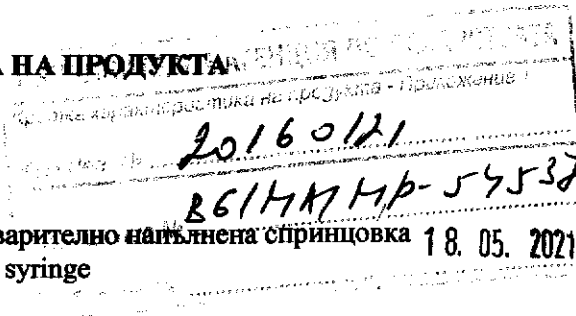


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фулвестрант Тева 250 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Fulvestrant Teva 250 mg solution for injection in pre-filled syringe

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка от 5 ml съдържа 250 mg фулвестрант (*fulvestrant*).
Всеки ml съдържа 50 mg фулвестрант.

Помощни вещества с известно действие

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 474 mg алкохол (етанол), който е еквивалентен на 94,8 mg/ml.

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 500 mg бензилов алкохол, който е еквивалентен на 100 mg/ml.

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 750 mg бензилбензоат, който е еквивалентен на 150 mg/ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Бистър, безцветен до жълт вискозен разтвор. Преди инжектиране разтворите за парентерално приложение трябва да се проверяват визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Фулвестрант Тева е показан:

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Жени (включително и в старческа възраст)



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

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

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

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 ml/мин). Безопасността и ефикасността не са оценени при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/мин), поради което при такива пациенти се препоръчва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Въпреки това Фулвестрант Тева трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти, тъй като експозицията на фулвестрант може да се повиши. Няма данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4. и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Фулвестрант Тева при деца на възраст от момента на раждане до 18 години не са установени. Съществуващите до момента данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки по отношение на дозировка не могат да бъдат направени.

Начин на приложение

Фулвестрант Тева трябва да се прилага като две последователни инжекции от 5 ml чрез бавно интравенусно инжектиране в седалищната област (1-2 минути на инжекция), по една от всяка страна (глутеалната област).

Изисква се повишено внимание при инжектиране на Фулвестрант Тева в дорзоглутеалната област, поради близостта на подлежащия седалищен нерв.

За подробни инструкции за прилагане вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

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

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

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



Често при жени с напреднал рак на гърдата се наблюдават тромбоемболични инциденти, което е наблюдавано и при клинични изпитвания на фулвестрант (вж. точка 4.8). Това трябва да се има предвид, когато се изписва Фулвестрант Тева при рискови пациенти.

С инжекционната форма на фулвестрант са съобщавани събития, свързани с мястото на инжектиране, включително ишиас, невралгия, невропатна болка и периферна невропатия. Изисква се повишено внимание при инжектиране на Фулвестрант Тева в дорзоглутеалната област, поради близостта на подлежащия седалищен нерв (вж. точки 4.2 и 4.8).

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

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

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

Повлияване на тестовете за естрадиол, базирани на антитела

Поради структурното сходство на фулвестрант и естрадиол, фулвестрант може да окаже влияние върху тестовете за естрадиол, базирани на антитела и може да доведе до фалшиво повишени нива на естрадиол.

Педиатрична популация

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

Помощни вещества

Етанол 96% (алкохол)

Малкото количество алкохол в това лекарство няма да има никакви забележими ефекти.

Бензилов алкохол

Бензиловият алкохол може да предизвика алергични реакции.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Фулвестрант Тева и 2 години след приема на последната доза.

Бременност

Приложението на Фулвестрант Тева по време на бременност е противопоказано (вж. точка 4.2). Има данни, че при плъхове и зайци след еднократно интрамускулно приложение на фулвестрант минава през плацентата. Проучванията при животни показват наличие на репродуктивна токсичност, включително и повишена честота на фетални аномалии и смъртни случаи (вж. точка 5.3).



точка 5.3). Ако по време на приложението на Фулвестрант Тева настъпи бременност, пациентката трябва да бъде информирана за потенциалните опасности за плода и потенциалния риск за загубата му.

Кърмене

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

Фертилитет

Ефектите на Фулвестрант Тева върху фертилитета при хора не са проучвани.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Монотерапия

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

Представените по-долу в Таблица 1 категории по честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) са изчислени въз основа на сборни анализи на безопасността при групи на лечение с 500 mg фулвестрант от проучвания, които сравняват 500 mg фулвестрант с 250 mg фулвестрант [CONFIRM (проучване D6997C00002), FINDER 1 (проучване D6997C00004), FINDER 2 (проучване D6997C00006) и NEWEST (проучване D6997C00003)] или от единственото проучване FALCON (проучване D699BC00001), което сравнява 500 mg фулвестрант с 1 mg анастрозол. Когато честотата между сборния анализ на безопасността и FALCON се различава е избрана по-високата честота. Представените в Таблица 1 честоти са въз основа на всички съобщени събития, без значение каква е била преценката на изследователя за причинно-следствената връзка. Медианата на продължителност на лечението с 500 mg фулвестрант в сборните данни (включително по-горе споменатите проучвания плюс FALCON) е била 6,5 месеца.

Табличен списък на нежеланите реакции

Изброените по-долу нежелани реакции са класифицирани по честота и системо-органни класове (СОК). Групирането по честота е дефинирано по следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

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

Нежелани реакции по системо-органни класове и честота		
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекции на пикочните пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Намален брой тромбоцити



Нарушения на имунната система	Много чести	Реакции на свръхчувствителност ^e
	Нечести	Анафилактични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Анорексия ^a
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Съдови нарушения	Много чести	Горещи вълни ^e
	Чести	Венозна тромбоемболия ^a
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене
	Чести	Повръщане, диария
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	Повишаване на чернодробните ензими (АЛАТ, АСАТ, АФ) ^a
	Чести	Повишен билирубин ^a
	Нечести	Чернодробна недостатъчност ^{c,f} , хепатит ^f , повишаване на ГГТП ^f
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив ^e
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Ставна и мускулно-скелетна болка ^d
	Чести	Болка в гърба ^a
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Вагинално кървене ^e
	Нечести	Вагинална кандидоза ^f , левкорей ^f
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Астения ^a , реакции на мястото на инжектиране ^b
	Чести	Периферна невропатия ^e , ишиас ^e
	Нечести	Кръвоизлив на мястото на инжектиране ^f , хематом на мястото на инжектиране ^f , невралгия ^{c,f}

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

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

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

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

^e Категорията за честота се различава между сборните данни за безопасност и FALCON.

^f НЛР не е наблюдавана във FALCON.

Описание на избрани нежелани реакции

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

Болка в ставите и мускулно-скелетната система

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



събития степен ≥ 3 по СТСАЕ или такива, които да налагат понижаване на дозата, прекъсване на приема или прекратяване на лечението вследствие на тези нежелани реакции.

Комбинирана терапия с палбоциклиб

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

В таблица 2 са представени нежеланите реакции от PALOMA3.

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

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

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

Система орган клас Честота Предпочитан термин ^a	Фулвестрант + палбоциклиб (N=345)		Фулвестрант + плацебо (N=172)	
	Всички степенни n (%)	Степен ≥ 3 n (%)	Всички степенни n (%)	Степен ≥ 3 n (%)
Инфекции и инфестации				
<i>Много чести</i>				
Инфекции ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Нарушения на кръвта и лимфната система				
<i>Много чести</i>				
Неутропения	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Левкопения ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Анемия ^c	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Тромбоцитопения ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Нечести</i>				
Фебрилна неутропения	3 (0,9)	3 (0,9)		
Нарушения на метаболизма и храненето				
<i>Много чести</i>				
Намален апетит	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Нарушения на нервната система				
<i>Чести</i>				
Дисгеузия	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Нарушения на очите				
<i>Чести</i>				
Повишена лакримация	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Замъглено зрение	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Сухота в очите	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
<i>Чести</i>				
Епистаксис	25 (7,2)	0	4 (2,3)	
Стомашно-чревни нарушения				
<i>Много чести</i>				
Гадене	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	



Стоматит ^е	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Диария	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Повръщане	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
<i>Много чести</i>				
Алопеция	67 (19,4)	N/A	11 (6,4)	N/A
Обрив ^в	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Чести</i>				
Суха кожа	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
<i>Много чести</i>				
Умора	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Пирексия	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Чести</i>				
Астения	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Изследвания				
<i>Много чести</i>				
повишени стойности на AST	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Чести</i>				
повишени стойности на ALT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALT=аланин аминотрансфераза; AST=аспартат аминотрансфераза; N/n=брой пациенти, N/A=неприложимо.

а Предпочитаните термини (ПТ) са изброени съгласно MedDRA 17.1.

б „Инфекции“ включва всички ПТ, които са част от системно-организиран клас „Инфекции и инфестации“.

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

г „Левкопения“ включва следните ПТ: левкопения, намален брой на белите кръвни клетки.

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

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

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

з „Обрив“ включва следните ПТ: обрив, макулопапулозен обрив, сърбящ обрив, еритематозен обрив, папулозен обрив, дерматит, акнеiformен дерматит, токсичен кожен обрив.

Описание на избрани нежелани реакции

Неутропения

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

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.



4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Фулвестрант е конкурентен антагонист на естрогеновите рецептори (ER) с афинитет, сравним с този на естрадиол. Фулвестрант блокира трофичните действия на естрогените, без да има парциално агонистично (естрогеноподобно) действие. Механизмът му на действие е свързан с понижаване на нивата на естроген-рецепторния протеин. Клиничните проучвания при постменопаузални жени с първичен рак на гърдата показват, че фулвестрант значително понижава ER протеина при ER позитивни тумори в сравнение с плацебо. Също така налице е значително понижаване на експресията на прогестероновия рецептор, което е в съответствие с липсата на присъщи естроген-агонистични ефекти. Също така има данни, че фулвестрант 500 mg, приложен при пациенти с тумори на гърдата в условията на неoadjuвантно лечение, потиска експресията на ER и на маркера на пролиферация Ki67 в по-голяма степен, отколкото фулвестрант 250 mg.

Клинична ефикасност и безопасност при авансирал рак на гърдата

Монотерапия

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

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

Променлива	Метод на оценка; терапевтично сравнение	Фулвестрант 500 mg (N=362)	Фулвестрант 250 mg (N=374)	Сравнение между групите (Фулвестрант 500 mg/фулвестрант 250 mg)		
				Коеф.-	95% CI	p-стойност
на риска						
ПБП						
	Медиана по К-М в месеци; коеф. на риска					
Общо пациенти		6,5	5,5	0,80	0,68-0,94	0,006
-АЕ подгрупа (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62-0,94	0,013
-AI подгрупа (n=313)*		5,4	4,1	0,85	0,65-1,08	0,135



ОП ^b	Медиана по К-М в месеци; коэф. на риска					
Всички пациенти						
-АЕ подгрупа (n=423)						
-АИ подгрупа (n=313) ^a		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 ^c
		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 ^c
		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 ^c
Променлива	Метод на оценка; терапевтично сравнение	Фулвестрант 500 mg (N=362)	Фулвестрант 250 mg (N=374)	Сравнение между групите (фулвестрант 500 mg/ фулвестрант 250 mg)		
				Абсолютна разлика в %	95% CI	
СОП ^d	% пациенти с ОП; абсолютна разлика в %					
Всички пациенти		13,8	14,6	-0,8	-5,8; 6,3	
-АЕ подгрупа (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2; 9,3	
-АИ подгрупа (n=205) ^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8	
СКП ^e	% пациенти с КП; абсолютна разлика в %					
Всички пациенти		45,6	39,6	6,0	-1,1; 13,3	
-АЕ подгрупа (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2; 16,6	
-АИ подгрупа (n=313) ^a		36,2	32,3	3,9	-6,1; 15,2	

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

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

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

^d СОП е оценена при пациентите, при които е било възможно да се оцени повлияването на изходно ниво (т.е. при пациентите с възможност за количествена оценка на болестта на изходно ниво: 240 пациенти в групата на фулвестрант 500 mg и 261 пациенти в групата на фулвестрант 250 mg).

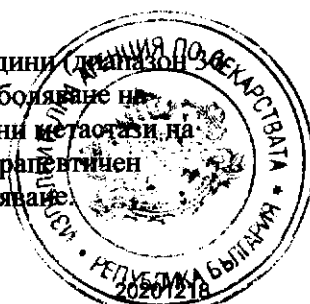
^e Пациенти с най-добро обективно повлияване на пълно повлияване, частично повлияване или стабилно заболяване >24 седмици.

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

Едно рандомизирано, двойносляпо, контролирано с двойно плацебо, многоцентрово проучване фаза 3 с 500 mg фулвестрант спрямо 1 mg анастрозол е проведено при постменопаузални жени с ER-позитивен и/или PgR-позитивен локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза, които преди това не са били лекувани с хормонална терапия. Общо 462 пациентки са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават последователно или 500 mg фулвестрант или анастрозол 1 mg. Рандомизацията е стратифицирана по типа на заболяването (локално авансирал или метастатичен), предходна химиотерапия за авансирало заболяване и измеримо заболяване.

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

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



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

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

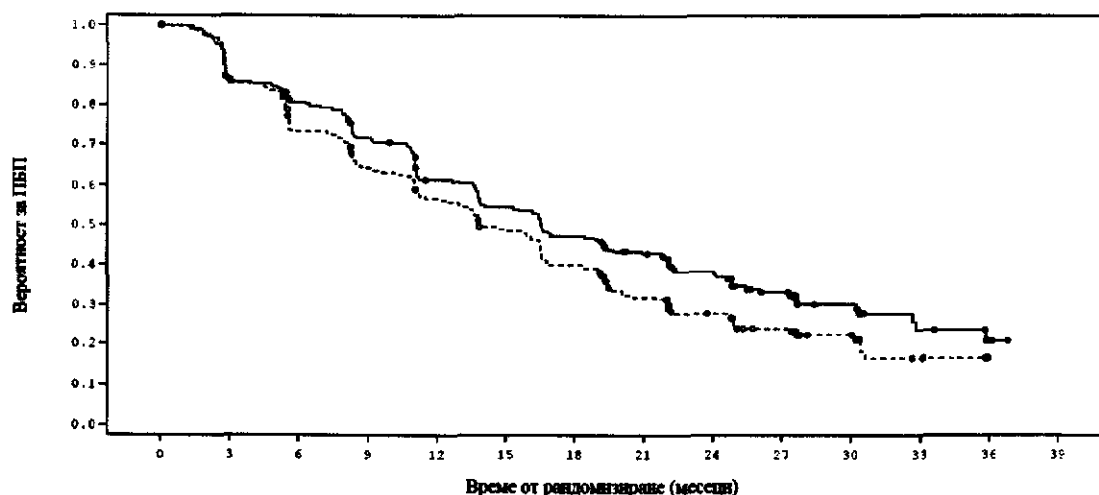
	Фулвестрант 500 mg (N=230)	Анастрозол 1 mg (N=232)
Преживяемост без прогресия		
Брой случаи на ПБП (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
Коефициент на риска за ПБП (95% CI) и p-стойност	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
Медиана на ПБП[месеци (95% CI)]	16,6 (13,8, 21,0)	13,8 (12,0, 16,6)
Брой случаи на ОП*	67 (29,1%)	75 (32,3%)
Коефициент на риска за ОП (95% CI) и p-стойност	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
СОП**	89 (46,1%)	88 (44,9%)
Съотношение на шансовете за СОП (95% CI) и p-стойност	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
Медиана на ПП (месеци)	20,0	13,2
СКП	180 (78,3%)	172 (74,1%)
Съотношение на шансовете за СКП (95% CI) и p-стойност	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

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

**при пациенти с измеримо заболяване



Фигура 1 Криви на Каплан-Майер за преживяемост без прогресия (оценка на изследователя, *intent-to-treat* популация) – проучване FALCON



Брой на пациентите в риск:

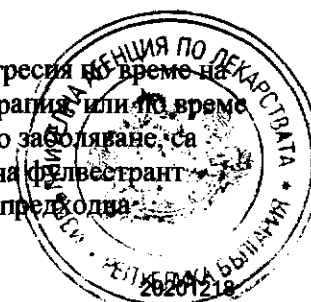
Лечение	Fulvestrant 500 mg (N=230)	Anastrozole 1 mg (N=232)
FUL500	230 187 171 150 124 110 96 81 63 44 24 11 2 0	232 194 162 139 120 102 84 60 45 31 22 10 0 0
ANAS1		

Две клинични проучвания във фаза 3 са приключили при общо 851 постменопаузални жени с авансирал рак на гърдата, които са имали рецидив на заболяването по време на или след адювантна ендокринна терапия или при прогресия след ендокринна терапия за напреднало заболяване. Седемдесет и седем процента (77%) от проучваната популация са имали естроген-рецептор позитивен рак на гърдата. Тези проучвания сравняват безопасността и ефикасността на месечното прилагане на фулвестрант 250 mg срещу ежедневното прилагане на 1 mg анастрозол (ароматазен инхибитор). Като цяло, фулвестрант в доза 250 mg месечно е толкова ефикасен, колкото анастрозол по отношение на свободната от прогресия преживяемост, обективен отговор и време на преживяване. Няма статистически значими разлики при всеки от тези крайни точки за оценка между двете терапевтични групи. Първичната крайна точка е свободната от прогресия преживяемост. Комбинираният анализ на двете проучвания показва, че заболяването е прогресирало при 83% от получаващите фулвестрант пациенти, в сравнение с 85% от получаващите анастрозол пациенти. Комбинираният анализ на двете проучвания показва, че коефициентът на риск за свободната от прогресия преживяемост при фулвестрант 250 mg спрямо анастрозол е 0,95 (95% CI 0,82 до 1,10). При фулвестрант 250 mg обективното повлияване е 19,2% в сравнение с 16,5% при анастрозол. Медианата на времето на преживяване е 27,4 месеца за лекуваните с фулвестрант пациенти и 27,6 месеца за лекуваните с анастрозол пациенти. Коефициентът на риск за фулвестрант 250 mg спрямо анастрозол по показателя „време на преживяване“ е 1,01 (95% CI 0,86 до 1,19).

Комбинирана терапия с палбоциклиб

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

Общо 521 пре-/пери- и постменопаузални жени, при които е настъпила прогресия по време на или в рамките на 12 месеца от завършването на адювантната ендокринна терапия, или по време на или в рамките на 1 месец от предходна ендокринна терапия за авансирало заболяване, са рандомизирани в съотношение 2:1 на фулвестрант плюс палбоциклиб, или на фулвестрант плюс плацебо, и са стратифицирани по документирана чувствителност към предходна



хормонална терапия, менопаузален статус при включване в проучването (пре-/пери- спрямо постменопаузални) и наличие на висцерални метастази. Пре-/перименопаузалните жени получават LHRH агониста гозерелин. Пациенти с авансирало/метастатично заболяване, симптоматични, с висцерално разпространение, изложени на риск от животозастрашаващи усложнения в краткосрочен план (включително пациенти с масивни неконтролирани изливи [плеврален, перикарден, перитонеален], белодробен лимфангит и чернодробно засягане над 50%), не са отговаряли на условията за включване в проучването.

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

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

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

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

След средно време за проследяване от 45 месеца, окончателният анализ на ОП е бил извършен въз основа на 310 събития (60% от рандомизираните пациенти). Наблюдавана е 6,9-месечна разлика в средната ОП в рамото на палбоциклиб плюс фулвестрант в сравнение с плацебо плюс фулвестрант; този резултат не е статистически значим при предварително уточнено ниво на значимост от 0,0235 (едностранно). В рамото с плацебо плюс фулвестрант 15,5% от рандомизираните пациенти са получавали палбоциклиб и други CDK инхибитори като последващи лечения след прогресията.

Резултатите от оценената от изследователя PFS и окончателните данни от ОП от проучването PALOMA3 са представени в таблица 5. Съответните графики на Kaplan-Meier са показани съответно на фигури 2 и 3.



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

	Актуализиран анализ (дата на заключване на базата данни 23 - октомври 2015 г.)	
	Фулвестрант плюс палбоциклиб (N=347)	Фулвестрант плюс плацебо (N=174)
Преживяемост без прогресия		
Медиана [месеци (95% CI)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
коефициент на риска (95% CI) и р-стойност	0,497 (0,398, 0,620), p<0,000001	
Вторични крайни точки		
Обективен Отговор [% (95% CI)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
Обективен Отговор (измеримо заболяване) [% (95% CI)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
СКП [% (95% CI)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
Крайна обща преживяемост (ОП) (прекъсване на 13.04.2018)		
Брой събития (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Медиана [месеци (95% CI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Коефициент на риск (95% CI) и р-стойност †	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429†*	

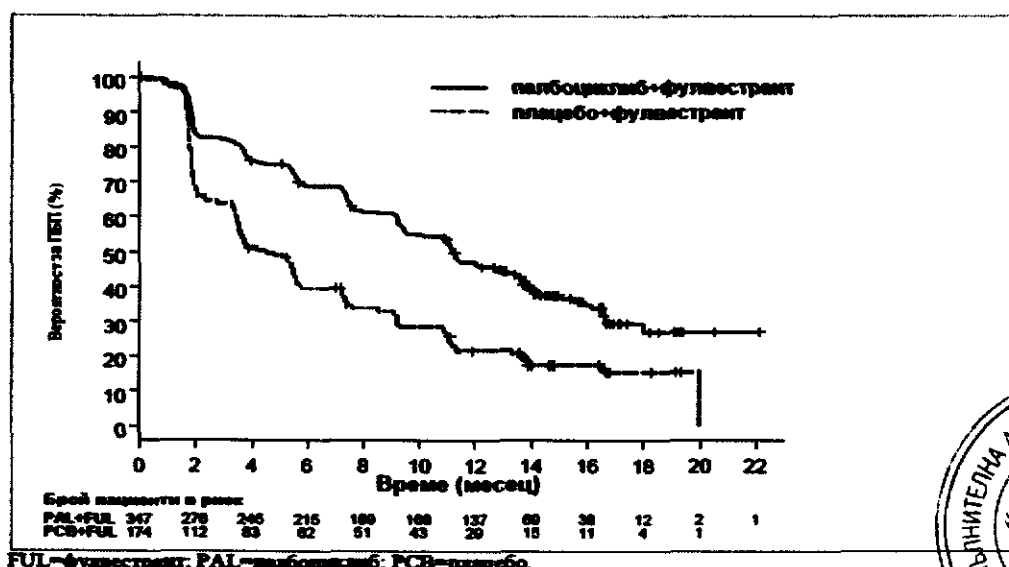
СВР= клинична полза; CI= доверителен интервал; N=брой пациенти; OR= обективен отговор

Резултатите от вторичните крайни точки се основават на потвърдени и непотвърдени отговори съгласно RECIST 1.1.

* Не е статистически значимо.

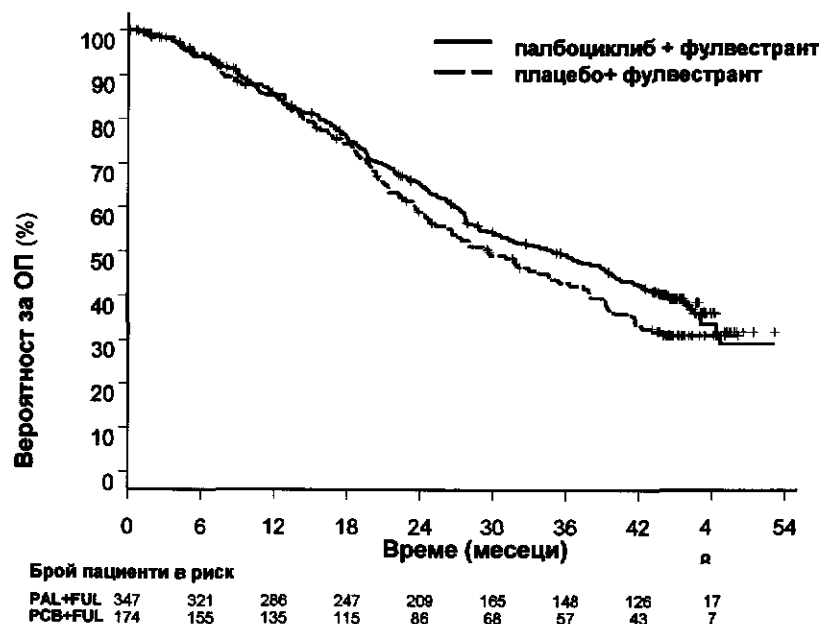
† Едностронна р-стойност от log-rank теста, стратифицирана по наличието на висцерални метастази и чувствителност към предходна ендокринна терапия при рандомизация.

Фигура 2 Криви на преживяемост без прогресия по Kaplan-Meier (оценка на изследователя, *intent-to-treat* популация) – проучване PALOMA3 (23 октомври 2015 прекъсване)



Наблюдаван е намален риск от прогресия на заболяването или смърт в рамките на фулвестрант плюс палбоциклиб във всички отделни подгрупи пациенти, дефинирани по стратификационните фактори и изходните характеристики. Това е видно при пре-/перименопаузални жени (HR 0,46 [95 % CI: 0,28; 0,75]) и постменопаузални жени (HR 0,52 [95 % CI: 0,40; 0,66]), и пациенти с висцерално метастатично заболяване (HR 0,50 [95 % CI: 0,38; 0,65]) и невисцерално метастатично заболяване (HR 0,48 [95 % CI: 0,33; 0,71]). Полза също е установена независимо от линиите на предходна терапия в случай на метастази, независимо дали линиите са 0 (HR 0,59 [95 % CI: 0,37; 0,93]), 1 (HR 0,46 [95 % CI: 0,32; 0,64]), 2 (HR 0,48 [95 % CI: 0,30; 0,76]), или ≥ 3 (HR 0,59 [95 % CI: 0,28; 1,22]).

Фигура 3 Графика на Каплан-Майер за общата преживяемост (*intent-to-treat* популация) - проучване PALOMA3 (прекъсване на 13 април 2018 г.)



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

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

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

	Висцерално заболяване		Невисцерално заболяване	
	Фулвестрант плюс палбоциклиб (N=206)	Фулвестрант плюс плацебо (N=105)	Фулвестрант плюс палбоциклиб (N=141)	Фулвестрант плюс плацебо (N=69)
OR [% (95% CI)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
TTR*, Медиана [месеци (диапазон)]	3,8 (3,5, 16,7)	5,4 (3,5, 16,7)	3,7 (1,9, 13,7)	3,6 (3,4, 3,7)

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

N=брой пациенти; CI=доверителен интервал; OR=обективен отговор; TTR=време до първи туморен отговор.



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

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

Ефекти върху постменопаузалния ендометриум

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

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

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

Ефекти върху костите

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

Педиатрична популация

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

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



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След приложение на дългодействащия фулвестрант като интрамускулна инжекция, фулвестрант се резорбира бавно, а максималните плазмени концентрации (C_{max}) се достигат след около 5 дни. При приложение на фулвестрант 500 mg още през първия месец се достигат експозиции, равни на или близки до тези при стационарно състояние (средни [CV]: съответно AUC 475 [33,4%] ng дни/ml, C_{max} 25,1 [35,3%] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9%] ng/ml). При стационарно състояние плазмената концентрация на фулвестрант се поддържа в сравнително тесен диапазон с приблизително до 3-кратна разлика между максималните и най-ниските концентрации. След интрамускулно приложение, експозицията е приблизително пропорционална на дозата в дозовия диапазон от 50 до 500 mg.

Разпределение

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

Биотрансформация

Метаболизмът на фулвестрант не е установен напълно, но включва комбинации от няколко възможни пътища на биотрансформация, аналогични на тези при ендогенните стероиди. Идентифицираните метаболити (включително 17-кето, сулфон, 3-сулфат, 3- и 17-глюкуронидни метаболити) са или по-малко активни или проявяват сходна на фулвестрант активност при антиестрогенните модели. Проучванията, използващи препарати от човешки черен дроб и рекомбинантни човешки ензими показват, че CYP3A4 е единственият P450 изоензим включен в оксидацията на фулвестрант. Все пак изглежда, че други пътища, които не са свързани с P450, доминират повече *in vivo*. *In vitro* данните предполагат, че фулвестрант не инхибира CYP 3A4 изоензимите.

Елиминиране

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

Специални популации

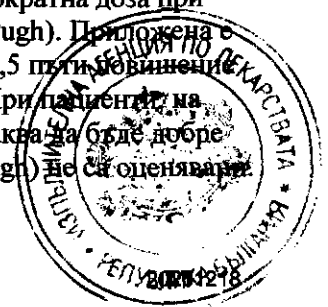
При популационен фармакокинетичен анализ на данни от изпитвания във фаза III не са установени разлики във фармакокинетичния профил на фулвестрант по отношение на възраст (диапазон 33 до 89 години), тегло (40-127 kg) или раса.

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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



Педиатрична популация

Фармакокинетиката на фулвестрант е оценена в клинично проучване, проведено при 30 момичета с прогресивен преждевременен пубертет свързан със синдром на McCune Albright (MAS) (вж. точка 5.1). Педиатричните пациенти са били на възраст между 1 и 8 години и са получавали 4 mg/kg месечна интрамускулна доза фулвестрант. Средната геометрична (стандартно отклонение) най-ниска концентрация ($C_{min,ss}$) в стационарно състояние и AUC_{ss} са били съответно 4,2 (0,9) ng/ml и 3 680 (1 020) ng*hr/ml. Въпреки, че събраните данни са ограничени, най-ниските концентрации на фулвестрант в стационарно състояние при деца изглежда са съизмерими с тези при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на фулвестрант е ниска.

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

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

Фулвестрант няма генотоксичен потенциал.

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

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



Оценка на риска за околната среда

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Етанол (96%)

Бензилов алкохол

Бензилбензоат

Рафинирано рициново масло

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

Температурни отклонения извън диапазона 2 °C – 8 °C трябва да са ограничени. Включително, трябва да се избягва съхранение при температури, надвишаващи 25 °C, както и съхранение за повече от 28 дни при средна температура под 25 °C (но над 2 °C – 8 °C). След евентуални температурни отклонения, продуктът незабавно трябва да се върне към препоръчителните условия на съхранение (да се съхранява и транспортира в хладилник при 2 °C – 8 °C).

Температурните отклонения имат кумулативен ефект върху качеството на продукта и 28-дневният период не трябва да се надвишава през 2-годишния срок на годност на Фулвестрант Тева (вж. точка 6.3). Излагане на продукта на температури под 2 °C няма да му навреди, стига да не се съхранява под –20 °C.

Предварително напълнените спринцовки да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазят от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Съдържащият предварително напълнената спринцовка комплект се състои от:

Една прозрачна стъклена предварително напълнена спринцовка от тип I с полипропиленово бутало, снабдено с Luer-Lock конектор, съдържаща 5 ml Фулвестрант Тева разтвор за инжекции.

Осигурена е също и обезопасена игла за съединяване с тялото на спринцовката.

Или

Две прозрачни стъклени предварително напълнени спринцовки от тип I с полипропиленово бутало, снабдено с Luer-Lock конектор, всяка от които съдържа 5 ml Фулвестрант Тева разтвор за инжекции. Осигурени са също и обезопасени игли за съединяване с тялото на всяка спринцовка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за приложение

Прилагайте инжекцията според местните ръководства за интрамускулно инжектиране на голям обем.

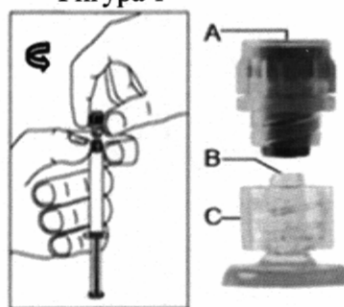
ЗАБЕЛЕЖКА: Поради близостта на подлежащия седалищен нерв е необходимо повишено внимание при прилагане на Фулвестрант Тева в дорзоглутеалната област (вж. точка 4.4).

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Преди употреба НЕ стерилизирайте обезопасената игла в автоклав. Във всеки един момент по време на работа с иглата и при изхвърлянето ѝ ръцете трябва да остават зад нея.

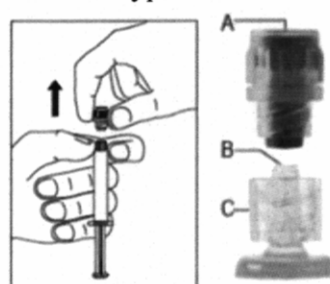
За всяка от двете спринцовки:

- Извадете стъкленото тяло на спринцовката от кутията и проверете дали не е повредено.
- Отворете външната опаковка на обезопасената игла.
- Преди приложение парентералните разтвори трябва да се огледат за наличие на частици и промяна в цвета.
- Дръжте спринцовката изправена за оребрената част (C). С другата ръка хванете капачето (A) и внимателно го завъртете обратно на часовниковата стрелка, докато капачето се откъсне за отстраняване (вж. Фигура 1).
- Отстранете капачето (A) с движение право нагоре. За да запазите стерилността, НЕ ДОКОСВАЙТЕ ВЪРХА НА СПРИНЦОВКАТА (Луер-Лок) (B) (вж. Фигура 2).

Фигура 1

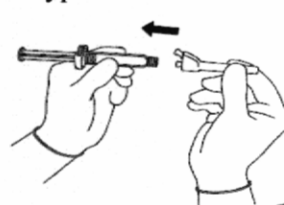


Фигура 2



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

Фигура 3



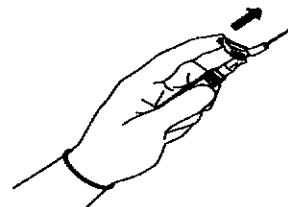
- Приложете бавно интрамускулно (1-2 минути/инжекция) в седалището (глутеалната област). За удобство на прилагащия инжекцията, скосената страна на иглата е ориентирана към лостчето (вж. Фигура 4).

Фигура 4



- Веднага след инжектирането с един пръст натиснете лостчето, за да активирате предпазителя (вж. Фигура 5).
ЗАБЕЛЕЖКА: При активирането не насочвайте иглата към себе си и към други хора. Изчакайте да чуете щракване и погледнете дали върхът на иглата е покрит напълно.

Фигура 5



Изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20160121

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

Дата на първо разрешаване: 13.04.2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

