

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Fulvestrant Mylan 250 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 250 mg fulvestranta v 5 ml raztopine.

Pomožne snovi z znanim učinkom (na 5 ml):

etanol, brezvodni (500 mg)

benzilalkohol (500 mg)

benzilbenzoat (750 mg)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna do rumena, viskozna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Fulvestrant Mylan je indicirano:

- kot samostojno zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojke s pozitivnimi estrogenskimi receptorji pri ženskah po menopavzi:
 - ki predhodno niso bile zdravljene z endokrinim zdravljenjem, ali
 - z recidivom bolezni med ali po adjuvantnem zdravljenju z antiestrogeni ali ob napredovanju bolezni med zdravljenjem z antiestrogeni.
- v kombinaciji s palbociklibom za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji (HR–Hormone Receptor) in negativnimi receptorji 2 za epidermalni rastni faktor (HER2–Human Epidermal growth factor Receptor 2) pri ženskah, ki so predhodno prejemale endokrino zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavzi je treba kombinirano zdravljenje s palbociklibom uporabljati skupaj z agonistom gonadoliberina (LHRH–Luteinizing Hormone Releasing Hormone).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasle ženske (vključno s starejšimi osebami)

Priporočeni odmerek je 500 mg v enomesečnih presledkih ter dodaten 500 mg odmerek, uporabljen dva tedna po začetnem odmerku.

Če je fulvestrant uporabljen v kombinaciji s palbociklibom, glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti za palbociklib.

Pred začetkom zdravljenja s kombinacijo fulvestranta in palbocikliba ter med celotnim trajanjem takšnega zdravljenja morajo ženske pred menopavzo in ženske v perimenopavzi prejemati tudi agoniste LHRH v skladu z lokalno klinično prakso.

Posebne populacije

Ledvična okvara

Pri bolnicah z blago do zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek ≥ 30 ml/min) ni priporočil za prilagoditev odmerka. Varnost in učinkovitost zdravila pri bolnicah s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min) nista bili ugotovljeni in zato je pri teh bolnicah potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara

Pri bolnicah z blago do zmerno jetrno okvaro ni priporočil za prilagoditev odmerka. Vendar se izpostavljenost fulvestrantu lahko poveča, zato je fulvestrant pri teh bolnicah potrebno uporabljati s previdnostjo. Ni podatkov o zdravlilu pri bolnicah s hudo jetrno okvaro (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost fulvestranta pri otrocih od rojstva do 18. leta starosti nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo Fulvestrant Mylan je treba dati v dveh zaporednih injekcijah po 5 ml; injicirati ju je treba počasi (1–2 min/injekcijo) intramuskularno, eno injekcijo v vsak glutealni predel.

V primeru injiciranja zdravila Fulvestrant Mylan v dorzoglutealni predel je potrebna previdnost zaradi bližine spodaj potekajočega ishiadičnega živca.

Za natančna navodila za uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

Huda okvara jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Fulvestrant uporabljajte previdno pri bolnicah z blago do zmerno jetrno okvaro (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Fulvestrant uporabljajte previdno pri bolnicah s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek manjši od 30 ml/min).

Zaradi intramuskularne poti uporabe uporabljajte fulvestrant previdno pri zdravljenju bolnic s hemoragično diatezo, trombocitopenijo ali bolnic, ki se zdravijo z antikoagulanti.

Tromboembolične dogodke so pogosto opažali pri ženskah z napredovalim rakom dojke, opazili pa so jih tudi v kliničnih študijah s fulvestrantom (glejte poglavje 4.8). Pri predpisovanju fulvestranta bolnicam s tovrstnim tveganjem je to potrebno upoštevati.

Po injiciranju fulvestranta so poročali o učinkih, povezanih z mestom injiciranja, med njimi o išiasu, nevralgiji, nevropatski bolečini in periferni nevropatiji. Pri injiciranju fulvestranta v dorzoglutealni predel je potrebna previdnost zaradi bližine spodaj potekajočega ishiadičnega živca (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Ni dolgoročnih podatkov o učinku fulvestranta na kosti. Glede na mehanizem delovanja fulvestranta obstaja tveganje za razvoj osteoporoze.

Učinkovitost in varnost fulvestranta (kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s palbociklibom) nista raziskani pri bolnicah s kritično visceralno boleznijo.

Če je fulvestrant uporabljen v kombinaciji s palbociklibom, glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti za palbociklib.

Vpliv na teste za določanje estradiola s protitelesi

Ker sta si fulvestrant in estradiol po strukturi podobna, lahko fulvestrant moti teste za določanje estradiola, ki temeljijo na uporabi protiteles, in lahko povzroči lažno zvišane rezultate koncentracije estradiola.

Pediatrična populacija

Fulvestranta ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker varnost in učinkovitost nista bili ugotovljeni pri tej skupini bolnikov (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Fulvestrant Mylan vsebuje 10 % m/v etanola (alkohola)

To zdravilo vsebuje 10 % m/v etanola (alkohola) kot pomožno snov, to je 500 mg v 5 ml. Količina v enem odmerku (t.j. dve injekcijski brizgi) tega zdravila ustreza 25 ml piva ali 10 ml vina. Majhna količina alkohola v tem zdravilu ne bo imela opaznih učinkov.

Zdravilo Fulvestrant Mylan vsebuje benzilalkohol

To zdravilo vsebuje 500 mg benzilalkohola v 5 ml, kar ustreza 100 mg/ml (10 % m/v). Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Klinične študije medsebojnega delovanja z midazolamom (substrat CYP3A4) kažejo, da fulvestrant ne zavira CYP3A4. Klinične študije medsebojnega delovanja z rifampicinom (induktor CYP3A4) in ketokonazolom (zaviralec CYP3A4) niso pokazale klinično pomembnih sprememb v očistku fulvestranta. Prilagoditev odmerka tako ni potrebna pri bolnicah, ki sočasno uporabljajo fulvestrant in zaviralce ali induktorje CYP3A4.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Bolnice v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Fulvestrant Mylan in še 2 leti po zadnjem odmerku zdravila.

Nosečnost

Fulvestrant je kontraindiciran v nosečnosti (glejte poglavje 4.3). Znano je, da pri podganah in kuncih fulvestrant po enkratnih intramuskularnih odmerkih prehaja v placentu. Študije na živalih so pokazale toksične vplive na sposobnost razmnoževanja, vključno s povečano pogostnostjo pojavljanja abnormalnosti in smrti ploda (glejte poglavje 5.3). Če med jemanjem fulvestranta bolnica zanosi, jo je treba seznaniti z možno nevarnostjo za plod in možnim tveganjem za prekinitve nosečnosti.

Dojenje

Med zdravljenjem s fulvestrantom je potrebno opustiti dojenje. Fulvestrant se pri podganah v dobi laktacije izloča v mleko. Ni znano, ali se fulvestrant izloča v mleko pri človeku. Ob upoštevanju možnosti pojava resnih neželenih učinkov zaradi fulvestranta pri dojenčkih, ki so dojeni, je uporaba med obdobjem dojenja kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Vpliv fulvestranta na plodnost pri človeku ni raziskan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Fulvestrant nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Poročali so, da je pojav astenije pri zdravljenju s fulvestrantom zelo pogost, zato morajo biti bolnice, pri katerih se ta neželeni učinek pojavi, previdne pri vožnji in upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Samostojno zdravljenje

To poglavje navaja informacije, ki temeljijo na vseh neželenih učinkih iz kliničnih študij, študij po prihodu zdravila na trg ali spontanah poročil. V kumulativnem naboru podatkov o samostojnim zdravljenju s fulvestrantom so bili najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, reakcije na mestu injiciranja, astenija, navzea in zvišanje jetrnih encimov (ALT, AST, ALP).

V preglednici 1 so naslednje kategorije pogostnosti neželenih učinkov zdravila izračunane na podlagi skupine, zdravljene s fulvestrantom 500 mg v kumulativnih analizah varnosti študij, ki so primerjale fulvestrant 500 mg s fulvestrantom 250 mg [CONFIRM (študija D6997C00002), FINDER 1 (študija D6997C00004), FINDER 2 (študija D6997C00006) in NEWEST (študija D6997C00003)] ali iz same študije FALCON (študija D699BC00001), ki je primerjala fulvestrant 500 mg z 1 mg anastrozola. Kjer se pogostnosti med kumulativno analizo varnosti in študijo FALCON razlikujejo, je prikazana največja pogostnost. Pogostnosti v preglednici 1 temeljijo na vseh prijavljenih neželenih učinkih, ne glede na raziskovalčevo oceno njihove vzročnosti. Mediano trajanje zdravljenja s 500 mg fulvestranta je bilo v kumulativnem naboru podatkov (vključno z zgoraj omenjenimi študijami in študijo FALCON) 6,5 meseca.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, navedeni spodaj, so naštetih glede na pogostnost in organski sistem. Pogostnosti so opredeljene glede na sledeči dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki zdravila, zabeleženi pri bolnicah, zdravljenih s samostojnim zdravljenjem s fulvestrantom

Neželeni učinki glede na pogostnost in organski sistem		
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužbe sečil
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	zmanjšanje števila trombocitov ^e
Bolezni imunskega sistema	zelo pogosti	preobčutljivostne reakcije ^e
	občasni	anafilaktične reakcije
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	anoreksija ^a
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
Žilne bolezni	zelo pogosti	vročinski oblivi ^e
	pogosti	venska tromboembolija ^a
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea
	pogosti	bruhanje, driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	zvišanje jetrnih encimov (ALT, AST, ALP) ^a
	pogosti	zvišanje bilirubina ^a
	občasni	odpoved jeter ^{c,f} , hepatitis ^f , zvišanje gama-GT ^f

Neželeni učinki glede na pogostnost in organski sistem		
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj ^c
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	sklepna in mišično-skeletna bolečina ^d
	pogosti	bolečine v križu ^a
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	krvavitev iz nožnice ^e
	občasni	nožnična kandidiaza ^f , levkoreja ^f
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	astenija ^a , reakcije na mestu injiciranja ^b
	pogosti	periferna nevropatija ^e , išias
	občasni	krvavitev na mestu injiciranja ^f , hematoma na mestu injiciranja ^f , nevralgija ^c

^a Vključno z neželenimi učinki, pri katerih zaradi osnovne bolezni ni mogoče natančno ugotoviti prispevka fulvestranta.

^b Izraz reakcije na mestu injiciranja ne vključuje izrazov krvavitev na mestu injiciranja, hematoma na mestu injiciranja, išias, nevralgija in periferna nevropatija.

^c Dogodek ni bil opažen v velikih kliničnih študijah (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Pogostost je bila izračunana z uporabo zgornje meje 95 % intervala zaupanja točkovne ocene. Ta je izračunana kot 3/560 (kjer je 560 število bolnikov v velikih kliničnih študijah), kar ustreza kategoriji pogostosti 'občasni'.

^d Vključuje: artralgijsko in, manj pogosto, mišično-skeletne bolečine, mialgijsko in bolečine v okončini.

^e Kategorija pogostnosti se razlikuje med naborom podatkov za kumulativno analizo varnosti in študijo FALCON.

^f Neželeni učinek ni bil opažen v študiji FALCON.

Opis izbranih neželenih učinkov

Spodaj navedeni opisi temeljijo na naboru podatkov za analizo varnosti 228 bolnic, ki so v študiji 3. faze FALCON prejele vsaj en (1) odmerek fulvestranta, in 232 bolnic, ki so prejele vsaj en (1) odmerek anastrozola.

Sklepna in mišično-skeletna bolečina

V študiji FALCON je o neželenem učinku sklepna in mišično-skeletna bolečina poročalo 65 (31,2 %) bolnic v skupini s fulvestrantom in 48 (24,1 %) bolnic v skupini z anastrozolom. Od 65 bolnic v skupini s fulvestrantom jih je 40 % (26/65) poročalo o sklepnih in mišično-skeletnih bolečinah v prvem mesecu zdravljenja in 66,2 % (43/65) v prvih 3 mesecih zdravljenja. Nobena bolnica ni poročala o učinkih, ki bi bili ≥ 3 . stopnje po CTCAE, ali bi zahtevali zmanjšanje odmerka, prekinitve uporabe ali prenehanje zdravljenja.

Kombinirano zdravljenje s palbociklibom

Celoten varnostni profil fulvestranta, uporabljenega v kombinaciji s palbociklibom, temelji na podatkih 517 bolnic s HER2-negativnim napredovalim ali metastatskim rakom dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji v randomizirani študiji PALOMA3 (glejte poglavje 5.1). Najpogostejši (≥ 20 %) neželeni učinki katere koli stopnje, opisani pri bolnicah, ki so prejemale fulvestrant v kombinaciji s palbociklibom, so bili nevtropenija, levkopenija, okužbe, utrujenost, navzea, anemija, stomatitis, driska, trombocitopenija in bruhanje. Najpogostejši (≥ 2 %) neželeni učinki ≥ 3 . stopnje so bili nevtropenija, levkopenija, okužbe, anemija, zvišana vrednost AST, trombocitopenija in utrujenost.

Preglednica 2 prikazuje neželene učinke v študiji PALOMA3.

V skupini, ki je prejela fulvestrant in palbociklib, je mediano trajanje izpostavljenosti fulvestrantu bilo 11,2 meseca in v skupini, ki je prejela fulvestrant in placebo 4,8 meseca. V skupini, ki je prejela fulvestrant in palbociklib, je mediano trajanje izpostavljenosti palbociklibu bilo 10,8 meseca.

Preglednica 2. Neželeni učinki na podlagi študije PALOMA3 (N = 517)

Organski sistem Pogostnost Priporočeni izraz ^a	fulvestrant in palbociklib (N = 345)		fulvestrant in placebo (N = 172)	
	Vse stopnje n (%)	≥ 3. stopnje n (%)	Vse stopnje n (%)	≥ 3. stopnje n (%)
Infekcijske in parazitske bolezni				
<i>zelo pogosti</i>				
okužbe ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				
<i>zelo pogosti</i>				
nevtropenija ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
levkopenija ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
anemija ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
trombocitopenija ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>občasni</i>				
febrilna nevtropenija	3 (0,9)	3 (0,9)		
Presnovne in prehranske motnje				
<i>zelo pogosti</i>				
zmanjšanje apetita	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Bolezni živčevja				
<i>pogosti</i>				
dizgevizija	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Očesne bolezni				
<i>pogosti</i>				
močnejše solzenje	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
zamegljen vid	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
suho oko	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				
<i>pogosti</i>				
epistaksa	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Bolezni prebavil				
<i>zelo pogosti</i>				
navzea	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
stomatitis ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
driska	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
bruhanje	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Bolezni kože in podkožja				
<i>zelo pogosti</i>				
alopecija	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
izpuščaj ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>pogosti</i>				
suha koža	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
<i>zelo pogosti</i>				
utrujenost	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)

Organski sistem Pogostnost Priporočeni izraz ^a	fulvestrant in palbociklib (N = 345)		fulvestrant in placebo (N = 172)	
	Vse stopnje n (%)	≥ 3. stopnje n (%)	Vse stopnje n (%)	≥ 3. stopnje n (%)
zvišana telesna temperatura	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>pogosti</i>				
astenija	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Preiskave				
<i>zelo pogosti</i>				
zvišana vrednost AST	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>pogosti</i>				
zvišana vrednost ALT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALT = alanin-aminotransferaza, AST = aspartat-aminotransferaza, N/n = število bolnikov, NA = navedba smiselno ni potrebna

^a Priporočeni izrazi (PTs – *Preferred Terms*) so navedeni v skladu z MedDRA 17.1.

^b Okužbe vključujejo vse PTs, ki so del organskega sistema Infekcijske in parazitske bolezni.

^c Nevtropenija vključuje naslednja PTs: nevtropenija, zmanjšano število nevtrofilcev.

^d Levkopenija vključuje naslednja PTs: levkopenija, zmanjšano število levkocitov.

^e Anemija vključuje naslednje PTs: anemija, znižana vrednost hemoglobina, znižana vrednost hematokrita.

^f Trombocitopenija vključuje naslednja PTs: trombocitopenija, zmanjšano število trombocitov.

^g Stomatitis vključuje naslednje PTs: aftozni stomatitis, heilitis, glositis, glosodinija, razjede v ustih, vnetje sluznice, bolečine v ustih, nelagodje v orofarinksu, bolečine v orofarinksu, stomatitis.

^h Izpuščaj vključuje naslednje PTs: izpuščaj, makulo-papulozen izpuščaj, pruritični izpuščaj, eritematozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, dermatitis, akneiformni dermatitis, toksične erupcije na koži.

Opis izbranih neželenih učinkov

Nevtropenija

Pri bolnicah, ki so v študiji PALOMA3 prejemale fulvestrant v kombinaciji s palbociklibom, so o nevtropeniji (katere koli stopnje) poročali pri 290 (84,1 %) bolnicah, o nevtropeniji 3. stopnje pri 200 (58,0 %) bolnicah in o nevtropeniji 4. stopnje pri 40 (11,6 %) bolnicah. V skupini, ki je prejemale fulvestrant in placebo, (n = 172) so o nevtropeniji (katere koli stopnje) poročali pri 6 (3,5 %) bolnicah. V skupini, ki je prejemale fulvestrant in placebo, ni bilo poročil o nevtropeniji 3. in 4. stopnje.

Pri bolnicah, ki so prejemale fulvestrant v kombinaciji s palbociklibom, je bil mediani čas do prvega pojava nevtropenije 15 dni (razpon: od 13 do 512 dni), mediano trajanje nevtropenije ≥ 3. stopnje pa je bilo 16 dni. O febrilni nevtropeniji so poročali pri 3 (0,9 %) bolnicah, ki so prejemale fulvestrant v kombinaciji s palbociklibom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Obstajajo posamezna poročila o primerih prevelikega odmerjanja fulvestranta pri človeku. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo simptomatsko podporno zdravljenje. Študije na živalih kažejo, da drugih učinkov kot tistih, ki so neposredno ali posredno povezani z antiestrogenim delovanjem, pri višjih odmerkih fulvestranta niso opazili (glejte poglavje 5.3).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Endokrino zdravljenje, antiestrogeni, oznaka ATC: L02BA03

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Fulvestrant je kompetitivni antagonist estrogenskih receptorjev z afiniteto, primerljivo z afiniteto estradiola. Zavira trofično delovanje estrogenov brez kakršnekoli delno agonistične (estrogenu podobne) aktivnosti. Mehanizem delovanja je povezan z zmanjšanjem ravni estrogenskega receptorskega (ER) proteina. Klinične študije pri ženskah v pomenopavzi s primarnim rakom dojke so pokazale, da fulvestrant v primerjavi s placebom značilno bolj zmanjšuje količino proteina ER pri ER-pozitivnih tumorjih. Prišlo je tudi do pomembnega zmanjšanja izraženosti progesteronskih receptorjev, kar je v skladu s pomanjkanjem intrinzičnih učinkov agonistov estrogena. Dokazano je tudi, da 500 mg fulvestranta pri tumorjih dojke med neoadjuvantno uporabo po menopavzi zmanjša število ER in proliferacijo označevalca Ki67 v večji meri kot 250 mg fulvestranta.

Klinična učinkovitost in varnost pri napredovalem raku dojke

Samostojno zdravljenje

Opravljena je bila klinična študija 3. faze pri 736 ženskah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke, ki se jim je bolezen ponovila med ali po adjuvantnem endokrinološkem zdravljenju ali je napredovala po endokrinološkem zdravljenju napredovale bolezni. V študijo je bilo vključenih 423 bolnic, pri katerih je do napredovanja ali ponovitve bolezni prišlo med antiestrogenskim zdravljenjem (AE podskupina), in 313 bolnic, pri katerih je prišlo do napredovanja ali ponovitve med zdravljenjem z zaviralcem aromataze (AI podskupina). Ta študija je primerjala učinkovitost in varnost fulvestranta 500 mg (n = 362) in fulvestranta 250 mg (n = 374). Glavni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (*Progression-Free-Survival* - PFS), ključni sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali objektivni delež odziva (*Objective Response Rate* - ORR), delež klinične dobrobiti (*Clinical Benefit Rate* - CBR) in celokupno preživetje (*Overall Survival* - OS). Rezultati študije CONFIRM so predstavljeni v preglednici 3.

Preglednica 3 Povzetek rezultatov glavnega opazovanega dogodka in ključnih sekundarnih opazovanih dogodkov študije CONFIRM

Spremenljivka	vrsta ocene; primerjava zdravljenja	fulvestrant 500 mg (N = 362)	fulvestrant 250 mg (N = 374)	Primerjava med skupinami (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				razmerje ogroženosti	95-% IZ	p-vrednost
PFS	K-M mediana v mesecih; razmerje ogroženosti					
Vsi bolniki		6,5	5,5	0,80	0,68; 0,94	0,006
– podskupina AE (n = 423)		8,6	5,8	0,76	0,62; 0,94	0,013
– podskupina AI (n = 313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
OS^b	K-M mediana v mesecih; razmerje ogroženosti					
Vse bolnice		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 ^c
– podskupina AE (n = 423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 ^c
– podskupina AI (n = 313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 ^c
Spremenljivka	vrsta ocene; primerjava zdravljenja	fulvestrant 500 mg (N = 362)	fulvestrant 250 mg (N = 374)	Primerjava med skupinami (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				absolutna razlika v %	95-% IZ	
ORR^d	% bolnic z OR; absolutna razlika v %					
Vse bolnice		13,8	14,6	–0,8	–5,8; 6,3	
– podskupina AE (n = 296)		18,1	19,1	–1,0	–8,2; 9,3	
– podskupina AI (n = 205) ^a		7,3	8,3	–1,0	–5,5; 9,8	
CBR^e	% bolnic s CB; absolutna razlika v %					
Vse bolnice		45,6	39,6	6,0	–1,1; 13,3	
– podskupina AE (n = 423)		52,4	45,1	7,3	–2,2; 16,6	
– podskupina AI (n = 313) ^a		36,2	32,3	3,9	–6,1; 15,2	

^a Fulvestrant je indiciran pri bolnicah, katerih bolezen se je ponovila ali napredovala med zdravljenjem z antiestrogeni. Na podlagi rezultatov pri AI podskupini ni možno narediti zaključkov.

^b Celokupno preživetje je predstavljeno za končne analize preživetja ob 75-% zrelosti.

^c Nominalna p-vrednost brez korekcije za večkratne primerjave med uvodnimi analizami celokupnega preživetja ob 50-% zrelosti in posodobljenimi analizami preživetja pri 75-% zrelosti.

^d ORR je bila ocenjena pri bolnicah, katerih odgovor je bil ovrednoten na izhodišču (tj. tisti z merljivo boleznijo na začetku raziskave: 240 bolnic v skupini fulvestranta 500 mg in 261 bolnic v skupini fulvestranta 250 mg).

^e Bolnice z najboljšim objektivnim odzivom celotnega odziva, delni odziv ali stabilna bolezen \geq 24 tednov.

PFS: preživetje brez napredovanja bolezni; ORR: objektivni delež odziva; OR: objektivni odziv; CBR: delež klinične dobrobiti; CB: klinična korist; OS: celokupno preživetje; K-M: Kaplan-Meier; IZ: interval zaupanja; AI: zaviralec aromataze; AE: antiestrogen.

Izvedena je bila randomizirana, dvojno slepa, dvojno s placebom primerjana, multicentrična študija 3. faze, ki je primerjala fulvestrant 500 mg z 1 mg anastrozola, pri ženskah v pomenopavzi z ER-pozitivnim in/ali PgR-pozitivnim lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki predhodno niso bile zdravljene z nobenim hormonskim zdravljenjem. Skupno 462 bolnic so v razmerju 1:1 zaporedno randomizirali na prejemanje 500 mg fulvestranta ali 1 mg anastrozola. Randomizacija je bila stratificirana po obsegu bolezni (lokalno napredovala ali metastatska), predhodni kemoterapiji za napredovalo bolezen in merljivosti bolezni.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v študiji je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (*progression-free survival* - PFS) po oceni raziskovalca na podlagi meril RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali celokupno preživetje (OS) in objektivni delež odziva (ORR).

Bolnice, vključene v to študijo, so bile mediano stare 63 let (razpon: od 36 do 90 let). Večina bolnic (87,0 %) je imela metastatsko bolezen ob izhodišču. Petinpetdeset odstotkov (55 %) bolnic je imelo visceralne metastaze ob izhodišču. Skupno 17,1 % bolnic je predhodno prejelo kemoterapijo za zdravljenje napredovale bolezni; 84,2 % bolnic je imelo merljivo bolezen.

Pri večini vnaprej določenih podskupin bolnic so opažali konsistentne rezultate. V podskupini bolnic z boleznijo, omejeno na nevisceralne metastaze (n = 208), je bilo razmerje ogroženosti (*hazard ratio* - HR) v skupini s fulvestrantom v primerjavi s skupino z anastrozolom 0,592 (95 % IZ: 0,419; 0,837). V podskupini bolnic z visceralnimi metastazami (n = 254) je bilo HR v skupini s fulvestrantom v primerjavi s skupino z anastrozolom 0,993 (95 % IZ: 0,740; 1,331). Rezultati učinkovitosti iz študije FALCON so prikazani v preglednici 4 in na sliki 1.

Preglednica 4. Povzetek rezultatov o primarnem opazovanem dogodku učinkovitosti (*primary efficacy endpoint* - PFS) in ključnih sekundarnih opazovanih dogodkih učinkovitosti (po oceni raziskovalca, populacija z namenom zdravljenja) – študija FALCON

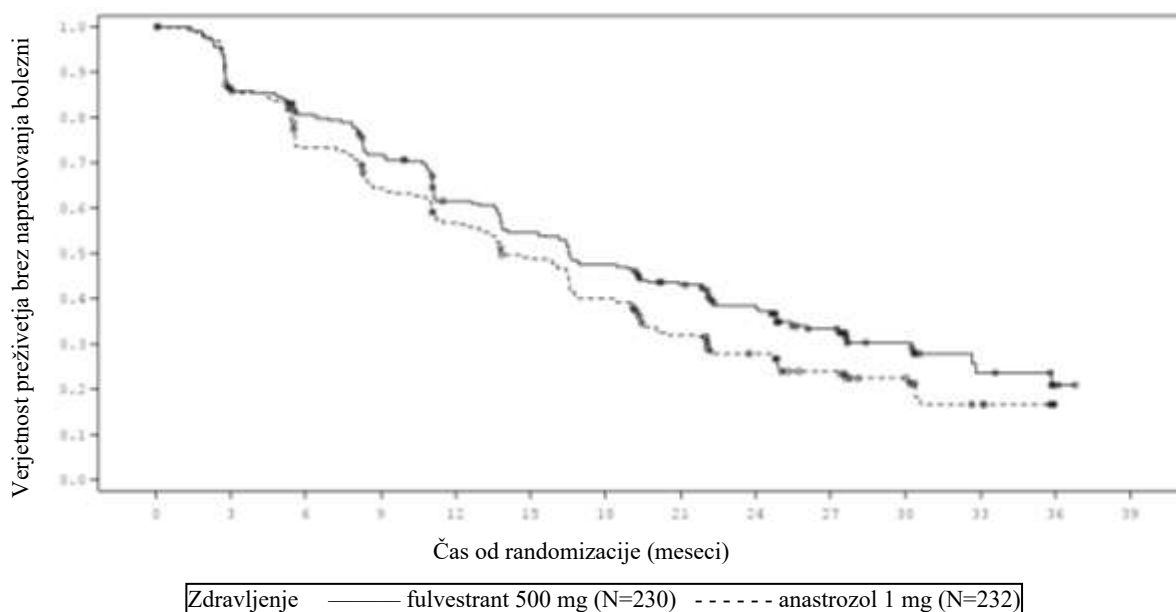
	Fulvestrant 500 mg (N = 230)	anastrozol 1 mg (N = 232)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Število dogodkov PFS (%)	143 (62,2 %)	166 (71,6 %)
Razmerje ogroženosti za PFS (95 % IZ) in vrednost p	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
Mediano PFS [meseči (95 % IZ)]	16,6 (13,8, 21,0)	13,8 (12,0, 16,6)
Število dogodkov OS*	67 (29,1 %)	75 (32,3 %)
Razmerje ogroženosti za OS (95 % IZ) in vrednost p	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1 %)	88 (44,9 %)
Razmerje obetov za ORR (95 % IZ) in vrednost p	RO 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
Mediano DoR (meseči)	20,0	13,2
CBR	180 (78,3 %)	172 (74,1 %)
Razmerje obetov za CBR (95 % IZ) in vrednost p	RO 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

*(31-odstotna zrelost) – ni končna analiza celokupnega preživetja

**Za bolnice z merljivo boleznijo

DoR: trajanje odziva (*Duration of response*)

Slika 1. Kaplan-Meierjev prikaz preživetja brez napredovanja bolezni (po oceni raziskovalca, populacija z namenom zdravljenja) – študija FALCON



Število izpostavljenih tveganju:

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

Zaključeni sta bili dve klinični študiji 3. faze na skupno 851 ženskah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke, pri katerih se je bolezen ponovila med ali po adjuvantnem endokrinem zdravljenju ali pa je prišlo do poslabšanja bolezni po endokrinem zdravljenju napredovale bolezni. V skupini bolnic, ki so sodelovale v študiji, jih je sedeminsedemdeset odstotkov (77 %) imelo rak dojke s pozitivnimi estrogenskimi receptorji. V študijah so primerjali varnost in učinkovitost uporabe fulvestranta 250 mg enkrat mesečno v primerjavi z enkrat dnevnim odmerkom, 1 mg anastrozola (zaviralec aromataze). V celoti je bil fulvestrant v mesečnem odmerku 250 mg vsaj tako učinkovit kot anastrozol v smislu preživetja brez napredovanja bolezni, objektivnega odgovora in časa do nastopa smrti. Med obema zdravljenima skupinama ni bilo statistično značilnih razlik v nobenem od omenjenih končnih ciljev. Primarni končni cilj je bilo preživetje brez napredovanja bolezni. Kombinirane analize obeh študij so pokazale, da je do napredovanja bolezni prišlo pri 83 % bolnic, ki so prejemale fulvestrant, v primerjavi s 85 % bolnic, ki so prejemale anastrozol. Kombinirana analiza obeh študij je pokazala razmerje ogroženosti za preživetje brez napredovanja bolezni med fulvestrantom 250 mg in anastrozolum 0,95 (95 % IZ 0,82 do 1,10). Objektivni delež odgovorov je bil za fulvestrant 250 mg 19,2 % v primerjavi s 16,5 % pri anastrozolu. Mediana časa do nastopa smrti je bila 27,4 mesecev pri bolnicah, ki so se zdravile s fulvestrantom, in 27,6 mesecev pri bolnicah, ki so se zdravile z anastrozolum. Razmerje ogroženosti med fulvestrantom 250 mg in anastrozolum glede časa do nastopa smrti je bilo 1,01 (95 % IZ 0,86 do 1,19).

Kombinirano zdravljenje s palbociklibom

Opravljen je bil mednarodna, randomizirana, dvojno slepa, multicentrična študija 3. faze z vzporednimi skupinami, ki je primerjala kombinacijo 500 mg fulvestranta in 125 mg palbocikliba s kombinacijo 500 mg fulvestranta in placebom. Študija je zajela ženske, ki so imele HR-pozitivnega, HER2-negativnega lokalno napredovalega raka dojke, neprimerne za resekcijo ali radioterapijo s kurativnim namenom, ali metastatskega raka dojke, ne glede na menopavzalni status, pri katerih je bolezen napredovala med predhodnim endokrinim zdravljenjem v okviru (neo)adjuvantnega ali metastatskega zdravljenja bolezni.

Skupno 521 žensk pred menopavzo, v perimenopavzi ali po menopavzi, pri katerih je bolezen napredovala med ali v 12 mesecih po dokončanem adjuvantnem endokrinem zdravljenju ali med

oziroma v 1 mesecu od predhodnega endokrinega zdravljenja za napredovalo bolezen, so v razmerju 2:1 randomizirali na kombinacijo fulvestranta in palbocikliba ali na kombinacijo fulvestranta in placeba. Stratificirali so jih glede na dokumentirano občutljivost na predhodno hormonsko zdravljenje, menopavzalni status ob vstopu v študijo (pred menopavzo ali v perimenopavzi v primerjavi s tistimi po menopavzi) in prisotnosti visceralnih metastaz. Bolnice pred menopavzo in bolnice v perimenopavzi so dobile agonist LHRH goserelin. Za vključitev v študijo niso bile primerne bolnice z napredovalo/metastatsko, simptomatsko, visceralno razširjeno boleznijo, ki so imele tveganje za smrtno nevarne zaplete kratkoročno (vključno z bolnicami z masivnimi, neobvladanimi izlivi [plevralni, perikardialni, peritonealni], pljučnim limfangitisom in več kot 50-odstotno zajetostjo jeter).

Bolnice so dodeljene zdravljenje prejemale do objektivnega napredovanja bolezni, simptomatskega poslabšanja, nesprejemljivih toksičnih učinkov, smrti ali umika privolitve za sodelovanje, kar od tega se je zgodilo prej. Prehajanje med zdravljenjema skupinama ni bilo dovoljeno.

Bolnice v skupini, ki je prejemala fulvestrant in palbociklib, so bile po izhodiščnih demografskih značilnosti in značilnostih prognoze bolezni dobro usklajene z bolnicami v skupini, ki je prejemala fulvestrant in placebo. Mediana starost bolnic, vključenih v to študijo, je bila 57 let (razpon: od 29 do 88). V obeh zdravljenih skupinah je bila večina bolnic belk, imele so dokumentirano občutljivost na predhodno hormonsko zdravljenje in so bile po menopavzi. Približno 20 % bolnic je bilo pred menopavzo/v perimenopavzi. Vse bolnice so predhodno prejemale sistemsko zdravljenje in večina bolnic v eni in drugi zdravljeni skupini je zaradi primarne diagnoze prejemala predhodno shemo kemoterapije. Več kot polovica bolnic (62 %) je imela stanje zmogljivosti po ECOG 0, 60 % bolnic je imelo visceralne metastaze in 60 % bolnic je zaradi primarne diagnoze prejemalo več kot 1 predhodno hormonsko shemo.

Primarni cilj študije je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – Progression-Free Survival) po oceni raziskovalca, ocenjeno po merilih RECIST 1.1. Podporne analize PFS so temeljile na neodvisnem centralnem radiološkem pregledu. Med sekundarnimi cilji študije so bili OR, CBR, celokupno preživetje (OS), varnost in čas do poslabšanja (TTD – Time-to-Deterioration) bolečin.

Študija je ob vmesni analizi (opravljeni po 82 % načrtovanih dogodkov PFS) dosegla svoj primarni cilj podaljšanja PFS po oceni raziskovalca; rezultati so presegli vnaprej določeno Haybittle-Petovo mejo učinkovitosti ($\alpha = 0,00135$) ter so dokazali statistično značilno podaljšanje PFS in klinično pomemben terapevtski učinek. Bolj zrela posodobitev podatkov o učinkovitosti je prikazana v preglednici 5.

Po spremljanju, ki je mediano trajalo 45 mesecev, je bila končna analiza OS opravljena na podlagi 310 dogodkov (60 % randomiziranih bolnic). Med skupino s palbociklibom in fulvestrantom ter skupino s placebom in fulvestrantom so ugotovili 6,9-mesečno razliko v medianem OS; ta rezultat ni bil statistično značilen ob vnaprej opredeljeni ravni značilnosti 0,0235 (1-stransko). V skupini s placebom in fulvestrantom je 15,5 % randomiziranih bolnic kot nadaljnje zdravljenje po napredovanju prejemalo palbociklib in druge zaviralce CDK.

Rezultati PFS po oceni raziskovalcev in končni podatki o OS v študiji PALOMA3 so prikazani v preglednici 5. Ustrezna Kaplan-Meierjeva prikaza sta predstavljena na slikah 2 in 3.

Preglednica 5. Rezultati učinkovitosti – študija PALOMA3 (po oceni raziskovalca, populacija z namenom zdravljenja)

	Posodobljena analiza (datum zamejitve 23. oktober 2015)	
	fulvestrant in palbociklib (N = 347)	fulvestrant in placebo (N = 174)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Mediana [meseci (95 % IZ)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Razmerje ogroženosti	0,497 (0,398; 0,620), p < 0,000001	

(95 % IZ) in vrednost p		
Sekundarni cilji študije*		
OR [% (95 % IZ)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (merljiva bolezen) [% (95 % IZ)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95 % IZ)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Končno celokupno preživetje (OS) (datum zamejitve 13. april 2018)		
Število dogodkov (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana [mesece (95 % IZ)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) in vrednost p [†]	0,814 (0,644; 1,029) p = 0,0429 ^{†*}	

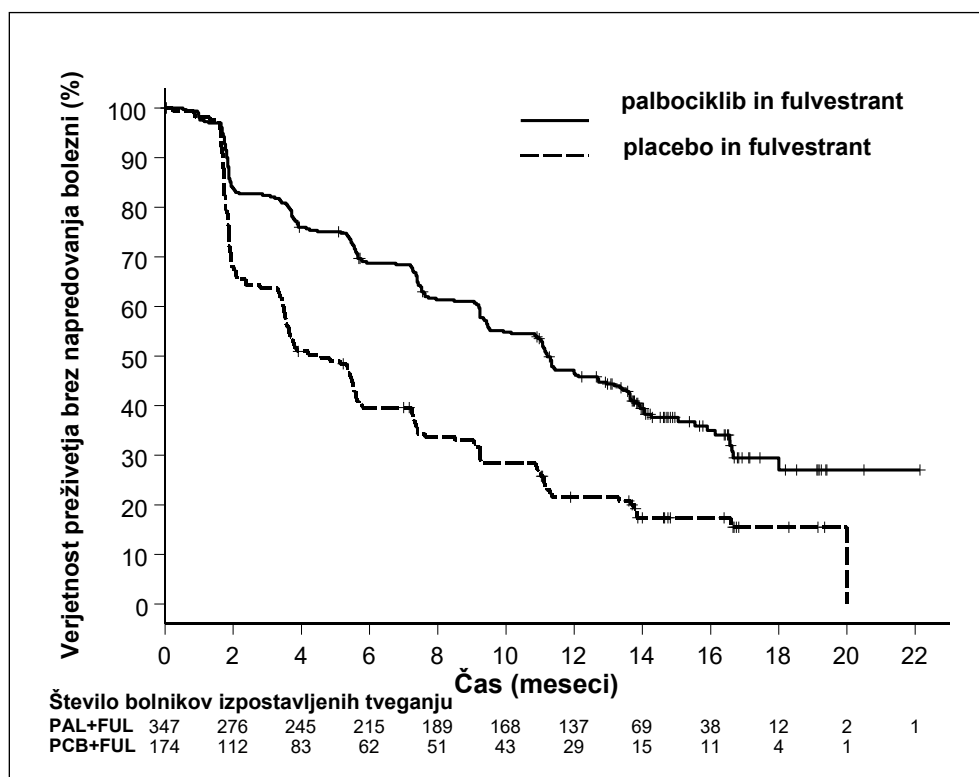
CBR = odziv s klinično koristjo (clinical benefit response), IZ = interval zaupanja, N = število bolnikov, OR = objektivni odziv (objective response).

Rezultati sekundarnih opazovanih dogodkov temeljijo na potrjenih in nepotrjenih odzivih upoštevaje merila RECIST 1.1.

* Ni statistično značilno.

† 1-stranska vrednost p iz testa log-rang, stratificiranega glede na prisotnost visceralnih metastaz in občutljivosti na predhodno endokrino zdravljenje ob randomizaciji.

Slika 2. Kaplan-Meierjev prikaz preživetja brez napredovanja bolezni (po oceni raziskovalca, populacija z namenom zdravljenja) – študija PALOMA3 (datum zamejitve 23. oktober 2015)

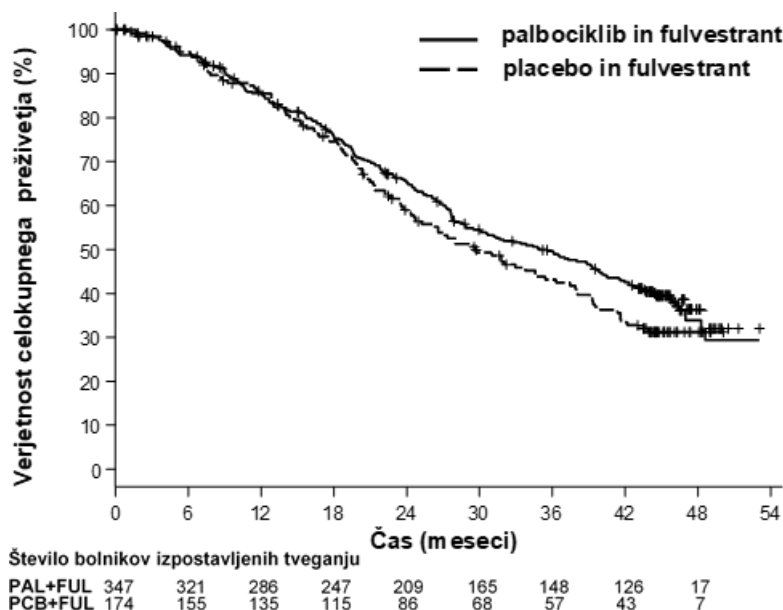


FUL=fulvestrant; PAL=palbociklib; PCB=placebo

Zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt so v skupini s kombinacijo fulvestranta in palbocikliba opažali v vseh podskupinah bolnic, opredeljenih po stratifikacijskih faktorjih in izhodiščnih značilnostih. To je bilo opazno pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavzi (HR 0,46 [95 % IZ: 0,28; 0,75]) ter pri ženskah po menopavzi HR 0,52 [95 % IZ: 0,40; 0,66]), prav tako tudi pri bolnicah z visceralno metastatsko boleznijo (HR 0,50 [95 % IZ: 0,38; 0,65]) ali z nevisceralno metastatsko boleznijo (HR 0,48 [95 % IZ: 0,33; 0,71]). Korist so opažali tudi ne glede na število linij predhodnega zdravljenja metastatske bolezni, naj je bilo to 0 (HR 0,59 [95 % IZ: 0,37; 0,93]), 1 (HR

0,46 [95 % IZ: 0,32; 0,64]), 2 (HR 0,48 [95 % IZ: 0,30; 0,76]) ali ≥ 3 linije (HR 0,59 [95 % IZ: 0,28; 1,22]).

Slika 3. Kaplan-Meierjev prikaz celokupnega preživetja (populacija z namenom zdravljenja) – študija PALOMA3 (datum zamejitve 13. april 2018)



FUL = fulvestrant; PAL = palbociklib; PCB = placebo

Dodatni merili učinkovitosti (OR in TTR), ocenjeni v podskupinah bolnic z visceralno boleznijo ali brez nje, sta prikazani v preglednici 6.

Preglednica 6. Rezultati učinkovitosti pri visceralni in nevisceralni bolezni v študiji PALOMA3 (populacija z namenom zdravljenja)

	Visceralna bolezen		Nevisceralna bolezen	
	fulvestrant in palbociklib (N = 206)	fulvestrant in placebo (N = 105)	fulvestrant in palbociklib (N = 141)	fulvestrant in placebo (N = 69)
OR [% (95 % IZ)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR*, mediana [meseci (razpon)]	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

*Rezultati odziva na podlagi potrjenih in nepotrjenih odzivov.

N = število bolnikov, IZ = interval zaupanja, OR = objektivni odziv, TTR = čas do prvega odziva tumorja (TTR – Time to first Tumor Response).

Simptome po navedbi bolnic so ocenjevali z vprašalnikom o kakovosti življenja EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer) in njegovim modulom za raka dojke (EORTC QLQ-BR23). Vprašalnik je ob izhodišču in vsaj 1 obisku po izhodišču izpolnilo skupno 335 bolnic iz skupine s fulvestrantom in palbociklibom ter 166 bolnic iz skupine s fulvestrantom in placebom.

Čas do poslabšanja je bil vnaprej določen kot čas od izhodišča do prvega pojava povečanja ocene simptomov bolečine za ≥ 10 točk v primerjavi z izhodiščem. Dodatek palbocikliba fulvestrantu je povzročilo izboljšanje simptomov z značilnim podaljšanjem časa do poslabšanja simptomov bolečine v primerjavi s kombinacijo fulvestranta in placeba (mediano 8,0 mesecev v primerjavi z 2,8 meseca; HR 0,64 [95 % IZ: 0,49; 0,85], $p < 0,001$).

Učinki na endometrijo po menopavzi

Predklinični podatki ne kažejo na stimulatorni učinek fulvestranta na endometrijo po menopavzi (glejte poglavje 5.3). V 2-tedenski študiji na zdravih prostovoljkah v pomenopavzi, ki so prejemale 20 µg etinilestradiola dnevno, so ugotovili, da je predhodno zdravljenje s fulvestrantom 250 mg vodilo k pomembnemu zmanjšanju stimulacije endometrija po menopavzi v primerjavi s predhodnim zdravljenjem s placebom, kar je bilo ocenjeno z ultrazvočnim merjenjem debeline endometrija.

Do 16 tednov trajajoče neoadjuvantno zdravljenje s 500 mg ali z 250 mg fulvestranta pri bolnicah z rakom dojke ni klinično pomembno spremenilo debeline endometrija, kar kaže na odsotnost agonističnega učinka. Pri preučeni bolnicah z rakom dojke ni znakov neželenih endometrijskih učinkov. Na voljo ni podatkov o morfologiji endometrija.

V dveh kratkotrajnih študijah (1 in 12 tednov) pri bolnicah v premenopavzi z benignimi ginekološkimi obolenji niso opazili značilne razlike v debelini endometrija (z ultrazvočnim merjenjem) med tistimi, ki so jemale fulvestrant, in tistimi, ki so prejemale placebo.

Učinki na kosti

Dolgoročni podatki o učinku fulvestranta na kosti ni na voljo. Do 16 tednov trajajoče neoadjuvantno zdravljenje s 500 mg ali z 250 mg fulvestranta pri bolnicah z rakom dojke ni klinično pomembno spremenilo označevalcev kostne premene v serumu.

Pediatrična populacija

Fulvestrant ni indiciran za uporabo pri otrocih. Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom fulvestrant za vse podskupine pediatrične populacije pri raku dojke (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

V odprti študiji 2. faze so raziskovali varnost, učinkovitost in farmakokinetiko fulvestranta pri 30 deklicah, starih od 1 do 8 let, s progresivno prezgodnjo puberteto, povezano z McCune-Albrightovim sindromom (MAS). Pediatrične bolnice so mesečno prejemale fulvestrant v intramuskularnem odmerku 4 mg/kg. Ta 12-mesečna študija, pri kateri so proučevali vrsto ciljev študije v povezavi z MAS, je pokazala manjšo pogostnost vaginalnih krvavitev in počasnejše napredovanje staranja kosti. Najnižje koncentracije fulvestranta v stanju dinamičnega ravnovesja pri otrocih v tej študiji so bile podobne koncentracijam pri odraslih (glejte poglavje 5.2). Ta majhna študija ni sprožila novih pomislekov glede varnosti, vendar 5-letni podatki še niso na voljo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po aplikaciji dolgodelujoče intramuskularne injekcije fulvestranta se fulvestrant počasi absorbira in doseže največje plazemske koncentracije (C_{max}) po okoli 5 dneh. Uporaba sheme s fulvestrantom 500 mg doseže raven izpostavljenosti, ki je v ali blizu stanja dinamičnega ravnovesja, v prvem mesecu dajanja (povprečje [KV]: AUC 475 [33,4 %] ng.dan/ml, C_{max} 25,1 [35,3 %] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9 %] ng/ml). V stanju dinamičnega ravnovesja se plazemske koncentracije fulvestranta ohranjajo v relativno ozkem območju z do približno 3-kratno razliko med najvišjimi in najnižjimi koncentracijami. Po intramuskularni aplikaciji je izpostavljenost približno sorazmerna z odmerkom v območju odmerkov od 50 do 500 mg.

Porazdelitev

Fulvestrant se obsežno in hitro porazdeli. Velik navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dss}) (približno 3 do 5 l/kg) kaže, da je porazdelitev predvsem ekstravaskularna. Fulvestrant se v velikem obsegu (99 %) veže na plazemske proteine. Frakcije lipoproteinov zelo nizke gostote (VLDL), lipoproteinov nizke gostote (LDL) in lipoproteinov visoke gostote (HDL) so glavne komponente za vezavo. Študije medsebojnega delovanja z zdravili v zvezi s kompetitivno vezavo na proteine niso bile izvedene. Vloga globulina, ki veže spolne hormone (SHBG), ni bila ugotovljena.

Biotransformacija

Presnova fulvestranta še ni popolnoma poznana, vendar pa vključuje kombinacije številnih možnih poti biotransformacije, analognih tistim za endogene steroide. Znani presnovki (vključno s 17-ketoni, sulfoni, 3-sulfati, 3- in 17-glukuronidnimi presnovki) so lahko manj aktivni ali pa v modelih z antiestrogeni izkazujejo podobno aktivnost kot fulvestrant. V študijah so z uporabo preparatov jeter človeka in rekombinantnih humanih encimov pokazali, da je CYP3A4 edini izoencim P-450, ki sodeluje pri oksidaciji fulvestranta, čeprav se zdi, da *in vivo* prevladujejo poti, ki ne vključujejo P-450. *In vitro* podatki kažejo, da fulvestrant ne zavira CYP450 izoencimov.

Izločanje

Fulvestrant se izloča predvsem v presnovljeni obliki. Glavna pot izločanja je z blatom, z urinom se ga izloči manj kot 1 %. Fulvestrant ima visok očistek $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, kar kaže na visoko jetrno ekstrakcijsko razmerje. Končen razpolovni čas ($t_{1/2}$) po intramuskularnem odmerku določa hitrost absorpcije in je bil ocenjen na 50 dni.

Posebne skupine bolnic

V populacijskih farmakokinetičnih analizah podatkov iz študij 3. faze niso ugotovili nobenih razlik v farmakokinetičnih profilih fulvestranta glede na starost (območje od 33 do 89 let), maso (40–127 kg) ali raso.

Ledvična okvara

Blago do zmerno poslabšanje ledvične funkcije ni vplivalo na farmakokinetiko fulvestranta v klinično pomembnem obsegu.

Jetrna okvara

Farmakokinetika fulvestranta je bila vrednotena v klinični študiji z enkratnim odmerkom pri ženskah z blago do zmerno jetrno okvaro (A in B stopnjo po Child–Pughovi klasifikaciji). Uporabljen je bil visok odmerek intramuskularne injekcije s krajšim delovanjem. Pri ženskah z jetrno okvaro se je AUC zvišal za približno 2,5-krat v primerjavi z zdravimi ženskami. Pri bolnicah, ki so prejemale fulvestrant, je pričakovana dobra sposobnost prenašanja pri povečanju izpostavljenosti v tem obsegu. Ženske s hudo jetrno okvaro (stopnjo C po Child–Pughovi klasifikaciji) niso bile ovrednotene.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika fulvestranta je bila vrednotena v klinični študiji pri 30 deklicah s progresivno prezgodnjo puberteto, povezano z McCune-Albrightovim sindromom (glejte poglavje 5.1). Pediatrične bolnice so bile stare od 1 do 8 let in so mesečno prejemale fulvestrant v intramuskularnem odmerku 4 mg/kg. Geometrijska srednja vrednost (standardna deviacija) najnižje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{\min,ss}$) in AUC_{ss} je bila 4,2 (0,9) ng/ml oziroma 3680 (1020) ng.hr/ml. Čeprav so bili zbrani podatki omejeni, kaže, da so najnižje koncentracije fulvestranta v stanju dinamičnega ravnovesja pri otrocih podobne koncentracijam pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost fulvestranta je nizka.

V študijah s ponavljajočimi odmerki so raztopino fulvestranta za injiciranje in druge oblike s fulvestrantom dobro prenašale vse živalske vrste. Lokalne reakcije na mestu injiciranja, vključno z miozitisom in granulomi, so pripisali vehiklu, vendar pa je resnost miozitisa pri kuncih večja pri fulvestrantu v primerjavi s kontrolno raztopino natrijevega klorida. V študijah toksičnosti na podganah in psih s ponavljajočimi intramuskularnimi odmerki fulvestranta je bilo njegovo antiestrogeno delovanje odgovorno za večino opaženih učinkov, posebej na reprodukcijskem sistemu samic, pa tudi na drugih organih, občutljivih na hormone, pri obeh spolih. Pri nekaterih psih so po kronični uporabi (12 mesecev) opazili arteritis, ki je zajel celo vrsto različnih tkiv.

V študijah na psih po peroralni in intravenski uporabi so opazili učinke na kardiovaskularni sistem (rahlo povečanje S-T segmenta v EKG [peroralno] in sinusni zastoj pri enem psu [intravensko]). Ti so

se pojavili pri višjih koncentracijah izpostavljenosti, kot so bile pri bolnicah ($C_{\max} > 15$ -krat), in imajo verjetno omejen pomen za varnost pri ljudeh ob kliničnih odmerkih.

Fulvestrant ne kaže genotoksičnega potenciala.

Fulvestrant je pokazal učinke na reprodukcijo in razvoj zarodka/ploda, ki so v skladu z njegovim antiestrogenim delovanjem v odmerkih, podobnih kliničnim. Pri podganah so opazili reverzibilno zmanjšanje plodnosti samic in preživetje zarodka, distocijo in povečano pogostost pojavljanja nenormalnosti ploda, vključno s tarzalnim upogibom. Kunci, ki so prejeli fulvestrant, niso mogli ohraniti brejosti. Opazili so povečanje mase placente in izgubo ploda po ugnezdenju. Pri kuncih se je pojavila povečana pogostost pojavljanja sprememb ploda (nazaj premaknjena medenični obroč in 27. presakralno vretence).

Dveletna študija onkogenosti pri podganah (intramuskularna aplikacija fulvestranta) je pokazala povečano pogostost pojavljanja benignih tumorjev granuloznih celic ovarija pri podganih samicah pri visokih odmerkih 10 mg/podgano/15 dni in povečano pogostost pojavljanja tumorjev Leydigovih celic testisov pri samcih. V dveletni študiji onkogenosti pri miših (dnevno peroralno dajanje) je bila povečana pogostost pojavljanja stromalnih tumorjev jajcevodov (tako benignih kot malignih) pri odmerkih 150 in 500 mg/kg/dan. Raven brez opaženega učinka (*'the no-effect level'*) ter ravni sistemske izpostavljenosti (AUC) so bile za te ugotovitve pri podganah približno 1,5-kratnik vrednosti ravni, pričakovanih za človeka tako pri moških kot pri ženskah ter pri miših približno 0,8-kratnik vrednosti ravni, pričakovanih za človeka, tako pri moških kot pri ženskah. Indukcija tovrstnih tumorjev je v skladu s farmakološko povezanimi spremembami endokrine povratne zanke pri ravnih gonadotropina, ki jih povzročajo antiestrogeni pri živalih, ki imajo cikle. Zato se ta odkritja ne smatrajo kot klinično pomembna pri uporabi fulvestranta pri ženskah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke.

Ocena tveganja za okolje (ERA–Environmental Risk Assessment)

Študije za oceno tveganja za okolje so pokazale, da lahko fulvestrant povzroči neželene učinke za vodno okolje (glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzilbenzoat
benzilalkohol
etanol, brezvodni
ricinusovo olje, prečiščeno

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte in prevažajte v hladilniku (2–8 °C).

Temperaturni odkloni zunaj razpona od 2 do 8 °C morajo biti omejeni, obdobje shranjevanja, med katerim je povprečna temperatura za izdelek pod 25 °C (vendar nad 2–8 °C), pa ne sme biti daljše od 28 dni. Po temperaturnih odklonih je treba zdravilo takoj vrniti v priporočene pogoje shranjevanja (shranjujte in prevažajte v hladilniku pri temperaturi 2–8 °C).

Ker je vpliv temperaturnih odklonov na kakovost zdravila kumulativen, se 28-dnevnega obdobja ne sme preseči v celotnem roku uporabnosti zdravila Fulvestrant Mylan (glejte poglavje 6.3). Izpostavljenost temperaturam pod 2 °C zdravilu ne bo škodovala, pod pogojem, da ni shranjeno pri temperaturi pod -20 °C.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pakiranje z napolnjeno injekcijsko brizgo vsebuje:

Eno napolnjeno injekcijsko brizgo iz prozornega stekla tipa 1 s polipropilenskim potisnim batom z zaporko, ki štiti pred posegom, vsebuje 5 ml Fulvestrant Mylan raztopine za injekcije.

Priložena je tudi varnostna igla (BD SafetyGlide) za povezavo z valjem.

ali

Dve napolnjeni injekcijski brizgi iz prozornega stekla tipa 1 s polipropilenskim potisnim batom z zaporko, ki štiti pred posegom, od katerih vsaka vsebuje 5 ml Fulvestrant Mylan raztopine za injekcije. Priloženi sta tudi varnostni igli (BD SafetyGlide) za povezavo z valjema.

ali

Štiri napolnjene injekcijske brizge iz prozornega stekla tipa 1 s polipropilenskim potisnim batom z zaporko, ki štiti pred posegom, od katerih vsaka vsebuje 5 ml Fulvestrant Mylan raztopine za injekcije.

Priloženi sta tudi varnostni igli (BD SafetyGlide) za povezavo z valjema.

ali

Šest napoljenih injekcijskih brizg iz prozornega stekla tipa 1 s polipropilenskim potisnim batom z zaporko, ki štiti pred posegom, od katerih vsaka vsebuje 5 ml Fulvestrant Mylan raztopine za injekcije.

Priloženi sta tudi varnostni igli (BD SafetyGlide) za povezavo z valjema.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za uporabo

Injiciranje je treba opraviti v skladu z lokalnimi smernicami za intramuskularno injiciranje velikih volumnov.

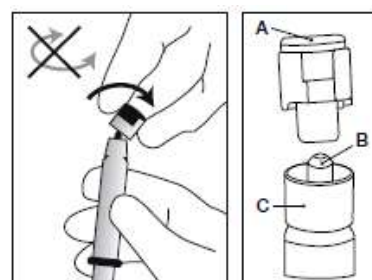
OPOMBA: Zaradi bližine spodaj potekajočega ishiadičnega živca je v primeru injiciranja zdravila Fulvestrant Mylan v dorzoglutealni predel potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Opozorilo – varnostne igle (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) pred uporabo ne avtoklavirajte. Roke morajo ves čas – med uporabo in odlaganjem – ostati za iglo.

Za vsako od obeh brizg:

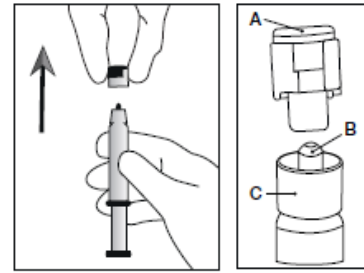
- Vzemite stekleni valj brizge iz ležišča in preverite, da ni poškodovan.
- S potegom odprite zunanjo ovojnino varnostne igle (SafetyGlide).
- Parenteralne raztopine je treba pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebujejo delcev in da niso spremenjene barve.
- Brizgo držite pokonci na rebrastem delu (C). Z drugo roko primite pokrovček (A) in ga previdno nagibajte naprej in nazaj, dokler se pokrovček ne sprostí in ga lahko snamete. Ne sukajte! (glejte sliko 1.)

Slika 1



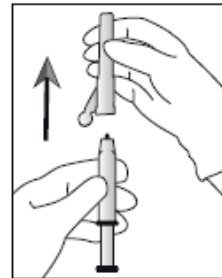
- Odstranite pokrovček (A) v smeri naravnost navzgor. Zaradi ohranitve sterilnosti se ne dotikajte konice brizge (B) (glejte sliko 2).

Slika 2

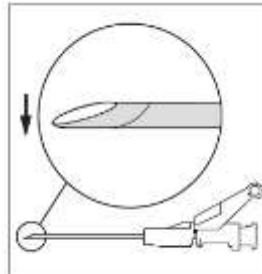


- Namestite varnostno iglo na Luer-Lok in jo sukajte, dokler ni trdno nameščena (glejte sliko 3).
- Pred premikom iz navpične ravnine preverite, ali je igla pričvrščena na nastavku Luer.
- Potegnite ščitnik naravnost z igle, da ne poškodujete konice igle.
- Prenesite napolnjeno brizgo na mesto, kjer bo zdravilo uporabljeno.
- Odstranite ovojnico igle.
- Iztisnite odvečni plin iz brizge.
- Počasi (1–2 minuti/injekcijo) injicirajte intramuskularno v glutealni predel (polovico zadnjice). Zaradi praktičnosti pri uporabi je prirezani del igle na strani ročice (glejte sliko 4).

Slika 3

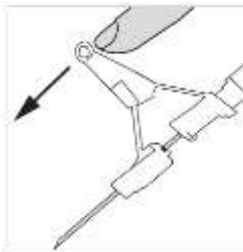


Slika 4



- Takoj po injiciranju z enim prstom sprožite ročico za pomoč pri aktiviranju, da aktivirate mehanizem za zaščito (glejte sliko 5).
OPOMBA: Aktivirajte ga proč od sebe in drugih. Slišati morate klik in nato pregledati, ali je konica igle povsem pokrita.

Slika 5



Odstranjevanje

Napolnjene injekcijske brizge so **samo** za enkratno uporabo.

To zdravilo lahko pomeni tveganje za vodno okolje. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi (glejte poglavje 5.3).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MYLAN S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 SAINT-PIEST
FRANCIJA

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1253/001

EU/1/17/1253/002

EU/1/17/1253/003

EU/1/17/1253/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 08 januar 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

MYLAN Teoranta
Coill Rua
Inverin
Co. Galway
IRSKA

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Fulvestrant Mylan 250 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.
fulvestrant

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 250 mg fulvestranta v 5 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

benzilbenzoat
benzilalkohol
brezvodni etanol
prečiščeno ricinusovo olje

Za nadaljnja navodila glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

1 napolnjena injekcijska brizga (5 ml)
1 varnostna igla
2 napolnjeni injekcijski brizgi (5 ml)
2 varnostni igli
4 napolnjene injekcijske brizge (5 ml)
4 varnostne igle
6 napoljenih injekcijskih brizg (5 ml)
6 varnostnih igel

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za intramuskularno uporabo

Samo za enkratno uporabo.

Za celotna navodila glede uporabe zdravila Fulvestrant Mylan in uporabe varnostne igle glejte priložena navodila za uporabo.

Dve injekcijski brizgi morata biti injicirani za dosego priporočenega mesečnega odmerka 500 mg.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte in prevažajte v hladilniku.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Za informacije o temperaturnih odklonih glejte navodilo za uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MYLAN S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
FRANCIJA

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1253/001
EU/1/17/1253/002
EU/1/17/1253/003
EU/1/17/1253/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Fulvestrant Mylan 250 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
fulvestrant
i.m. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Fulvestrant Mylan 250 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi fulvestrant

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Fulvestrant Mylan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Fulvestrant Mylan
3. Kako uporabljati zdravilo Fulvestrant Mylan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Fulvestrant Mylan
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Fulvestrant Mylan in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Fulvestrant Mylan vsebuje učinkovino fulvestrant, ki spada v skupino zaviralcev estrogena. Estrogeni so ženski spolni hormoni, ki so lahko v nekaterih primerih povezani z rastjo raka dojke.

- Zdravilo Fulvestrant Mylan se uporablja ali: samo, za zdravljenje žensk po menopavzi s posebno vrsto raka dojke (t.i. rakom dojke s pozitivnimi estrogenskimi receptorji), ki je lokalno napredoval ali se je razširil v druge dele telesa (je metastatski), ali
- v kombinaciji s palbociklibom za zdravljenje žensk z rakom dojke, imenovanim rak dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji in negativnimi receptorji 2 za epidermalni rastni faktor, ki je lokalno napredoval ali se je razširil v druge dele telesa (je metastatski). Ženske, ki še niso dosegle menopavze, bodo zdravljene tudi z zdravilom, imenovanim agonist gonadoliberina (LHRH).

Če se fulvestrant daje v kombinaciji s palbociklibom, je pomembno, da preberete tudi Navodilo za uporabo za palbociklib. Če imate kakšna vprašanja o palbociklibu, vprašajte zdravnika.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Fulvestrant Mylan

Ne uporabljajte zdravila Fulvestrant Mylan

- če ste alergični na fulvestrant ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste noseči ali dojite;
- če imate resne težave z jetri.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Fulvestrant Mylan se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če se kar koli od naštetega nanaša na vas:

- če imate težave z ledvicami ali jetri;
- če imate nizko število trombocitov (pomagajo pri strjevanju krvi) ali motnje, povezane s krvavitvami;
- če ste imeli težave s krvnimi strdki;

- osteoporozna (zmanjšanje mineralne gostote kosti);
- alkoholizem.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Fulvestrant Mylan ni indicirano pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Fulvestrant Mylan

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Povejte zdravniku, če uporabljate antikoagulate (zdravila, ki preprečujejo nastanek krvnih strdkov).

Nosečnost in dojenje

Zdravila Fulvestrant Mylan ne smete jemati, če ste noseči. Če bi lahko zanosili, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Fulvestrant Mylan in še 2 leti po vašem zadnjem odmerku tega zdravila.

Med zdravljenjem z zdravilom Fulvestrant Mylan ne smete dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri zdravilu Fulvestrant Mylan ni pričakovati vpliva na vašo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev. Če boste po zdravljenju občutili utrujenost, ne vozite ali upravljajte strojev.

Zdravilo Fulvestrant Mylan vsebuje 10 % m/v etanola (alkohola), to je 500 mg v 5 ml, kar ustreza 25 ml piva ali 10 ml vina na en odmerek (t.j. dve injekcijski brizgi). Majhna količina alkohola v tem zdravilu ne bo imela opaznih učinkov.

Zdravilo Fulvestrant Mylan vsebuje benzilalkohol

To zdravilo vsebuje 500 mg benzilalkohola v 5 ml, kar ustreza 100 mg/ml (10 % m/v). Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Zdravilo Fulvestrant Mylan vsebuje benzilbenzoat

To zdravilo vsebuje 750 mg benzilbenzoata v 5 ml, kar ustreza 150 mg/ml (15 % m/v).

3. Kako uporabljati zdravilo Fulvestrant Mylan

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je 500 mg fulvestranta (dve injekciji 250 mg/5 ml) enkrat na mesec z dodatnim 500-mg odmerkom, uporabljenim 2 tedna po začetnem odmerku.

Zdravilo Fulvestrant Mylan vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra z dvema počasnjima injekcijama v mišico, po eno injekcijo v vsako stran zadnjice.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Morda boste potrebovali takojšnje zdravljenje, če se pri vas pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov:

- alergijske (preobčutljivostne) reakcije, vključno z otekanjem obraza, ustnic, jezika in/ali grla, ki je lahko znak anafilaktične reakcije
- trombembolizem (povečano tveganje za nastanek krvnih strdkov)*
- vnetje jeter (hepatitis)
- odpoved jeter

Če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja, npr. bolečine in/ali vnetje
- nenormalni izvidi jetrnih encimov (pri preiskavah krvi)*
- navzea (občutek slabosti v želodcu)
- šibkost, utrujenost*
- bolečine v sklepih in skeletnih mišicah
- vročinski oblivi
- kožni izpuščaji
- alergijske (preobčutljivostne) reakcije, vključno z otekanjem obraza, ustnic, jezika in/ali žrela

Preostali možni neželeni učinki:

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- bruhanje, driska ali izguba apetita*
- okužbe sečil
- bolečine v križu*
- zvišanje bilirubina (žolčnega barvila, ki nastaja v jetrih)
- trombembolizem (povečano tveganje za nastanek krvnih strdkov)*
- zmanjšanje števila trombocitov (trombocitopenija)
- krvavitve iz nožnice
- bolečina v križu, ki izžareva v nogo na eni strani (išias)
- nenadna šibkost, omrtvičenost, mravljinčenje ali poslabšanje gibanja noge, zlasti če se pojavi le na eni strani telesa, nenadne težave s hojo ali ravnotežjem (periferna nevropatija)

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- gost, belkast izcedek iz nožnice in kandidiaza (glivična okužba nožnice)
- modrice in krvavitve na mestu injiciranja
- zvišanje gama-GT, jetrnega encima, ki se ga določa s preiskavo krvi
- vnetje jeter (hepatitis)
- odpoved jeter
- omrtvičenost, mravljinčenje in bolečina
- anafilaktične reakcije

*Vključuje neželene učinke, pri katerih zaradi osnovne bolezni ni mogoče natančno oceniti vloge zdravila Fulvestrant Mylan.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Fulvestrant Mylan

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na injekcijski brizgi poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte in prevažajte v hladilniku (2–8 °C).

Temperaturni odkloni zunaj razpona od 2 do 8 °C morajo biti omejeni, obdobje shranjevanja, med katerim je povprečna temperatura za izdelek pod 25 °C (vendar nad 2–8 °C), pa ne sme biti daljše od 28 dni. Po temperaturnih odklonih je treba zdravilo takoj vrniti v priporočene pogoje shranjevanja (shranjujte in prevažajte v hladilniku pri temperaturi 2–8 °C). Ker je vpliv temperaturnih odklonov na kakovost zdravila kumulativen, se 28-dnevnega obdobja ne sme preseči v celotnem roku uporabnosti zdravila Fulvestrant Mylan. Izpostavljenost temperaturam pod 2 °C zdravilu ne bo škodovala, pod pogojem, da ni shranjeno pri temperaturi pod –20 °C.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravstveni delavec bo odgovoren za pravilno shranjevanje, uporabo in odstranjevanje zdravila Fulvestrant Mylan.

To zdravilo lahko pomeni tveganje za vodno okolje. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Fulvestrant Mylan

- Učinkovina je fulvestrant. Ena napolnjena injekcijska brizga (5 ml) vsebuje 250 mg fulvestranta.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so benzilbenzoat (glejte poglavje 2 "Zdravilo Fulvestrant Mylan vsebuje benzilbenzoat"), benzilalkohol (glejte poglavje 2 "Zdravilo Fulvestrant Mylan vsebuje benzilalkohol"), etanol, brezvodni (glejte poglavje 2 "Zdravilo Fulvestrant Mylan vsebuje 10 % m/v etanola (alkohola)"), prečiščeno ricinusovo olje.

Izgled zdravila Fulvestrant Mylan in vsebina pakiranja

Zdravilo Fulvestrant Mylan je bistra, brezbarvna do rumena, viskozna raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi z zaporko, ki ščiti pred posegom; brizga vsebuje 5 ml raztopine za injiciranje.

Zdravilo Fulvestrant Mylan je pakirano v štirih različicah. V pakiranju je bodisi 1 napolnjena injekcijska brizga iz prozornega stekla, 2 napolnjeni injekcijski brizgi, 4 napolnjene injekcijske brizge ali pa je v pakiranju 6 napolnjenih injekcijskih brizg. Priloženi sta tudi varnostni igli (BD SafetyGlide) za povezavo z valjema.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

MYLAN S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 SAINT-PRIEST
FRANCIJA

Izdelovalec
MYLAN TEORANTA
Inverin
Co. Galway
IRSKA

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien
Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva
Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България
Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg
Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika
Mylan Healthcare CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország
Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark
Mylan Denmark ApS
Tel: + 45 28 11 69 32

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland
Mylan Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti
BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 6363 052

Norge
Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα
Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España
Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

Polska
Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

France
Mylan S.A.S
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

Hrvatska
Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România
BPG Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: + 353 (0) 87 1694982

Slovenija
Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan Finland OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo Fulvestrant Mylan 500 mg (2 × 250 mg/5 ml raztopine za injiciranje) je treba dati z uporabo dveh napolnjenih injekcijskih brizg, glejte poglavje 3.

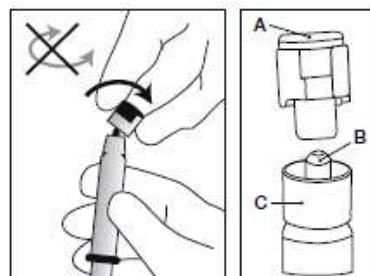
Navodila za uporabo

Opozorilo – varnostne igle (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) pred uporabo ne avtoklavirajte. Roke morajo ves čas – med uporabo in odlaganjem – ostati za iglo.

Za vsako od obeh brizg:

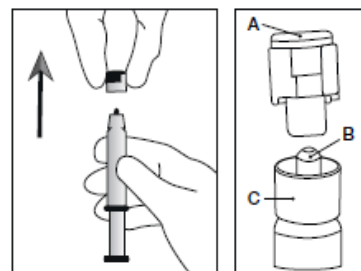
- Vzemite stekleni valj brizge iz ležišča in preverite, da ni poškodovan.
- S potegom odprite zunanjo ovojnino varnostne igle (SafetyGlide).
- Parenteralne raztopine je treba pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebujejo delcev in da niso spremenjene barve.
- Brizgo držite pokonci na rebrastem delu (C). Z drugo roko primite pokrovček (A) in ga previdno nagibajte naprej in nazaj, dokler se pokrovček ne sprostí in ga lahko snamete. Ne sukajte! (glejte sliko 1.)

Slika 1



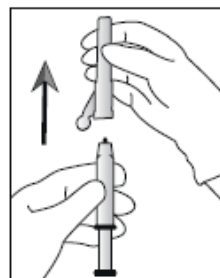
- Odstranite pokrovček (A) v smeri naravnost navzgor. Zaradi ohranitve sterilnosti se ne dotikajte konice brizge (B) (glejte sliko 2).

Slika 2



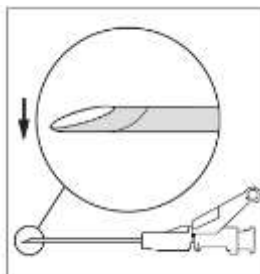
- Namestite varnostno iglo na Luer-Lok in jo sukajte, dokler ni trdno nameščena (glejte sliko 3).
- Pred premikom iz navpične ravnine preverite, ali je igla pričvrščena na nastavku Luer.
- Potegnite ščitnik naravnost z igle, da ne poškodujete konice igle.
- Prenesite napolnjeno brizgo na mesto, kjer bo zdravilo uporabljeno.
- Odstranite ovojnico igle.
- Iztisnite odvečni plin iz brizge.

Slika 3



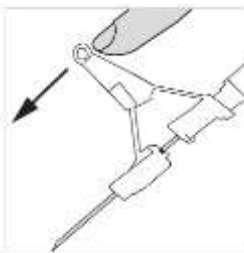
- Počasi (1–2 minuti/injekcijo) injicirajte intramuskularno v glutealni predel (polovico zadnjice). Zaradi praktičnosti pri uporabi je prirezani del igle na strani ročice (glejte sliko 4).

Slika 4



- Takoj po injiciranju z enim prstom sprožite ročico za pomoč pri aktiviranju, da aktivirate mehanizem za zaščito (glejte sliko 5).
OPOMBA: Aktivirajte ga proč od sebe in drugih. Slišati morate klik in nato pregledati, ali je konica igle povsem pokrita.

Slika 5



Odstranjevanje

Napolnjene injekcijske brizge so **samo** za enkratno uporabo.

To zdravilo lahko pomeni tveganje za vodno okolje. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.