

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Faslodex 250 mg otopina za injekciju.

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadržava 250 mg fulvestranta u 5 ml otopine.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom (u 5 ml)

Etanol (96%, 500 mg)

Benzilni alkohol (500 mg)

Benzilbenzoat (750 mg)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna do žuta, viskozna otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Faslodex je indiciran:

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

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

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

*Odrasle žene (uključujući starije)*

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

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

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

### Posebne populacije

#### *Oštećenje bubrega*

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

#### *Oštećenje jetre*

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

#### *Pedijatrijska populacija*

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

### Način primjene

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

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

Za detaljne upute za primjenu vidjeti dio 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

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

Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

Teško oštećenje jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

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

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

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

S obzirom na intramuskularni put primjene, Faslodex treba primjenjivati uz oprez u bolesnica s hemoragičnom dijatezom, trombocitopenijom ili onih koje uzimaju antikoagulacijsku terapiju.

Tromboembolijski događaji su često primijećeni u žena s uznapredovalim rakom dojke i bili su zabilježeni u kliničkim ispitivanjima s Faslodexom (vidjeti dio 4.8). Ovo treba uzeti u obzir kad se Faslodex propisuje bolesnicama s tom vrstom rizika.

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

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

Djelotvornost i sigurnost lijeka Faslodex (bilo u monoterapiji ili u kombinaciji s palbociklibom) nisu se ispitivale u bolesnica s kritičnom visceralnom bolešću.

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

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

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

#### *Etanol*

Kao pomoćnu tvar, Faslodex sadrži 10% m/V etanola (alkohol), odnosno do 500 mg po injekciji, što odgovara 12 ml piva ili 5 ml vina. To može biti štetno za osobe koje boluju od alkoholizma, i treba se uzeti u obzir kod primjene u bolesnika s visokim rizikom, kao što su bolesnici sa jetrenim bolestima i epilepsijom.

#### *Benzilni alkohol*

Kao pomoćnu tvar, Faslodex sadrži benzilni alkohol koji može uzrokovati alergijske reakcije.

#### Pedijatrijska populacija

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

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

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

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

#### Žene reproduktivne dobi

Bolesnice reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Faslodex i tijekom 2 godine nakon posljednje doze.

#### Trudnoća

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

#### Dojenje

Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Faslodex. Fulvestrant se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji. Nije poznato izlučuje li se fulvestrant u majčino mlijeko. S obzirom na moguće ozbiljne nuspojave u dojenčadi zbog primjene fulvestranta, primjena tijekom dojenja je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

#### Plodnost

Nisu ispitivani učinci lijeka Faslodex na plodnost ljudi.

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

Faslodex ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, budući da je uz primjenu lijeka Faslodex vrlo često prijavljivana astenija, bolesnice koje dobiju tu nuspojavu moraju biti oprezne ako voze ili rade na stroju.

### **4.8 Nuspojave**

## Sažetak sigurnosnog profila

### Monoterapija

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

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

### Tablični prikaz nuspojava

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

**Tablica 1 Nuspojave lijeka prijavljene u bolesnika liječenih lijekom Faslodex u monoterapiji**

| <b>Nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti pojavljivanja</b> |             |                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcije i infestacije                                                            | često       | infekcije mokraćnih puteva                                                                                         |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava                                                  | često       | smanjen broj trombocita <sup>e</sup>                                                                               |
| Poremećaji imunološkog sustava                                                     | vrlo često  | reakcije preosjetljivosti <sup>e</sup>                                                                             |
|                                                                                    | manje često | anafilaktičke reakcije                                                                                             |
| Poremećaji metabolizma i prehrane                                                  | često       | anoreksija <sup>a</sup>                                                                                            |
| Poremećaji živčanog sustava                                                        | često       | glavobolja                                                                                                         |
| Krvožilni poremećaji                                                               | vrlo često  | navale vrućine <sup>e</sup>                                                                                        |
|                                                                                    | često       | venska tromboembolija <sup>a</sup>                                                                                 |
| Poremećaji probavnog sustava                                                       | vrlo često  | mučnina                                                                                                            |
|                                                                                    | često       | povraćanje, proljev                                                                                                |
| Poremećaji jetre i žuči                                                            | vrlo često  | povišene razine jetrenih enzima (ALT, AST, ALP) <sup>a</sup>                                                       |
|                                                                                    | često       | povišene razine bilirubina <sup>a</sup>                                                                            |
|                                                                                    | manje često | zatajenje jetre <sup>c,f</sup> , hepatitis <sup>f</sup> , povišene razine gama-GT <sup>f</sup>                     |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                                                  | vrlo često  | osip <sup>e</sup>                                                                                                  |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva                               | vrlo često  | bol u zglobovima, mišićima i kostima <sup>d</sup>                                                                  |
|                                                                                    | često       | bol u leđima <sup>a</sup>                                                                                          |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki                                          | često       | vaginalno krvarenje <sup>e</sup>                                                                                   |
|                                                                                    | manje često | vaginalna monilijaza <sup>f</sup> , leukoreja <sup>f</sup>                                                         |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene                                      | vrlo često  | astenija <sup>a</sup> , reakcije na mjestu injekcije <sup>b</sup>                                                  |
|                                                                                    | često       | periferna neuropatija <sup>e</sup> , išijas <sup>e</sup>                                                           |
|                                                                                    | manje često | krvarenje na mjestu injekcije <sup>f</sup> , hematoma na mjestu injekcije <sup>f</sup> , neuralgija <sup>c,f</sup> |

<sup>a</sup> Uključujući nuspojave kod kojih se ne može procijeniti točan doprinos lijeka Faslodex zbog osnovne bolesti.

- <sup>b</sup> Izraz reakcije na mjestu injekcije ne obuhvaća krvarenje na mjestu injekcije niti hematoma na mjestu injekcije, išijas, neuralgiju, i perifernu neuropatiju.
- <sup>c</sup> Događaj nije primijećen u glavnim kliničkim ispitivanjima (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Učestalost je izračunata primjenom gornje granice 95%-tnog intervala pouzdanosti za točkovnu procjenu. Tako izračunata vrijednost iznosi 3/560 (gdje je 560 broj bolesnika u glavnim kliničkim ispitivanjima), što odgovara kategoriji učestalosti „manje često“.
- <sup>d</sup> Uključuje: artralgijsku, a manje često i bol u mišićima i kostima, mialgijsku te bol u ekstremitetima.
- <sup>e</sup> Kategorija učestalosti u zbirnoj analizi podataka o sigurnosti razlikuje se od one u ispitivanju FALCON.
- <sup>f</sup> Nuspojava nije opažena u ispitivanju FALCON.

### Opis odabranih nuspojava

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

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

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

#### *Liječenje u kombinaciji s palbociklibom*

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

U Tablici 2 navode se nuspojave iz ispitivanja PALOMA3.

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

**Tablica 2 Nuspojave iz ispitivanja PALOMA3 (N=517)**

| Klasifikacija organskih sustava<br>Učestalost<br>Preporučeni pojam <sup>a</sup> | Faslodex + palbociklib<br>(N=345) |                             | Faslodex + placebo<br>(N=172) |                             |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
|                                                                                 | Svi stupnjevi<br>n (%)            | $\geq 3$ . stupanj<br>n (%) | Svi stupnjevi<br>n (%)        | $\geq 3$ . stupanj<br>n (%) |
| <b>Infekcije i infestacije</b>                                                  |                                   |                             |                               |                             |
| <i>Vrlo često</i>                                                               |                                   |                             |                               |                             |
| infekcije <sup>b</sup>                                                          | 188 (54,5)                        | 19 (5,5)                    | 60 (34,9)                     | 6 (3,5)                     |
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>                                        |                                   |                             |                               |                             |
| <i>Vrlo često</i>                                                               |                                   |                             |                               |                             |
| neutropenija <sup>c</sup>                                                       | 290 (84,1)                        | 240 (69,6)                  | 6 (3,5)                       | 0                           |
| leukopenija <sup>d</sup>                                                        | 207 (60,0)                        | 132 (38,3)                  | 9 (5,2)                       | 1 (0,6)                     |
| anemija <sup>e</sup>                                                            | 109 (31,6)                        | 15 (4,3)                    | 24 (14,0)                     | 4 (2,3)                     |

|                                                        |            |          |           |         |
|--------------------------------------------------------|------------|----------|-----------|---------|
| trombocitopenija <sup>f</sup>                          | 88 (25,5)  | 10 (2,9) | 0         | 0       |
| <i>Manje često</i>                                     |            |          |           |         |
| febrilna neutropenija                                  | 3 (0,9)    | 3 (0,9)  | 0         | 0       |
| <b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>               |            |          |           |         |
| <i>Vrlo često</i>                                      |            |          |           |         |
| smanjen tek                                            | 60 (17,4)  | 4 (1,2)  | 18 (10,5) | 1 (0,6) |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>                     |            |          |           |         |
| <i>Često</i>                                           |            |          |           |         |
| disgeuzija                                             | 27 (7,8)   | 0        | 6 (3,5)   | 0       |
| <b>Poremećaji oka</b>                                  |            |          |           |         |
| <i>Često</i>                                           |            |          |           |         |
| pojačano suzenje                                       | 25 (7,2)   | 0        | 2 (1,2)   | 0       |
| zamagljen vid                                          | 24 (7,0)   | 0        | 3 (1,7)   | 0       |
| suhoća oka                                             | 15 (4,3)   | 0        | 3 (1,7)   | 0       |
| <b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b> |            |          |           |         |
| <i>Često</i>                                           |            |          |           |         |
| epistaksa                                              | 25 (7,2)   | 0        | 4 (2,3)   | 0       |
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>                    |            |          |           |         |
| <i>Vrlo često</i>                                      |            |          |           |         |
| mučnina                                                | 124 (35,9) | 2 (0,6)  | 53 (30,8) | 1 (0,6) |
| stomatitis <sup>g</sup>                                | 104 (30,1) | 3 (0,9)  | 24 (14,0) | 0       |
| proljevi                                               | 94 (27,2)  | 0        | 35 (20,3) | 2 (1,2) |
| povraćanje                                             | 75 (21,7)  | 2 (0,6)  | 28 (16,3) | 1 (0,6) |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>               |            |          |           |         |
| <i>Vrlo često</i>                                      |            |          |           |         |
| alopecija                                              | 67 (19,4)  | NP       | 11 (6,4)  | NP      |
| osip <sup>h</sup>                                      | 63 (18,3)  | 3 (0,9)  | 10 (5,8)  | 0       |
| <i>Često</i>                                           |            |          |           |         |
| suha koža                                              | 28 (8,1)   | 0        | 3 (1,7)   | 0       |
| <b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>   |            |          |           |         |
| <i>Vrlo često</i>                                      |            |          |           |         |
| umor                                                   | 152 (44,1) | 9 (2,6)  | 54 (31,4) | 2 (1,2) |
| pireksija                                              | 47 (13,6)  | 1 (0,3)  | 10 (5,8)  | 0       |
| <i>Često</i>                                           |            |          |           |         |
| astenija                                               | 27 (7,8)   | 1 (0,3)  | 13 (7,6)  | 2 (1,2) |
| <b>Pretrage</b>                                        |            |          |           |         |
| <i>Vrlo često</i>                                      |            |          |           |         |
| povišene vrijednosti AST-a                             | 40 (11,6)  | 11 (3,2) | 13 (7,6)  | 4 (2,3) |
| <i>Često</i>                                           |            |          |           |         |
| povišene vrijednosti ALT-a                             | 30 (8,7)   | 7 (2,0)  | 10 (5,8)  | 1 (0,6) |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Opis odabranih nuspojava

#### *Neutropenija*

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

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

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

## **4.9 Predoziranje**

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

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

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

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

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



## Klinička djelotvornost i sigurnost kod uznapredovalog raka dojke

### Monoterapija

Kliničko ispitivanje faze 3 provedeno je na 736 žena u postmenopauzi s uznapredovalim rakom dojke u kojih se bolest ponovno pojavila tijekom ili nakon adjuvantnog endokrinog liječenja, ili je došlo do progresije bolesti nakon endokrinog liječenja uznapredovale bolesti. U ispitivanje su bile uključene 423 bolesnice u kojih se bolest ponovno pojavila ili je uznapredovala tijekom liječenja antiestrogenom (AE podskupina) i 313 bolesnica u kojih se bolest ponovno pojavila ili je uznapredovala tijekom liječenja inhibitorom aromataze (AI podskupina). U ovom se ispitivanju uspoređivala djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Faslodex u dozi od 500 mg (n=362) i lijeka Faslodex u dozi od 250 mg (n=374). Preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) bila je primarna mjera ishoda studije; ključne sekundarne mjere ishoda studije obuhvaćale su stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR), stopu kliničke dobrobiti (engl. *clinical benefit rate*, CBR) i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). Rezultati djelotvornosti za ispitivanje CONFIRM sažeto su prikazani u Tablici 3.

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

| Varijabla                           | Vrsta procjene; usporedba liječenja            | Faslodex 500 mg (N=362) | Faslodex 250 mg (N=374) | Usporedba između skupina (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg) |            |                    |
|-------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------|------------|--------------------|
|                                     |                                                |                         |                         | Omjer hazarda                                              | 95% CI     | p-vrijednost       |
| <b>PFS</b>                          | <b>K-M medijan u mjesecima; omjer hazarda</b>  |                         |                         |                                                            |            |                    |
| Svi bolesnici                       |                                                | 6,5                     | 5,5                     | 0,80                                                       | 0,68; 0,94 | 0,006              |
| -AE podskupina (n=423)              |                                                | 8,6                     | 5,8                     | 0,76                                                       | 0,62; 0,94 | 0,013              |
| -AI podskupina (n=313) <sup>a</sup> |                                                | 5,4                     | 4,1                     | 0,85                                                       | 0,67; 1,08 | 0,195              |
| <b>OS<sup>b</sup></b>               | <b>K-M medijan u mjesecima; omjer hazarda</b>  |                         |                         |                                                            |            |                    |
| Svi bolesnici                       |                                                | 26,4                    | 22,3                    | 0,81                                                       | 0,69; 0,96 | 0,016 <sup>c</sup> |
| -AE podskupina (n=423)              |                                                | 30,6                    | 23,9                    | 0,79                                                       | 0,63; 0,99 | 0,038 <sup>c</sup> |
| -AI podskupina (n=313) <sup>a</sup> |                                                | 24,1                    | 20,8                    | 0,86                                                       | 0,67; 1,11 | 0,241 <sup>c</sup> |
| Varijabla                           | Vrsta procjene; usporedba liječenja            | Faslodex 500 mg (N=362) | Faslodex 250 mg (N=374) | Usporedba između skupina (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg) |            |                    |
|                                     |                                                |                         |                         | Apsolutna razlika u %                                      | 95% CI     |                    |
| <b>ORR<sup>d</sup></b>              | <b>% bolesnika s OR; apsolutna razlika u %</b> |                         |                         |                                                            |            |                    |
| Svi bolesnici                       |                                                | 13,8                    | 14,6                    | -0,8                                                       | -5,8; 6,3  |                    |
| -AE podskupina (n=296)              |                                                | 18,1                    | 19,1                    | -1,0                                                       | -8,2; 9,3  |                    |
| -AI podskupina (n=205) <sup>a</sup> |                                                | 7,3                     | 8,3                     | -1,0                                                       | -5,5; 9,8  |                    |
| <b>CBR<sup>e</sup></b>              | <b>% bolesnika s CB; apsolutna razlika u %</b> |                         |                         |                                                            |            |                    |
| Svi bolesnici                       |                                                | 45,6                    | 39,6                    | 6,0                                                        | -1,1; 13,3 |                    |
| -AE podskupina (n=423)              |                                                | 52,4                    | 45,1                    | 7,3                                                        | -2,2; 16,6 |                    |
| -AI podskupina (n=313) <sup>a</sup> |                                                | 36,2                    | 32,3                    | 3,9                                                        | -6,1; 15,2 |                    |

- a Faslodex je indiciran u bolesnica u kojih se bolest ponovno javila ili je uznapredovala tijekom liječenja antiestrogenom. Rezultati u AI podskupini ne omogućuju konačan zaključak.
- b Prikazano je OS za konačne analize preživljenja pri 75%-tnoj zrelosti podataka.
- c Nominalna p-vrijednost bez korekcije za multiplicitet između inicijalnih analiza ukupnog preživljenja pri 50%-tnoj zrelosti podataka i ažuriranih analiza preživljenja pri 75%-tnoj zrelosti podataka.
- d ORR je ocijenjena u bolesnica čiji se odgovor mogao procijeniti na početku ispitivanja (tj. onih s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja: 240 bolesnica u skupini koja je primala Faslodex 500 mg te 261 bolesnica u skupini koja je primala Faslodex 250 mg).
- e Bolesnice s najboljim objektivnim odgovorom na terapiju u kompletnom odgovoru, djelomičnom odgovoru i stabilnoj bolesti tijekom  $\geq 24$  tjedna.

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

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

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

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

U većini unaprijed specificiranih podskupina bolesnica opaženi su dosljedni rezultati. U podskupini bolesnica s bolešću ograničenom na nevisceralne metastaze (n=208) HR za skupinu liječenu lijekom Faslodex u odnosu na onu koja je primala anastrozol iznosio je 0,592 (95% CI: 0,419; 0,837). U podskupini bolesnica s visceralnim metastazama (n=254) HR za skupinu liječenu lijekom Faslodex u odnosu na onu koja je primala anastrozol iznosio je 0,993 (95% CI: 0,740; 1,331). Rezultati za djelotvornost u ispitivanju FALCON prikazani su u Tablici 4 i na Slici 1.

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

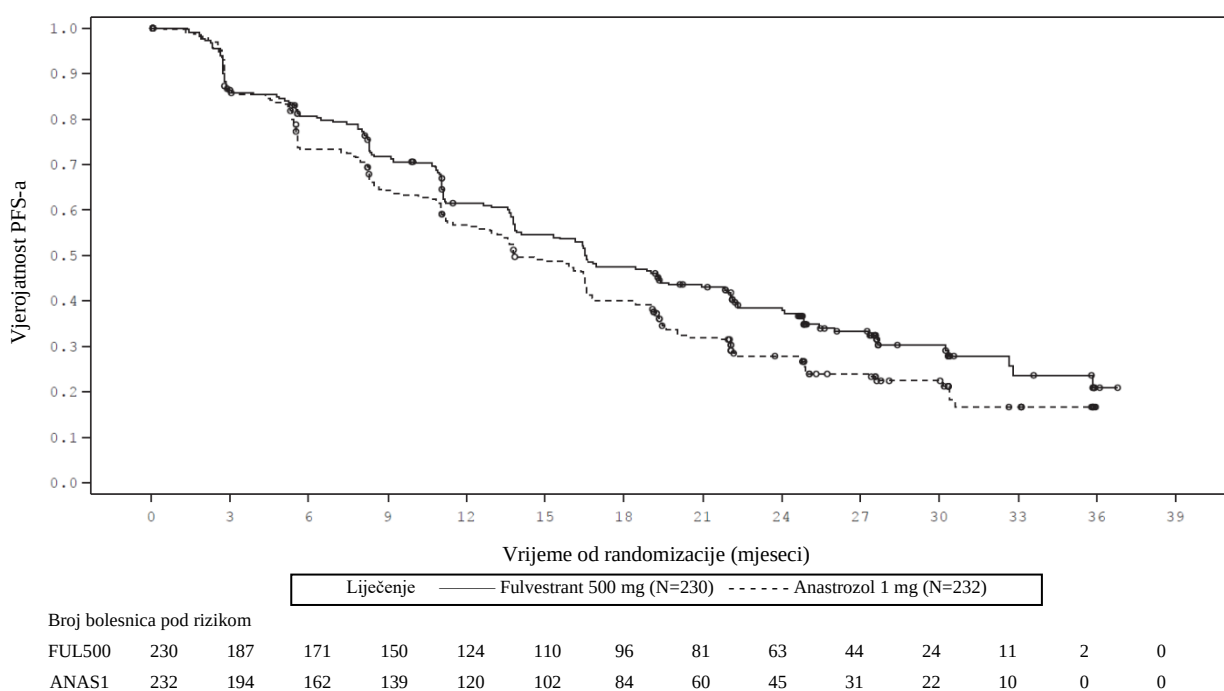
|                                                     | <b>Faslodex<br/>500 mg<br/>(N=230)</b>         | <b>Anastrozol<br/>1 mg<br/>(N=232)</b> |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Preživljenje bez progresije bolesti</b>          |                                                |                                        |
| <b>Broj događaja PFS-a (%)</b>                      | <b>143 (62,2%)</b>                             | <b>166 (71,6%)</b>                     |
| <b>Omjer hazarda (95% CI) i p-vrijednost za PFS</b> | <b>HR 0,797 (0,637 - 0,999)<br/>p = 0,0486</b> |                                        |
| <b>Medijan PFS-a [mjeseci, (95% CI)]</b>            | <b>16,6 (13,8; 21,0)</b>                       | <b>13,8 (12,0; 16,6)</b>               |
| <b>Broj događaja OS-a*</b>                          | <b>67 (29,1%)</b>                              | <b>75 (32,3%)</b>                      |
| <b>Omjer hazarda (95% CI) i p-vrijednost za OS</b>  | <b>HR 0,875 (0,629 – 1,217)<br/>p = 0,4277</b> |                                        |
| <b>ORR**</b>                                        | <b>89 (46,1%)</b>                              | <b>88 (44,9%)</b>                      |

|                                              |                                        |             |
|----------------------------------------------|----------------------------------------|-------------|
| Omjer izgleda (95% CI) i p-vrijednost za ORR | OR 1,074 (0,716 – 1,614)<br>p = 0,7290 |             |
| Medijan trajanja odgovora (mjeseci)          | 20,0                                   | 13,2        |
| CBR                                          | 180 (78,3%)                            | 172 (74,1%) |
| Omjer izgleda (95% CI) i p-vrijednost za CBR | OR 1,253 (0,815 – 1,932)<br>p = 0,3045 |             |

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

\*\*za bolesnice s mjerljivom bolešću

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



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

#### *Kombinirana terapija s palbociklibom*

Provedeno je međunarodno, randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze 3 s paralelnim skupinama, u kojem se kombinacija lijeka Faslodex u dozi od 500 mg i palbocikliba u dozi od 125 mg uspoređivala s kombinacijom lijeka Faslodex u dozi od 500 mg i placeba u žena - neovisno

o njihovu menopauzalnom statusu - s lokalno uznapredovalim HR-pozitivnim i HER2-negativnim rakom dojke koji se nije mogao kurativno liječiti resekcijom ni radioterapijom ili metastatskim rakom dojke, kojima je bolest uznapredovala nakon prethodne endokrine terapije u (neo)adjuvantnim ili metastatskim uvjetima.

Ukupno je 521 žena u predmenopauzi/perimenopauzi i postmenopauzi kojoj je bolest progredirala tijekom ili unutar 12 mjeseci od završetka adjuvantne endokrine terapije odnosno tijekom ili unutar mjesec dana od završetka endokrine terapije za uznapredovalu bolest randomiziranu u omjeru 2:1 za liječenje kombinacijom lijeka Faslodex i palbocikliba ili kombinacijom lijeka Faslodex i placeba. Bolesnice su bile stratificirane prema dokumentiranoj osjetljivosti na prethodnu hormonsku terapiju, menopauzalnom statusu pri uključivanju u ispitivanje (predmenopauza/perimenopauza naspram postmenopauze) i prisutnosti visceralnih metastaza. Žene u predmenopauzi/perimenopauzi primale su agonist LHRH-a goserelin. U ispitivanju nisu mogle sudjelovati bolesnice s uznapredovalom/metastatskom i simptomatskom bolešću koja se proširila na visceralno tkivo, a u kojih je postojao rizik od po život opasnih komplikacija u kratkom roku (uključujući bolesnice s velikim nekontroliranim izljevima [pleuralnim, perikardijalnim, peritonealnim], plućnim limfangitisom i zahvaćenošću jetre većom od 50%).

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

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

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

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

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

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

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

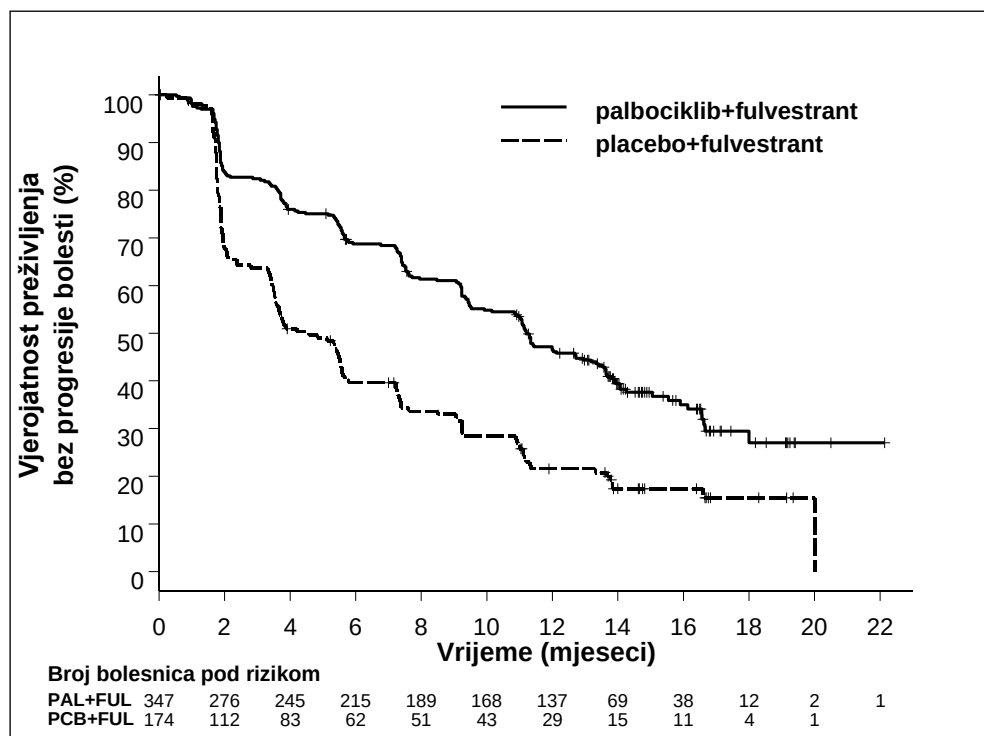
|                                                                                                             | Ažurirana analiza<br>(Datum prestanka prikupljanja podataka: 23. listopada 2015.) |                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                             | Faslodex plus palbociklib<br>(N=347)                                              | Faslodex plus placebo<br>(N=174) |
| Preživljenje bez progresije bolesti                                                                         |                                                                                   |                                  |
| Medijan [mjeseci (95% CI)]                                                                                  | 11,2 (9,5; 12,9)                                                                  | 4,6 (3,5; 5,6)                   |
| Omjer hazarda (95% CI) i p-vrijednost                                                                       | 0,497 (0,398; 0,620), p < 0,000001                                                |                                  |
| Sekundarne mjere ishoda*                                                                                    |                                                                                   |                                  |
| OR [% (95% CI)]                                                                                             | 26,2 (21,7; 31,2)                                                                 | 13,8 (9,0; 19,8)                 |
| OR (mjerljiva bolest) [% (95% CI)]                                                                          | 33,7 (28,1; 39,7)                                                                 | 17,4 (11,5; 24,8)                |
| CBR [% (95% CI)]                                                                                            | 68,0 (62,8; 72,9)                                                                 | 39,7 (32,3; 47,3)                |
| Konačni rezultati za ukupno preživljenje (OS)<br>(zaključni datum prikupljanja podataka: 13. travnja 2018.) |                                                                                   |                                  |
| Broj događaja (%)                                                                                           | 201 (57,9)                                                                        | 109 (62,6)                       |
| Medijan [mjeseci (95% CI)]                                                                                  | 34,9 (28,8; 40,0)                                                                 | 28,0 (23,6; 34,6)                |
| Omjer hazarda (95% CI) i p-vrijednost <sup>†</sup>                                                          | 0,814 (0,644; 1,029)<br>p=0,0429 <sup>†*</sup>                                    |                                  |

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

\* Nije statistički značajno.

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

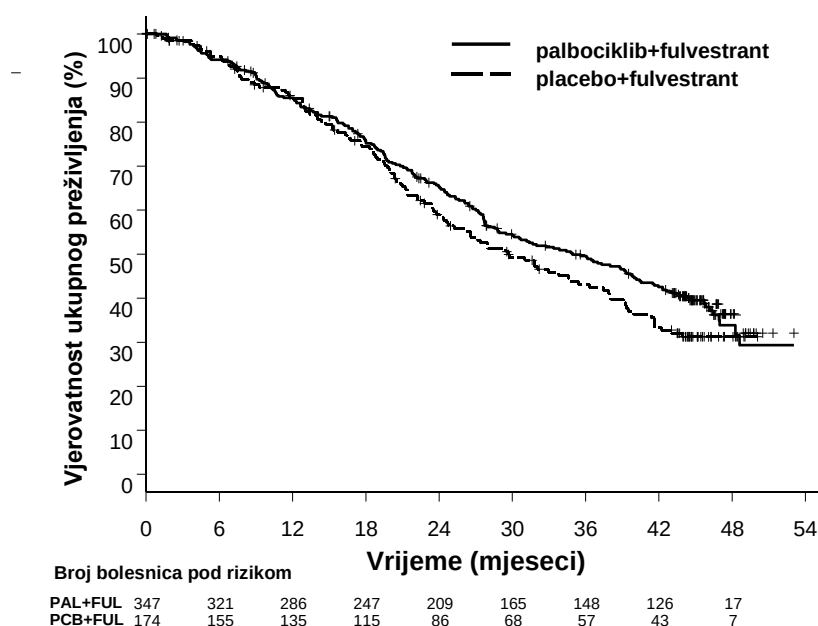
**Slika 2. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (ocjena ispitivača, populacija predviđena za liječenje) – ispitivanje PALOMA3 (zaključni datum prikupljanja podataka: 23. listopada 2015.)**



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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

### *Učinci na endometriju u postmenopauzi*

Pretklinički podaci ne ukazuju na to da fulvestrant ima stimulativni učinak na endometriju nakon menopauze (vidjeti dio 5.3). Dvotjedno ispitivanje u zdravih žena u postmenopauzi liječenih etinilestradiolom u dozi od 20 µg na dan pokazalo je da je prethodno liječenje lijekom Faslodex u dozi od 250 mg dovelo do značajno smanjene stimulacije postmenopauzalnog endometrija u odnosu na prethodno liječenje placebom, što je procijenjeno ultrazvučnim mjerenjem debljine endometrija.

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

U dvije kratkotrajne studije (1 i 12 tjedana) u bolesnica u premenopauzi s benignom ginekološkom bolešću, ultrazvučnim mjerenjem nisu opažene značajne razlike u debljini endometrija između skupine liječene fulvestrantom i skupine koja je primala placebo.

### *Učinci na kosti*

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

### Pedijatrijska populacija

Faslodex nije namijenjen za primjenu u djece. Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Faslodex u svim podskupinama pedijatrijske populacije za rak dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

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

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon primjene dugodjelujuće intramuskularne injekcije lijeka Faslodex, fulvestrant se sporo apsorbira te doseže vršne koncentracije u plazmi ( $C_{max}$ ) nakon približno 5 dana. Primjenom režima doziranja lijeka Faslodex 500 mg, razine izloženosti koje su u ili približne stanju dinamičke ravnoteže postižu se tijekom prvog mjeseca doziranja (srednje vrijednosti [CV]:  $AUC = 475 [33,4\%]$  ng.dan/ml,  $C_{max} = 25,1 [35,3\%]$  ng/ml,  $C_{min} = 16,3 [25,9\%]$  ng/ml). U stanju dinamičke ravnoteže, koncentracije fulvestranta u plazmi održavaju se unutar relativno uskog raspona, uz do približno trostruku razliku između najviše i najniže koncentracije. Nakon intramuskularne primjene izloženost je približno proporcionalna dozi u rasponu doza od 50 do 500 mg.

### Distribucija

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



### Biotransformacija

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

### Eliminacija

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

### Posebne populacije

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

### *Oštećenje bubrega*

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

### *Oštećenje jetre*

Farmakokinetika fulvestranta ispitana je u kliničkom ispitivanju primjene jednokratne doze provedenom u žena s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A i B). Primijenjena je visoka doza lijeka intramuskularnom injekcijom kraćeg trajanja. U žena s oštećenjem jetre došlo je do povećanja AUC od približno 2,5 puta u odnosu na zdrave ispitanike. Očekuje se da će bolesnice koje su primile Faslodex dobro podnijeti ovu razinu izloženosti. Nisu ocijenjene žene s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C).

### *Pedijatrijska populacija*

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

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Akutna toksičnost fulvestranta je mala.

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

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

Fulvestrant nije pokazao genotoksični potencijal.

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

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

#### Procjena rizika za okoliš (ERA)

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

etanol (96 postotni)  
benzilni alkohol  
benzilbenzoat  
ricinusovo ulje, rafinirano

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

### **6.3 Rok valjanosti**

4 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

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

Treba ograničiti temperaturna odstupanja od raspona 2°C - 8°C. To znači da treba izbjegavati čuvanje lijeka na temperaturama iznad 30°C te da se lijek ne smije čuvati na prosječnoj temperaturi ispod 25°C (ali iznad 2°C - 8°C) dulje od 28 dana. Nakon temperaturnog odstupanja, lijek treba odmah vratiti u

preporučene uvjete čuvanja (čuvati i prevoziti na hladnom, na temperaturi od 2°C - 8°C). Temperaturna odstupanja imaju kumulativan učinak na kvalitetu lijeka, pa se ne smije prekoračiti spomenuto razdoblje od 28 dana tijekom četverogodišnjeg roka valjanosti lijeka Faslodex (vidjeti dio 6.3). Izlaganje temperaturama ispod 2°C neće naškoditi lijeku, pod uvjetom da se ne čuva na temperaturi ispod -20°C.

Napunjenu štrcaljku čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Pakiranje s napunjenom štrcaljkom sastoji se od:

Jedne napunjene štrcaljke od prozirnog stakla tipa 1 s potisnim klipom od polistirena i sigurnosnim zatvaračem, koja sadrži 5 ml Faslodex otopine za injekciju.

U pakiranju se nalazi i sigurnosna igla (BD SafetyGlide) za spajanje na trup štrcaljke.

Ili:

Dvije napunjene štrcaljke od prozirnog stakla tipa 1 s potisnim klipom od polistirena i sigurnosnim zatvaračem, od kojih svaka sadrži 5 ml Faslodex otopine za injekciju. U pakiranju se nalaze i sigurnosne igle (BD SafetyGlide) za spajanje na svaki trup štrcaljke.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

### Upute za primjenu

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

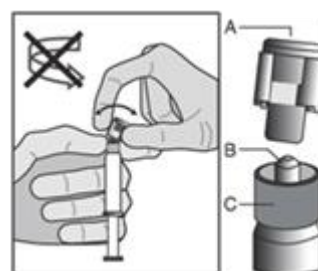
**NAPOMENA:** Zbog blizine ishijadičnog živca, potreban je oprez ako se Faslodex primjenjuje na dorzoglutealnom mjestu injiciranja.

Upozorenje – nemojte autoklavirati sigurnosnu iglu (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) prije primjene. Ruke se moraju nalaziti ispod vrha igle za vrijeme rukovanja iglom i odlaganja igle.

Za svaku od dvije štrcaljke:

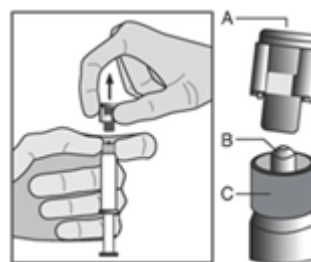
- Izvadite stakleni trup štrcaljke iz podloška i provjerite da nije oštećen.
- Izvadite sigurnosnu iglu (SafetyGlide) iz vanjskog pakiranja.
- Prije primjene, potrebno je pregledati parenteralnu otopinu da ne sadrži vidljive čestice i da nije promijenila boju.
- Primite štrcaljku za rebrasti dio (C) uspravno prema gore. Drugom rukom primite zatvarač (A) i pažljivo nakrenite naprijed i nazad dok se zatvarač ne odvoji i može se skinuti, ne zakrećite zatvarač. (vidjeti Sliku 1).

Slika 1



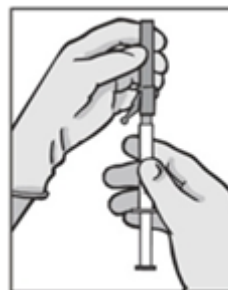
- Skinite zatvarač (A) ravno prema gore. Kako bi se održala sterilnost, ne dirajte vrh štrcaljke (B) (vidjeti Sliku 2).

Slika 2



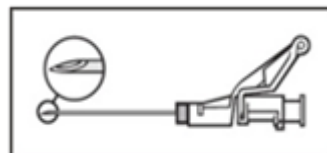
- Natakните sigurnosnu iglu na Luer-Lok i zakrećite dok igla ne bude čvrsto pričvršćena (vidjeti Sliku 3).
- Provjerite da je igla zaključana na Luer spojnicu prije nego je pomaknete iz vertikalnog položaja.
- Povucite zaštitni zatvarač s igle ravno, kako ne biste oštetili vrh igle.
- Prenesite napunjenu štrcaljku do mjesta primjene.
- Skinite pokrov igle.
- Istisnite suvišan zrak iz štrcaljke.

Slika 3



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

Slika 4



- Nakon injekcije, odmah jednim prstom pogurnite ručicu aktivacijske poluge kako biste aktivirali mehanizam za zaštitu igle (vidjeti Sliku 5).  
NAPOMENA: Aktivirajte mehanizam s iglom okrenutom od sebe i drugih. Morate čuti klik te zatim pregledati je li vrh igle potpuno pokriven.

Slika 5



### Odlaganje

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

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

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

EU/1/03/269/001 1 štrcaljka  
EU/1/03/269/002 2 štrcaljke

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

Datum prvog odobrenja: 10. ožujka 2004.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 16. prosinca 2008.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

<{MM/GGGG}>

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<https://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

AstraZeneca AB  
Karlebyhusentrén  
Astraallén  
SE-152 57 Södertälje  
Švedska

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavlja će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**KARTONSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Faslodex 250 mg otopina za injekciju.  
fulvestrant

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena štrcaljka sadržava 250 mg fulvestranta u 5 ml otopine.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Etanol (96 postotni), benzilni alkohol, benzilbenzoat i rafinirano ricinusovo ulje. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka (5 ml)  
1 sigurnosna igla  
2 napunjene štrcaljke (svaka po 5 ml)  
2 sigurnosne igle

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu u mišić.  
Samo za jednokratnu uporabu.  
Za cjelovite upute o načinu primjene lijeka Faslodex i uporabi sigurnosne igle vidjeti priložene Upute za primjenu.  
Moraju se primijeniti dvije štrcaljke kako bi se dobila preporučena mjesečna doza od 500 mg.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati i prevoziti na hladnom.

Napunjenu štrcaljku čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Vidjeti uputu o lijeku za informacije o temperaturnim odstupanjima.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

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

EU/1/03/269/001 1 štrcaljka

EU/1/03/269/002 2 štrcaljke

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:

SN:  
NN:

|                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE</b><br><b>NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------------------------|

Faslodex 250 mg otopina za injekciju  
fulvestrant  
i.m. primjena

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>3. ROK VALJANOSTI</b> |
|--------------------------|

EXP

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BROJ SERIJE</b> |
|-----------------------|

Lot

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA</b> |
|------------------------------------------------------------------|

5 ml

|                 |
|-----------------|
| <b>6. DRUGO</b> |
|-----------------|

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Faslodex 250 mg otopina za injekciju fulvestrant

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Faslodex i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Faslodex
3. Kako primjenjivati Faslodex
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Faslodex
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Faslodex i za što se koristi**

Faslodex sadržava djelatnu tvar fulvestrant, koja pripada skupini blokatora estrogena. Estrogeni, jedna vrsta ženskih spolnih hormona, mogu u nekim slučajevima biti uključeni u rast raka dojke.

Faslodex se koristi:

- samostalno, u žena nakon menopauze, za liječenje jedne vrste raka dojke koji se zove rak dojke pozitivan na estrogenski receptor, a koji je lokalno uznapredovao ili se proširio na druge dijelove tijela (metastatski rak), ili
- u kombinaciji s palbociklibom, za liječenje žena s jednom vrstom raka dojke koji se zove rak dojke pozitivan na hormonski receptor i negativan na receptor ljudskog epidermalnog faktora rasta 2, a koji je lokalno uznapredovao ili se proširio na druge dijelove tijela (metastatski rak). Žene koje još nisu ušle u menopauzu liječit će se još jednim lijekom, koji se zove agonist hormona koji otpušta luteinizirajući hormon (engl. *luteinizing hormone releasing hormone*, LHRH).

Kada se Faslodex daje u kombinaciji s palbociklibom, važno je da također pročitate i uputu o lijeku za palbociklib. Ako imate bilo kakvih pitanja o palbociklibu, obratite se svom liječniku.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Faslodex**

##### **Nemojte primjenjivati Faslodex**

- ako ste alergični na fulvestrant ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6. „Što Faslodex sadrži“)
- ako ste trudni ili dojite
- ako imate teških tegoba s jetrom.

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Faslodex ako se nešto od navedenog odnosi na Vas:

- tegobe s bubrežima ili jetrom
- nizak broj krvnih pločica (koje pomažu pri zgrušavanju krvi) ili poremećaji krvarenja
- ranije tegobe s krvnim ugrušcima
- osteoporoza (gubitak gustoće kostiju)
- alkoholizam

### **Djeca i adolescenti**

Faslodex nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Faslodex**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Naročito je važno da obavijestite liječnika ako uzimate antikoagulanse (lijekove za sprječavanje zgrušavanja krvi).

### **Trudnoća i dojenje**

Ne smijete koristiti Faslodex ako ste trudni. Ako biste mogli zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju dok se liječite lijekom Faslodex i tijekom 2 godine nakon Vaše posljednje doze.

Tijekom liječenja lijekom Faslodex ne smijete dojit.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ne očekuje se da bi Faslodex mogao utjecati na sposobnost vožnje i rada sa strojevima. Međutim, ako se osjećate umorno nakon primjene lijeka, nemojte voziti niti raditi sa strojevima.

**Faslodex sadrži 10% m/V etanola (alkohol)**, odnosno do 500 mg po injekciji, što odgovara 12 ml piva ili 5 ml vina.

Štetno za osobe koje boluju od alkoholizma.

Sadržaj alkohola treba uzeti u obzir kod primjene u bolesnika s visokim rizikom, kao što su bolesnici s oštećenjem jetre ili epilepsijom.

**Jedna injekcija lijeka Faslodex sadrži 500 mg benzilnog alkohola**, što odgovara količini od 100 mg/ml.

Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

**Jedna injekcija lijeka Faslodex sadrži 750 mg benzilbenzoata**, što odgovara količini od 150 mg/ml.

## **3. Kako primjenjivati Faslodex**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je 500 mg fulvestranta (dvije injekcije po 250 mg/5 ml) jednom mjesečno, uz jednu dodatnu dozu od 500 mg primijenjenu 2 tjedna nakon početne doze.

Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vam dati Faslodex sporom injekcijom u mišić, po jednu injekciju u svaki mišić stražnjice.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.



**Možda ćete trebati hitno liječenje ako se javi neka od sljedećih nuspojava:**

- alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti), uključujući oticanje lica, usana, jezika i/ili grla, koje mogu biti znakovi anafilaktičkih reakcija
- tromboembolija (povećan rizik od krvnih ugrušaka)\*
- upala jetre (hepatitis)
- zatajenje jetre

**Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite neku od sljedećih nuspojava:**

**Vrlo česte nuspojave** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- reakcije na mjestu injekcije, kao što je bol i/ili upala
- abnormalna razina jetrenih enzima (u krvnim pretragama)\*
- mučnina
- slabost, umor\*
- bol u zglobovima, mišićima i kostima
- navale vrućine
- kožni osip
- alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti), uključujući oticanje lica, usana, jezika i/ili grla

**Sve ostale nuspojave:**

**Česte nuspojave** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- povraćanje, proljev ili gubitak teka\*
- infekcije mokraćnih puteva
- bol u leđima\*
- povišene vrijednosti bilirubina (žučnog pigmenta koji proizvodi jetra)
- tromboembolija (povećan rizik od krvnih ugrušaka)\*
- smanjena razina trombocita (trombocitopenija)
- vaginalno krvarenje
- bol u donjem dijelu leđa koja se širi niz jednu nogu (išijas)
- iznenadna slabost, utrnulost, trnci ili gubitak pokreta u nozi, posebice samo na jednoj strani tijela, iznenadni problemi kod hodanja ili ravnoteže (periferna neuropatija)

**Manje česte nuspojave** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- gusti bjelkasti vaginalni iscjedak i kandidijaza (infekcija)
- modrice i krvarenje na mjestu injekcije
- povišene vrijednosti gama-GT, jetrenog enzima, što će biti vidljivo iz krvnih pretraga
- upala jetre (hepatitis)
- zatajenje jetre
- utrnulost, trnci i bol
- anafilaktičke reakcije

\* Uključuje nuspojave kod kojih se ne može procijeniti točna uloga lijeka Faslodex zbog postojeće bolesti.

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Faslodex

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici štrcaljke iza oznake „Rok valjanosti“ ili kratice EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

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

Treba ograničiti temperaturna odstupanja od raspona 2°C - 8°C. To znači da treba izbjegavati čuvanje lijeka na temperaturama iznad 30°C te da se lijek ne smije čuvati na prosječnoj temperaturi ispod 25°C (ali iznad 2°C - 8°C) dulje od 28 dana. Nakon temperaturnog odstupanja, lijek treba odmah vratiti u preporučene uvjete čuvanja (čuvati i prevoziti na hladnom, na temperaturi od 2°C - 8°C). Temperaturna odstupanja imaju kumulativan učinak na kvalitetu lijeka, pa se ne smije prekoračiti spomenuto razdoblje od 28 dana tijekom četverogodišnjeg roka valjanosti lijeka Faslodex. Izlaganje temperaturama ispod 2°C neće naškoditi lijeku, pod uvjetom da se ne čuva na temperaturi ispod -20°C.

Napunjenu štrcaljku čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Zdravstveni radnik bit će odgovoran za pravilno čuvanje, uporabu i zbrinjavanje lijeka Faslodex.

Ovaj lijek može predstavljati rizik za vodeni okoliš. Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Faslodex sadrži

- Djelatna tvar je fulvestrant. Jedna napunjena štrcaljka (5 ml) sadržava 250 mg fulvestranta.
- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su etanol (96 postotni), benzilni alkohol, benzilbenzoat i rafinirano ricinusovo ulje.

### Kako Faslodex izgleda i sadržaj pakiranja

Faslodex je bistra, bezbojna do žuta, viskozna otopina u napunjenoj štrcaljki sa sigurnosnim zatvaračem, koja sadržava 5 ml otopine za injekciju. Moraju se primijeniti dvije štrcaljke kako bi se dobila preporučena mjesečna doza od 500 mg.

Faslodex je dostupan u 2 pakiranja: kutija koja sadrži 1 staklenu napunjenu štrcaljku ili kutija koja sadrži 2 staklene napunjene štrcaljke. U pakiranju se nalaze i sigurnosne igle (BD SafetyGlide) za spajanje na svaki trup štrcaljke.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

### Proizvođač

AstraZeneca AB  
Karlebyhusentrén  
Astraallén  
SE-152 57 Södertälje

Švedska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

NV AstraZeneca SA

Tel: +32 2 370 48 11

**България**

АстраЗенека България ЕООД

Тел.: +359 (2) 44 55 000

**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

**Danmark**

AstraZeneca A/S

Tlf: +45 43 66 64 62

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH

Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.

Τηλ: + 30 2 106871500

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca

Tél: +33 41 29 40 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

NV AstraZeneca SA

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

**Magyarország**

AstraZeneca Kft

Tel: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd

Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV

Tel: +31 85 808 9900

**Norge**

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 00704500

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357; 22490305

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

---

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

Faslodex 500 mg (2 x 250 mg/5 ml otopine za injekciju) treba primijeniti pomoću dvije napunjene štrcaljke, vidjeti dio 3.

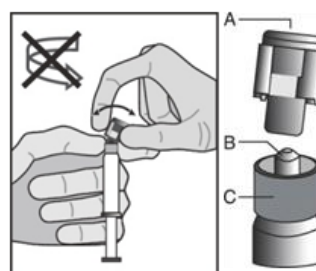
Upute za primjenu

Upozorenje – nemojte autoklavirati sigurnosnu iglu (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) prije primjene. Ruke se moraju nalaziti ispod vrha igle za vrijeme rukovanja iglom i odlaganja igle.

Za svaku od dvije štrcaljke:

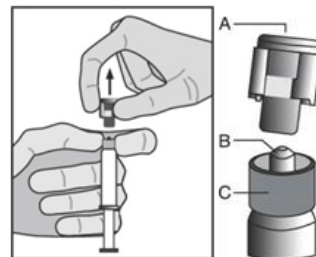
- Izvadite stakleni trup štrcaljke iz podloška i provjerite da nije oštećen.
- Izvadite sigurnosnu iglu (SafetyGlide) iz vanjskog pakiranja.
- Prije primjene, potrebno je pregledati parenteralnu otopinu da ne sadrži vidljive čestice i da nije promijenila boju.
- Primite štrcaljku za rebrasti dio (C) uspravno prema gore. Drugom rukom primite zatvarač (A) i pažljivo nakrenite naprijed i nazad dok se zatvarač ne odvoji i može se skinuti, ne zakrećite zatvarač. (vidjeti Sliku 1).

Slika 1



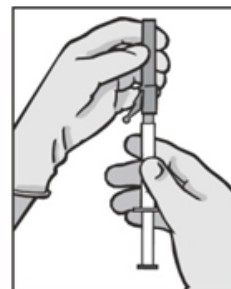
- Skinite zatvarač (A) ravno prema gore. Kako bi se održala sterilnost, ne dirajte vrh štrcaljke (B) (vidjeti Sliku 2).

Slika 2



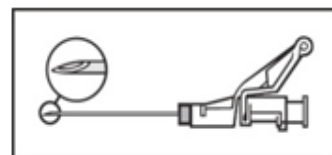
- Nataknite sigurnosnu iglu na Luer-Lok i zakrećite dok igla ne bude čvrsto pričvršćena (vidjeti Sliku 3).
- Provjerite da je igla zaključana na Luer spojnicu prije nego je pomaknete iz vertikalnog položaja.
- Povucite zaštitni zatvarač s igle ravno kako ne biste oštetili vrh igle.
- Prenesite napunjenu štrcaljku do mjesta primjene.
- Skinite pokrov igle.
- Istisnite suvišan zrak iz štrcaljke.

Slika 3



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

Slika 4



- Nakon injekcije, odmah jednim prstom pogurnite ručicu aktivacijske poluge kako biste aktivirali mehanizam za zaštitu igle (vidjeti Sliku 5).  
NAPOMENA: Aktivirajte mehanizam s iglom okrenutom od sebe i drugih. Morate čuti klik te zatim pregledati je li vrh igle potpuno pokriven.

Slika 5



### Odlaganje

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

Ovaj lijek može predstavljati rizik za vodeni okoliš. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.