

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20150320
Разрешение № ВГ/КА/КР 53 020/19.1.2021
Одобрение №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фулвестрант Сандоз 250 mg/5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Fulvestrant Sandoz 250 mg/5 ml solution for injection in pre-filled syringe

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 250 mg фулвестрант (*fulvestrant*) в 5 ml разтвор.

Помощни вещества с известно действие

- Етанол (100 mg/ml)
- Бензилов алкохол (100 mg/ml)
- Бензил бензоат (150 mg/ml)

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Фулвестрант Сандоз е показан

- като монотерапия за лечение на постменопаузални жени с естроген-рецептор позитивен, локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза:
 - които преди това не са били подлагани на ендокринна терапия или
 - рецидив на заболяването по време 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 са приемали предишна ендокринна терапия (вж. точка 5.1).

При жени в пременопауза или перименопауза, комбинираното лечение с палбоциклиб трябва да се комбинира с агонист на лутеинизиращ хормон-освобождаващия хормон (LHRH).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Жени (включително в старческа възраст)

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



Когато Фулвестрант Сандоз се използва в комбинация с палбоциклиб, направете също справка с Кратката характеристика на продукта на палбоциклиб.

Преди започване на лечение с комбинация на Фулвестрант Сандоз плюс палбоциклиб, както и по време на лечението, пре/перименопаузалните жени трябва да се лекуват с агонист на лутеинизиращ хормон-освобождаващия хормон (LHRH) съгласно локалните клинични практики.

Специална популация

Бъбречно нарушение

Не се препоръчва адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно нарушение (креатининов клирънс ≥ 30 ml/мин). Безопасността и ефикасността му не са били оценени при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/мин) и поради това при такива пациенти се препоръчва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Чернодробно нарушение

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно нарушение. Въпреки това Фулвестрант Сандоз трябва да се прилага внимателно при тези пациенти, тъй като е възможна повишена експозиция на фулвестрант. Не са налични данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4. и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Фулвестрант Сандоз при деца на възраст от 0 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 Сандоз трябва да се прилага като две последователни инжекции от 5 ml, прилагани чрез бавно интрамускулно инжектиране (1-2 минути на инжекция), във всяка страна на седалището (глутеална област).

При инжектиране на фулвестрант в дорзоглутеалния участък, трябва да се внимава, поради близостта с подлежащия седалищен нерв.

За допълнителни инструкции при прилагане, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

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

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

Тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Фулвестрант Сандоз трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Фулвестрант Сандоз трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-малък от 30 ml/мин).

Поради интрамускулния път на въвеждане, Фулвестрант Сандоз 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, което е наблюдавано и при клинични изпитвания на Фулвестрант Сандоз (вж. точка 4.8). Това трябва да се има предвид, когато се изписва Фулвестрант Сандоз при рискови пациенти.

Нежелани реакции на мястото на инжектиране, включително възпаление на седалищния нерв (ишиас), невралгия, невропатна болка и периферна невропатия, са съобщавани при инжектиране на фулвестрант. Необходимо е повишено внимание при инжектиране на фулвестрант в дорзо-глутеалната област поради близостта на подлежащия седалищен нерв (виж точки 4.2 и 4.8).

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

Ефикасността и безопасността на Фулвестрант Сандоз, независимо дали е прилаган като монотерапия или в комбинация с палбоциклиб, не са изследвани при пациентки с критично висцерално заболяване.

Когато Фулвестрант Сандоз се използва в комбинация с палбоциклиб, направете също справка с Кратката характеристика на продукта на палбоциклиб.

Взаимодействие с тестове за анти-естрадиолови антитела

Поради сходство в структурата на фулвестрант и естрадиол, фулвестрант може да взаимодейства с тестовете за антитела срещу естрадиол и може да доведе до лъжливи резултати за повишени нива на естрадиол.

Педиатрична популация

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

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 12 об. % етанол (алкохол), т.е. до 1000 mg на доза, еквивалентни на 20 ml бира или 8 ml вино на доза.

Продуктът е вреден за страдащите от алкохолизъм.

Това трябва да се взема предвид при бременни или кърмещи жени, деца и рискови пациенти като например такива с чернодробни или бъбречни заболявания, или епилепсия.

Този лекарствен продукт съдържа 100 mg бензилов алкохол на ml.

Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Бензиловият алкохол се свързва с риск от тежки нежелани реакции, включително проблеми с дишането (наречени „синдром на задушаване“) при малки деца.

Големи обеми трябва да се използват с повишено внимание и само ако е необходимо, особено при лица с чернодробно или бъбречно увреждане поради риск от кумулиране и токсичност (метаболитна ацидоза).

Този лекарствен продукт съдържа 150 mg бензил бензоат на ml.

Бензил бензоатът може да засили симптомите на жълтеница (пожълтяване на кожата и очите) при новородените (на възраст до 4 седмици).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клинично проучване за взаимодействие с мидазолем (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 адаптиране 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 лечението.

Бременност

Приложението на Фулвестрант Сандоз по време на бременност е противопоказано (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 Сандоз 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 Сандоз. Фулвестрант се екскретира в млякото на плъхове, които кърмят. 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 Сандоз върху фертилитета при хора не са проучвани.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Фулвестрант Сандоз не повлиява или повлиява незначително способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, тъй като при лечение с Фулвестрант Сандоз 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

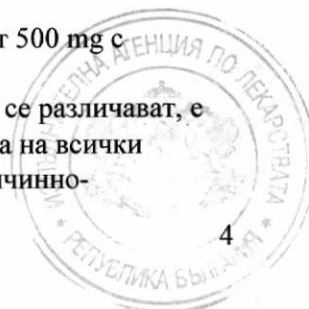
Обобщен профил на безопасност

Монотерапия

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

Посочените в Таблица 1 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 изпитвания, които сравняват фулвестрант 500 mg с фулвестрант 250 mg [CONFIRM (изпитване D6997C00002), FINDER 1 (изпитване D6997C00004), FINDER 2 (изпитване D6997C00006) и NEWEST (изпитване 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 посочена най-високата честота. Посочените в Таблица 1 честоти са въз основа на всички съобщени събития, без значение на преценката на изследователя относно причинно-



следствената връзка. Средната продължителност на лечение с фулвестрант 500 mg по време на сборния анализ (включващо изброените по-горе изпитвания заедно с FALCON) е била 6,5 месеца.

Табличен списък на нежеланите реакции

Изброените по-долу нежелани реакции са класифицирани по честота и системо-органи класове (СОК). Групирането по честота е дефинирано по следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ 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 монотерапия с фулвестрант

Нежелани реакции по системо-органи класове и честота		
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекции на пикочните пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Намален брой тромбоцити ^e
Нарушения на имунната система	Много чести	Реакции на свръхчувствителност ^e
	Нечести	Анафилактични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Анорексия ^a
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Съдови нарушения	Много чести	Горещи вълни ^e
	Чести	Венозна тромбоемболия ^a
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене
	Чести	Повръщане, диария
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	Повишаване на чернодробните ензими (АЛАТ, АСАТ, АФ) ^a
	Чести	Повишен билирубин ^a
	Нечести	Чернодробна недостатъчност ^{e,f} , хепатит ^f , повишаване на ГГТ ^f
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив ^e
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Ставна и мускулно-скелетна болка ^d
	Чести	Болка в гърба ^a
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Вагинално кървене ^e
	Нечести	Вагинална монилизаза ^f , левкорей ^f
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Астения ^a , реакции на мястото на инжектиране ^b
	Чести	Периферна невропатия ^e , възпаление на седалищния нерв (ишиас) ^e
	Нечести	Кръвоизлив на мястото на инжектиране ^f , хематом на мястото на

^a 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.

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

^c Реакцията не е наблюдавана при големите клинични изпитвания (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Честотата е изчислена посредством горната граница на 95% доверителен интервал за точкова оценка. Изчислен е като 3/560 (където 560 е броят пациенти в големите клинични изпитвания), което попада в категорията “нечести”.

^d Включва: артралгия и по-рядко болка в мускулно-скелетната система, миалгия и болки в крайниците.

^e Категорията за честота е различна при сборните данни за безопасност и при FALCON.

^f 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-скелетна система 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 от степен ≥ 3 по CTCAE или такива, които да налагат намаляване на дозата, прекъсване на приема или прекратяване на лечението.

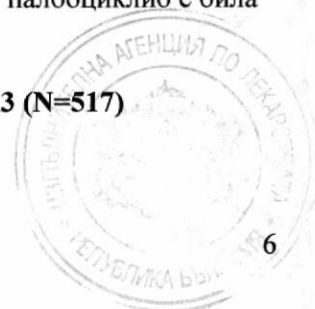
Комбинирано лечение с палбоциклиб

Обобщеният профил на безопасност на фулвестрант, когато се използва в комбинация с палбоциклиб, се основава на данните от 517 пациентки с HR-положителен, HER2-отрицателен авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза в рандомизирано изпитване PALOMA3 (вж. точка 5.1). Най-често ($\geq 20\%$) съобщаваните нежелани реакции от всяка честота при пациентки, получаващи фулвестрант в комбинация с палбоциклиб, са били неутропения, левкопения, инфекции, умора, гадене, анемия, стоматит, диария и тромбоцитопения. Най-честите ($\geq 2\%$) нежелани реакции степен ≥ 3 по CTCAE са били неутропения, левкопения, анемия, инфекции, повишаване на АСАТ, тромбоцитопения и умора.

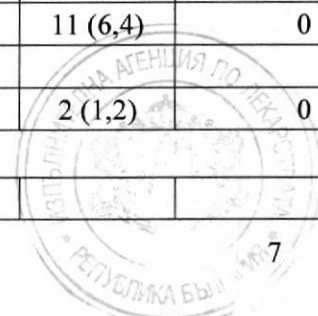
Съобщените нежелани реакции в Таблица 2 са от PALOMA3.

Средната продължителност на експозиция на фулвестрант е била 11,2 месеца в групата на фулвестрант + палбоциклиб и 4,9 месеца в групата на фулвестрант + плацебо. Средната продължителност на експозиция палбоциклиб в групата на фулвестрант + палбоциклиб е била 10,8 месеца.

Таблица 2 Нежелани реакции според данни от изпитването PALOMA3 (N=517)



Система-органен клас Честота	Фулвестрант + Палбоциклиб (N=345)		Фулвестрант + плацебо (N=172)	
	Всички степенни n (%)	Степен ≥ 3 n (%)	Всички степенни n (%)	Степен ≥ 3 n (%)
Инфекции и инфестации				
<i>Много често</i>				
Инфекции ^b	163 (47,2)	11 (3,2)	54 (31,4)	5 (2,9)
Нарушения на кръвта и лимфната система				
<i>Много често</i>				
Неутропения ^c	287 (83,2)	228 (66,1)	7 (4,1)	1 (0,6)
Левкопения ^d	183 (53,0)	105 (30,4)	9 (5,2)	2 (1,2)
Анемия ^e	102 (29,6)	12 (3,5)	22 (12,8)	3 (1,7)
Тромбоцитопения ^f	78 (22,6)	8 (2,3)	0 (0,0)	0
<i>Нечесто</i>				
Фебрилна неутропения	3 (0,9)	3 (0,9)	1 (0,6)	1 (0,6)
Нарушения на метаболизма и храненето				
<i>Много често</i>				
Намален апетит	55 (15,9)	3 (0,9)	14 (8,1)	1 (0,6)
Нарушения на нервната система				
<i>Често</i>				
Дисгеузия	23 (6,7)	0	5 (2,9)	0
Нарушения на очите				
<i>Често</i>				
Повишена лакримация	22 (6,4)	0	2 (1,2)	0
Замъглено зрение	20 (5,8)	0	3 (1,7)	0
Сухо око	13 (3,8)	0	3 (1,7)	0
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
<i>Често</i>				
Епистаксис	23 (6,7)	0	3 (1,7)	0
Стомашно-чревни нарушения				
<i>Много често</i>				
Гадене	117 (33,9)	0	48 (27,9)	1 (0,6)
Стоматит ^g	97 (28,1)	2 (0,6)	22 (12,8)	0
Диария	81 (23,5)	0	33 (19,2)	2 (1,2)
Повръщане	65 (18,8)	2 (0,6)	26 (15,1)	1 (0,6)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
<i>Много често</i>				
Алоpecia	62 (18,0)	0	11 (6,4)	0
Обрив ^h	58 (16,8)	2 (0,6)	11 (6,4)	0
<i>Често</i>				
Суха кожа	21 (6,1)	0	2 (1,2)	0
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
<i>Много често</i>				



Умора	142 (41,2)	8 (2,3)	50 (29,1)	2 (1,2)
Пирексия	44 (12,8)	1 (0,3)	9 (5,2)	0
<i>Чести</i>				
Астения	26 (7,5)	0	9 (5,2)	1 (0,6)
Изследвания				
<i>Чести</i>				
Повишени АСАТ	26 (7,5)	10 (2,9)	9 (5,2)	3 (1,7)
Повишени АЛАТ	20 (5,8)	6 (1,7)	6 (3,5)	0

АЛАТ – аланин аминотрансфераза; АСАТ – аспартат аминотрансфераза; N/n – брой пациенти

^a Предпочитаните термини (ПТ) са изброени съгласно MedDRA 17.1.

^b „Инфекции“ включва всички ПТ, които са част от системо-органния клас „Инфекции и инфестации“.

^c „Неутропения“ включва следните ПТ: неутропения, намален брой на неутрофилите.

^d „Левкопения“ включва следните ПТ: левкопения, намален брой на левкоцитите.

^e „Анемия“ включва следните ПТ: анемия, понижен хемоглобин, понижен хематокрит.

^f „Тромбоцитопения“ включва следните ПТ: тромбоцитопения, намален брой на тромбоцитите.

^g „Стоматит“ включва следните ПТ: афтозен стоматит, хейлит, глосит, глосодиния, язви в устата, възпаление на лигавиците, болка в устата, орофарингеален дискомфорт, орофарингеална болка, стоматит.

^h „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

При пациентки, получаващи фулвестрант в комбинация с палбоциклиб в PALOMA3 изпитването, е съобщавана неутропения от всяка степен при 287 (83,2%) пациентки, като неутропения от степен 3 е съобщена при 191 (55,4%) пациентки, а неутропения от степен 4 е съобщена при 37 (10,7%) пациентки. В групата на фулвестрант + плацебо (n=172), неутропения от всяка степен е съобщена при 7 (4,1%) пациентки, неутропения от степен 3 е съобщавана при 1 (0,6%) пациентки. Няма съобщения за неутропения от степен 4 в групата на фулвестрант + плацебо.

При пациентки, получаващи фулвестрант в комбинация с палбоциклиб, средното време до първия епизод на неутропения от всяка степен е бил 15 дни (диапазон: 13-317), а средната продължителност на неутропения от степен ≥ 3 е била 7 дни. Фебрилна неутропения е съобщена при 0,9% от пациентките, получаващи фулвестрант в комбинация с палбоциклиб.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Има отделни съобщения за предозиране с фулвестрант при хора. При предозиране се препоръчва симптоматично поддържащо лечение. Данните от проучванията върху животни сочат, че няма други ефекти освен отнесените 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 (ЕР) 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 изпитвания при постменопаузални жени с първичен рак на гърдата показват, че фулвестрант значително понижава ЕР протеина при ЕР позитивни тумори в сравнение с плацебо. Също така налице е значително понижаване на експресията на прогестеронови рецептор, което е в съответствие с липсата на присъщи естроген-агонистични ефекти. Също така има данни, че фулвестрант 500 mg, приложен при пациенти в менопауза с тумори на гърдата в условията на неoadjuвантно лечение, потиска експресията на ЕР и на маркера на пролиферация Ki67 в по-голяма степен, отколкото фулвестрант 250 mg.

Клинична безопасност и ефикасност при авансирал рак на гърдата

Монотерапия

Клинично изпитване фаза III е извършено 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 антиестрогенова терапия (АЕ-подгрупа) и 313 пациенти, които са имали рецидив или прогресия по време на терапия с ароматазен инхибитор (АИ-подгрупа). Изпитването сравнява ефикасността и безопасността на фулвестрант 500 mg (n=362) с тези на фулвестрант 250 mg (n=374). Първичната крайна точка е свободната от прогресия преживяемост (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 изпитването CONFIRM по отношение на ефикасността са обобщени в Таблица 3.

Таблица 3 Обобщени резултати по отношение на първичната крайна точка (ПБП) и ключовите вторични крайни точки за ефикасност в изпитването 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% ДИ	р-стойност
ПБП	К-М медиана 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	К-М медиана в месеци; коефициент на риск					
Общо пациенти		26,4	22,3	0,81	0,69, 0,96	0,016 ^c
- АЕ подгрупа (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63, 0,99	0,038 ^c
- АИ подгрупа (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67, 1,11	0,241 ^c
Променлива	Метод на	Фулвестрант	Фулвестр	Сравнение между групите		

	оценка; терапевтично сравнение	500 mg (N=362)	ант 250 mg (N=374)	(Фулвестрант 500 mg/Фулвестрант 250 mg) Абсолютна разлика в % 95%ДИ	
СОП^d	% пациенти с ОО; 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^e	% 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

- Фулвестрант е показан при пациенти, които са имали рецидив или прогресия по време на антиестрогенова терапия. Резултатите от АИ-подгрупа не са убедителни.
- Представените за ОП данни са от окончателните анализи за преживяемост при готовност 75%.
- Номиналната р-стойност без да се прави уточнение за различията при сравнение между първоначалните анализи за обща преживяемост при готовност 50% и обновените анализи за преживяемост при готовност 75%.
- СОП е оценена при пациентите, при които е било възможно да се оцени повлияването на изходно ниво (т.е. при пациентите с възможност за количествена оценка на болестта на изходно ниво: 240 пациенти в групата на фулвестрант 500 mg и 261 пациенти в групата на фулвестрант 250 mg).
- Пациенти с най-добро обективно повлияване на пълно повлияване, частично повлияване или стабилно заболяване ≥ 24 седмици.

ПБП: свободна от прогресия преживяемост; СОП: степен на обективно повлияване; ОО: обективен отговор; СКП: степен на клинична полза; КП: клинична полза; ОП: обща преживяемост; К-М: Каплан Майер; ДИ: доверителен интервал; АИ: ароматазен инхибитор; АЕ:антиестроген.

Едно рандомизирано, двойно-сляпо, контролирано с двойно плацебо, многоцентрово проучване от фаза 3 с фулвестрант 500 mg в сравнение с 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 и подлежащо на измерване 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 изпитване, средната възраст е 63 години (диапазон 36 - 90 години). По-голямата част от пациентките (87,0 %) имат метастатично заболяване на изходно

ниво. Петдесет и пет процента (55,0 %) от пациентките имат висцерални метастази на изходно ниво. Общо 17,1 % от пациентките са приемали предшестваш химиотерапевтичен режим за лечение на авансирало заболяване; 84,2 % от пациентите имат подлежащо на измерване 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 % ДИ: 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 % ДИ: 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 **Обобщени резултати за първичната крайна точка за ефикасност (ПБП) и ключовите вторични крайни точки (оценка на изследователя, всички рандомизирани пациентки) — изпитване FALCON**

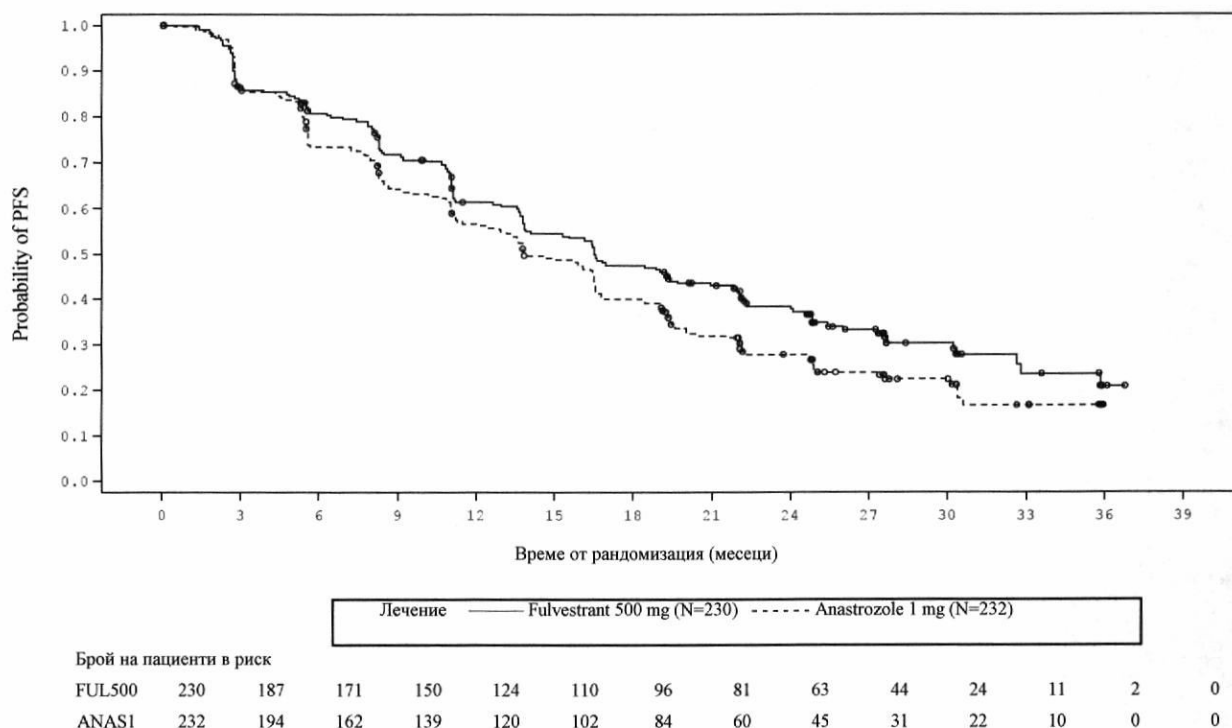
	Фулвестрант 500 mg (N=230)	Анастрозол 1 mg (N=232)
Преживяемост без прогресия		
Брой случаи на ПБП (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
Коефициент на риск за ПБП (95 % ДИ) и р-стойност	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p=0,0486	
Медиана на ПБП [месеци (95 % ДИ)]	16,6 (13,8; 21,0)	13,8 (12,0; 16,6)
Брой случаи на ОП*	67 (29,1 %)	75 (32,3 %)
Коефициент на риск за ОП (95 % ДИ) и р-стойност	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p=0,4277	
СОП**	89 (46,1 %)	88 (44,9 %)
Съотношение на шансовете за СОП (95 % ДИ) и р-стойност	ОО 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 % ДИ) и р-стойност	Обективно повлияване 1,253 (0,815 – 1,932) p=0,3045	

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

**при пациенти с измеримо заболяване



Фигура 1 Крива на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (оценка на изследователя, всички рандомизирани пациентки) – FALCON изпитване



Две клинични проучвания във фаза III 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 свободната от прогресия преживяемост, 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 свободната от прогресия преживяемост. Комбинираният анализ на двете изпитвания 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 свободната от прогресия преживяемост при фулвестрант 250 mg спрямо анастрозол е 0,95 (95% ДИ 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% ДИ 0,86 до 1,19).

Комбинирано лечение с палбоциклиб

Международно, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово, многоцентрово изпитване на фулвестрант 500 mg плюс палбоциклиб 125 mg в сравнение с 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 млечна жлеза, независимо от техния менопаузален статус, чието заболяване е

прогресирало след предходна ендокринна терапия при (нео)адювантна терапия или метастатично заболяване.

Общо 521 жени в пременопауза/перименопауза, 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 (пременопауза/перименопауза спрямо постменопауза) и наличие на висцерални метастази. Жените с пременопауза/перименопауза получават LHRH агониста гoserelin. Пациентки с авансирало/метастатично заболяване, симптоматични, с висцерално разпространение, изложени на риск от животозастрашаващи усложнения в краткосрочен план (включително пациенти с масивни неконтролирани изливи [плеврални, перикардни, перитонеални], белодробни лимфангити и над 50% чернодробно засягане), не са отговаряли на условията за включване в изпитването.

Пациентките 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 с фулвестрант плюс палбоциклиб и рамото с фулвестрант плюс плацебо са сходни. Средната възраст на пациентките, включени в това проучване, е 57 години (диапазон 29 – 88). Във всяко терапевтично рамо повечето от пациентките са от европейската раса, имат документирана чувствителност към предходна хормонална терапия и са постменопаузални. Приблизително 20% от пациентките са в пременопауза/перименопауза. Всички пациентки са получавали предходна системна терапия и повечето пациентки 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 изпитването е оценена от изследователя преживяемост без прогресия (ПБП), съгласно RECIST 1.1. Поддържащите анализи на ПБП са базирани на независима централна оценка на рентгеново изследване. Вторичните крайни точки включват ОО, КП, ОП, безопасност и време до влошаване (БВБ) при крайна точка болка.

Изпитването 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 по 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.

Таблица 5 Резултати за ефикасността – PALOMA3 изпитване (оценка на изследователя, всички рандомизирани пациенти)

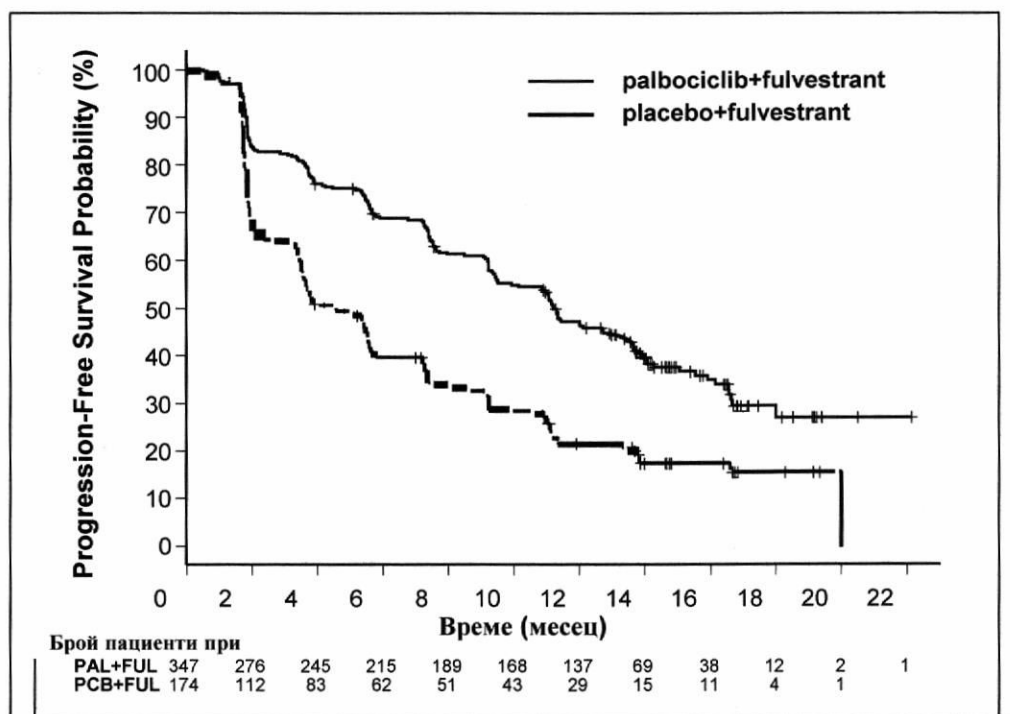
	Актуализиран анализ (крайна дата за събиране на данни: 23 октомври 2015)	
	Фулвестрант плюс палбоциклиб (N=347)	Фулвестрант плюс плацебо (N=174)
Преживяемост без прогресия (ПБП)		

Средно [месеци (95% ДИ)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Коефициент на риск (95% ДИ) и р-стойност	0,497 (0,398, 0,620), p <0,000001	
Вторични крайни точки за ефикасност*		
ОО [% (95% ДИ)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
ОО (измеримо заболяване) [% (95% ДИ)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
ПО (измеримо заболяване) [месеци (95% ДИ)]	9,2 (7,2, 10,4)	7,4 (3,9, NE)
СКП [% (95% ДИ)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)

*Крайни точки за отговор, базирани на потвърдени и непотвърдени отговори

N=брой пациенти; ДИ=доверителен интервал; NE=не е оценена; ОО=обективен отговор; СКП= степен на клинична полза; ПО=продължителност на отговора

Фигура 2. Крива на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (оценка на изследователя, всички рандомизирани пациентки) – PALOMA3 изпитване



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

Наблюдаван е намален риск от прогресия на заболяването или смърт в рамото с фулвестрант плюс палбоциклиб във всички отделни подгрупи пациентки, дефинирани по стратификационните фактори и изходните характеристики. Това е видно при жените с пременопауза/перименопауза (HR 0,46 [95% ДИ: 0,28 – 0,75]) и постменопаузалните жени (HR 0,52 [95% ДИ: 0,40 – 0,66]) и пациентките с висцерални метастази (HR 0,50 [95% ДИ: 0,38 – 0,65]) и невисцерални метастази (HR 0,48 [95% ДИ: 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% ДИ: 0,37 – 0,93]), 1 (HR 0,46 [95% ДИ: 0,32 – 0,64]), 2 (HR 0,48 [95% ДИ: 0,30 – 0,76]) или ≥ 3 линии (HR 0,59 [95% ДИ: 0,28 – 1,22]). Допълнителните показатели за ефикасност (ОО и БВВ), оценени при подгрупите от пациентки със или без висцерално заболяване, са показани в Таблица 6.

Таблица 6 Резултати за ефикасност при висцерално и невисцерално заболяване от изпитването PALOMA3 (всички рандомизирани пациентки)

	Висцерално заболяване		Невисцерално заболяване	
	Фулвестрант плюс палбоциклиб (N=206)	Фулвестрант плюс плацебо (N=105)	Фулвестрант плюс палбоциклиб (N=141)	Фулвестрант плюс плацебо (N=69)
ОО [% (95% ДИ)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
ВПТО*, Средно [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)

*Крайни точки за отговор, базирани на потвърдени и непотвърдени отговори
N=брой пациенти; ДИ=доверителен интервал; ОО=обективен отговор; ВПТО – време до първия туморен отговор

Съобщените от пациентките симптоми са оценени чрез 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 (Breast Cancer Module) (EORTC QLQ-BR23). Общо 335 пациентки в рамото с фулвестрант плюс палбоциклиб и 166 пациентки в рамото с 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 проява 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 (средно 8,0 месеца спрямо 2,8 месеца; HR 0,64 [95% ДИ 0,49, 0,85]; $p < 0,001$).

Ефекти върху постменопаузалния ендометриум

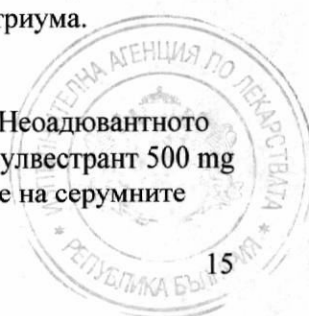
Предклиничните данни не предполагат стимулиращ ефект на фулвестрант върху постменопаузалния ендометриум (вж. точка 5.3). Двуседмично проучване при здрави постменопаузални жени доброволци, лекувани с 20 микрограма етинилестрадиол дневно показва, че предварителна терапия с фулвестрант 250 mg води до значително 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 обмен.



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, фаза II проучване 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 се достигат експозиции, равни на или близки до тези при стационарно състояние (средни [CV]: съответно AUC 475 [33,4%] ng дни/ml, C_{max} 25,1 [35,1%] 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

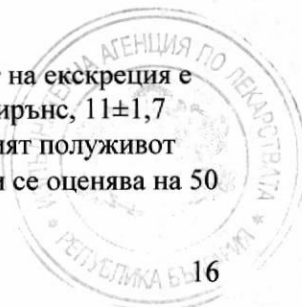
Фулвестрант има бързо и широко разпределение. Големият привиден обем на разпределение (V_{dss}) при стационарно състояние - приблизително 3 до 5 l/kg, предполага, че разпределението е главно екстраваскуларно. Фулвестрант се свързва в голяма степен (99%) с плазмените протеини. Липопротеините с много ниска 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. Основният 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 изпитвания във фаза III 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

Леко до умерено нарушение на бъбречната функция не повлиява фармакокинетиката на фулвестрант до клинично значима степен.

Чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на фулвестрант е оценена в клинично изпитване, проведено при 30 момичета с прогресивен преждевременен пубертет свързан със синдром на McCune Albright (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 3680 (1020) 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

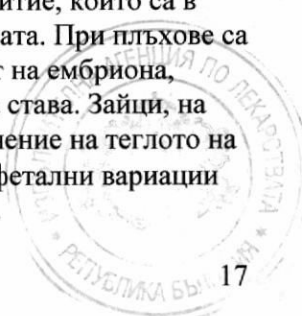
Острата токсичност на фулвестрант е ниска.

Фулвестрант 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 (леко покачване 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 увеличения 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 ниво, при което по тези данни не се установява ефект, нивата на системна експозиция (AUC) при плъхове са приблизително 1,5 пъти по-високи от очакваните нива на експозиция при хора при жени, и 0,8 пъти по-високи от очакваните нива на експозиция както при мъже, така и при жени. 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)

Проучванията на оценката на риска за околната среда показват, че фулвестрант има потенциал да окаже нежелани ефекти върху водната среда (вж. точка 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Етанол (96 процента)
Бензилов алкохол
Бензил бензоат
Рициново масло

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

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

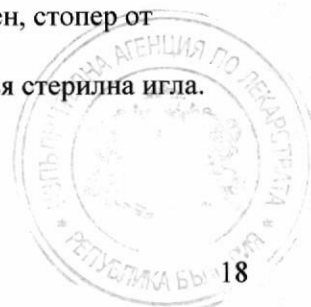
Фулвестрант Сандоз се предлага под формата на една или две предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба, състоящи се от цилиндър от силиконизирано стъкло тип 1, в комплект с:

запечатан конектор, бутало от силиконизирана бромбутилова гума, капачка от бромбутилова/синтетична изопренова гума, рамо на буталото от полистирен, стопер от полипропилен.

В допълнение към всяка предварително напълнена спринцовка се предоставя стерилна игла.

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 повишено внимание при прилагане на Фулвестрант Сандоз в дорзоглутеалната област на инжектиране (вж. точка 4.4).

Внимание - преди употреба не стерилизирайте обезопасената игла. Във всеки един момент по време на работа с иглата и при изхвърлянето ѝ ръцете трябва да остават зад нея.

Спринцовките са снабдени с обезопасена игла BD SafetyGlide® или Terumo SurGuard®.

Инструкции за обезопасена игла BD SafetyGlide®

За всяка от двете спринцовки:

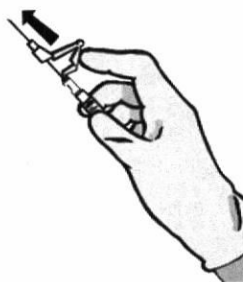
- Внимателно извадете иглата и спринцовката от опаковката.
- Отстранете предпазната капачка от цилиндъра на спринцовката
- Отворете чрез отлепяне външната опаковка на обезопасената игла (BD SafetyGlide). Поставете обезопасената игла към накрайника тип “Луер-Лок”
- Заклучете със завъртане иглата към Луер-конектора. Завъртете я, докато се закрепи стабилно.
- Издърпайте предпазителя на иглата право напред, за да не увредите върха ѝ.



- Отстранете предпазителя на иглата.
- Като държите спринцовката с върха на иглата нагоре, бавно натиснете буталото докато лекарството достигне върха на спринцовката. Това би трябвало да извади въздуха от цилиндъра.
- Приложете бавно интрамускулно (1-2 минути/инжекция) в седалището. За удобство на прилагащата инжекцията, скосената страна на иглата е ориентирана към лостчето.



- Веднага след инжектирането с един пръст натиснете лостчето, за да активирате предпазителя

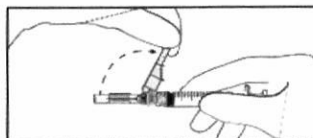


ЗАБЕЛЕЖКА: При активирането не насочвайте иглата към себе си и към други хора. Изчакайте да чуете щракване и погледнете дали върхът на иглата е покрит напълно.

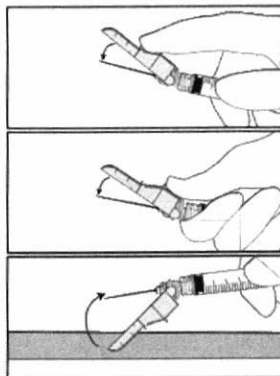
Инструкции за безопасна игла Terumo SurGuard®

За всяка от двете спринцовки:

- Внимателно извадете иглата и спринцовката от опаковката.
- Отстранете предпазната капачка от върха на цилиндъра
- Затегнете спринцовката към иглата чрез асептична техника. Хванете иглата в основата, не за предпазителя, и завъртете спринцовката в посока на часовниковата стрелка.
- Повдигнете предпазителя от иглата в посока към цилиндъра, в посочения ъгъл. След това отстранете капачката на иглата.
- Като държите спринцовката с върха на иглата нагоре, бавно натиснете буталото докато лекарството достигне върха на спринцовката. Това би трябвало да извади въздуха от цилиндъра.
- Приложете бавно интрамускулно (1-2 минути/инжекция) в седалището.
- След прилагане на инжекцията, извадете иглата от кожата и с една ръка задействайте защитния механизъм по един от следните три начина:



- С показалец
- С палец
- Срещу повърхност



Механизмът е задействан, ако се чуе и/или усети с допир щракване, след което може да се провери визуално. Ако не сте сигурни дали предпазителът е поставен напълно, повторете тази стъпка.

Изхвърляне

Предварително напълнените спринцовки са предназначени **само** за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovškova 57,
1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20150320

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

Дата на първо разрешаване: 06.10.2015
Дата на последно подновяване: 01.12.2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2020

