

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Васталома 250 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Vastaloma 250 mg solution for injection in pre-filled syringe

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка от 5 ml съдържа 250 mg фулвестрант (fulvestrant).

Помощни вещества с известно действие (на 5 ml)

Етанол 96% (алкохол), 500 mg
Бензилов алкохол (E1519), 500 mg
Бензилбензоат, 750 mg

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Бистър, безцветен до жълт вискозен разтвор, без видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Васталома е показан:

- като монотерапия за лечение на естроген-рецептор позитивен, локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза при постменопаузални жени:
 - които преди това не са били подлагани на ендокринна терапия, или
 - с рецидив на заболяването по време на или след адювантна антиестрогенна терапия, или при прогресия на заболяването по време на антиестрогенна терапия;
- в комбинация с палбоциклиб за лечение на положителен за хормонален рецептор (HR), отрицателен за рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор (HER2) локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза при жени, които преди това са получавали ендокринна терапия (вж. точка 5.1).

При пре- или перименопаузални жени, комбинираната терапия с палбоциклиб трябва да е комбинирана с агонист на лутеинизиращ хормон-освобождаващ хормон (LHRH).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Жени (включително и в старческа възраст)

Препоръчителната доза е 500 mg на интервали от един месец плюс допълнителна доза от 500 mg две седмици след първата доза.

Когато фулвестрант се използва в комбинация с палбоциклиб, моля, вижте също Кратката характеристика на продукта палбоциклиб.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20290014
Разрешение №	8612(10-), 5555-7
Одобрение №	05.08.2021



Преди започване на комбинирана терапия с фулвестрант и палбоциклиб, и по време на цялата ѝ продължителност, пре-/перименопаузалните жени трябва да бъдат лекувани с агонист на LHRH, в съответствие с местната клинична практика.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 ml/мин). Безопасността и ефикасността му не са оценени при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/мин) и поради това, при такива пациенти се препоръчва повишено внимание (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане. Въпреки това фулвестрант трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти, тъй като е възможна повишена експозиция на фулвестрант. Няма данни при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на фулвестрант при деца от раждането до 18 години не са установени. Наличните до момента данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки по отношение на дозировка не могат да бъдат направени.

Начин на приложение

Фулвестрант трябва да се прилага като две последователни бавни интрамускулни инжекции от 5 ml (1-2 минути на инжекция), по една от всяка страна на седалището (глутеалната област).

Необходимо е внимание при инжектиране на фулвестрант в дорзоглутеалната област поради близостта на подлежащия седалищен нерв.

За подробни инструкции за прилагане, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

Тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Фулвестрант трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Фулвестрант трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/мин).

Поради интрамускулния път на въвеждане, фулвестрант трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с хеморагична диатеза, тромбоцитопения и при тези на антикоагулантна терапия.

Често при жени с напреднал рак на гърдата се наблюдават тромбоемболични инциденти, които се наблюдават и при клинични проучвания на фулвестрант (вж. точка 4.8). Това трябва да се вземе предвид, когато се изписва фулвестрант при рискови пациенти.



При инжектирането на фулвестрант се съобщават събития, свързани с мястото на инжектиране, включващи ишиас, невралгия, невропатна болка и периферна невропатия. Необходимо е повишено внимание при приложение на фулвестрант в дорзоглутеалната област поради близостта на подлежащия седалищен нерв (вж. точки 4.2 и 4.8).

Няма дългосрочни данни за ефекта на фулвестрант върху костите. Поради механизма на действие на фулвестрант, съществува потенциален риск от остеопороза.

Ефикасността и безопасността на фулвестрант (или като монотерапия, или в комбинация с палбоциклиб) не са проучени при пациенти с критично висцерално заболяване.

Когато фулвестрант се използва в комбинация с палбоциклиб, моля вижте също Кратката характеристика на продукта палбоциклиб.

Повлияване на тестовете за естрадиол, базирани на антитела

Поради структурното подобие на фулвестрант и естрадиол, фулвестрант може да повлияе тестовете за естрадиол, базирани на антитела, като те може да покажат фалшиво повишени нива на естрадиол.

Етанол

Този лекарствен продукт съдържа 500 mg алкохол (етанол) във всяка инжекция, което е еквивалентно на 100 mg/ml (10% т./об.). Количеството във всяка инжекция от това лекарство е еквивалентно на 13 ml бира или 5 ml вино.

Доза от 500 mg от това лекарство (две спринцовки), приложена на възрастни жени с тегло 70 kg, би довела до излагане на 14,3 mg/kg етанол, което може да причини повишаване на концентрацията на алкохол в кръвта (BAC) от около 2,4 m /100 ml (вижте Приложение I към доклад ЕМА/СНМ /43486/2018). За сравнение, за възрастен, който пие чаша вино или 500 ml бира, BAC вероятно ще бъде около 50 mg/100 ml.

Едновременното приложение с лекарства, съдържащи напр. пропилен гликол или етанол може да доведе до натрупване на етанол и да предизвика нежелани ефекти.

Бензилов алкохол

Този лекарствен продукт съдържа бензилов алкохол като помощно вещество, което може да причини алергични реакции.

Педиатрична популация

Употребата на фулвестрант при деца и юноши не се препоръчва, тъй като безопасността и ефикасността не са установени за тази група пациенти (вж. точка 5.1).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клинично проучване за взаимодействие с мидазолам (субстрат на CYP3A4) демонстрира, че фулвестрант не инхибира CYP3A4. Клинични проучвания за взаимодействие с рифампицин (индуктор на CYP3A4) и кетоконазол (инхибитор на CYP3A4) не показват клинично значима промяна в клирънса на фулвестрант. Следователно не е нужно коригиране на дозата при пациенти, които приемат едновременно фулвестрант и инхибитори или индуктори на CYP3A4.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с Васталома 250 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка и 2 години след последната доза.

Бременност

Фулвестрант е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Има данни, че при плъхове и зайци, след еднократно интрамускулно приложение, фулвестрант минава през плацентата. Проучванията при животни показват наличие на репродуктивна токсичност, включително и повишена честота на фетални аномалии и смъртни случаи (вж. точка 5.3). Ако по време на приложението на фулвестрант настъпи бременност, пациентката трябва да бъде информирана за потенциалните опасности за плода и потенциалния риск за загубата му.

Кърмене

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Фулвестрант. Фулвестрант се екскретира в млякото на лактиращи плъхове. Не е известно дали фулвестрант се екскретира в кърмата. Поради потенциала от сериозни нежелани реакции от фулвестрант при кърмачета, употребата му по време на кърмене е противопоказана (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Ефектите на фулвестрант върху фертилитета при хора не са проучвани.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Фулвестрант не повлиява или повлиява незначително способността за шофиране и работа с машини. Все пак, понеже при лечение с фулвестрант има много чести съобщения за астения, пациентите, които развият тази нежелана реакция, трябва да подхождат с повишено внимание към шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Монотерапия

В тази точка е представена информация, основана на всички нежелани реакции от клинични проучвания, постмаркетингови проучвания и спонтанни съобщения. В сборните данни за фулвестрант като монотерапия най-често съобщаваните нежелани реакции са били реакции на мястото на инжектиране, астения, гадене и повишени чернодробни ензими (АЛТ, АСАТ, АФ).

В таблица 1, дадените по-долу категории по честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) са изчислени въз основа на сборни анализи на безопасността при групи на лечение с фулвестрант 500 mg в проучвания, които сравняват фулвестрант 500 mg с фулвестрант 250 mg [CONFIRM (проучване D6997C00002), FINDER 1 (проучване D6997C00004), FINDER 2 (проучване D6997C00006) и NEWEST (проучване D6997C00003)], или само от FALCON (проучване D699BC00001), което сравнява Фулвестрант 500 mg с анастрозол 1 mg. Когато честотите от сборния анализ на данните за безопасност и от FALCON се различават, е представена по-високата честота. Дадените в таблица 1 честоти са въз основа на всички съобщени събития, без значение каква е била преценката на изследователя за причинно-следствената връзка. Медианата на продължителност на лечението с фулвестрант 500 mg в сборните данни (включително по-горе споменатите проучвания плюс FALCON) е 6.5 месеца.



Табличен списък на нежеланите реакции

Изброените по-долу нежелани реакции са класифицирани по честота и системо-органни класове (СОК). Групирането по честота е дефинирано по следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

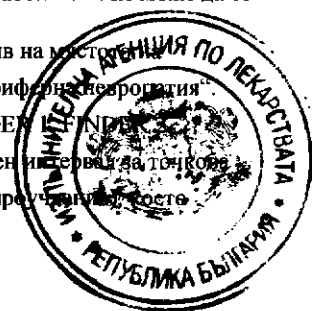
Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции, съобщавани при пациенти, лекувани с фулвестрант като монотерапия

Нежелани реакции по системо-органни класове и честота		
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекции на пикочните пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Намален брой тромбоцити ^а
Нарушения на имунната система	Много чести	Реакции на свръхчувствителност ^а
	Нечести	Анафилактични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Анорексия ^а
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Съдови нарушения	Много чести	Горещи вълни ^д
	Чести	Венозна тромбоемболия ^а
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене
	Чести	Повръщане, диария
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	Повишени чернодробни ензими (АЛАТ, АСАТ, АФ) ^а
	Чести	Повишен билирубин ^а
	Нечести	Чернодробна недостатъчност ^{в, е} , хепатит ^е , повишаване на ГГТП ^е
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив ^д
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Болки в ставите и в мускулноскелетната система ^г
	Чести	Болки в гърба ^а
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Вагинален кръвоизлив ^д
	Нечести	Вагинална кандидоза ^е , левкорей ^е
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Астения ^а , реакции на мястото на инжектиране ^б
	Чести	Периферна невропатия ^д , ишиас ^д
	Нечести	Кръвоизлив на мястото на инжектиране ^е , хематом на мястото на инжектиране ^е , невралгия ^{в, е}

^а Включва нежелани лекарствени реакции, за които поради наличие на подлежащо заболяване не може да се определи с точност степента, в която фулвестрант допринася за развитието им.

^б Терминът „реакции на мястото на инжектиране“ не включва термините „кръвоизлив на мястото на инжектиране“, „хематом на мястото на инжектиране“, „ишиас“, „невралгия“ и „периферна невропатия“.

^в Реакцията не е наблюдавана при големите клинични проучвания (CONFIRM, FINDECA, INPRED, NEWEST). Честотата е изчислена посредством горната граница на 95 % доверителен интервал да бъде по-висока от нула. Изчислен е като 3/560 (където 560 е броят пациенти в големите клинични проучвания, които попадат в категорията „нечести“).



- г Включва: артралгия и по-рядко болка в мускулно-скелетната система, миалгия и болки в крайниците.
- д Категорията за честота е различна при сборните данни за безопасност и при FALCON.
- е НЛР не е наблюдавана във FALCON.

Описание на избрани нежелани реакции

Включените по-долу описания се основават на анализа на данните за безопасност, съответно при 228 пациентки, които са получили най-малко една (1) доза фулвестрант, и при 232 пациентки, които са получили най-малко една (1) доза анастрозол, във фаза 3 на проучването FALCON.

Болки в ставите и мускулно-скелетната система

В проучването FALCON, броят на пациентките, които са съобщили като нежелана реакция болки в ставите и мускулно-скелетната, е съответно 65 (31,2 %) и 48 (24,1 %) в рамото на фулвестрант и анастрозол. От 65-те пациентки в рамото на фулвестрант, 40 % (26/65) са съобщили за болки в ставите и мускулно-скелетната система през първия месец на лечението и 66,2 % (43/65) – през първите 3 месеца на лечението. Пациентките не съобщават за нежелани събития степен ≥ 3 по CTCAE или такива, които да налагат намаляване на дозата, прекъсване на приема или прекратяване на лечението.

Комбинирана терапия с палбоциклиб

Общият профил за безопасност на фулвестрант, когато се използва в комбинация с палбоциклиб, е въз основа на данните от 517 пациенти с HR-положителен, HER2-отрицателен авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза в рандомизираното проучване PALOMA3 (вж. точка 5.1). Най-честите (≥ 20 %) нежелани реакции от каквато и да е степен, съобщени при пациенти, които получават фулвестрант в комбинация с палбоциклиб, са неутропения, левкопения, инфекции, умора, гадене, анемия, стоматит, диария, тромбоцитопения и повръщане. Най-честите (≥ 2 %) нежелани реакции степен ≥ 3 са неутропения, левкопения, инфекции, анемия, повишени стойности на аспартат аминотрансфераза (AST), тромбоцитопения и умора.

В таблица 2 са представени нежеланите реакции от PALOMA3.

Медианата на продължителност на експозицията на фулвестрант е 11,2 месеца в рамото на фулвестрант + палбоциклиб и 4,8 месеца в рамото на фулвестрант + плацебо.

Медианата на продължителност на експозицията на палбоциклиб в рамото на фулвестрант + палбоциклиб е 10,8 месеца.

Таблица 2 Нежелани реакции, базирани на данни от проучването PALOMA3 (N=517)

Системо-органен клас Честота Предпочитан термин ^a	Фулвестрант + палбоциклиб (N=345)		Фулвестрант + плацебо (N=172)	
	Всички степен n (%)	Степен ≥ 3 n (%)	Всички степен n (%)	Степен ≥ 3 n (%)
Инфекции и инфестации				
Много чести				
Инфекции ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Нарушения на кръвта и лимфната система				
Много чести				



Неутропения ^в	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Левкопения ^г	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Анемия ^д	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Тромбоцитопения ^е	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Нечести</i>				
Фебрилна неутропения	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Нарушения на метаболизма и храненето				
<i>Много чести</i>				
Намален апетит	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Нарушения на нервната система				
<i>Чести</i>				
Дисгеузия	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Нарушения на очите				
<i>Чести</i>				
Повишена лакримация	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Замъглено зрение	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
„Сухо око“	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Респираторни, гръдни и меднастинални нарушения				
<i>Чести</i>				
Епистаксис	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Стомашно-чревни нарушения				
<i>Много чести</i>				
Гадене	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Стоматит ^ж	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Диария	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Повръщане	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
<i>Много чести</i>				
Алопеция	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	
Обрив ^з	63 (18,3)	3 (0,9)	10	
<i>Чести</i>				



Суха кожа	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
<i>Много често</i>				
Умора	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Пирексия	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Често</i>				
Астения	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Изследвания				
<i>Много често</i>				
Повишени стойности на AST	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Често</i>				
Повишени стойности на ALT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALT=аланин аминотрансфераза; AST=аспартат аминотрансфераза; N/n=брой пациенти; NA= не е приложимо

- а Предпочитаните термини (ПТ) са изброени съгласно MedDRA 17.1.
- б „Инфекции“ включва всички ПТ, които са част от системо-органния клас „Инфекции и инфестации“.
- в „Неутропения“ включва следните ПТ: неутропения, намален брой на неутрофилите.
- г „Левкопения“ включва следните ПТ: левкопения, намален брой на белите кръвни клетки.
- д „Анемия“ включва следните ПТ: анемия, понижен хемоглобин, понижен хематокрит.
- е „Тромбоцитопения“ включва следните ПТ: тромбоцитопения, намален брой на тромбоцитите.
- ж „Стоматит“ включва следните ПТ: афтозен стоматит, хейлит, глосит, глосодиния, язви в устата, възпаление на лигавицата, болка в устата, орофарингеален дискомфорт, орофарингеална болка, стоматит.
- з „Обрив“ включва следните ПТ: обрив, макулопапулозен обрив, сърбящ обрив, еритематозен обрив, папулозен обрив, дерматит, акнеiformен дерматит, токсичен кожен обрив.

Описание на избрани нежелани реакции

Неутропения

Неутропения от каквато и да е степен се съобщава при 290 (84,1 %) пациенти от проучването PALOMA3, получаващи фулвестрант в комбинация с палбоциклиб; неутропения степен 3 се съобщава при 200 (58,0 %) пациенти, а неутропения степен 4 се съобщава при 40 (11,6 %) пациенти. В рамките на фулвестрант + плацебо (n=172), неутропения от каквато и да е степен се съобщава при 6 (3,5 %) пациенти; Няма съобщения за неутропения степен 3 и 4 в рамките на фулвестрант + плацебо.

При пациенти, получаващи фулвестрант в комбинация с палбоциклиб, медианата на времето до първия епизод на неутропения от каквато и да е степен е 15 дни (диапазон: 13 – 512 дни), а медианата на продължителността на неутропения степен ≥ 3 е 16 дни. Фебрилна неутропения се съобщава при 3 (0,9 %) от пациентите, получаващи фулвестрант в комбинация с палбоциклиб.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарството-продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка



позодирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 28903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Съобщени са изолирани случаи на предозиране с фулвестрант при хора. При предозиране се препоръчва симптоматично поддържащо лечение. Проучванията върху животни предполагат, че няма други ефекти освен тези, отнесени директно или индиректно към антиестрогенната активност при високи дози на фулвестрант (вж. точка 5.3).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ендокринна терапия, Антиестрогени, АТС код: L02BA03

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Фулвестрант е конкурентен антагонист на естрогеновите рецептори (ER) с афинитет, сравним с този на естрадиол. Фулвестрант блокира трофичните действия на естрогените, без да има парциално агонистично (естрогено-подобно) действие. Механизмът му на действие е свързан с понижаване на нивата на естроген-рецепторния протеин.

Клиничните проучвания при постменопаузални жени с първичен рак на гърдата показват, че фулвестрант значително понижава ER протеина при ER позитивни тумори, в сравнение с плацебо. Също така, налице е значително понижаване на експресията на прогестероновия рецептор, което е в съответствие с липсата на присъщи естроген-агонистични ефекти. Също така, има данни, че фулвестрант 500 mg, приложен при пациенти с тумори на гърдата, в условията на неoadjuвантно лечение, потиска експресията на ER и на маркера на пролиферация Ki67 в по-голяма степен, отколкото фулвестрант 250 mg.

Клинична ефикасност и безопасност при авансирал рак на гърдата

Монотерапия

Клинично проучване фаза 3 е приключило при 736 постменопаузални жени с авансирал рак на гърдата, с рецидив по време на или след адювантна ендокринна терапия или с прогресия след ендокринна терапия за авансирало заболяване. Проучването включва 423 пациенти, които са имали рецидив или прогресия по време на анти-естрогенова терапия (АЕ-подгрупа) и 313 пациенти, които са имали рецидив или прогресия по време на терапия с ароматазен инхибитор (АИ-подгрупа). Проучването сравнява ефикасността и безопасността на Фулвестрант 500 mg (n=362) с тези на Фулвестрант 250 mg (n=374). Първичната крайна точка е преживяемост без прогресия (ПБП), а ключовите вторични крайни точки за ефикасност включват степен на обективно повлияване (СОП), степен на клинична полза (СКП) и обща преживяемост (ОП). Резултатите от проучването CONFIRM по отношение на ефикасността са резюмирани в таблица 3.



Таблица 3 Резюме на резултатите по отношение на първичната крайна точка (ПБП) и ключовите вторични крайни точки за ефикасност в проучването CONFIRM

Променлива	Метод на оценка; терапевтично сравнение	Фулвестрант 500 mg (N=362)	Фулвестрант 250 mg (N=374)	Сравнение между групите (Фулвестрант 500 mg/Фулвестрант 250 mg)		
				Коефициент на риск	95% CI	p-стойност
ПБП						
	Медиана по К-М в месеци; коефициент на риск					
Общо пациенти		6,5	5,5	0,80	0,68; 0,94	0,006
-АЕ подгрупа (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62; 0,94	0,013
-АИ подгрупа (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
ОП^b						
	Медиана по К-М в месеци; коефициент на риск					
Общо пациенти		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 ^a
-АЕ подгрупа (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 ^a
-АИ подгрупа (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 ^a
Променлив а	Метод на оценка; терапевтично сравнение	Фулве- странт 500 mg (N=362)	Фулве- странт 250 mg (N=374)	Сравнение между групите (Фулвестрант 500 mg/Фулвестрант 250 mg)		
				Абсолютна разлика в %	95 % CI	
СОП^c						
	% пациенти с обективен отговор; абсолютна разлика в %					
Общо пациенти		13,8	14,6	-0,8	-5,8; 6,3	
-АЕ подгрупа (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2; 9,3	
-АИ подгрупа (n=205) ^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8	
СКП^d						
	% пациенти с КП; абсолютна разлика в %					
Общо пациенти		45,6	39,6	6,0	-1,1; 13,3	
-АЕ подгрупа (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2; 16,6	
-АИ подгрупа (n=313) ^a		36,2	32,3	3,9	-6,1; 15,2	

^a Фулвестрант е показан при пациенти, които са имали рецидив или прогресия по време на антиестрогенова терапия. Резултатите от АИ-подгрупа не са убедителни.

^b Представените за ОП данни са от окончателните анализи за преживяемост при готовност 75 %.

^c Номинална p-стойност без да се прави уточняване за различията при сравнение между първоначалните анализи за обща преживяемост при готовност 50 % и обновените анализи за преживяемост при готовност 75 %.



- г СОП е оценена при пациентите, при които е било възможно да се оцени повлияването на изходно ниво (т.е. при пациентите с измеримо заболяване на изходно ниво: 240 пациенти в групата на фулвестрант 500 mg и 261 пациенти в групата на фулвестрант 250 mg).
- д Пациенти с най-добро обективно повлияване на пълно повлияване, частично повлияване или стабилно заболяване ≥ 24 седмици.

ПБП: преживяемост без прогресия; СОП: степен на обективно повлияване; СКП: степен на клинична полза; КП: клинична полза; ОП: обща преживяемост; К-М: Каплан Майер; CI: доверителен интервал; АИ: ароматазен инхибитор; АЕ: антиестроген.

Едно рандомизирано, двойносляпо, контролирано с двойно плацебо, многоцентрово проучване фаза 3, с фулвестрант 500 mg спрямо анастрозол 1 mg, е проведено при постменопаузални жени с ER-позитивен и/или PgR-позитивен локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза, които предходно не са били лекувани с хормонална терапия. Общо 462 пациентки са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават последователно фулвестрант 500 mg или анастрозол 1 mg.

Рандомизацията е стратифицирана по типа на заболяването (локално авансирал или метастатичен), предходна химиотерапия за авансирало заболяване и измеримо заболяване.

Първичната крайна точка за ефикасност на проучването е оценената от изследователя преживяемост без прогресия (ПБП), оценена съобразно с RECIST 1.1 (Критерии за оценка на повлияването при солидни тумори [Response Evaluation Criteria in Solid Tumours]). Ключовите вторични точки за ефикасност включват обща преживяемост (ОП) и степен на обективно повлияване (СОП).

При пациентките, включени в това проучване, медианата на възрастта е 63 години (диапазон 36 до 90 години). По-голямата част от пациентките (87,0 %) са с метастатично заболяване на изходно ниво. Петдесет и пет процента (55,0 %) от пациентките са с висцерални метастази на изходно ниво. Общо 17,1 % от пациентките предходно са преминали химиотерапевтичен режим за авансирало заболяване; 84,2 % от пациентките имат измеримо заболяване.

Съответстващи резултати се наблюдават в по-голямата част от предварително определените подгрупи пациентки. В подгрупата пациентки, при които заболяването е ограничено до невисцерални метастази (n=208), коефициентът на риск (HR) е 0,592 (95 % CI: 0,419; 0,837) в рамото на фулвестрант, в сравнение с рамото на анастрозол. В подгрупата на пациентките с висцерални метастази (n=254), HR е 0,993 (95 % CI: 0,740; 1,331) в рамото на фулвестрант, в сравнение с рамото на анастрозол. Резултатите за ефикасност от проучването FALCON са представени в таблица 4 и фигура 1.

Таблица 4 Резюме на резултатите за първичната крайна точка за ефикасност (ПБП) и ключовите вторични крайни точки (оценка на изследователя, *intent-to-treat* популация) – проучване FALCON

	Fulvestrant 500 mg (N=230)	Anastrozole 1 mg (N=232)
Преживяемост без прогресия		
Брой случаи на ПБП (%)	143 (62,2 %)	166 (71,6 %)
Коефициент на риск за ПБП (95 % CI) и p-стойност	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p=0,0486	
Медиана на ПБП [месеци (95 % CI)]	16,6 (13,8; 21,0)	13,8 (12,0; 16,6)

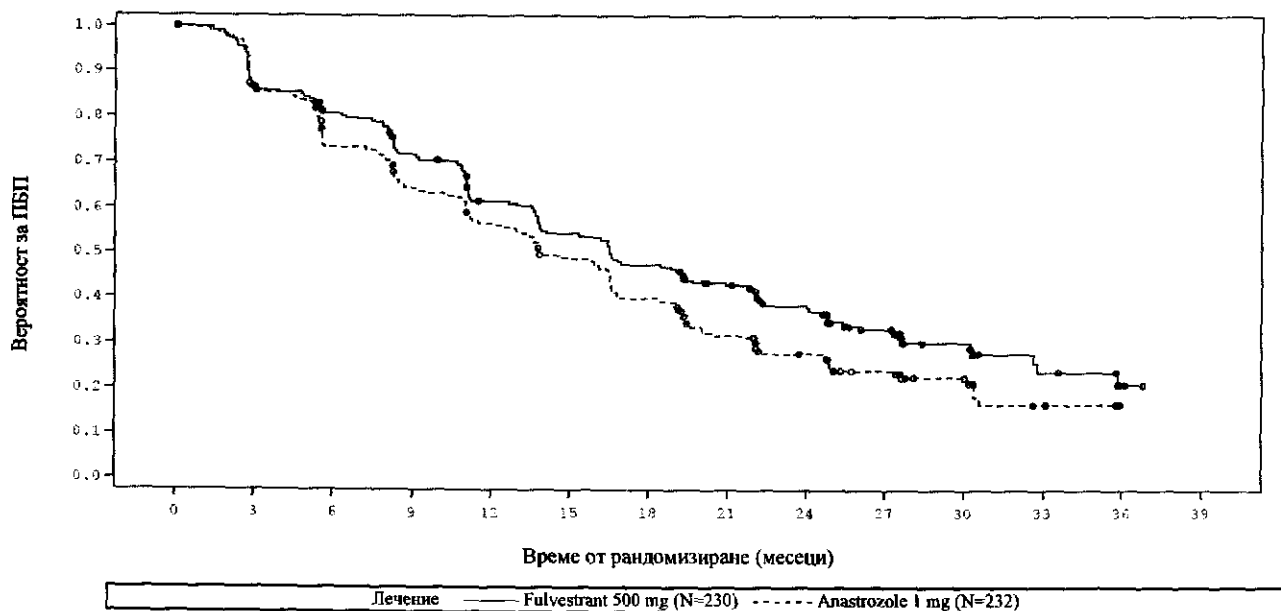


Брой случаи на ОП*	67 (29,1 %)	75 (32,3 %)
Коефициент на риск за ОП (95 % CI) и p-стойност	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p=0,4277	
СОП**	89 (46,1 %)	88 (44,9 %)
Съотношение на шансовете за СОП (95 % CI) и p-стойност	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p=0,7290	
Медиана на ПП (месеци)	20,0	13,2
СКП	180 (78,3 %)	172 (74,1 %)
Съотношение на шансовете за СКП (95 % CI) и p-стойност	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p=0,3045	

* (31 % от планираното време на проследяване) - неокончателен анализ на ОП

** при пациентки с измеримо заболяване

Фигура 1 Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (оценка на изследователя, *intent-to-treat* популация) — проучване FALCON



Брой на пациентите в риск:

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

Две клинични проучвания фаза 3 са приключили при общо 851 постменопаузални жени с авансирал рак на гърдата, които са имали рецидив на заболяването по време на или след адювантна ендокринна терапия, или при прогресия след ендокринна терапия за напреднало заболяване. Седемдесет и седем процента (77 %) от изследваната популация са имали естроген-рецептор позитивен рак на гърдата. Проучванията сравняват безопасността и ефикасността на месечното прилагане на фулвестрант 250 mg срещу ежедневното прилагане на 1 mg анастрозол (ароматазен инхибитор). Като цяло, фулвестрант в доза 250 mg месечно е толкова ефикасен, колкото анастрозол, по отношение на преживяемост без прогресия, обективен отговор и време на преживяване. Няма статистически значими разлики при всеки от тези крайни точки за оценка между двете терапевтични групи. Първичната крайна точка е преживяемост без прогресия. Комбинираният анализ на двете проучвания показва, че заболяването е

прогресирало при 83 % от получаващите фулвестрант пациенти, в сравнение с 85 % от получаващите анастрозол пациенти. Комбинираният анализ на двете проучвания показва, че коефициентът на риск за преживяемост без прогресия при фулвестрант 250 mg спрямо анастрозол е 0,95 (95 % CI 0,82 до 1,10). При фулвестрант 250 mg обективното повлияване е 19,2 %, в сравнение с 16,5 % при анастрозол. Медианата на времето на преживяване е 27,4 месеца за лекуваните с фулвестрант пациенти и 27,6 месеца за лекуваните с анастрозол пациенти. Коефициентът на риск за фулвестрант 250 mg, спрямо анастрозол, по показателя време на преживяване е 1,01 (95 % CI 0,86 до 1,19).

Комбинирана терапия с палбоциклиб

Едно фаза 3, международно, рандомизирано, двойнослепо, паралелно-групово, многоцентрово проучване на фулвестрант 500 mg плюс палбоциклиб 125 mg, спрямо фулвестрант 500 mg плюс плацебо, е проведено при жени с HR-положителен, HER2-отрицателен локално авансирал рак на млечната жлеза, неподлежащ на резекция или лъчетерапия с лечебна цел или метастатичен рак на млечната жлеза, независимо от техния менопаузален статус, чието заболяване е прогресирало след предходна ендокринна терапия при (нео)адювантна терапия или метастатично заболяване.

Общо 521 пре-/пери- и постменопаузални жени, при които е настъпила прогресия по време на или в рамките на 12 месеца от завършването на адювантната ендокринна терапия, или по време на или в рамките на 1 месец от предходна ендокринна терапия за авансирало заболяване, са рандомизирани в съотношение 2:1 на фулвестрант плюс палбоциклиб, или фулвестрант плюс плацебо, и са стратифицирани по документирана чувствителност към предходна хормонална терапия, менопаузален статус при включване в проучването (пре-/пери- спрямо постменопаузални) и наличие на висцерални метастази. Пре-/перименопаузалните жени получават LHRH агониста гозерелин. Пациенти с авансирало/метастатично заболяване, симптоматични, с висцерално разпространение, изложени на риск от животозастрашаващи усложнения в краткосрочен план (включително пациенти с масивни неконтролирани изливи [плеврален, перикарден, перитонеален], белодробен лимфангит и над 50 % чернодробно засягане), не са отговаряли на условията за включване в проучването.

Пациентите продължават да получават определеното лечение до обективна прогресия на заболяването, влошаване на симптомите, неприемлива токсичност, смърт или оттегляне на съгласието, което възникне първо. Не се допуска кръстосване между терапевтичните рамена.

Исходните демографски и прогностични характеристики на пациентите в рамото на фулвестрант плюс палбоциклиб и рамото на фулвестрант плюс плацебо са сходни. Медианата на възрастта на пациентите, включени в това проучване, е 57 години (диапазон 29 – 88). Във всяко терапевтично рамо повечето от пациентите са от европейската раса, имат документирана чувствителност към предходна хормонална терапия и са постменопаузални. Приблизително 20 % от пациентите са пре-/перименопаузални. Всички пациенти са получавали предходна системна терапия и повечето пациенти във всяко терапевтично рамо са получавали предходен химиотерапевтичен режим за своята основна диагноза. Повече от половината (62 %) имат функционален статус 0 по скалата на Източната кооперативна група по онкология (ECOG), 60 % имат висцерални метастази, а 60 % са получавали повече от 1 предходен хормонален режим за своята основна диагноза.

Първичната крайна точка на проучването е оценена от изследователя ПБП, оценена съгласно RECIST 1.1. Поддържащите анализи на ПБП са базирани на независима централна оценка на рентгеново изследване (Independent Central Radiology Review). Вторичните крайни точки включват обективен отговор, СКП, обща преживяемост (ОП), безопасност и време до влошаване при крайна точка болка.



Проучването постига първичната крайна точка за удължаване на оценена от изследователя ПБП при междинния анализ, проведен при 82 % от планираните ПБП събития; резултатите преминават предварително определената граница на ефикасност на Haybittle-Peto ($\alpha=0,00135$), демонстрирайки статистически значимо удължаване на ПБП и клинично значим терапевтичен ефект. По-актуални данни за ефикасност са представени в таблица 5.

След медиана на времето за проследяване 45 месеца окончателният анализ на ОП е извършен въз основа на 310 събития (60% от рандомизираните пациенти). Наблюдава се 6,9-месечна разлика в медианата на ОП в рамото на палбоциклиб плюс фулвестрант сравнено с плацебо плюс фулвестрант; този резултат не е статистически значим при предварително определеното ниво на значимост от 0,0235 (1-странно). В рамото на плацебо плюс фулвестрант 15,5% от рандомизираните пациенти получават палбоциклиб и други CDK инхибитори (циклинзависими киназни инхибитори) като последващо лечение след прогресия.

Резултатите от оценените от изследователя данни за ПБП и крайната ОП от проучването PALOMA3 са представени в Таблица 5. Съответните криви на Kaplan-Meier са показани на Фигури 2 и 3.

Таблица 5 Резултати за ефикасност – проучване PALOMA3 (оценка на изследователя, intent-to-treat популация)

	Актуализиран анализ (дата на заключване на базата данни 23 октомври 2015 г.)	
	фулвестрант + палбоциклиб (N=347)	фулвестрант + плацебо (N=174)
Преживяемост без прогресия		
Медиана [месеци (95 % CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Коефициент на риск (95 % CI) и р-стойност	0,497 (0,398; 0,620), $p < 0,000001$	
Вторични крайни точки*		
Обективен отговор [% (95 % CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
Обективен отговор (измеримо заболяване) [% (95 % CI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
СКП [% (95 % CI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Крайна обща преживяемост (ОП) (дата на заключване на базата данни 13 април 2018 г.)		
Брой събития (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Медиана [месеци (95% CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Коефициент на риск (95% CI) и р-стойност†	0,814 (0,644; 1,029) $p=0,0429^{**}$	

СКП=степен на клинична полза; CI=доверителен интервал; N=брой пациенти; OR=обективен отговор; *всички вторични крайни точки са въз основа на потвърдени и непотвърдени отговори съгласно RECIST 1.1.

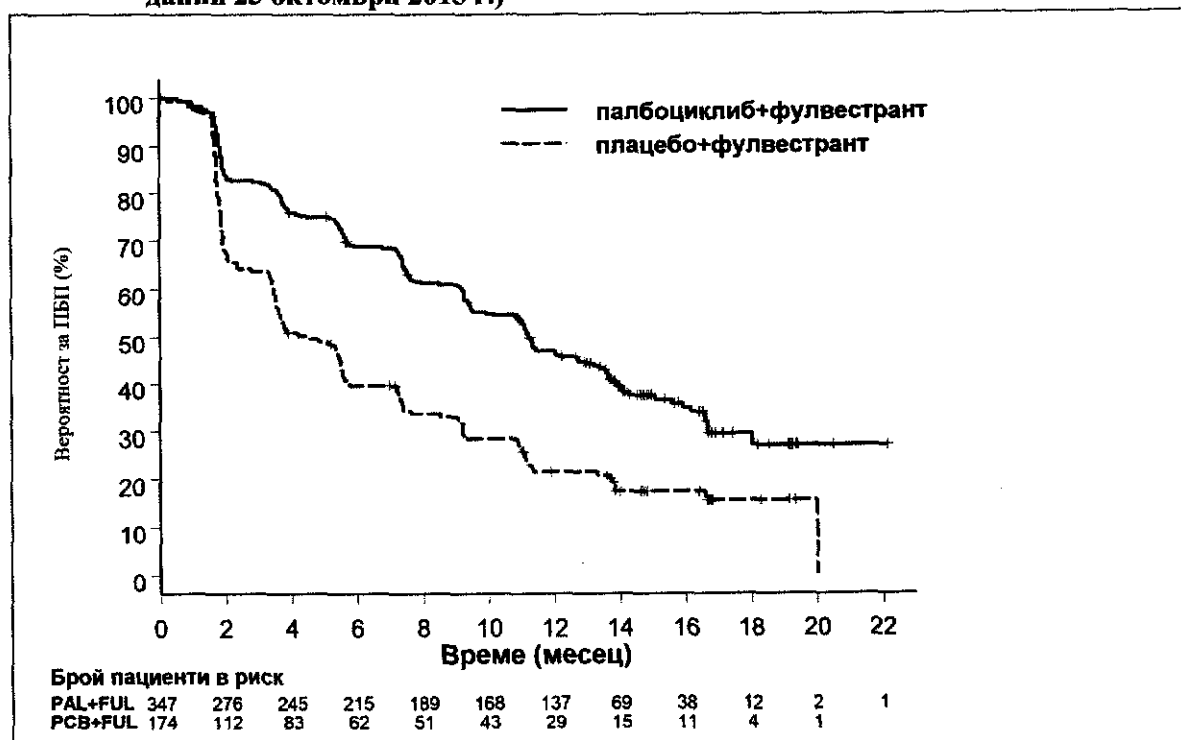


* Без статистическа значимост

†

1-странна р-стойност от логаритмичния тест, стратифициран за наличие на висцерални метастази и чувствителност към предходна ендокринна терапия, по рандомизация.

Фигура 2. Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (оценка на изследователя, *intent-to-treat* популация) – проучване PALOMA3 (дата на заключване на базата данни 23 октомври 2015 г.)

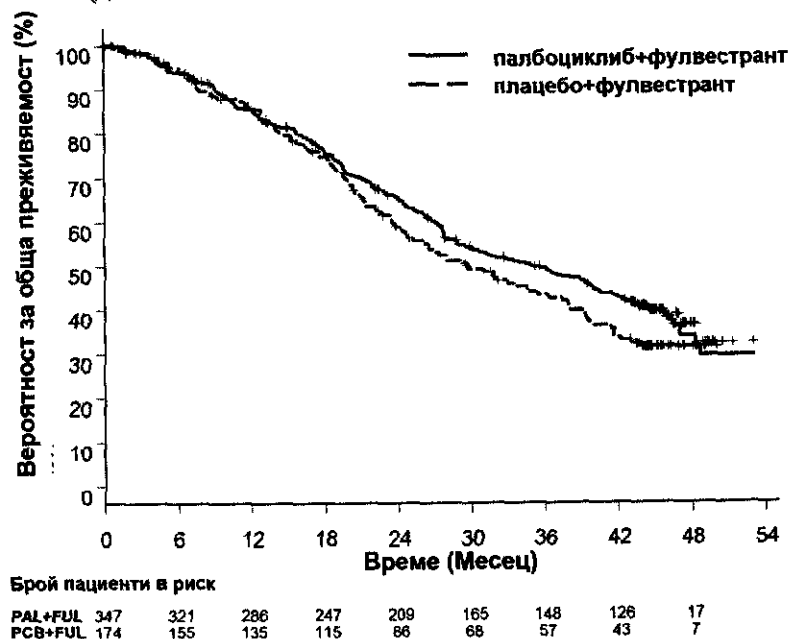


FUL=фулвестрант; PAL=палбоциклиб; PCB=плацебо.

Наблюдаван е намален риск от прогресия на заболяването или смърт в рамките на фулвестрант плюс палбоциклиб във всички отделни подгрупи пациенти, дефинирани по стратификационните фактори и изходните характеристики. Това е видно при пре-/перименопаузални жени (HR 0,46 [95 % CI: 0,28; 0,75]) и постменопаузални жени (HR 0,52 [95 % CI: 0,40; 0,66]), и пациенти с висцерално метастатично заболяване (HR 0,50 [95 % CI: 0,38; 0,65]) и невисцерално метастатично заболяване (HR 0,48 [95 % CI: 0,33; 0,71]). Полза също е установена независимо от линиите на предходна терапия в случай на метастази, независимо дали 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]), или ≥ 3 линии (HR 0,59 [95 % CI: 0,28; 1,22]).



Figure 3. Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост (intent-to-treat популация) – проучване PALOMA3 (дата на заключение на базата данни 13 април 2018 г.)



FUL=фулвестрант; PAL=палбоциклиб; PCB=плацебо.

Допълнителни измерители за ефикасност (обективен отговор и време до туморен отговор), оценени в подгрупата пациенти със или без висцерално заболяване, са показани в Таблица 6.

Таблица 6 Резултати за ефикасност при висцерално и невисцерално заболяване от проучването PALOMA3 (intent-to-treat популация)

	Висцерално заболяване		Невисцерално заболяване	
	Фулвестрант плюс палбоциклиб (N=206)	Фулвестрант плюс плацебо (N=105)	Фулвестрант плюс палбоциклиб (N=141)	Фулвестрант плюс плацебо (N=69)
Обективен отговор [% (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)
Време до туморен отговор*, Медиана [месеци (диапазон)]	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

*Резултати за отговор, основани на потвърдени и непотвърдени отговори.

N=брой пациенти; CI=доверителен интервал.

Съобщенията от пациентите симптоми са оценени чрез използване на въпросника на Европейска организация за изследване и лечение на рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) за качество на живот (quality of life questionnaire, QLQ)-C30 и неговия модул за рак на млечната жлеза (EORTC QLQ-BR23). Общо 335 пациенти в рамото на фулвестрант плюс палбоциклиб и 166 пациенти в рамото на фулвестрант плюс плацебо са попълнили въпросника на изходно ниво, и при поне едно посещение след изходно ниво.



Времето до влошаване е предварително определено като времето между изходното ниво и първата поява на увеличение ≥ 10 точки спрямо изходното ниво в скоростите на симптома болка. Добавянето на палбоциклиб към фулвестрант води до полза по отношение на симптомите чрез значително удължаване на времето до влошаване на симптома болка в сравнение с фулвестрант плюс плацебо (медиана 8,0 месеца спрямо 2,8 месеца; HR 0,64 [95 % CI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Ефекти върху постменопаузалния ендометриум

Предклиничните данни не предполагат стимулиращ ефект на фулвестрант върху постменопаузалния ендометриум (вж. точка 5.3). Двуседмично проучване при здрави постменопаузални жени доброволци, лекувани с 20 μg етинилестрадиол дневно, показва, че предварителна терапия с фулвестрант 250 mg води до значително понижена стимулация на постменопаузалния ендометриум в сравнение с предварително третиране с плацебо, установено чрез ултразвуково измерване на дебелината на ендометриума.

Неoadювантното лечение с продължителност до 16 седмици, при пациентки с рак на гърдата с фулвестрант 500 mg или фулвестрант 250 mg, не води до значими промени в дебелината на ендометриума, което говори за липса на агонизъм. Няма данни за нежелани реакции по отношение на ендометриума, при проучваните пациенти с рак на гърдата. Няма данни по отношение на морфологията на ендометриума.

При две краткосрочни проучвания (1 и 12 седмици) при пременопаузални пациентки с доброкачествено гинекологично заболяване, между групите на фулвестрант и плацебо не са наблюдавани значими разлики в ехографски измерената дебелина на ендометриума.

Ефекти върху костите

Няма дългосрочни клинични данни за ефекта на фулвестрант върху костите. Неoadювантното лечение с продължителност до 16 седмици, при пациенти с рак на гърдата с фулвестрант 500 mg или фулвестрант 250 mg, не води до клинично значими промени в стойностите на серумните маркери на костния turnover.

Педиатрична популация

Фулвестрант не е показан за употреба при деца. Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с фулвестрант във всички подгрупи на педиатричната популация за рак на гърдата (вж. точка 4.2 за информацията относно педиатричната употреба).

Открито проучване фаза 2 проследява безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на фулвестрант, при 30 момичета на възраст от 1 до 8 години, с прогресивен преждевременен пубертет, свързан със синдром на McCune Albright (MAS). Педиатричните пациенти са получавали 4 mg/kg месечна интрамускулна доза фулвестрант. Това 12-месечно проучване е проследило набор от крайни точки на MAS и показва редуциране честотата на вагинално кървене, и редуциране скоростта на увеличаване на костната възраст. Най-ниските плазмени концентрации на фулвестрант в стационарно състояние при деца в това проучване са съизмерими с тези при възрастни (вж. точка 5.2). Няма нови съображения за безопасността, възникнали в резултат на това малко проучване, но все още не са налични 5-годишните данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След приложение на дългодействащия фулвестрант като интрамускулна инжекция фулвестрант се резорбира бавно, а максималните плазмени концентрации (C_{max}) се достигат след около 5 дни. При приложение на фулвестрант 500 mg, още през първия месец експозиции, равни на или близки до тези, при стационарно състояние (средни C_{max} AUC 475 [33,4 %] ng дни/ml, C_{max} 25,1 [35,3 %] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9 %] ng/ml). При



стационарно състояние, плазмената концентрация на фулвестрант се поддържа в сравнително тесен диапазон, с приблизително до 3-кратна разлика между максималните и най-ниските концентрации. След интрамускулно приложение, експозицията е приблизително пропорционална на дозата в дозовия диапазон от 50 до 500 mg.

Разпределение

Фулвестрант има бързо и широко разпределение. Големият привиден обем на разпределение (V_{dss}) при стационарно състояние - приблизително 3 до 5 l/kg, предполага, че разпределението е главно екстраваскуларно. Фулвестрант се свързва в голяма степен (99 %) с плазмените протеини. Липопротеините с много ниска плътност (VLDL), липопротеините с ниска плътност (LDL) и липопротеините с висока плътност (HDL) са главните свързващи компоненти. Не са проведени проучвания за взаимодействия на конкурентно свързване към протеини. Не е определена ролята на свързващия половите хормони глобулин (SHBG).

Биотрансформация

Метаболизмът на фулвестрант не е установен напълно, но включва комбинации от няколко възможни пътища на биотрансформация, аналогични на тези при ендогенните стероиди. Идентифицираните метаболити (включително 17-кето, сулфон, 3-сулфат, 3- и 17-глюкоронидни метаболити) са или по-малко активни, или проявяват сходна на фулвестрант активност при антиестрогенните модели. Проучванията, използващи препарати от човешки черен дроб и рекомбинантни човешки ензими показват, че CYP 3A4 е единственият P450 изоензим, включен в оксидацията на фулвестрант. Все пак изглежда, че други пътища, които не са свързани с P450, доминират повече *in vivo*. *In vitro* данните предполагат, че фулвестрант не инхибира CYP 3A4 изоензимите.

Елиминиране

Фулвестрант се елиминира главно под формата на метаболити. Основния път на екскреция е чрез фекаса, с по-малко от 1 % екскреция в урината. Фулвестрант има висок клирънс, $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, предполагащ висока степен на чернодробна екскреция. Терминалният полуживот ($t_{1/2}$), след интрамускулно приложение, се определя от скоростта на абсорбция и се оценява на 50 дни.

Специални популации

При популационен фармакокинетичен анализ на данни от проучвания фаза 3 не са установени разлики във фармакокинетичния профил на фулвестрант по отношение на възраст (диапазон 33 до 89 години), тегло (40-127 kg) или раса.

Бъбречно увреждане

Лека до умерена степен на нарушение на бъбречната функция не повлиява фармакокинетиката на фулвестрант до клинично значима степен.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на фулвестрант е оценена в клинично проучване с еднократна доза при жени с лека до умерена степен на чернодробно увреждане (клас A и B по Child Pugh). Приложена е интрамускулно висока доза с краткотрайно въвеждане. Наблюдавано е до 2,5 пъти повишение на AUC при жени с чернодробно увреждане, в сравнение със здрави лица. При пациенти, на които е приложен фулвестрант, подобно повишение на експозицията се очаква да бъде добре толерирано. Жени с тежка чернодробна недостатъчност (клас C по Child Pugh) не са оценявани.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на фулвестрант е оценена в клинично проучване, проведено при 30 момичета с прогресивен преждевременен пубертет свързан със синдром на McCune Albright (MAS) (вж. точка 5.1). Педиатричните пациенти са били на възраст между 1 и 8 години и са получавали 4 mg/kg месечна интрамускулна доза фулвестрант. Средната геометрична



(стандартно отклонение) най-ниска концентрация ($C_{min,ss}$), в стационарно състояние и AUC_{ss} , са били съответно 4,2 (0,9) ng/ml и 3 680 (1 020) ng*hr/ml. Въпреки, че събраните данни са ограничени, най-ниските концентрации на фулвестрант в стационарно състояние при деца изглежда са съизмерими с тези при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на фулвестрант е ниска.

Референтният лекарствен продукт и другите форми на фулвестрант се понасят добре при животински видове, използвани при проучвания с многократно прилагане. Счита се, че локалните реакции, включително миозит и образуване на грануломи на инжекционното място, се дължат на носителя, но тежестта на миозита при зайци нараства с фулвестрант, в сравнение с контролите на физиологичен разтвор. При проучванията за токсичност с многократни интрамускулни дози на фулвестрант при плъхове и кучета, антиестрогенната активност на фулвестрант е отговорна за повечето ефекти, особено върху женската репродуктивна система, но също и върху други чувствителни на половите хормони органи и при двата пола. При някои кучета, след дългосрочно приложение (12 месеца) в различни тъкани, е наблюдаван артериит.

При проучвания върху кучета, след перорално и интравенозно приложение, са установени ефекти върху сърдечно-съдовата система (лека елевация на S-T сегмента на ЕКГ [перорално приложение] и синусов арест при едно куче [интравенозно]). Те се наблюдават при експозиционни нива по-високи, отколкото при пациентите ($C_{max} > 15$ пъти), и вероятно са с ограничено значение за сигурността при хора, при прилагане на клинична доза.

Фулвестрант няма генотоксичен потенциал.

Фулвестрант показва ефекти върху репродукцията и ембрио/феталното развитие, които са в съответствие с неговата антиестрогенна активност, в дози сходни с клиничната. При плъхове, са наблюдавани обратимо понижаване на женската фертилност и преживяемост на ембриона, дистокия и увеличен риск от фетални аномалии, включително на тарзалната става. Зайци, на които е даван фулвестрант, не задържат бременността. Забелязани са увеличение на теглото на плацентата и постимплантационна загуба на фетуса. Има увеличен риск от фетални вариации при зайци (изместване назад на тазовия пръстен и 27 пресакрален прешлен).

Двугодишно проучване за онкогенност при плъхове (интрамускулно приложение на фулвестрант), показва увеличена честота на доброкачествени яйчникови гранулозно-клетъчни тумори при женски плъхове, при високата доза 10 mg/плъх/15 дни и увеличена честота на тестикулни Лайдигови тумори при мъжките. В двугодишно проучване при мишки за онкогенност (с ежедневно перорално приложение) се установява повишена честота на овариални стромални тумори от полови върви (както доброкачествени, така и злокачествени), при дози от 150 и 500 mg/kg/дневно. На нивото, при което не се установява ефект за тези находки, нивата на системна експозиция (AUC) са приблизително 1,5 пъти от очакваните нива на експозиция при хора, при женските плъхове, и 0,8 пъти при мъжките плъхове, а при мишки – приблизително 0,8 пъти очакваните нива на експозиция при хора, и при женските, и при мъжките мишки. Индукцията на такива тумори се дължи на фармакологично обусловените ендокринни промени по механизма на обратната връзка на нивата на гонадотропините, дължащи се на антиестрогените при животните с еструс. Ето защо, се смята, че тези находки нямат отношение към приложението на фулвестрант при постменопаузални жени с напреднал рак на гърдата.



Оценка на риска за околната среда (ERA)

Проучвания за оценка на риска за околната среда демонстрират, че фулвестрант потенциално може да причини нежелани ефекти върху водите (вж. точка 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Етанол (96%)

Бензилов алкохол (E1519)

Бензилбензоат

Рициново масло, рафинирано

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).

Температурни отклонения извън диапазона 2°C-8°C трябва да са ограничени. Включително, трябва да се избягва съхранение при температури, надвишаващи 30°C, както и съхранение за повече от 28-дневен период при средна температура за съхранение на продукта под 25°C (но над 2°C-8°C). След евентуални температурни отклонения, продуктът незабавно трябва да се върне към препоръчителните условия на съхранение (да се съхранява и транспортира в хладилник при 2°C-8°C). Температурните отклонения имат кумулативен ефект върху качеството на продукта и 28-дневният период не трябва да се надвишава през 2-годишния срок на годност на фулвестрант (вж. точка 6.3). Излагане на продукта на температури под 2°C няма да му навреди, стига да не се съхранява под – 20°C.

Предварително напълнената спринцовка да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Съдържащият предварително напълнената спринцовка комплект се състои от:

Една предварително напълнена спринцовка от прозрачно стъкло от Тип 1 с полистиреново бутало и еластомерен стопер на буталото, снабдена с твърда пластмасова капачка на накрайника, съдържаща 5 ml фулвестрант разтвор за инжекции.

Осигурена е също и обезопасена игла (BD SafetyGlide) за съединяване с тялото на спринцовката.

или



Две предварително напълнени спринцовки от прозрачно стъкло от Тип 1 с полистиреново бутало и еластомерен стопер на буталото, снабдени с твърди пластмасови капачки на крайника, всяка съдържаща 5 ml фулвестрант разтвор за инжекции.
Осигурени са също и две обезопасени игли (BD SafetyGlide) за съединяване с тялото на всяка спринцовка.

или

Шест предварително напълнени спринцовки от прозрачно стъкло от Тип 1 с полистиреново бутало и еластомерен стопер на буталото, снабдени с твърди пластмасови капачки на крайника, всяка съдържаща 5 ml фулвестрант разтвор за инжекции.
Осигурени са също и шест обезопасени игли (BD SafetyGlide) за съединяване с тялото на всяка спринцовка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за приложение

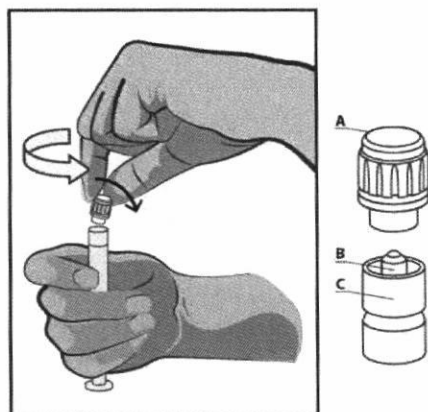
Прилагайте инжекцията според местните ръководства за извършване на интрамускулни инжекции с голям обем.

ЗАБЕЛЕЖКА: Поради близостта на подлежащия седалищен нерв, необходимо е внимание при прилагане на фулвестрант в дорзоглутеалната област (вж. точка 4.4).

Внимание – преди употреба не стерилизирайте обезопасената игла (подкожна игла с предпазител „BD SafetyGlide”) в автоклав. Във всеки един момент по време на работа с иглата и при изхвърлянето ѝ ръцете трябва да остават зад нея.

За всяка от двете спринцовки:

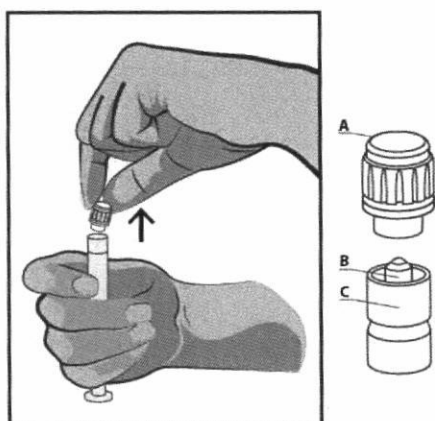
- Извадете стъкленото тяло на спринцовката от кутията и проверете дали не е повредено.
- Отворете външната опаковка на обезопасената игла (SafetyGlide).
- Преди приложение, разтворите за парентерално приложение трябва да се огледат за видими частици и промяна на цвета.
- Дръжте спринцовката изправена за оребрената част (C). С другата ръка хванете капачето (A) и внимателно го наклоняйте напред-назад, докато се отдели и може да се издърпа; не въртете (вж. фигура 1).



Фигура 1

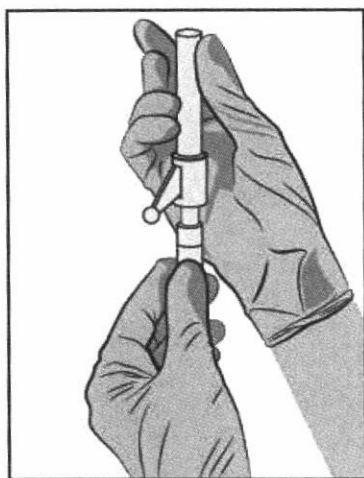


- Отстранете капачето (А) с движение право нагоре. За да запазите стерилността, не докосвайте върха на спринцовката (В) (вж. фигура 2).



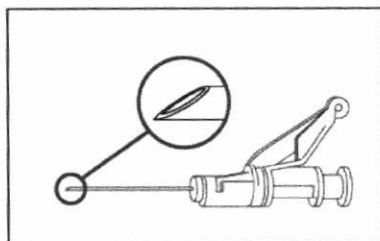
Фигура 2

- Закрепете обезопасената игла към накрайника тип „Луер-Лок” и я завъртете, докато се закрепи стабилно (вж. фигура 3).
- Проверете дали иглата е заключена в Луер-конектора, преди да промените вертикалното положение на спринцовката.
- Издърпайте предпазителя на иглата право напред, за да не увредите върха ѝ.
- Доближете спринцовката до мястото на приложение.
- Отстранете предпазителя на иглата.
- Изгонете излишния въздух от спринцовката.



Фигура 3

- Приложете бавно интрамускулно (1-2 минути/инжекция) в седалището (глутеалната област). За удобство на прилаганата инжекция, скосената страна на иглата е ориентирана към лостчето (вж. фигура 4).

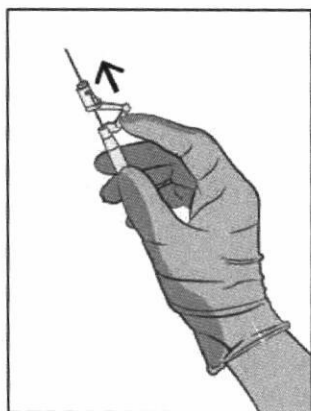


Фигура 4



- След инжектиране незабавно нанесете удар с един пръст върху рамото за подпомагане при активиране, за да активирате защитния механизъм (вижте Фигура 5).

ЗАБЕЛЕЖКА: Активирайте се далеч от себе си и другите. Слушайте щракване и визуално потвърдете, че върхът на иглата е напълно покрит.



Фигура 5

Изхвърляне

Предварително напълнените спринцовки са предназначени **само** за еднократна употреба. Това лекарство може да представлява риск за водите. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания (вж. точка 5.3).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy
102 37, Prague 10
Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20210014

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01.02.2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

26.02.2021 г.

