# 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)*.

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 проверят 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 това не са били подлагани на 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 метастатичен рак на млечната жлеза при жени, които са приемали предишна 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 в старческа възраст)*

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

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

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

Специални популации

*Бъбречно нарушение*

Не се препоръчва адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно нарушение (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 нарушение*

Не се препоръчва коригиране 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 е 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 интрамускулно 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 с подлежащия седалищен нерв.

За подробни инструкции за прилагане, вижте точка 6.6.

## 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активно 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 по-малък от 30 ml/мин).

Поради интрамускулния 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 Тева (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, са съобщавани при инжектиране на фулвестрант. Необходимо е повишено внимание при инжектиране на фулвестрант в дорзо-глутеалната област поради близостта на подлежащия седалищен нерв (виж точки 4.2 и 4.8).

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

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

Когато фулвестрант се използва в комбинация с палбоциклиб, моля вижте също кратката характеристика на продукта на 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 някакви 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 за 2 години след последната доза..

### Бременност

Приложението на Фулвестрант Тева по време на бременност е противопоказано (вж. точка 4.3). Има данни, че при плъхове и зайци след еднократно интрамускулно приложение фулвестрант минава през плацентата. Проучванията при животни показват наличие на репродуктивна токсичност, включително и повишена честота на фетални аномалии и смъртни случаи (вж. точка 5.3). Ако по време на приложението на Фулвестрант 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 потенциала от сериозни нежелани реакции от фулвестрант при кърмачета, употребата му по време на кърмене е противопоказана (вж. точка 4.3).

### Фертилитет

Ефектите на Фулвестрант 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. Въпреки това, тъй като 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

Обобщен профил на безопасност

*Монотперапия*

В тази точка е представена информация, основана на всички нежелани реакции от клинични проучвания, постмаркетингови проучвания или 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, АС АТ, 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 само от 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 заедно с 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 (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥ 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 тромбоцитиe |
| Нарушения на имунната система | Много чести | Реакции на свръхчувствителностe |
| Нечести | Анафилактични реакции |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Чести | Анорексияа |
| Нарушения на нервната система | Чести | Главоболие |
| Съдови нарушения | Много чести | Горещи вълниe |
| Чести | Венозна тромбоемболияа |
| Стомашно-чревни нарушения | Много чести | Гадене |
| Чести | Повръщане, диария |
| Хепатобилиарни нарушения | Много чести | Повишаване на чернодробните ензими (АЛАТ, АСАТ, АФ)а |
| Чести | Повишен билирубина |
| Нечести | Чернодробна недостатъчностc,f, хепатитf, повишаване на ГГТПf |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Много чести | Обриве |
| Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан | Много чести | Ставна и мускулно-скелетна болкаd |
| Чести | Болка в гърбаа |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | Чести | Вагинално кървенеe |
| Нечести | Вагинална монилиазаf, левкореяf |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Много чести | Астенияа, реакции на мястото на инжектиранеb |
| Чести | Периферна невропатияe, ишиасе |
| Нечести | Кръвоизлив на мястото на инжектиранеf, хематом на мястото на инжектиранеf, невралгияe,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.

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

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

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

f НЛР не е наблюдавана във FALCON.

Описание на избрани нежелани реакции

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

*Болки в ставите и мускулно-скелетната система*

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

Обобщеният профил на безопасност на фулвестрант, когато се използва в комбинация с палбоциклиб, е въз основа на данните от 517 пациенти с HR-положителен, НЕР2-отрицателен авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза в рандомизирано проучване РALOMА3 (вж. точка 5.1). Най-честите (≥20%) нежелани реакции от каквато и да е степен, съобщение при пациенти, които получават фулвестрант в комбинация с палбоциклиб, са неутропения, левкопения, инфекции, умора, гадене, анемия, стоматит, диария, тромбоцитопения и повръщане. Най- честите (≥2%) нежелани реакции степен ≥ 3 по СТСАЕ са неутропения, левкопения, инфекции, анемия, повишени стойности на аспартат аминотрансфераза (ASAT), тромбоцитопения и умора.

В Таблица 2 са представени нежеланите реакции от PALOMA3.

Медианата на продължителност на експозицията на фулвестрант е била 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 според данни от изпитването PALOMA3 (N=517)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Система-органен клас Честота****Предпочитан терминa** | **Фулвестрант + Палбоциклиб (N=345)** | **Фулвестрант + плацебо (N=172)** |
| **Всички степени n (%)** | **Степен ≥ 3 п (%)** | **Всички степени n (%)** | **Степен ≥ 3 п (%)** |
| **Инфекции и инфестации** |
| *Много чести* |  |  |  |  |
| Инфекцииb | 188 (54,5) | 19 (5,5) | 60 (34,9) | *6 (3,5)* |
| **Нарушения на кръвта и лимфната система** |
| *Много чести* |  |  |  |  |
| Неутропения | 290 (84,1) | 240 (69,6) | 6(3,5) | 0 |
| Левкопенияd | 207 (60,0) | 132(38,3) | 9(5,2) | 1 (0,6) |
| Анемияe | 109(31,6) | 15(4,3) | 24 (14,0) | 4(2,3) |
| Тромбоцитопенияf | 88 (25,5) | 10(29) | 0 | 0 |
| *Нечести* |  |  |  |  |
| Фебрилна неутропения | 3 (0,9) | 3 (0,9) | 0 | 0 |
| **Нарушения на метаболизма и храненето** |
| *Много чести* |  |  |  |  |
| Намален апетит | 60 (17,4) | 4(1,2) | 18(10,5) | 1 (0,6) |
| **Нарушения на нервната система** |
| *Чести* |  |  |  |  |
| Дисгеузия | 27 (7,8) | 0 | 6(3,5) | 0 |
| **Нарушения на очите** |
| *Чести* |  |  |  |  |
| Повишена лакримация | 25 (7,2) | 0 | 2(1,2) | 0 |
| Замъглено зрение | 24 (7,0) | 0 | 3 (1,7) | 0 |
| Сухо око | 15 (4,3) | 0 | 3 (1,7) | 0 |
| **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения** |
| *Чести* |  |  |  |  |
| Епистаксис | 25 (7,2) | 0 | 4(2,3) | 0 |
| **Стомашно-чревни нарушения** |
| *Много чести* |  |  |  |  |
| Гадене | 124 (35,9) | 2 (0,6) | 53 (30,8) | 1 (0,6) |
| Стоматитg | 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** |
| *Много чести* |  |  |  |  |
| Алопеция | 67 (19,4) | N/A | 11 (6,4) | N/A |
| Обривз | 63(18,3) | 3 (0,9) | 10(5,8) | 0 |
| *Чести* |  |  |  |  |
| Суха кожа | 28 (8,1) | 0 | 3 (1,7) | 0 |
| **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение** |
| *Много чести* |  |  |  |  |
| Умора | 152(44,1) | 9(2,6) | 54(31,4) | 2 (1,2) |
| Пирексия | 47(13,6) | 1 (0,3) | 10 (5,8) |  |
| *Чести* |  |  |  |  |
| Астения | 27 (7,8) | 1 (0,3) | 13 (7,6) | 2 (1,2) |
| **Изследвания** |
| *Много чести* |  |  |  |  |
| Повишени AST | 40(11,6) | 11 (3,2) | 13 (7,6) | 4(2,3) |
| *Чести* |  |  |  |  |
| Повишени 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 системо-органния клас „Инфекции и инфестации“.

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

г, Левкопения“ включва следните ПТ: левкопения, намален брой на левкоцитите. 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 лигавиците, болка в устата, орофарингеален дискомфорт, орофариенгеална болка, стоматит.

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

Описание на избрани нежелани реакции

*Неутропения*

При пациентки, получаващи фулвестрант в комбинация с палбоциклиб в PALOMA3 изпитването, е съобщавана неутропения от каквато и да е степен при 290 (84,1%) пациенти; неутропения от степен 3 се съобщава при 200 (58,0%) пациентки, а неутропения степен 4 се съобщава при 40 (11,6%) пациенти. В рамото на фулвестрант + плацебо (n=172), неутропения от каквато и да е степен е съобщена при 6 (3,5%) пациенти. Няма съобщения за неутропения степен 3 и 4 в рамото 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.: +35928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://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 отнесените директно или индиректно към антиестрогенната активност при високи дози на фулвестрант (вж. точка 5.3).

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие и фармакодинамнчни ефекти

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

Клиничните изпитвания при постменопаузални жени с първичен рак на гърдата показват, че фулвестрант значително понижава ЕР протеина при ЕР позитивни тумори в сравнение с плацебо. Също така налице е значително понижение 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 в менопауза с тумори на гърдата в условията на неоадювантно лечение, потиска експресията на ЕР и на маркера на пролиферация Ki67 в по-голяма степен, отколкото фулвестрант 250 mg.

Клинична безопасност и ефикасност при авансирал рак на гърдата

*Монотерапия*

Клинично проучване фаза 3 е приключило при 736 постменопаузални жени с авансирал рак на гърдата с рецидив по време на или след адювантна ендокринна терапия, или с прогресия след ендокринна терапия за авансирало заболяване. Проучването включва 423 пациенти, които са имали рецидив или прогресия по време на антиестрогенова 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 обобщени в Таблица 3.

**Таблица 3 Обобщени резултати по отношение на първичната крайна точка (ПБП) и** **ключовите вторични крайни точки за ефикасност в изпитването CONFIRM**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Променлива** **Метод на оценка; терапевтично сравнение** | **Фулвестрант 500 mg (N=362)** | **Фулвестрант 250 mg (N=374)** | **Сравнение между групите (фулвестрант 500 mg/фулвестрант 250 mg)****Коеф. на риска 95% CI p-стойност** |
| **ПБП****Медиана по К-М****в месеци; коеф. на риска** **Общо пациенти** **-АЕ подгрупа (n=423)** **-AI подгрупа (n=313)** | 6,58,65,4 | 5,55,84,1 | 0,800,760,85 | 0,68 0,940,62 0,940,67 1,08 | 0,0060,0130,105 |
| **ОПb****Медиана по К-М в месеци; коеф. на риска****-АЕ подгрупа (n=423)** **-AI подгрупа (n=313)** | 26,430,624,1 | 22,323,920,8 | 0,810,790,86 | 0,69; 0,960,63; 0,990,67; 1,11 | 0,016c0,038c0,241c |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Променлива Метод на оценка; терапевтично сравнение** | **Фулвестрант 500 mg (N=362)** | **Фулвестр ант 250 mg (N=374)** | **Сравнение между групите (Фулвестрант 500 mg/Фулвестрант 250 mg) Абсолютна разлика в %****95% CI** |  |
| **COПd % пациенти****с ОО;** |
| **абсолютна** |  |  |  |  |
| **разлика в %** |  |  |  |  |
| **Общо пациенти** | **13,8** | **14,6** | **-0,8** | **-5,8,6,3** |
| **- АЕ подгрупа (n=296)** | **18,1** | **19,1** | **-1,0** | **-8,2,9,3** |
| **АИ подгрупа (n=205)a** | **7,3** | **8,3** | **-1,0** | **-5,5, 9,8** |
| **СКПе % пациенти** |  |  |  |  |
| **с КП;** |  |  |  |  |
| **абсолютна** |  |  |  |  |
| **разлика в %** |  |  |  |  |
| **Общо пациенти** | **45,6** | **39,6** | **6,0** | **-1,1,13,3** |
| **- АЕ подгрупа (n=423)** | **52,4** | **45,1** | **7,3** | **-2,2, 16,6** |
| **АИ подгрупа (n=313)a** | **36,2** | **32,3** | **3,9** | **-6,1, 15,2** |

а. 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%.

с. Номиналната р-стойност без да се прави уточнение за различията при сравнение между първоначалните анализи за обща преживяемост при готовност 50% и обновените анализи за преживяемост при готовност 75%.

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).

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

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

Едно рандомизирано, двойно-сляпо, контролирано с двойно плацебо, многоценгрово 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 500 mg фулвестрант или 1 mg анастрозол. Рандомизацията е стратифицирана по типа на заболяването (локално авансирал или метастатичен), предходна химиотерапия за авансирало и подлежащо на измерване заболяване.

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

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

Съответстващи резултати се наблюдават в по-голямата част от предварително определение с 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 Обобщени резултати за първичната крайна точка за ефикасност (ПБП) и ключовите вторични крайни точки (оценка на изследователя, всички рандомизнрани пациентки) — изпитване FALCON**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Фулвестрант** **500 mg** **(N=230)** | **Анастрозол** **1 mg** **(N=232)**  |
| **Преживяемост без прогресия** |
| **Брой случаи на ПБП (%)** | **143 (624%)** | **166 (71,6%)** |
| **Коефициент на риск за ПБП (95 % CI) и р-стойност** | **HR 0,797 (0,637 - 0,999)****р=0,0486** |
| **Медиана на ПБП [месеци (95% CI)]** | **16,6 (13,8; 21,0)** | **13,8 (12,0; 16,6)** |
| **Брой случаи на ОП\*** | **67 (29,1 %)** | **75(32,3%)** |
| **Коефициент на риск за ОП (95 % CI) и р-стойност** | **HR 0,875 (0,629-1417)****р=0,4277** |
| **СОП\*\*** | **89 (46,1 %)** | **88(44,9%)** |
| **Съотношение на шансовете за СОП (95 % ДИ) и р- стойност** | **ОR 1,074 (0,716 -1,614)****р=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 р- стойност** | **Обективно повлияване 1,253 (0,815 -1,932)****р=0,3045** |

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

**\*\*при пациенти с измеримо заболяване**



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

*Комбинирано лечение с палбоциклиб*

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

Общо 521 пре-/пери- и постменопаузални жени, при които е настъпила прогресия по време на или в рамките на 12 месеца от завършването на адювантната ендокринна терапия или по време на или в рамките на 1 месец от предходна ендокринна терапия за авансирало заболяване, са рандомизирани в съотношение 2:1 на фулвестрант плюс палбоциклиб или фулвестрант плюс плацебо и са стратифицирани по документирана чувствителност към предходна хормонална терапия, менопаузален статус при включване в проучването (пре-/пери- спрямо постменопаузални) и наличие на висцерално разпространение. пре-/перименопаузални 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], белодробeн 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.

Изходните демографски и прогностични характеристики на пациентите в рамото с фулвестрант плюс палбоциклиб и рамото на фулвестрант плюс плацебо са сходни. Средната възраст на пациентиите, включени в това проучване, е 57 години (диапазон 29 - 88). Във всяко терапевтично рамо повечето от пациентите са от европеидната раса, имат документирана чувствителност към предходна хормонална терапия и са постменопаузални.

Приблизително 20% от пациентиите 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 оценената от изследователя ПБП, оценена съгласно RECIST 1.1. Поддържащите анализи на ПБП са базирани на независима централна оценка на рентгеново изследване. Вторичните крайни точки включват обективен отговор, СКП, обща преживяемост (ОП), безопасност и време до влошаване (БВБ) 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 (α = 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 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 определено 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 оценката на изследователя за ПБП и крайните данни за ОП от PALOMA3 проучването са представени в таблица 5. Съответните графики на Kaplan- Meier са показани съответно на фигури 2 и 3.

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

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Актуализиран анализ****(крайна дата за събиране на данни: 23 октомври 2015)** |
| **Фулвестрант плюс палбоциклиб (N=347)** | **Фулвестрант плюс плацебо (N=174)** |
| **Преживяемост без прогресия**  |  |
| Средно [месеци (95% CI)] | 11,2 (9,5,12,9) | 4,6 (3,5, 5,6) |
| Коефициент на риск (95% CI )и р-стойност | 0,497 (0,398,0,620), р <0,000001 |
| **Вторични крайни точки за ефикасност\*** |
| Обективен отговор [% (95% CI)] | 26,2(21,7,31,2) | 13,8(9,0,19,8) |
| Обективен отговор (измеримо заболяване) [%(95%ДИ)] | 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) (13 април 2018-крайна дата за данните)** |  |  |
| 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)р=0,0429\* |

CBR = клинична полза; CI=доверителен интервал; N=брой пациенти; ОR=обективен отговор; Резултатите от вторичните крайни точки се основават на потвърдени и непотвърдени отговори съгласно

RECIST1.1.

\* Не е статистически значимо

t Едностранна р-стойност от log-rank теста, стратифициран от наличието на висцерални метастази и чувствителност към предходна ендокринна терапия при рандомизация.







Наблюдаван е намален риск от прогресия на заболяването или смърт в рамото с фулвестрант плюс палбоциклиб във всички отделни подгрупи пациентки, дефинирани по стратификационните фактори и изходните характеристики. Това е видно при 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 линии (HR 0,59 [95% CI: 0,28 - 1,22]).



FUL= фулвестрант; РАЕ=палбоциклиб; РСВ=плацебо

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Висцерално заболяване** | **Невисцерално заболяване** |
|  | **Фулвестрант плюс палбоциклиб (N=206)** | **Фулвестрант плюс плацебо (N=105)** | **Фулвестрант плюс палбоциклиб (N=141)** | **Фулвестрант плюс плацебо (N=69)** |
| OR **[% (95%****ДИ)1** | 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) |

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

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

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

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

Неоадювантното 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. Неоадювантното лечение с продължителност до 16 седмици при пациенти с рак на гърдата с фулвестрант 500 mg или фулвестрант 250 mg не води до клинично значими промени в стойностите на серумните маркери на костния обмен.

Педиатрична популация

Фулвестрант не е показан за употреба при деца. Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ фулвестрант във всички подгрупи на педиатричната популация за рак на гърдата (вж. точка 4.2 за информация 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 (Сmax) 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, Cmax 25,l [35,1%] ng/ml, Cmin 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 (Vdss) 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, З-сулфат, 3- и 17-глюкоронидни метаболити) са или по-малко активни или проявяват сходна на фулвестрант активност при антиестрогенните модели. Проучванията, използващи препарати от човешки черен дроб и рекомбинантни човешки ензими показват, че CYP ЗА4 е единственият Р450 изоензим включен в оксидацията на фулвестрант. Все пак изглежда, че други пътища, които не са свързани с Р450, доминират повече *in vivo. In vitro* данните предполагат, че флувестант не инхибира CYP ЗА4 изоензимиге.

### Елиминиране

Фулвестрант се елиминира главно под формата на метаболити. Основният път на екскреция е чрез фецеса с по-малко от 1% екскреция в урината. Фулвестрант има висок клирънс, 11±1,7 ml/min/kg, предполагащ висока степен на чернодробна екскреция. Терминалният полуживот (t1/2) след интрамускулно приложение се определя от скоростта на абсорбция и се оценява на 50 дни.

### Специални популации

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

*Бъбречно увреждане*

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

*Чернодробно увреждане*

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

*Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на фулвестрант е оценена в клинично изпитване, проведено при 30 момичета с прогресивен преждевременен пубертет свързан със синдром на McCune Albright (вж. точка 5.1). Педиатричните пациенти са били на възраст между 1 и 8 години и са получавали 4 mg/kg месечна интрамускулна доза фулвестрант. Средната геометрична (стандартно отклонение) най-ниска концентрация (Cmin,ss) в стационарно състояние и AUCss са били съответно 4,2 (0,9) ng/ml и 3680 (1020) ng\*hr/ml. Въпреки, че събраните данни са ограничени, най-ниските концентрации на фулвестрант в стационарно състояние при децаизглежда 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 миозига при зайци нараства с фулвестрант в сравнение с контролите на физиологичен разтвор. При проучванията за токсичност с многократни интрамускулни дози на фулвестрант при плъхове и кучета, антиестрогенната активност на фулвестрант е отговорна за повечето ефекти, особено върху женската репродуктивна система, но също и върху други чувствителни на половите хормони органи и при двата пола. При някои кучета след дългосрочно приложение (12 месеца) в различни тъкани е наблюдаван артериит.

При проучвания върху кучета след перорално и интравенозно приложение са установени ефекти върху сърдечно-съдовата система (леко покачване на S-T сегмента на ЕКГ [перорално приложение] и синусов арест при едно куче [интравенозно]). Те се наблюдават при експозиционни нива по-високи отколкото при пациентите (Сmax > 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 увеличение на теглото на плацентата и постимплантационна загуба на фетуса. Има увеличен риск от фетални вариации при зайци (изместване назад на тазовия пръстен и 27 пресакрален прешлен).

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

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Проучванията на оценката на риска за околната среда демонстрират, че фулвестрант потенциално може да причини вредни ефекти върху водните (вж. точка 6.6).

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

Swensweg 5, 2031 GA Haarlem

Нидерландия

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Peг. №: 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