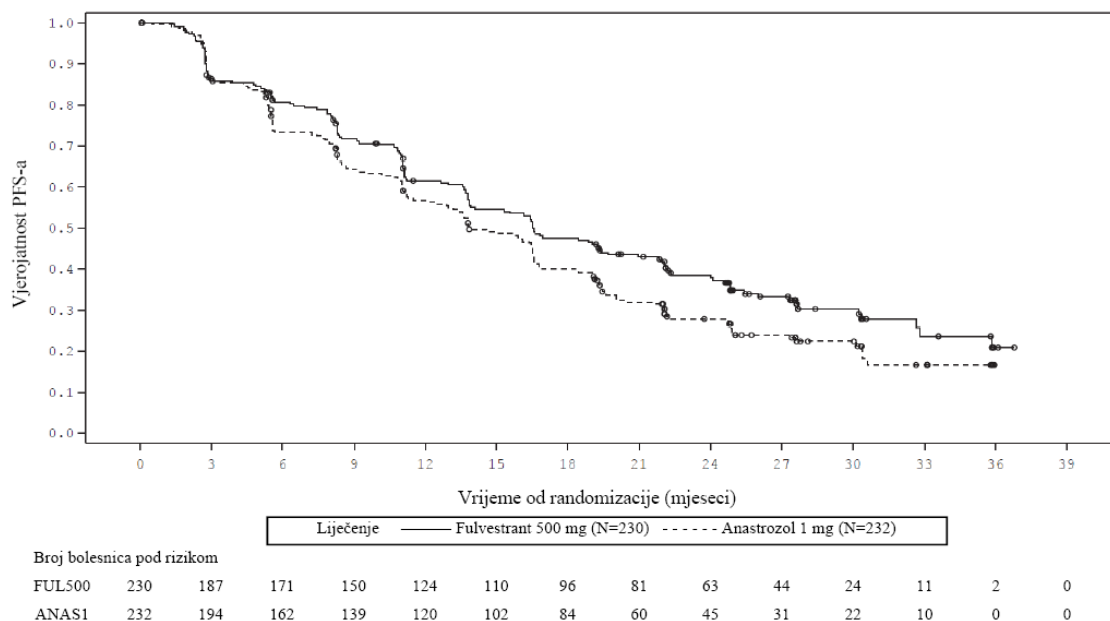
**Tablica 4      Sažetak rezultata za primarnu mjeru ishoda za djelotvornost (PFS) i ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost (ocjena ispitivača, populacija predviđena za liječenje) — ispitivanje FALCON**

|                                                     | <b>Fulvestrant<br/>500 mg<br/>(N=230)</b>      | <b>Anastrozol<br/>1 mg<br/>(N=232)</b> |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Preživljenje bez progresije bolesti</b>          |                                                |                                        |
| <b>Broj događaja PFS-a (%)</b>                      | <b>143 (62,2%)</b>                             | <b>166 (71,6%)</b>                     |
| <b>Omjer hazarda (95% CI) i p-vrijednost za PFS</b> | <b>HR 0,797 (0,637 - 0,999)<br/>p = 0,0486</b> |                                        |
| <b>Medijan PFS-a [mjeseci (95% CI)]</b>             | <b>16,6 (13,8; 21,0)</b>                       | <b>13,8 (12,0; 16,6)</b>               |
| <b>Broj događaja OS-a*</b>                          | <b>67 (29,1%)</b>                              | <b>75 (32,3%)</b>                      |
| <b>Omjer hazarda (95% CI) i p-vrijednost za OS</b>  | <b>HR 0,875 (0,629 – 1,217)<br/>p = 0,4277</b> |                                        |
| <b>ORR**</b>                                        | <b>89 (46,1%)</b>                              | <b>88 (44,9%)</b>                      |
| <b>Omjer izgleda (95% CI) i p-vrijednost za ORR</b> | <b>OR 1,074 (0,716 – 1,614)<br/>p = 0,7290</b> |                                        |
| <b>Medijan trajanja odgovora (mjeseci)</b>          | <b>20,0</b>                                    | <b>13,2</b>                            |
| <b>CBR</b>                                          | <b>180 (78,3%)</b>                             | <b>172 (74,1%)</b>                     |
| <b>Omjer izgleda (95% CI) i p-vrijednost za CBR</b> | <b>OR 1,253 (0,815 – 1,932)<br/>p = 0,3045</b> |                                        |

\*(zrelost podataka: 31%) – nije završna analiza OS-a

\*\*za bolesnice s mjerljivom bolešću

**Slika 1 Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (ocjena ispitivača, populacija predviđena za liječenje) – ispitivanje FALCON**



Završena su dva klinička ispitivanja faze 3 s ukupno 851 postmenopauzalnom ženom s uznapredovalim rakom dojke u kojih se bolest ponovno javila tijekom ili nakon adjuvantne endokrine terapije ili je došlo do progresije nakon endokrine terapije uznapredovale bolesti. Sedamdeset i sedam posto (77%) populacije u ispitivanju imalo je rak dojke s pozitivnim estrogenskim receptorima. U tim su ispitivanjima uspoređene sigurnost i djelotvornost mjesečne primjene fulvestranta u dozi od 250 mg s dnevnom primjenom 1 mg anastrozola (inhibitora aromataze). Sveukupno je fulvestrant u mjesečnoj dozi od 250 mg bio barem jednako učinkovit kao anastrozol u smislu preživljenja bez progresije bolesti, objektivnog odgovora i vremena do smrti. Nije bilo statistički značajne razlike između dviju terapijskih skupina glede bilo kojih od mjera ishoda. Primarna mjera ishoda bila je preživljenje bez progresije bolesti. Kombinirana analiza oba ispitivanja pokazala je da je bolest napredovala u 83% bolesnica koje su primale fulvestrant, u odnosu na 85% bolesnica koje su primale anastrozol. Kombinirana analiza oba ispitivanja pokazala je da je omjer rizika fulvestranta 250 mg u odnosu na anastrozol za preživljenje bez progresije bolesti bio 0,95 (95% CI 0,82 do 1,10). Stopa objektivnog odgovora za fulvestrant 250 mg iznosila je 19,2%, u usporedbi sa 16,5% za anastrozol. Medijan vremena do smrti iznosio je 27,4 mjeseca za bolesnice liječene fulvestrantom, a 27,6 mjeseci za bolesnice liječene anastrozolum. Omjer rizika fulvestranta 250 mg u odnosu na anastrozol za vrijeme do smrti bio je 1,01 (95% CI 0,86 do 1,19).

#### *Kombinirana terapija s palbociklibom*

Provedeno je međunarodno, randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze 3 s paralelnim skupinama, u kojem se kombinacija fulvestranta u dozi od 500 mg i palbocikliba u dozi od 125 mg uspoređivala s kombinacijom fulvestranta u dozi od 500 mg i placeba u žena - neovisno o njihovu menopauzalnom statusu - s lokalno uznapredovalim HR-pozitivnim i HER2-negativnim rakom dojke koji se nije mogao kurativno liječiti resekcijom ni radioterapijom ili metastatskim rakom dojke, kojima je bolest uznapredovala nakon prethodne endokrine terapije u (neo)adjuvantnim ili metastatskim uvjetima.

Ukupno je 521 žena u predmenopauzi/perimenopauzi i postmenopauzi kojoj je bolest progredirala tijekom ili unutar 12 mjeseci od završetka adjuvantne endokrine terapije odnosno tijekom ili unutar mjesec dana od završetka endokrine terapije za uznapredovalu bolest randomiziranu u omjeru 2:1 za liječenje kombinacijom fulvestranta i palbocikliba ili kombinacijom fulvestranta i placeba.

Bolesnice su bile stratificirane prema dokumentiranoj osjetljivosti na prethodnu hormonsku terapiju, menopauzalnom statusu pri uključivanju u ispitivanje (predmenopauza/perimenopauza naspram postmenopauze) i prisutnosti visceralnih metastaza. Žene u predmenopauzi/perimenopauzi primale su agonist LHRH-a goserelin. U ispitivanju nisu mogle sudjelovati bolesnice s uznapredovalom/metastatskom i simptomatskom bolešću koja se proširila na visceralno tkivo, a u kojih je postojao rizik od po život opasnih komplikacija u kratkom roku (uključujući bolesnice s velikim nekontroliranim izljevima [pleuralnim, perikardijalnim, peritonealnim], plućnim limfangitisom i zahvaćenošću jetre većom od 50%).

Bolesnice su nastavile primati dodijeljeno im liječenje do objektivne progresije bolesti, pogoršanja simptoma, neprihvatljive toksičnosti, smrti ili povlačenja pristanka, ovisno o tome što je nastupilo prvo. Nije bio dopušten prelazak iz jedne skupine u drugu.

Početne demografske i prognostičke značajke bile su dobro ujednačene između skupine liječene fulvestrantom plus palbociklibom i one koja je primala fulvestrant plus placebo. Medijan dobi bolesnica uključenih u ispitivanje iznosio je 57 godina (raspon: 29 - 88). Većina bolesnica u svakoj skupini bila je bijele rase, imala je dokumentiranu osjetljivost na prethodnu hormonsku terapiju te je bila u postmenopauzi. Približno 20% bolesnica bilo je u predmenopauzi/perimenopauzi. Sve bolesnice prethodno su primale sistemsku terapiju, a većina bolesnica u svakoj liječenoj skupini prethodno je primila kemoterapijski režim za primarnu dijagnozu. Više od polovice bolesnica (62%) imalo je funkcionalni ECOG status 0, 60% njih imalo je visceralne metastaze, dok je njih 60% prethodno primilo više od 1 režima hormonske terapije za primarnu dijagnozu.

Primarna mjera ishoda u ispitivanju bio je PFS prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija. Potporne analize PFS-a temeljile su se na neovisnoj središnjoj radiološkoj ocjeni. Sekundarne mjere ishoda uključivale su OR, CBR, ukupno preživljenje (OS), sigurnost i vrijeme do pogoršanja boli.

Ispitivanje je postiglo primarnu mjeru ishoda – produljenje PFS-a prema ocjeni ispitivača pri interim analizi, koja je provedena nakon što je postignuto 82% planiranih događaja PFS-a. Rezultati su nadmašili unaprijed specificiranu granicu djelotvornosti prema Haybittleu i Petou ( $\alpha=0,00135$ ) te pokazali statistički značajno produljenje PFS-a i klinički važan terapijski učinak. Zrelji podaci o djelotvornosti navedeni su u Tablici 5.

Nakon medijana praćenja od 45 mjeseci provedena je završna analiza ukupnog preživljenja na temelju 310 događaja (60% randomiziranih bolesnica). Zabilježena je razlika od 6,9 mjeseci u medijanu ukupnog preživljenja između skupine liječene palbociklibom i fulvestrantom i skupine liječene placebom i fulvestrantom. Ovaj rezultat nije bio statistički značajan pri prethodno određenoj razini statističke značajnosti od 0,0235 (jednostrano). U skupini liječenoj placebom i fulvestrantom, 15,5% randomiziranih bolesnica primilo je palbociklib i druge inhibitore CDK-a kao naknadno liječenje nakon progresije.

Rezultati PFS-a prema ocjeni ispitivača i konačni podaci OS-a dobiveni iz ispitivanja PALOMA3 prikazani su u tablici 5. Relevantne Kaplan-Meierove krivulje prikazane su na Slici 2, odnosno Slici 3.

**Tablica 5    Rezultati za djelotvornost – ispitivanje PALOMA3 (ocjena ispitivača, populacija predviđena za liječenje)**

|                                            | Ažurirana analiza<br>(Datum prestanka prikupljanja podataka: 23. listopada 2015.) |                                     |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
|                                            | Fulvestrant plus palbociklib<br>(N=347)                                           | Fulvestrant plus placebo<br>(N=174) |
| <b>Preživljenje bez progresije bolesti</b> |                                                                                   |                                     |

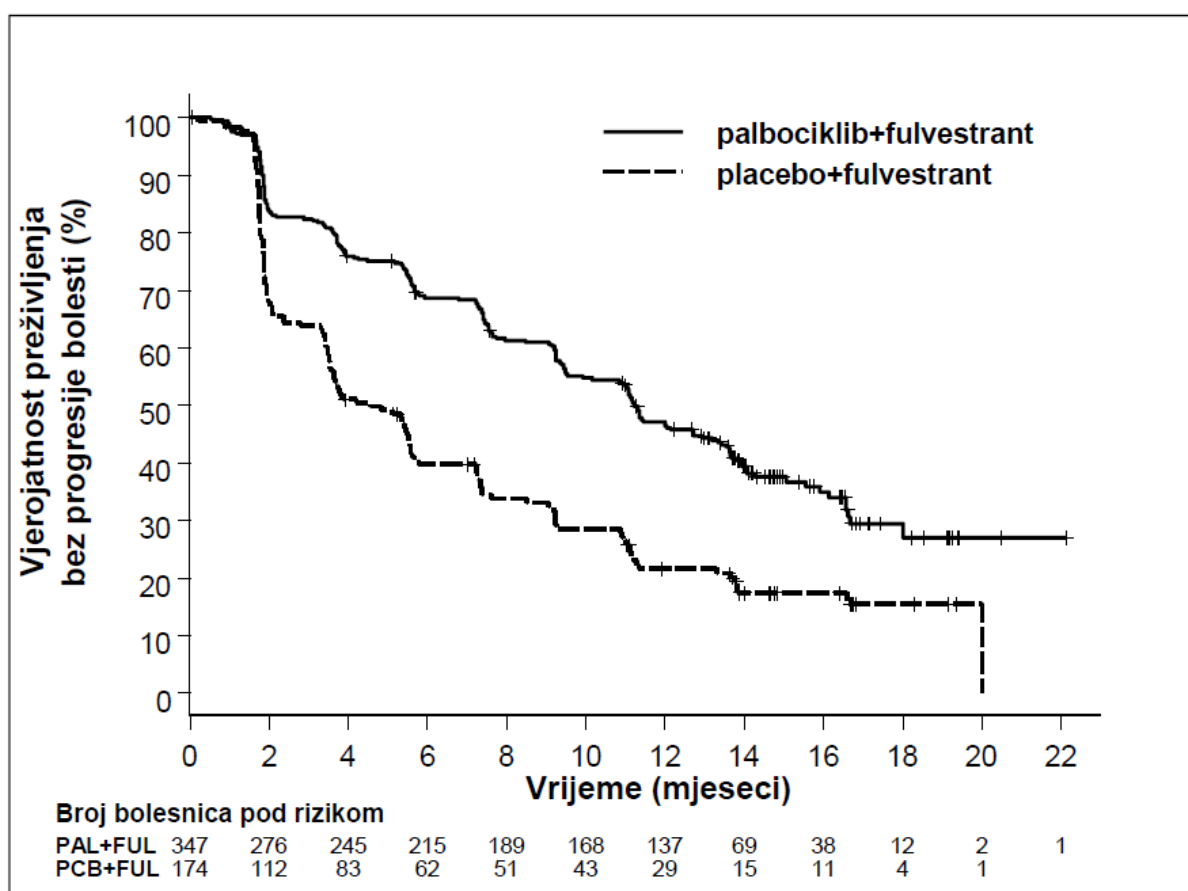
|                                                                                                                     |                                                |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------|
| Medijan [mjeseci (95% CI)]                                                                                          | 11,2 (9,5; 12,9)                               | 4,6 (3,5; 5,6)    |
| Omjer hazarda (95% CI)<br>i p-vrijednost                                                                            | 0,497 (0,398; 0,620); p<0,000001               |                   |
| <b>Sekundarne mjere ishoda*</b>                                                                                     |                                                |                   |
| OR [% (95% CI)]                                                                                                     | 26,2 (21,7; 31,2)                              | 13,8 (9,0; 19,8)  |
| OR (mjerljiva bolest) [%<br>(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) |
| <b>Konačni rezultati za ukupno preživljenje (OS)<br/>(zaključni datum prikupljanja podataka: 13. travnja 2018.)</b> |                                                |                   |
| Broj događaja (%)                                                                                                   | 201 (57,9)                                     | 109 (62,6)        |
| Medijan [mjeseci (95%<br>CI)]                                                                                       | 34,9 (28,8; 40,0)                              | 28,0 (23,6; 34,6) |
| Omjer hazarda (95% CI) i<br>p-vrijednost <sup>†</sup>                                                               | 0,814 (0,644; 1,029)<br>p=0,0429 <sup>†*</sup> |                   |

CBR=stopa kliničke dobrobiti; CI=interval pouzdanosti; N=broj bolesnika; OR=objektivni odgovor  
Rezultati sekundarnih mjera ishoda temelje se na potvrđenim i nepotvrđenim odgovorima u skladu s verzijom 1.1 RECIST kriterija.

\* Nije statistički značajno.

<sup>†</sup> p-vrijednost na temelju jednostranog log-rang testa stratificiranog prema prisutnosti visceralnih metastaza i osjetljivosti na prethodnu endokrinu terapiju po randomizaciji.

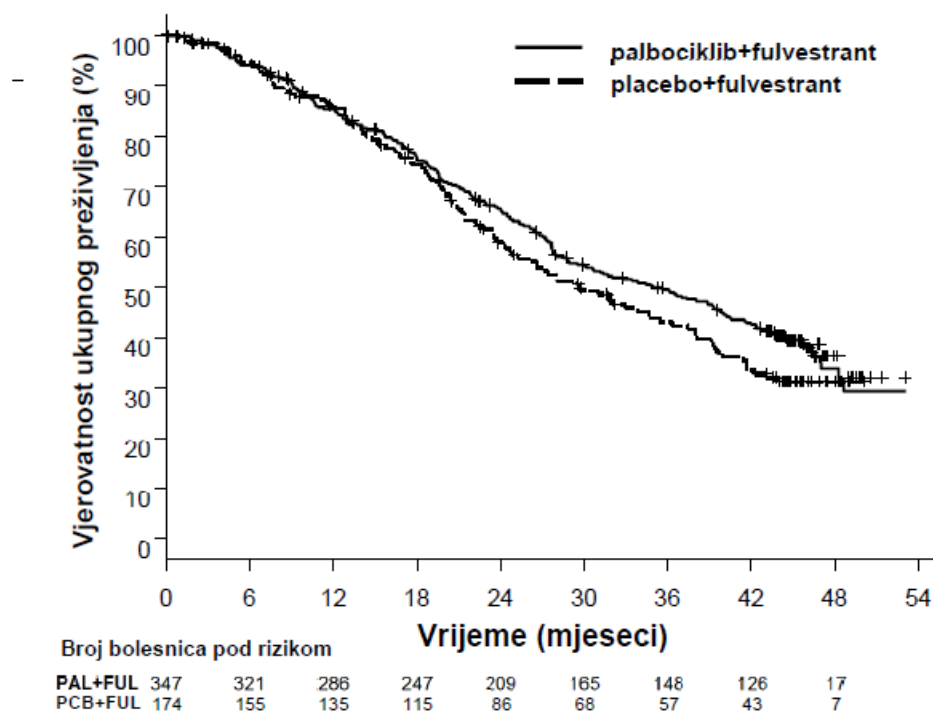
**Slika 2. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (ocjena ispitivača, populacija predviđena za liječenje) – ispitivanje PALOMA3 (zaključni datum prikupljanja podataka: 23. listopada 2015.)**



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

Smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u skupini koja je primala fulvestrant plus palbociklib primijećeno je u svim pojedinačnim podskupinama bolesnica definiranim prema stratifikacijskim faktorima i početnim značajkama. To je bilo primjetno u žena u predmenopauzi/perimenopauzi (HR: 0,46 [95% CI: 0,28; 0,75]) i onih u postmenopauzi (HR: 0,52 [95% CI: 0,40; 0,66]) te bolesnica s visceralnim sijelom metastatske bolesti (HR: 0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]) i onih s nevisceralnim sijelom metastatske bolesti (HR: 0,48 [95% CI: 0,33; 0,71]). Korist je opažena i neovisno o broju prethodnih terapijskih linija za metastatsku bolest, bilo da se radilo o 0 (HR: 0,59 [95% CI: 0,37; 0,93]), 1 (HR: 0,46 [95% CI: 0,32; 0,64]), 2 (HR: 0,48 [95% CI: 0,30; 0,76]) ili  $\geq 3$  linije (HR: 0,59 [95% CI: 0,28; 1,22]).

**Slika 3. Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (populacija predviđena za liječenje) – ispitivanje PALOMA3 (zaključni datum prikupljanja podataka: 13. travnja 2018.)**



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

Dodatne mjere ishoda za djelotvornost (OR i TTR) koje su se ocjenjivale u podskupinama bolesnica s visceralnom bolešću ili bez nje prikazane su u Tablici 6.

**Tablica 6 Rezultati za djelotvornost kod visceralne i nevisceralne bolesti u ispitivanju PALOMA3 (populacija predviđena za liječenje)**

|                                  | Visceralna bolest                    |                                  | Nevisceralna bolest                  |                                 |
|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
|                                  | Fulvestrant plus palbociclib (N=206) | Fulvestrant plus placebo (N=105) | Fulvestrant plus palbociclib (N=141) | Fulvestrant plus placebo (N=69) |
| OR [% (95% CI)]                  | 35,0<br>(28,5; 41,9)                 | 13,3<br>(7,5; 21,4)              | 13,5<br>(8,3; 20,2)                  | 14,5<br>(7,2; 25,0)             |
| TTR*, medijan [mjeseci (raspon)] | 3,8<br>(3,5; 16,7)                   | 5,4<br>(3,5; 16,7)               | 3,7<br>(1,9; 13,7)                   | 3,6<br>(3,4; 3,7)               |

\*Rezultati za odgovore temelje se na potvrđenim i nepotvrđenim odgovorima.

N=broj bolesnica; CI=interval pouzdanosti; OR=objektivni odgovor; TTR=vrijeme do prvog tumorskog odgovora.

Simptomi koje su prijavile bolesnice ocjenjivali su se uz pomoć upitnika o kvaliteti života (engl. *Quality of Life Questionnaire*, QLQ-C30) Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (engl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) i njegova Modula za rak dojke (EORTC QLQ-BR23). Ukupno je 335 bolesnica iz skupine liječene fulvestrantom i palbociklibom i 166 bolesnica iz skupine koja je primala fulvestrant i placebo ispunilo upitnik na početku ispitivanja i još najmanje pri 1 posjetu nakon toga.

Vrijeme do pogoršanja unaprijed je specificirano kao razdoblje između početka ispitivanja i prvog povećanja početnih rezultata za bol za  $\geq 10$  bodova. Dodavanje palbocikliba fulvestrantu ostvarilo je koristan učinak na taj simptom jer je značajno odgodilo vrijeme do pogoršanja boli u odnosu na fulvestrant plus placebo (medijan: 8,0 mjeseci naspram 2,8 mjeseci; HR: 0,64 [95% CI: 0,49; 0,85];  $p < 0,001$ ).

#### *Učinci na endometriju u postmenopauzi*

Pretklinički podaci ne ukazuju na to da fulvestrant ima stimulativni učinak na endometriju nakon menopauze (vidjeti dio 5.3). Dvotjedno ispitivanje u postmenopauzalnih, zdravih žena dobrovoljaca liječenih etinilestradiolom u dozi od 20  $\mu\text{g}$  na dan pokazalo je da je prethodno liječenje fulvestrantom u dozi od 250 mg dovelo do značajno smanjene stimulacije postmenopauzalnog endometrija u odnosu na prethodno liječenje placebom, što je procijenjeno ultrazvučnim mjerenjem debljine endometrija.

Neoadjuvantno liječenje tijekom najdulje 16 tjedana nije u bolesnica s rakom dojke liječenima fulvestrantom u dozi od 500 mg ili fulvestrantom u dozi od 250 mg dovelo do klinički značajnih promjena u debljini endometrija, što ukazuje da lijek nema agonistički učinak. Nema znakova štetnih učinaka na endometriju u ispitanih bolesnica s rakom dojke. Nisu dostupni podaci o morfologiji endometrija.

U dva kratkotrajna ispitivanja (1 i 12 tjedana) u premenopauzalnih bolesnica s benignom ginekološkom bolešću, ultrazvučnim mjerenjem nisu opažene značajne razlike u debljini endometrija između skupine liječene fulvestrantom i skupine koja je primala placebo.

#### *Učinci na kosti*

Nema podataka o dugoročnom utjecaju fulvestranta na kosti. Neoadjuvantno liječenje tijekom najdulje 16 tjedana u bolesnica s rakom dojke liječenih fulvestrantom u dozi od 500 mg ili u dozi od 250 mg nije dovelo do klinički značajnih promjena serumskih biljega koštane pregradnje.

#### Pedijatrijska populacija

Fulvestrant nije namijenjen za primjenu u djece. Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s referentnim lijekom koji sadrži fulvestrant u svim podskupinama pedijatrijske populacije za rak dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u pedijatriji).

U otvorenom ispitivanju faze 2 ispitivane su sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika fulvestranta u 30 djevojčica u dobi od 1 do 8 godina s progresivnim preuranjenim pubertetom povezanim s McCune Albrightovim sindromom (MAS). Pedijatrijske bolesnice dobivale su mjesečnu intramuskularnu dozu fulvestranta od 4 mg/kg. Ovo 12-mjesečno ispitivanje istraživalo je niz mjera ishoda McCune Albrightovog sindroma i pokazalo smanjenje učestalosti vaginalnog krvarenja i smanjenje stope uznapredovalosti koštane dobi. Najniže koncentracije fulvestranta u stanju dinamičke ravnoteže u djece u ovom ispitivanju odgovarale su onima zabilježenima u odraslih (vidjeti dio 5.2). Iz ovog malog ispitivanja nisu proizašla nova sigurnosna pitanja, ali još nisu dostupni 5-godišnji podaci.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Nakon primjene dugodjelujuće intramuskularne injekcije fulvestranta, fulvestrant se sporo apsorbira te doseže vršne koncentracije u plazmi ( $C_{\text{max}}$ ) nakon približno 5 dana. Primjenom režima doziranja fulvestrant 500 mg, razine izloženosti koje su u ili približne stanju dinamičke ravnoteže

postizu se tijekom prvog mjeseca doziranja (srednje vrijednosti [CV]:  $AUC=475$  [33,4%] ng.dan/ml,  $C_{max}=25,1$  [35,3%] ng/ml,  $C_{min}=16,3$  [25,9%] ng/ml). U stanju dinamičke ravnoteže, koncentracije fulvestranta u plazmi održavaju se unutar relativno uskog raspona, uz do približno trostruku razliku između najviše i najniže koncentracije. Nakon intramuskularne primjene izloženost je približno proporcionalna dozi u rasponu doza od 50 do 500 mg.

#### Distribucija

Fulvestrant se opsežno i brzo raspodjeljuje. Velik prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže ( $V_{dss}$ ) od oko 3 do 5 l/kg ukazuje da se uglavnom raspodjeljuje ekstravaskularno. Fulvestrant se u velikoj mjeri (99%) veže na proteine u plazmi. Glavne vezivne komponente su frakcije lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL), lipoproteina niske gustoće (LDL) i lipoproteina visoke gustoće (HDL). Nisu provedena ispitivanja interakcija u vezi s kompetitivnim vezanjem na proteine. Nije ustanovljeno koja je uloga globulina koji veže spolne hormone (SHBG).

#### Biotransformacija

Metabolizam fulvestranta nije u potpunosti razjašnjen ali uključuje kombinacije većeg broja mogućih putova biotransformacije, analognih onima endogenih steroida. Poznati metaboliti (obuhvaćaju 17-keton, sulfon, 3-sulfat, 3- i 17-glukuronid metabolite) su ili manje aktivni ili pokazuju aktivnost sličnu fulvestrantu u antiestrogenskim modelima. Ispitivanja na preparatima ljudske jetre uz primjenu rekombinantnih ljudskih enzima ukazuju da je CYP3A4 jedini izoenzim citokroma P450 uključen u oksidaciju fulvestranta; međutim, čini se da *in vivo* prevladavaju putovi koji ne uključuju P450. Podaci *in vitro* ukazuju da fulvestrant ne inhibira izoenzime CYP450.

#### Eliminacija

Fulvestrant se uglavnom eliminira u metaboliziranom obliku. Glavni put izlučivanja je fecesom, a manje od 1% izluči se mokraćom. Fulvestrant ima visoki klirens,  $11 \pm 1,7$  ml/min/kg, što upućuje na visoki udio ekstrakcije u jetri. Terminalni poluvijek ( $t_{1/2}$ ) nakon intramuskularne primjene ovisi o brzini apsorpcije i procjenjuje se na oko 50 dana.

#### Posebne populacije

U analizi podataka populacijske farmakokinetike iz ispitivanja faze 3, nisu otkrivene razlike u farmakokinetičkom profilu fulvestranta s obzirom na dob (raspon 33 do 89 godina), tjelesnu težinu (40-127 kg) ili rasu.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega nije utjecalo na farmakokinetiku fulvestranta u klinički značajnoj mjeri.

#### Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika fulvestranta ispitana je u kliničkom ispitivanju primjene jednokratne doze provedenom u žena s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A i B). Primijenjena je visoka doza lijeka intramuskularnom injekcijom kraćeg trajanja. U žena s oštećenjem funkcije jetre došlo je do povećanja AUC od približno 2,5 puta u odnosu na zdrave ispitanike.

Očekuje se da će bolesnice u kojih je primijenjen fulvestrant dobro podnijeti ovako uvećanu razinu izloženosti. Nisu ocijenjene žene s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C).

#### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika fulvestranta ocijenjena je u kliničkom ispitivanju provedenom na 30 djevojčica s progresivnim preuranjenim pubertetom povezanim s McCune Albrightovim sindromom (vidjeti dio 5.1). Pedijatrijske bolesnice bile su u dobi od 1 do 8 godina i dobivale su mjesečnu intramuskularnu dozu fulvestranta od 4 mg/kg. Geometrijska srednja vrijednost (standardna devijacija) najniže koncentracije lijeka u stanju dinamičke ravnoteže ( $C_{min, ss}$ ) iznosila je 4,2 (0,9) ng/ml, a  $AUC_{ss}$  u stanju dinamičke ravnoteže bio je 3680 (1020) ng\*hr/ml. Iako su prikupljeni podaci bili ograničeni,

čini se da su najniže koncentracije fulvestranta u stanju dinamičke ravnoteže u djece u skladu s onima u odraslih.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost fulvestranta je mala.

Referentni lijek i druge oblike fulvestranta dobro su podnosile životinjske vrste korištene u istraživanjima višekratnih doza. Lokalne reakcije, uključujući miozitis i granulomatozne nakupine na mjestu injekcije pripisane su pomoćnim tvarima, no miozitis je u kunića bio ozbiljniji kod primjene fulvestranta u usporedbi s fiziološkom otopinom kao kontrolom. U istraživanjima toksičnosti višekratnih intramuskularnih doza fulvestranta u štakora i pasa, antiestrogeno djelovanje fulvestranta bilo je odgovorno za većinu opaženih učinaka, osobito u reproduktivnom sustavu ženki ali i u drugim organima osjetljivima na hormone u oba spola. U nekih je pasa nakon kronične primjene (12 mjeseci) opažen arteritis u većem broju različitih tkiva.

U istraživanjima na psima nakon peroralne i intravenske primjene zabilježeni su učinci na srčano-žilni sustav (blaga povišenja S-T spojnice na EKG-u [peroralna primjena] te sinusni zastoj u jednog psa [intravenska primjena]). Ti su se učinci javili pri razinama izloženosti višima nego u bolesnica ( $C_{max} > 15$  puta) i vjerojatno imaju ograničen značaj za sigurnost u ljudi kod primjene kliničkih doza.

Fulvestrant nije pokazao genotoksični potencijal.

Fulvestrant je pri dozama sličnima kliničkoj dozi pokazao učinke na reprodukciju i razvoj embrija i fetusa sukladan svom antiestrogenskom djelovanju. U štakora su opaženi reverzibilno smanjenje plodnosti ženki i preživljenja embrija, distocija i povećana učestalost fetalnih abnormalnosti, uključujući tarzalnu fleksiju. Ženke kunića kojima je primijenjen fulvestrant nisu mogle održati skotnost. Opažena je povećana masa placente i gubitak fetusa nakon implantacije. Zabilježena je povećana incidencija fetalnih varijacija u kunića (zdjelični obruč i 27. predsakralni kralježak pomaknuti unazad).

Dvogodišnje istraživanje onkogenosti u štakora (uz intramuskularnu primjenu fulvestranta) pokazalo je povećanu incidenciju benignih tumora granulosa stanica jajnika u ženki štakora pri visokoj dozi od 10 mg po štakoru tijekom 15 dana, a u mužjaka povećanu incidenciju tumora Leydigovih stanica testisa. U dvogodišnjem istraživanju onkogenosti u miševa (svakodnevna peroralna primjena) primijećena je povećana incidencija tumora specijalizirane strome jajnika (i dobroćudnih i zloćudnih) pri dozama od 150 i 500 mg/kg na dan. Razina bez učinka za ove nalaze bila je pri razinama sistemske izloženosti (AUC) koje su u ženki štakora bile približno 1,5 puta veće, a u mužjaka štakora 0,8 puta veće od očekivane razine izloženosti u ljudi, dok je ta vrijednost i u mužjaka i u ženki miševa bila približno 0,8 puta veća od očekivane razine izloženosti u ljudi. Poticaj nastanka takvih tumora sukladan je farmakološki uvjetovanim promjenama endokrinog odgovora u koncentracijama gonadotropina, koje uzrokuju antiestrogeni u životinja s ciklusom. Stoga se ovi nalazi ne smatraju značajnima za primjenu fulvestranta u postmenopauzalnih žena s uznapredovalim rakom dojke.

#### Procjena rizika za okoliš (ERA)

Ispitivanja provedena radi procjene rizika za okoliš pokazala su da bi fulvestrant mogao uzrokovati štetne učinke na vodeni okoliš (vidjeti dio 6.6).

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

etanol (96 %)

benzilni alkohol  
benzil benzoat  
ricinusovo ulje, prerađeno

## 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

## 6.3 Rok valjanosti

2 godine

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C - 8°C).

Moraju se ograničiti temperaturna odstupanja u rasponu od 2°C - 8°C. To znači da treba izbjegavati čuvanje lijeka na temperaturama iznad 25°C te da se lijek ne smije čuvati na prosječnoj temperaturi ispod 25°C (ali iznad 2°C - 8°C) dulje od 4 mjeseca. Nakon temperaturnog odstupanja, lijek se mora odmah vratiti u preporučene uvjete čuvanja (čuvati i prevoziti na hladnom, na temperaturi od 2°C - 8°C).

Temperaturna odstupanja imaju kumulativan učinak na kvalitetu lijeka, pa se ne smije prekoračiti spomenuto razdoblje od 4 mjeseca tijekom dvogodišnjeg roka valjanosti lijeka Fulvestrant Pliva (vidjeti

dio 6.3). Izlaganje temperaturama ispod 2°C neće naškoditi lijeku, pod uvjetom da se ne čuva na temperaturi ispod -20°C.

Napunjenu štrcaljku čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Pakiranje s napunjenom štrcaljkom sastoji se od:

Jedne napunjene štrcaljke od prozirnog stakla tipa 1 s potisnim klipom od polipropilena i Luer-Lock konektorom, koja sadrži 5 ml Fulvestrant Pliva otopine za injekciju.

U pakiranju se nalazi i sigurnosna igla za spajanje na trup štrcaljke.

Ili

Dvije napunjene štrcaljke od prozirnog stakla tipa 1 s potisnim klipom od polipropilena i Luer-Lock konektorom, od kojih svaka sadrži 5 ml Fulvestrant Pliva otopine za injekciju. U pakiranju se nalaze i sigurnosne igle za spajanje na svaki trup štrcaljke.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

### Upute za primjenu

Primijenite injekciju prema lokalnim smjernicama za primjenu intramuskularnih injekcija velikog volumena.

NAPOMENA: Zbog blizine ishijadičnog živca, potreban je oprez ako se Fulvestrant Pliva primjenjuje na dorzoglutealnom mjestu injiciranja (vidjeti dio 4.4).

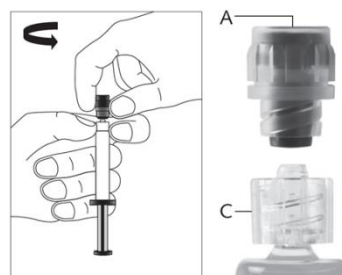
Upozorenje – nemojte autoklavirati sigurnosnu iglu prije primjene.

Ruke se moraju nalaziti ispod vrha igle za vrijeme rukovanja iglom i odlaganja igle.

Za svaku od dvije štrcaljke:

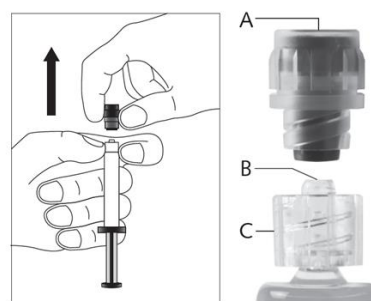
- Izvadite stakleni trup štrcaljke iz podloška i provjerite da nije oštećen.
- Izvadite sigurnosnu iglu iz vanjskog pakiranja.
- Prije primjene, potrebno je pregledati parenteralnu otopinu da ne sadrži vidljive čestice i da nije promijenila boju.
- Primite štrcaljku za rebrasti dio (C) uspravno prema gore. Drugom rukom primite zatvarač (A) i pažljivo zakrenite u smjeru suprotnom od smjera kretanja kazaljke na satu dok se zatvarač ne odvoji i može se skinuti (vidjeti Sliku 1).

Slika 1



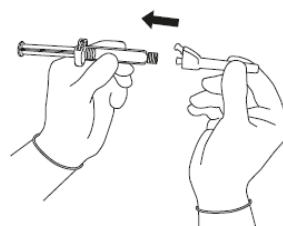
- Skinite zatvarač (A) ravno prema gore. Kako bi se održala sterilnost, NE DIRAJTE VRH ŠTRCALJKE (Luer-Lock) (B) (vidjeti Sliku 2).

Slika 2



- Nataknite sigurnosnu iglu na Luer-Lock i zakrećite dok igla ne bude čvrsto pričvršćena (vidjeti Sliku 3).
- Provjerite da je igla zaključana na Luer spojnicu.
- Prenesite napunjenu štrcaljku do mjesta primjene.
- Povucite zaštitni zatvarač s igle ravno, kako ne biste oštetili vrh igle.

Slika 3



- Istisnite suvišan zrak iz štrcaljke.
- Primijenite sporom intramuskularnom injekcijom (1-2 minute po injekciji) u mišić stražnjice (područje gluteusa). Radi lakše primjene kosi otvor vrha igle okrenut je prema ručici poluge (vidjeti Sliku 4).

Slika 4

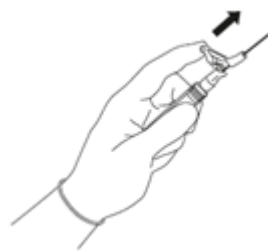


- Nakon injekcije, odmah jednim prstom pogurnite ručicu

Slika 5

aktivacijske poluge kako biste aktivirali mehanizam za zaštitu igle (vidjeti Sliku 5).

NAPOMENA: Aktivirajte mehanizam s iglom okrenutom od sebe i drugih. Morate čuti klik te zatim pregledati je li vrh igle potpuno pokriven.



#### Odlaganje

Napunjene štrcaljke namijenjene su **isključivo** za jednokratnu primjenu.

Ovaj lijek može predstavljati rizik za vodeni okoliš. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima (vidjeti dio 5.3).

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PLIVA HRVATSKA d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-127599996

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 25.03.2016.  
Datum posljednje obnove: 04.11.2020.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

12.07.2025.