

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fulvestrant STADA Arzneimittel 250 mg
injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 250 mg fulvestrantu v 5 ml roztoku.
Každý ml injekčného roztoku obsahuje 50 mg fulvestrantu.

Pomocné látky so známym účinkom (v 5 ml roztoku)

Etanol (96 %, 500 mg)

Benzylalkohol (500 mg)

Benzyl-benzoát (750 mg)

Úplný zoznam pomocných látok , pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

Číry, bezfarebný až žltý viskózný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Fulvestrant STADA Arzneimittel je indikovaný:

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelé ženy (vrátane starších žien)

Odporúčaná dávka je 500 mg v jednomesačných intervaloch s ďalšou 500 mg dávkou podanou dva týždne po začiatkovej dávke.

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

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

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Fulvestrantu STADA Arzneimittel u detí od narodenia do veku 18 rokov nebola preukázaná. V súčasnosti sú dostupné údaje opísané v častiach 5.1 a 5.2, ale nemôže sa vydať žiadne odporúčanie na dávkovanie.

Spôsob podávania

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

Opatrnosť je potrebná pri injekčnom podávaní Fulvestrantu STADA Arzneimittel do dorzogluteálnej oblasti z dôvodu blízkosti sedacieho nervu.

Podrobné pokyny na podávanie, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

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

Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

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

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

V súvislosti s injekciou fulvestrantu sa zaznamenali udalosti súvisiace s miestom podania injekcie ako je ischias, neuralgia, neuropatická bolesť a periférna neuropatia. Opatrnosť je potrebná pri injekčnom podávaní fulvestrantu do dorzogluteálnej oblasti z dôvodu blízkosti sedacieho nervu (pozri časti 4.2 a 4.8).

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

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

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

Interferencia s hodnotením protilátok proti estradiolu

Vzhľadom na štrukturálnu podobnosť fulvestrantu a estradiolu, môže fulvestrant interferovať s hodnotením protilátok proti estradiolu a môže mať za následok falošne zvýšené hladiny estradiolu.

Pediatrická populácia

Fulvestrant STADA Arzneimittel sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich, pretože bezpečnosť a účinnosť u tejto skupiny pacientov nebola stanovená (pozri časť 5.1).

Etanol

Tento liek obsahuje 1 000 mg alkoholu (etanol) v dávke 2 x 5 ml injekčného roztoku. Množstvo 2 x 5 ml tohto lieku zodpovedá menej ako 20 ml piva alebo 8 ml vína.

Male množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

Škodlivé pre tých, ktorí trpia alkoholizmom a má sa vziať do úvahy u skupín s vysokým rizikom, ako sú pacienti s ochorením pečene a epilepsiou.

Benzylalkohol

Fulvestrant STADA Arzneimittel obsahuje benzylalkohol ako pomocnú látku, ktorá môže spôsobiť alergické reakcie.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Pacientky vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby Fulvestrantom STADA Arzneimittel a počas 2 rokov po poslednej dávke.

Gravidita

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

Dojčenie

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

Fertilita

Účinky fulvestrantu na plodnosť ľudí sa nehodnotili.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Monoterapia

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

V tabuľke 1 boli vypočítané nasledujúce kategórie frekvencie nežiaducich reakcií (adverse drug reactions, ADR), ktoré sú založené na združených analýzach bezpečnosti v liečebnej skupine užívajúcej fulvestrant 500 mg v štúdiách porovnávajúcich fulvestrant 500 mg s fulvestrantom 250 mg [CONFIRM (Štúdia D6997C00002), FINDER 1 (Štúdia D6997C00004), FINDER 2 (Štúdia D6997C00006) a NEWEST (Štúdia D6997C00003)], alebo zo samotnej štúdie FALCON (Štúdia D699BC00001), ktorá porovnávala fulvestrant 500 mg s anastrozolom 1 mg.

Pri rozdieloch vo frekvenciách pri združených analýzach bezpečnosti a štúdiu FALCON sa uvádza najvyššia frekvencia. V tabuľke 1 sú frekvencie založené na všetkých hlásených nežiaducich reakciách bez ohľadu na hodnotenie kauzality skúšajúcim. Medián trvania liečby fulvestrantom 500 mg v združenom súbore údajov (vrátane štúdií uvedených vyššie plus FALCON) bol 6,5 mesiacov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené pacientkami liečenými fulvestrantom v monoterapii

Nežiaduce reakcie podľa orgánových systémov a frekvencie		
Infekcie a nákazy	Časté	Infekcie močového systému
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Zníženie počtu krvných doštičiek ^e
Poruchy imunitného systému	Veľmi časté	Hypersenzitívne reakcie ^e
	Menej časté	Anafylaktické reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Anorexia ^a
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy
Poruchy ciev	Veľmi časté	Návaly tepla ^e

	Časté	Venózna tromboembólia ^a
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea
	Časté	Vracanie, hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (ALT, AST, ALP) ^a
	Časté	Zvýšený bilirubín ^a
	Menej časté	Zlyhanie pečene ^{c,f} , hepatitída ^f , zvýšené gama-GT ^f
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Vyrážka ^c
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Bolesť kĺbov a muskuloskeletálna bolesť ^d
	Časté	Bolesť chrbta ^a
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	Vaginálne krvácanie ^e
	Menej časté	Vaginálna moniliáza ^f , leukorea ^f
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Asténia ^a , reakcie v mieste podania injekcie ^b
	Časté	Periférna neuropatia ^e , ischias ^e
	Menej časté	Krvácanie v mieste podania injekcie ^f , hematóm v mieste podania injekcie ^f , neuralgia ^{e, f}

^a Vráťane nežiaducich reakcií, pri ktorých nie je možné presne stanoviť podiel fulvestrantu na ich vzniku vzhľadom na základné ochorenie.

^b Termín reakcie v mieste podania injekcie nezahŕňa termíny krvácanie v mieste podania injekcie, hematóm v mieste podania injekcie, ischias, neuralgia a periférna neuropatia.

^c Udalosť sa nepozorovala vo veľkých klinických štúdiách (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Frekvencia sa vypočítala pomocou hornej hranice 95% intervalu spoľahlivosti pre odhad bodu. Počíta sa ako 3/560 (kde 560 je počet pacientok vo veľkých klinických štúdiách), čo zodpovedá kategórii frekvencie „menej časté“.

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

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

^f Nežiaduca reakcia sa v štúdiu FALCON nepozorovala.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

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

Bolesť kĺbov a muskuloskeletálna bolesť

V štúdiu FALCON bol počet pacientok, ktoré hlásili nežiaducu reakciu bolesť kĺbov a muskuloskeletálnu bolesť 65 (31,2%) v skupine s fulvestrantom a 48 (24,1%) v skupine s anastrozolom. Zo 65 pacientok v skupine s fulvestrantom 40% (26/65) pacientok hlásilo bolesť kĺbov a muskuloskeletálnu bolesť počas prvého mesiaca liečby a 66,2% (43/65) pacientok počas prvých 3 mesiacov liečby. Žiadna pacientka nehlásila udalosť stupňa ≥ 3 podľa CTCAE, alebo udalosť vyžadujúcu zníženie dávky, prerušenie dávkovania alebo ukončenie liečby z dôvodu týchto nežiaducich reakcií.

Kombinovaná liečba s palbociklibom

Celkový bezpečnostný profil fulvestrantu pri použití v kombinácii s palbociklibom je založený na údajoch od 517 pacientok s HR-pozitívnym, HER2-negatívnym pokročilým alebo metastatickým

karcinómom prsníka v randomizovanej štúdii PALOMA3 (pozri časť 5.1). Najčastejšími ($\geq 20\%$) nežiaducimi reakciami akéhokoľvek stupňa, hlásenými u pacientok dostávajúcich fulvestrant v kombinácii s palbociklibom, boli neutropénia, leukopénia, infekcie, únava, nauzea, anémia, stomatitída, hnačka, trombocytopénia a vracanie. Najčastejšími ($\geq 2\%$) nežiaducimi reakciami stupňa ≥ 3 boli neutropénia, leukopénia, anémia, infekcie, zvýšená hladina AST, trombocytopénia a únava.

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie zo štúdie PALOMA3.

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

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

Trieda orgánových systémov Frekvencia Preferovaný termín ^a	fulvestrant + palbociklib (N=345)		fulvestrant + placebo (N=172)	
	Všetky stupne n (%)	Stupeň ≥ 3 n (%)	Všetky stupne n (%)	Stupeň ≥ 3 n (%)
Infekcie a nákazy				
<i>Veľmi časté</i>				
Infekcie ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Poruchy krvi a lymfatického systému				
<i>Veľmi časté</i>				
Neutropénia ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leukopénia ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anémia ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombocytopénia ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Menej časté</i>				
Febrilná neutropénia	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Poruchy metabolizmu a výživy				
<i>Veľmi časté</i>				
Znížená chuť do jedla	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Poruchy nervového systému				
<i>Časté</i>				
Dysgeúzia	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Poruchy oka				
<i>Časté</i>				
Zvýšené slzenie	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Rozmazané videnie	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Suché oko	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
<i>Časté</i>				
Epistaxa	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
<i>Veľmi časté</i>				
Nauzea	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Stomatitída ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Hnačka	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Vracanie	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)

Poruchy kože a podkožného tkaniva				
<i>Veľmi časté</i>				
Alopécia	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
Vyrážka ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Časté</i>				
Suchá koža	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
<i>Veľmi časté</i>				
Únava	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Pyrexia	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Časté</i>				
Asténia	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Laboratórne vyšetrenia				
<i>Veľmi časté</i>				
Zvýšená hladina AST	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Časté</i>				
Zvýšená hladina ALT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

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

NA=neaplikovateľné

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Neutropénia

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

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Sú známe jednotlivé hlásenia predávkovania fulvestrantom u ľudí. V prípade predávkovania sa odporúča symptomatická podporná liečba. Štúdie na zvieratách naznačujú, že okrem účinkov priamo alebo nepriamo spojených s antiestrogénnou aktivitou, sa pri vyšších dávkach fulvestrantu nepreukázali žiadne iné účinky (pozri časť 5.3).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Fulvestrant je kompetitívny antagonist estrogénového receptora (ER) s afinitou porovnateľnou s estradiolom. Fulvestrant blokuje trofický účinok estrogénov bez akejkoľvek čiastočnej agonistickej (estrogénu podobnej) aktivity. Mechanizmus účinku je spojený s potlačením hladín proteínu estrogénového receptora. Klinické skúšania u postmenopauzálnych žien s primárnym karcinómom prsníka preukázali, že fulvestrant významne znižuje hladinu proteínu ER v ER pozitívnych nádoroch v porovnaní s placebom. Taktiež sa pozorovalo významné zníženie expresie progesterónového receptora v súlade s chýbajúcim vnútorným agonistickým estrogénovým účinkom. Tiež sa preukázalo, že fulvestrant 500 mg znižuje počet ER a proliferáciu markeru Ki67, vo väčšej miere ako fulvestrant 250 mg v nádoroch prsníka v postmenopauzálnnej neoadjuvantnej liečbe.

Klinická bezpečnosť a účinnosť pri pokročilom karcinóme prsníka

Monoterapia

Klinickú štúdiu fázy 3 ukončilo 736 postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka, ktoré mali rekurenciu ochorenia počas alebo po adjuvantnej endokrinnej liečbe alebo progresiu po endokrinnej liečbe pokročilého ochorenia. Štúdia zahŕňala 423 pacientov, ktorí recidivovali alebo mali progresiu počas antiestrogénnej liečby (AE podskupina) a 313 pacientov, ktorí recidivovali alebo mali progresiu počas liečby inhibítorom aromatázy (AI podskupina). Táto štúdia porovnávala účinnosť a bezpečnosť fulvestrantu 500 mg (n=362) s fulvestrantom 250 mg (n=374). Prežitie bez progresie (Progression-free survival, PFS) bolo primárnym cieľovým ukazovateľom, kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele bezpečnosti zahŕňali objektívnu mieru odpovede (objective response rate, ORR), mieru klinického prínosu (clinical benefit rate, CBR) a celkové prežívanie (overall survival, OS). Výsledky účinnosti pre štúdiu CONFIRM sú zhrnuté v tabuľke 3.

Tabuľka 3 Prehľad výsledkov primárneho cieľového ukazovateľa účinnosti (PFS – progression free survival) a kľúčových sekundárnych cieľových ukazovateľov účinnosti v štúdii CONFIRM

Parameter	Typ odhadu; porovnanie liečby	fulvestrant 500 mg (N=362)	fulvestrant 250 mg (N=374)	Porovnanie medzi skupinami (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				Pomer rizík	95% CI	p-hodnota
PFS	K-M medián v mesiacoch; pomer rizík					
Všetci pacienti		6,5	5,5	0,80	0,68; 0,94	0,006
-AE podskupina (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62; 0,94	0,013
-AI podskupina (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
OS^b	K-M medián v mesiacoch; pomer rizík					

Všetci pacienti	26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 ^c
-AE podskupina (n=423)	30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 ^c
-AI podskupina (n=313)^a	24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 ^c
Parameter	Typ odhadu; porovnanie liečby	fulvestrant 500 mg (N=362)	fulvestrant 250 mg (N=374)	Porovnanie medzi skupinami (fulvestrant 500 mg / fulvestrant 250 mg)	
				Absolútny rozdiel v %	95% CI
ORR^d	% pacientov s OR; absolútny rozdiel v %				
Všetci pacienti	13,8	14,6	-0,8	-5,8; 6,3	
-AE podskupina (n=296)	18,1	19,1	-1,0	-8,2; 9,3	
-AI podskupina (n=205)^a	7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8	
CBR^e	% pacientov s CB; absolútny rozdiel v %				
Všetci pacienti	45,6	39,6	6,0	-1,1; 13,3	
-AE podskupina (n=423)	52,4	45,1	7,3	-2,2; 16,6	
-AI podskupina (n=313)^a	36,2	32,3	3,9	-6,1; 15,2	

^a Fulvestrant je indikovaný u pacientok, ktoré recidivovali alebo mali progresiu počas antiestrogénnej liečby. Výsledky v AI podskupine sú nepresvedčivé.

^b OS je uvádzané pre finálnu analýzu celkového prežitia pri 75% úplnosti dát.

^c Nominálna hodnota p bez úpravy na opakované hodnoty medzi pôvodnou analýzou celkového prežitia pri 50% úplnosti dát a aktualizovanou analýzou celkového prežitia pri 75% úplnosti dát.

^d ORR bola stanovená u pacientok, u ktorých bola dostupná odpoveď na začiatku štúdie (t.j., u ktorých bolo merateľné ochorenie na začiatku štúdie: skupina 240 pacientov na fulvestrante 500 mg a skupina 261 pacientov na fulvestrante 250 mg).

^e Pacientky s najlepšou objektívnou odpoveďou kompletnej odpovede, čiastočnou odpoveďou alebo stabilizovaným ochorením ≥ 24 týždňov.

PFS: Prežitie bez progresie (progression-free survival); ORR: Objektívna miera odpovede (objective response rate); OR: Objektívna odpoveď (objective response); CBR: Miera klinického prínosu (clinical benefit rate); CB: Klinický prínos (clinical benefit); OS: Celkové prežívanie (overall survival); K-M: Kaplan-Meier; CI: Interval spoľahlivosti (confidence interval); AI: inhibítor aromatázy (aromatase inhibitor); AE: antiestrogén.

Randomizovaná, dvojito zaslepená, dvojito maskovaná, multicentrická štúdia fázy 3 fulvestrantu 500 mg oproti anastrozolu 1 mg sa uskutočnila u postmenopauzálnych žien s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka s pozitivitou estrogénových a/alebo progesterónových receptorov, ktoré neboli v minulosti liečené žiadnou hormonálnou liečbou. Celkovo 462 pacientok bolo postupne randomizovaných 1:1 na podávanie fulvestrantu 500 mg alebo na užívanie anastrozolu 1 mg.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa typu ochorenia (lokálne pokročilé alebo metastatické), predchádzajúcej chemoterapie pokročilého ochorenia a merateľného ochorenia.

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

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

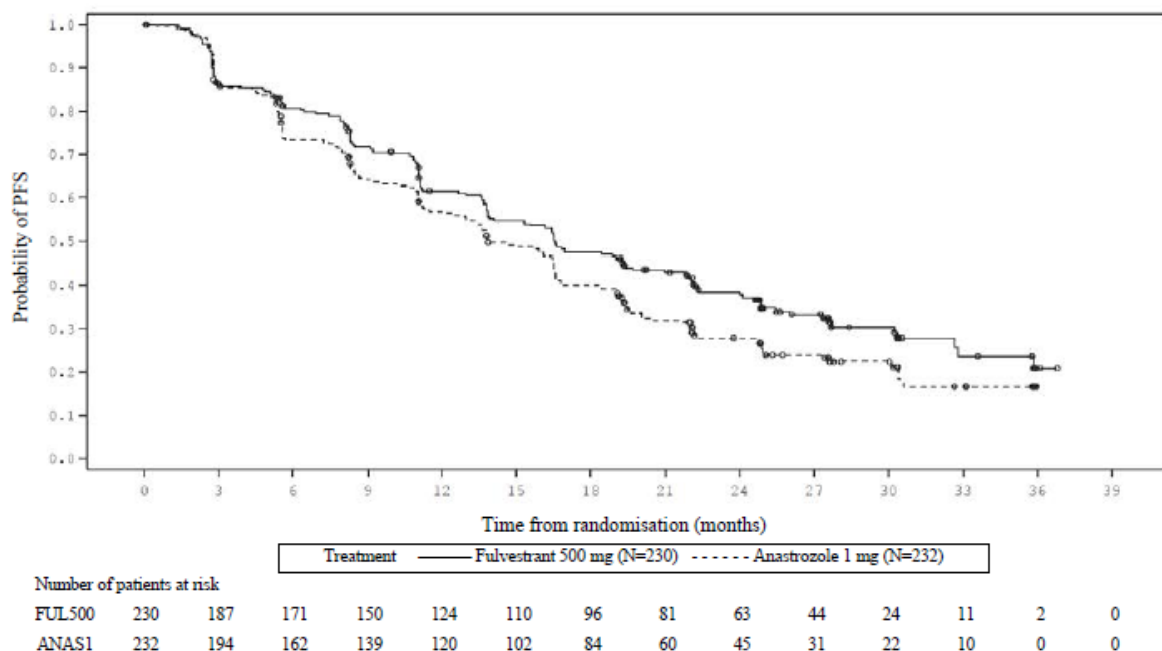
Konzistentné výsledky sa pozorovali vo väčšine vopred špecifikovaných podskupín pacientok. V podskupine pacientok s len neviscerálnymi metastázami (n=208) bol HR 0,592 (95% CI: 0,419; 0,837) v skupine s fulvestrantom oproti skupine s anastrozolom. V podskupine pacientok s viscerálnymi metastázami (n=254)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

Tabuľka 4 Súhrn výsledkov primárneho cieľového ukazovateľa účinnosti (PFS) a kľúčových sekundárnych cieľových ukazovateľov účinnosti (hodnotené skúšajúcim v populácii podľa liečebného zámeru) – štúdia FALCON

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

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

**u pacientok s merateľným ochorením

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

Probability of PFS = Pravdepodobnosť PFS

Čas od randomizácie (mesiace)

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

Počet pacientov v riziku:

FUL500	230	187	171	150	124	110	96	81	63	44	24	11	2	0
ANAS1	232	194	162	139	120	102	84	60	45	31	22	10	0	0

Vykonal sa dve klinické štúdie fázy 3 u celkovo 851 postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka, u ktorých došlo k návratu ochorenia počas alebo po adjuvantnej endokrinnnej liečbe, alebo k progresii ochorenia po endokrinnnej liečbe pokročilého ochorenia. Sedemdesiatšedem percent (77%) populácie v štúdiu malo karcinóm prsníka s pozitívou estrogénových receptorov. V týchto štúdiách sa porovnávala bezpečnosť a účinnosť podávania fulvestrantu 250 mg raz do mesiaca s každodenným podávaním 1 mg anastrozolu (inhibítora aromatázy). Celkovo bol fulvestrant v mesačnej dávke 250 mg minimálne rovnako účinný ako anastrozol z hľadiska prežívania bez progresie, objektívnej odpovede a doby do úmrtia. Medzi oboma liečebnými skupinami neboli v týchto cieľových ukazovateľoch zaznamenané žiadne štatisticky významné rozdiely. Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bolo prežívanie bez progresie. Kombinovaná analýza oboch štúdií preukázala, že k progresii došlo u 83% pacientok, ktorým sa podával fulvestrant oproti 85% pacientok, ktoré užívali anastrozol. Kombinovaná analýza oboch štúdií poukázala na to, že pomer rizika fulvestrantu 250 mg a anastrozolu z hľadiska prežívania bez progresie predstavoval 0,95 (95% CI 0,82 až 1,10). Objektívna miera odpovede bola pre fulvestrant 250 mg 19,2% v porovnaní so 16,5% pre anastrozol. Medián času do úmrtia bol 27,4 mesiacov u pacientok liečených fulvestrantom a 27,6 mesiacov u pacientok liečených anastrozolum. Pomer rizika pre fulvestrant 250 mg k anastrozolu v čase do úmrtia bol 1,01 (95% CI 0,86 až 1,19).

Kombinovaná liečba s palbociklibom

Medzinárodná, randomizovaná, dvojito-zaslepená, multicentrická štúdia fázy 3 s paralelnými skupinami porovnávajúca fulvestrant 500 mg plus palbociklib 125 mg oproti fulvestrantu 500 mg plus placebo sa vykonala u žien s HR-pozitívnym, HER2-negatívnym lokálne pokročilým karcinómom prsníka nevhodným na resekciu alebo rádioterapiu s kuratívny zámerom alebo s metastatickým

karcinómom prsníka, nezávisle od ich menopauzálného stavu, s progresiou ochorenia po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe v (neo)adjuvantnom použití alebo použití pri metastatickom ochorení.

Celkovo 521 pre/perimenopauzálnych žien, ktorých ochorenie progredovalo v priebehu 12 mesiacov od ukončenia adjuvantnej endokrinnnej liečby alebo počas nej, či v rámci 1 mesiaca po endokrinnnej liečbe pokročilého ochorenia, alebo počas nej, bolo randomizovaných v pomere 2:1 do skupín fulvestrant plus palbociklib alebo fulvestrant plus placebo a stratifikovaných podľa zdokumentovanej citlivosti na predchádzajúcu hormonálnu liečbu, menopauzálného stavu pri vstupe do štúdie (pre/perimenopauzálna oproti postmenopauzálnym) a prítomnosti viscerálnych metastáz. Pre/perimenopauzálna ženy dostali agonistu LHRH, goserelín. Pacientky s pokročilým/metastatickým, symptomatickým, viscerálnym ochorením, ktoré mali riziko život ohrozujúcich komplikácií v krátkej dobe (vrátane pacientok s masívnymi nekontrolovanými výpotkami [pleurálny, perikardiálny, peritoneálny], pľúcnou lymfangitídou a viac ako 50% postihnutím pečene), neboli vhodné pre zaradenie do štúdie.

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

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

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

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

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

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

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

	Aktualizovaná analýza (ukončenie zberu údajov 23. októbra 2015)	
	fulvestrant plus palbociklib (N=347)	fulvestrant plus placebo (N=174)

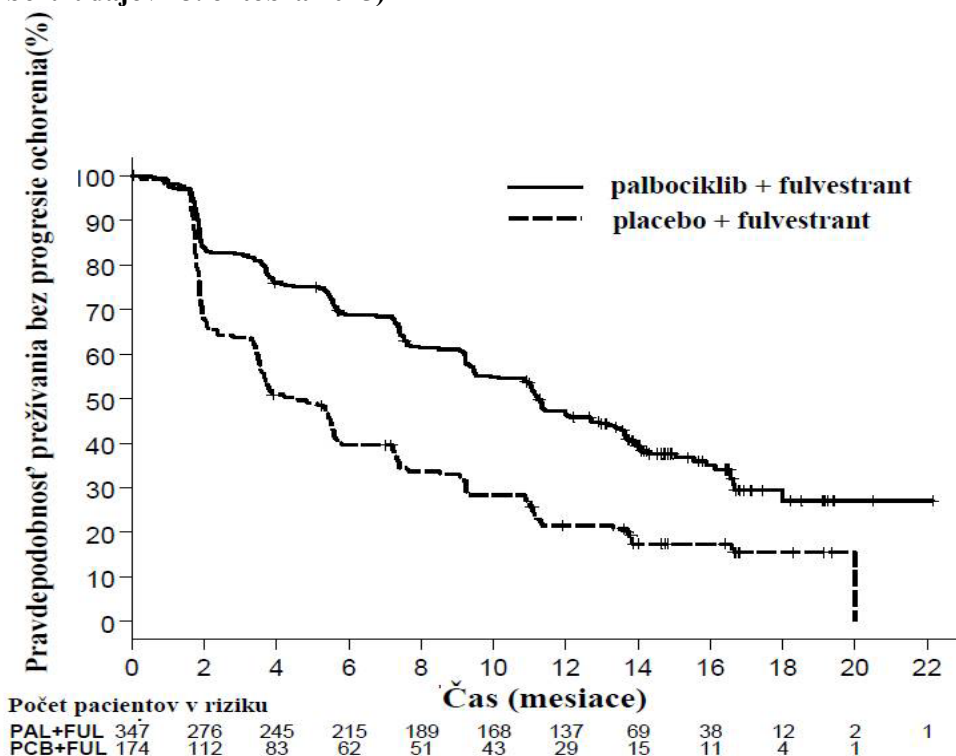
Prežívanie bez progresie		
Medián [mesiace (95% IS)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Pomer rizika (95% IS) a hodnota p	0,497 (0,398; 0,620), p <0,000001	
Sekundárne cieľové ukazovatele		
OR [% (95% IS)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (merateľné ochorenie) [% (95% IS)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95% IS)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Finálne celkové prežívanie (OS) (ukončenie zberu údajov 13. apríla 2018)		
Počet udalostí (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Medián [mesiace (95% IS)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Pomer rizika (95% IS) a p-hodnota [†]	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

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

* Nie je štatistický významný.

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

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

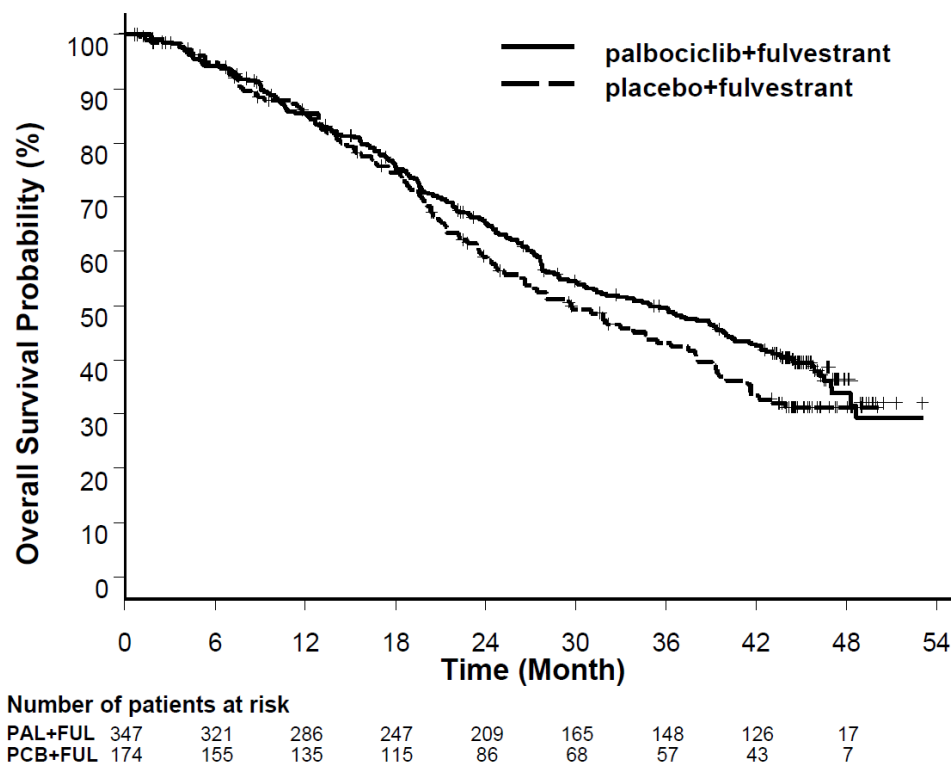


FUL=fulvestrant; PAL=palbociklib; PCB=placebo.

Zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia v skupine fulvestrant plus palbociklib sa pozorovalo vo všetkých podskupinách pacientok definovaných stratifikačnými faktormi a vstupnými charakteristikami. Bolo to evidentné u pre/perimenopauzálnych žien (HR 0,46 [95% CI: 0,28; 0,75]) a postmenopauzálnych žien (HR 0,52 [95% CI: 0,40; 0,66]) a pacientok s viscerálnymi metastatickými ložiskami (HR 0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]) a pacientok s neviscerálnymi metastatickými ložiskami

(HR 0,48 [95% CI: 0,33; 0,71]). Prínos bol tiež pozorovaný nezávisle od počtu líní predchádzajúcej liečby pre metastatické ochorenie, či bol počet 0 (HR 0,59 [95% CI: 0,37; 0,93]), 1 (HR 0,46 [95% CI: 0,32; 0,64]), 2 (HR 0,48 [95% CI: 0,30; 0,76]) alebo ≥ 3 línie (HR 0,59 [95% CI: 0,28; 1,22]).

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



Overall Survival Probability (%) = Pravdepodobnosť celkového prežívania (%)

Čas (mesiace)

Počet pacientov v riziku

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
PAL+FUL	347	321	286	247	209	165	148	126	17	
PCB+FUL	174	155	135	115	86	68	57	43	7	

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

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

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

	Viscerálne ochorenie		Neviscerálne ochorenie	
	fulvestrant plus palbociclib (N=206)	fulvestrant plus placebo (N=105)	fulvestrant plus palbociclib (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*, Medián [mesiace (rozsah)]	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

*Výsledky odpovedí založené na potvrdených a nepotvrdených odpovediach.

N = počet pacientok; CI = interval spoľahlivosti; OR = objektívna odpoveď; TTR = čas do prvej odpovede nádoru (time to first tumour response).

Pacientkami hlásené príznaky boli hodnotené pomocou dotazníka kvality života (quality of life questionnaire, QLQ-C30) Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny a jeho modulu rakoviny prsníka (EORTC QLQ BR23). Celkovo 335 pacientok v skupine fulvestrant plus palbociklib a 166 pacientok v skupine fulvestrant plus placebo vyplnilo dotazník pri vstupe do štúdie a aspoň raz na ďalšej návšteve.

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

Účinky na endometrium po menopauze

Predklinické údaje nenaaznačujú stimulačný účinok fulvestrantu na endometrium po menopauze (pozri časť 5.3). Dvojťždňová štúdia u zdravých postmenopauzálnych dobrovoľníčok liečených 20 μ g etinylestradiolu denne preukázala, že predliečenie fulvestrantom 250 mg malo za následok signifikantne redukovanú stimuláciu postmenopauzálného endometria v porovnaní s predliečením placebom, hodnotenú na základe ultrasonografického merania hrúbky endometria.

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

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

Účinky na kosti

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

Pediatrická populácia

Fulvestrant STADA Arzneimittel nie je indikovaný na použitie u detí. Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s fulvestrantom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri karcinóme prsníka (pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití).

Otvorená štúdia fázy 2 skúmala bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetiku fulvestrantu u 30 dievčat vo veku od 1 do 8 rokov s progresívnou predčasnou pubertou spojenou s McCune Albrightovým syndrómom (MAS). Pediatrické pacientky dostali intramuskulárnu dávku fulvestrantu 4 mg/kg mesačne. Táto 12 mesačná štúdia skúmala škálu cieľových ukazovateľov MAS a ukázala zníženie frekvencie vaginálneho krvácania a zníženie rýchlosti vzostupu kostného veku. V tejto štúdii bol u detí rovnovážny stav koncentrácie fulvestrantu v súlade s dospelými (pozri časť 5.2). Z tejto malej štúdie sa nezistili žiadne nové vyplývajúce obavy týkajúce sa bezpečnosti, ale 5-ročné údaje zatiaľ nie sú k dispozícii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

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

Distribúcia

Fulvestrant sa extenzívne a rýchlo distribuuje. Veľký zdanlivý distribučný objem v ustálenom stave (volume of distribution at steady state V_{dss}) je približne 3 až 5 l/kg, čo naznačuje, že distribúcia je väčšinou extravaskulárna. Fulvestrant sa vo vysokej miere (99%) viaže na plazmatické bielkoviny. Hlavnými zložkami väzby sú lipoproteínové frakcie veľmi nízkej denzity (very low density lipoprotein VLDL), nízkej denzity (low density lipoprotein LDL) a vysokej denzity (high density lipoprotein HDL). Neboli uskutočnené žiadne štúdie interakcie ohľadom kompetitívnej väzby na bielkoviny. Úloha globulínu, ktorý viaže pohlavné hormóny (sex hormone-binding globulin SHBG), nebola stanovená.

Biotransformácia

Metabolizmus fulvestrantu nebol plne hodnotený, ale zahŕňa kombinácie celého radu možných biotransformačných ciest, ktoré sú analogické cestám endogénnych steroidov. Identifikované metabolity (vrátane metabolitov typu 17-ketón, sulfón, 3-síran, 3- a 17-glukuronid) sú v antiestrogénových modeloch buď menej účinné, alebo vykazujú podobný účinok ako fulvestrant. Skúšania na preparátoch ľudskej pečene a rekombinantných ľudských enzýmoch udávajú, že na oxidácii fulvestrantu sa podieľa z P-450 izoenzýmov iba CYP 3A4, *in vivo* sa však zdá, že prevládajú cesty nevyužívajúce P-450. Údaje *in vitro* naznačujú, že fulvestrant neinhibuje izoenzýmy CYP450.

Eliminácia

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

Osobitné skupiny

Farmakokinetická analýza populácie, podľa údajov zo štúdií fázy 3, nezaznamenala pri fulvestrante žiadne rozdiely vo farmakokinetickom profile pokiaľ ide o vek (rozsah 33 až 89 rokov), hmotnosť (40-127 kg) alebo rasu.

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

Farmakokinetika fulvestrantu sa hodnotila v klinickom skúšaní vykonanom u 30 dievčat s progresívnou predčasnou pubertou spojenou s McCune Albrightovým syndrómom (pozri časť 5.1). Pediatrické pacientky boli vo veku 1 až 8 rokov a dostali intramuskulárnu dávku fulvestrantu 4 mg/kg mesačne. Geometrický priemer (smerodajná odchýlka) rovnovážneho stavu minimálnej koncentrácie ($C_{min, ss}$) a AUC_{ss} bol 4,2 (0,9) ng/ml a 3680 (1020) ng*hod/ml, v uvedenom poradí. Hoci sú zozbierané údaje obmedzené, rovnovážny stav minimálnej koncentrácie fulvestrantu u detí sa zdá byť v súlade s dospelými.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita fulvestrantu je nízka.

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

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

Fulvestrant nepreukázal žiadny genotoxický potenciál.

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

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

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

etanol 96 %
benzylalkohol
benzyl-benzoát
ricínový olej, rafinovaný

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte a prepravujte v chladničke (2 °C - 8 °C).

Má sa zamedziť teplotným odchýlkam mimo rozsahu 2 °C - 8 °C. Vyhnite sa uchovávaniu pri teplote prevyšujúcej 25 °C a v prípade, uchovávania tohto lieku pri teplote nižšej ako 25 °C v priemere (ale nad rozsah 2 °C - 8 °C) uchovávanie nemá presiahnuť 28-dňové obdobie. Po teplotných odchýlkach sa má liek ihneď vrátiť do odporúčaných podmienok uchovávania (uchovávanie a preprava v chladničke 2 °C - 8 °C). Teplotné odchýlky majú kumulatívny účinok na kvalitu lieku a 28-dňová lehota sa nesmie prekročiť počas trojročného času použiteľnosti injekcie fulvestrantu (pozri časť 6.3). Vystavením teplotám nižším ako 2 °C nedôjde k poškodeniu lieku za predpokladu, že nie je uchovávaný pod -20 °C.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie s naplnenou injekčnou striekačkou obsahuje:

1, 2, 4 alebo 6 naplnených injekčných striekačiek z číreho skla typu 1 s brómbutylovou gumenou zátkou, polystyrénovou piestovou tyčinkou a polypropylénovou spätnou zátkou s obsahom 5 ml injekčného roztoku fulvestrantu. Priložená je aj bezpečnostná ihla/ihly (BD SafetyGlide) na pripojenie k telu injekčnej striekačky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na podávanie

Injekciu podávajte podľa lokálnych postupov na podávanie intramuskulárnych injekcií s veľkým objemom.

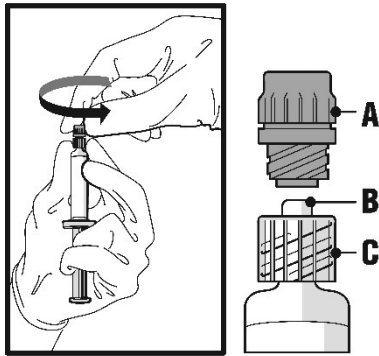
POZNÁMKA: Vzhľadom na blízkosť sedacieho nervu je potrebná opatrnosť pri injekčnom podávaní fulvestrantu do dorzogluteálnej oblasti (pozri časť 4.4).

Upozornenie: Bezpečnostnú ihlu (BD SafetyGlide chránená hypodermická ihla) pred použitím neautoklávuje. Počas použitia aj pri likvidácii musia byť ruky stále za ihlou.

Pre každú z oboch injekčných striekačiek:

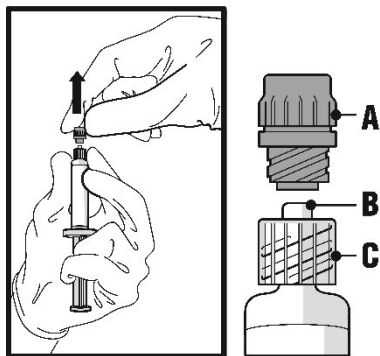
- Vyberte sklenenú injekčnú striekačku z blistra a skontrolujte, či nie je poškodená.
- Vyberte bezpečnostnú ihlu (SafetyGlide) z vonkajšieho obalu.
- Parenterálne roztoky sa musia pred podávaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú častice a či nedošlo k zmene ich zafarbenia.
- Injekčnú striekačku držte vo zvislej polohe za drážkovanú časť (C). Druhou rukou držte uzáver so závitom (A) a opatrným otáčaním proti smeru hodinových ručičiek ho odstráňte (pozri Obrázok 1).

Obrázok 1



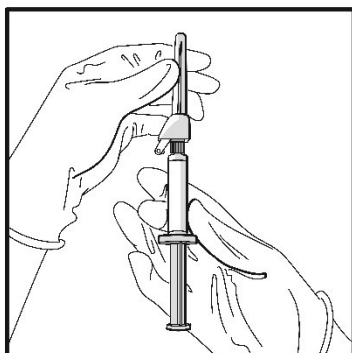
- Odstráňte uzáver so závitom (A) smerom kolmo nahor. Na zachovanie sterility sa nedotýkajte hrotu injekčnej striekačky (B) (pozri Obrázok 2).

Obrázok 2



- Pripojte bezpečnostnú ihlu k luerovému konektoru a otáčajte, pokiaľ nie je pevne dotiahnutá (pozri Obrázok 3)
- Skontrolujte, či je ihla zafixovaná k luerovému konektoru, predtým ako ju otočíte z vertikálnej roviny.

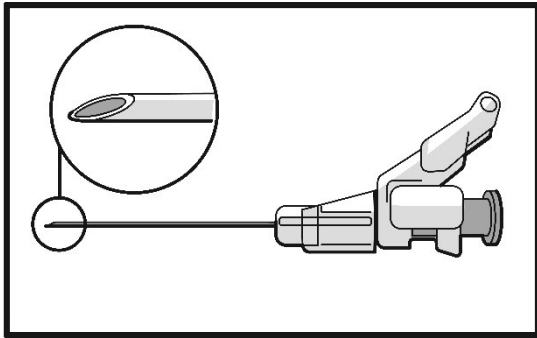
Obrázok 3



- Priamym pohybom stiahnite z ihly kryt tak, aby sa nepoškodil hrot ihly.
- Preneste naplnenú injekčnú striekačku na miesto podania.
- Odstráňte kryt z ihly.
- Vytlačte z injekčnej striekačky prebytočný plyn.
- Podávajte pomaly intramuskulárne (1 až 2 minúty/injekcia) do sedacieho svalu (gluteálna

oblast'). Na uľahčenie podávania je skosená strana ihly orientovaná k ramenu páčky (pozri Obrázok 4).

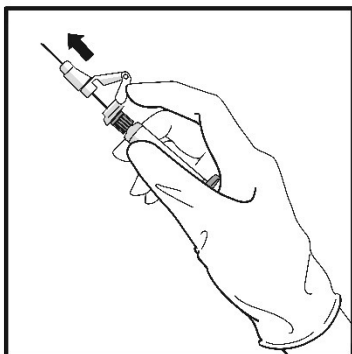
Obrázok 4



- Po podaní injekcie ihneď stlačením jedného prsta aktivujte rameno páčky, ktorá aktivuje ochranný mechanizmus (pozri Obrázok 5).

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

Obrázok 5



Likvidácia

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

Tento liek môže predstavovať riziko pre vodné prostredie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami (pozri časť 5.3).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

34/0093/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025