

Sp. zn. sukls68437/2020

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fulvestrant Accord 250 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce obsahuje 50 mg fulvestrantu.
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje fulvestrantum 250 mg v 5 ml roztoku.

Pomocné látky se známým účinkem (v 5 ml)

ethanol 96% (500 mg)

Benzylalkohol (500 mg)

Benzylbenzoát (750 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Čirý, bezbarvý až žlutý viskózní roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Fulvestrant Accord je indikován

- v monoterapii k léčbě pokročilého nebo metastatického karcinomu prsu s estrogen pozitivními receptory u postmenopauzálních žen:
 - které nebyly dříve léčeny endokrinní léčbou, nebo
 - při relapsu onemocnění v průběhu nebo po adjuvantní antiestrogenové terapii nebo progresi onemocnění při léčbě antiestrogeny
- v kombinaci s palbociklibem k léčbě lokálně pokročilého nebo metastatického karcinomu prsu u žen s pozitivními hormonálními receptory (HR), s negativními receptory pro lidský epidermální růstový faktor 2 (HER2), které podstoupily předchozí endokrinní léčbu (viz bod 5.1).

U pre- nebo perimenopauzálních žen má být kombinační léčba s palbociklibem doprovázena podáváním agonisty hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělé ženy (včetně starších žen)

Doporučená dávka je 500 mg jednou měsíčně s dodatečnou dávkou 500 mg po dvou týdnech od první (zahajovací) dávky.

Pokud se přípravek Fulvestrant Accord používá v kombinaci s palbociklibem, přečtěte si, prosím, též souhrn údajů o přípravku pro palbociklib.

Před zahájením léčby kombinací přípravků Fulvestrant Accord a palbociklib a během trvání léčby mají být pre/perimenopauzální ženy léčeny agonisty LHRH podle doporučených postupů místní klinické praxe.

Zvláštní skupiny pacientek

Porucha funkce ledvin

U pacientek s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba žádná úprava dávky (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min). U pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin nebyly bezpečnost a účinnost prokázány (clearance kreatininu < 30 ml/min) a u těchto pacientek je třeba postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Při léčbě pacientek s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není třeba žádná úprava dávky. Jelikož však může dojít k větší expozici fulvestrantu, je třeba u těchto pacientek používat Fulvestrant Accord s opatrností. U pacientek s těžkou poruchou funkce jater nebyly bezpečnost a účinnost sledovány (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku fulvestrantu u dětí do 18 let nebyla dosud stanovena. Data, která jsou dostupná, jsou uvedena v bodech 5.1 a 5.2, ale nelze učinit doporučení pro dávkování.

Způsob podání

Fulvestrant Accord má být podáván jako dvě 5 ml injekce a aplikován pomalu intramuskulárně po jedné injekci do každé hýždě (musculus gluteus) (1-2 minuty/injekce).

Při aplikaci injekce přípravku Fulvestrant Accord v dorsogluteální oblasti je, vzhledem k blízkosti probíhajícího sedacího nervu, třeba opatrnosti.

Podrobné instrukce pro podání viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6)

Těžká porucha funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientek s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je třeba používat Fulvestrant Accord s opatrností (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Fulvestrant Accord je třeba používat s opatrností při léčbě pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).

Vzhledem k intramuskulární cestě podání je třeba používat Fulvestrant Accord opatrně při léčbě pacientek s krvácivou diatézou, trombocytopenií nebo u pacientek léčených antikoagulancii.

U žen s pokročilým karcinomem prsu se často vyskytly tromboembolické příhody, které byly pozorovány v klinických studiích s fulvestrantem (viz bod 4.8). Při předepisování přípravku Fulvestrant Accord rizikovým pacientkám je třeba na to brát ohled.

Po podání injekce fulvestrantu byly hlášeny nežádoucí účinky v místě aplikace zahrnující ischias, neuralgii, neuropatickou bolest a periferní neuropatii. Při aplikaci injekce přípravku Fulvestrant Accord

v dorsogluteální oblasti je, vzhledem k blízkosti probíhajícího sedacího nervu, třeba opatrnosti (viz body 4.2 a 4.8).

Zatím nejsou k dispozici dlouhodobé údaje o působení fulvestrantu na kosti. Vzhledem ke způsobu působení fulvestrantu existuje potenciální riziko vzniku osteoporózy.

Účinnost a bezpečnost fulvestrantu (v monoterapii nebo v kombinaci s palbociklibem) nebyly studovány u pacientek s kritickým viscerálním onemocněním.

Pokud je přípravek Fulvestrant Accord kombinován s palbociklibem, přečtěte si také souhrn údajů o přípravku pro palbociklib.

Interference s testy na stanovení protilátek proti estradiolu

Vzhledem ke strukturální podobnosti fulvestrantu a estradiolu, může fulvestrant interferovat s testy na stanovení protilátek proti estradiolu, a může vést k falešně vyšším hladinám estradiolu.

Pediatrická populace

Fulvestrant Accord se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím, neboť nebyly stanoveny bezpečnost a účinnost u této skupiny pacientek (viz bod 5.1).

Pomocné látky

Ethanol

Tento přípravek obsahuje 10 obj % alkoholu (ethanolu), tj. až 500 mg v jedné injekci, což odpovídá dávce 10 ml piva nebo 4 ml vína.

Je škodlivý pro alkoholiky.

Toto je nutno vzít v úvahu u vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s jaterním onemocněním nebo epilepsií.

Benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje 500 mg benzylalkoholu v každé předplněné injekční stříkačce po 5 ml, což odpovídá 100 mg/ml. Benzylalkohol může vyvolat alergické reakce. Velké objemy by se měly používat s opatrností a pouze v případě potřeby, zejména u subjektů se zhoršenou funkcí jater nebo ledvin hrozí riziko akumulace a toxicity (metabolická acidóza).

Benzylbenzoát

Tento léčivý přípravek obsahuje 750 mg benzylbenzoátu v jedné injekci, což odpovídá 150 mg/ml.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Klinická interakční studie s midazolamem (substrát pro CYP3A4) prokázala, že fulvestrant neinhibuje CYP3A4. Klinická interakční studie s rifampicinem (induktor CYP3A4) a ketokonazolem (inhibitor CYP3A4) neprokázala žádné klinicky významné změny v clearance fulvestrantu. Pacientkám, kterým je podáván fulvestrant současně s inhibitory nebo s induktory CYP3A4, není nutné upravovat dávku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Pacientky ve fertilním věku mají používat účinnou antikoncepci během léčby fulvestrantem a ještě 2 roky po podání poslední dávky.

Těhotenství

Fulvestrant Accord je kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3). Bylo prokázáno, že fulvestrant po jednorázové intramuskulární dávce u potkanů a králíků prostupuje placentou. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu včetně zvýšeného výskytu abnormalit a úmrtí plodu (viz bod 5.3). Dojde-li v průběhu podávání přípravku Fulvestrant Accord k otěhotnění, musí být pacientka informována o možném riziku pro plod a potenciálním riziku potratu.

Kojení

V průběhu léčby přípravkem Fulvestrant Accord musí být kojení přerušeno. Fulvestrant se u potkanů vylučuje do mateřského mléka. Není známo, zda se fulvestrant vylučuje do mateřského mléka u lidí. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků fulvestrantu pro kojence je kojení v průběhu léčby kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Účinek fulvestrantu na fertilitu u lidí nebyl studován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Fulvestrant Accord nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V průběhu léčby přípravkem Fulvestrant Accord však byla velmi často hlášena astenie, proto je třeba při řízení nebo obsluze strojů předběžné opatrnosti u pacientek, u nichž se tento nežádoucí účinek vyskytnul.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Monoterapie

Informace v tomto bodě shrnují všechny nežádoucí účinky z klinických studií, poregistračních studií a spontánních hlášení. Podle souhrnné analýzy údajů použití fulvestrantu v monoterapii, byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky reakce v místě vpichu, astenie, nauzea a zvýšené hodnoty jaterních enzymů (ALT, AST, ALP).

V tabulce 1 byly vypočteny následující kategorie frekvencí nežádoucích účinků na základě analýzy bezpečnostních dat léčebné skupiny fulvestrant 500 mg ve srovnávacích studiích [CONFIRM (studie D6997C00002), FINDER 1 (studie D6997C00004), FINDER 2 (studie D6997C00006) a NEWEST (studie D6997C00003)] nebo ze studie FALCON (studie D699BC00001), která srovnávala fulvestrant 500 mg s anastrozolem 1 mg. Tam, kde se liší frekvence výskytu ve studii FALCON a v souhrnné analýze bezpečnostních dat, je uvedena nejvyšší frekvence. Frekvence uvedené v tabulce 1 jsou založeny na všech hlášených nežádoucích účincích bez ohledu na hodnocení kauzality ze strany řešitele. Medián trvání léčby fulvestrantem v dávce 500 mg podle souhrnných údajů (zahrnující výše uvedené studie a studii FALCON) byl 6,5 měsíce.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Níže uvedené nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle frekvence a třídy orgánových systémů (SOC). Frekvence jsou definované podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$). V každé frekvenci jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky hlášené u pacientek léčených fulvestrantem v monoterapii

Nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a frekvence

Nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a frekvence		
Infekce a infestace	Časté	Infekce močových cest
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Snížení počtu trombocytů ^e
Poruchy imunitního systému	Velmi časté	Hypersenzitivní reakce ^e
	Méně časté	Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Anorexie ^a

Nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a frekvence		
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
Cévní poruchy	Velmi časté	Návaly horka ^e
	Časté	Žilní tromboembolismus
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea
	Časté	Zvracení, průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Zvýšení jaterních enzymů (ALT, AST, ALP) ^a
	Časté	Zvýšená hladina bilirubinu ^a
	Méně časté	Selhání jater ^{c,f} , hepatitida ^f , zvýšená hladina gamma-GT ^f
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka ^e
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Bolest kloubů a muskuloskeletální bolest ^d
	Časté	Bolest zad ^a
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Vaginální krvácení ^e
	Méně časté	Vaginální moniliáza, leukorhea, vaginální krvácení
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Astenie ^a , reakce v místě injekce ^b
	Časté	Periferální neuropatie ^e , ischias ^e
	Méně časté	Krvácení v místě aplikace ^f , hematom v místě aplikace ^f , neuralgie ^{e,f}

- a Zahrnuje nežádoucí účinky, u kterých nelze přesně určit vliv fulvestrantu vzhledem k probíhajícímu onemocnění.
- b Termín reakce v místě aplikace nezahrnuje termíny krvácení v místě aplikace a hematom v místě aplikace, ischias, neuralgii a periferní neuropatii.
- c Nežádoucí účinek nebyl pozorován v hlavních klinických studiích (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Frekvence byla vypočtena za použití horního limitu pro 95% interval spolehlivosti pro odhad bodu. Ten je vypočten jako 3/560 (kde 560 je počet pacientek v hlavních klinických studiích), což odpovídá kategorii frekvence „méně časté“.
- d Zahrnuje: artralgiu a méně často muskuloskeletální bolest, myalgiu a bolest končetin
- e Kategorie frekvence se liší v souhrnné analýze bezpečnostních dat a ve studii FALCON.
- f Nežádoucí účinek nebyl pozorován ve studii FALCON.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Popisy uvedené níže jsou založeny na analýze bezpečnostních údajů u 228 pacientek, které dostaly alespoň jednu (1) dávku fulvestrantu, resp. 232 pacientek, kterým byla podána alespoň jedna (1) dávka anastrozolu ve studii fáze 3 FALCON.

Bolest kloubů a muskuloskeletální bolest

Počet pacientek, které ve studii FALCON hlásily nežádoucí účinek bolest kloubů a muskuloskeletální bolest, byl 65 (31,2 %) a 48 (24,1 %) v rameni s fulvestrantem, resp. anastrozolem. Ze 65 pacientek v rameni s fulvestrantem hlásilo 40 % (26/65) pacientek bolest kloubů a muskuloskeletální bolest během prvního měsíce léčby a 66,2 % (43/65) pacientek během prvních 3 měsíců léčby. Žádné pacientky nehlásily nežádoucí účinky stupně ≥ 3 podle CTCAE ani nedošlo ke snížení dávky, přerušení léčby nebo vysazení léčby v důsledku těchto nežádoucích účinků.

Kombinovaná léčba s palbociklibem

Celkový bezpečnostní profil fulvestrantu při použití v kombinaci s palbociklibem je založen na údajích získaných u 517 pacientek s HR-pozitivním, HER2-negativním pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu v randomizované studii PALOMA3 (viz bod 5.1). Nejčastěji hlášenými ($\geq 20\%$) nežádoucími účinky jakéhokoli stupně u pacientek léčených fulvestrantem v kombinaci s palbociklibem byly neutropenie, leukopenie, infekce, únava, nauzea, anémie, stomatitida, průjem, trombocytopenie a zvracení. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky ($\geq 2\%$) stupně ≥ 3 byly neutropenie, leukopenie, infekce, anémie, zvýšení AST, trombocytopenie a únava.

Tabulka 2 uvádí nežádoucí účinky ze studie PALOMA3.

Medián délky expozice fulvestrantu byl 11,2 měsíce v rameni s fulvestrantem + palbociklibem a 4,8 měsíce v rameni s fulvestrantem + placebem. Medián délky expozice palbociklibu v rameni s fulvestrantem + palbociklibem byl 10,8 měsíce.

Tabulka 2 Nežádoucí účinky ve studii PALOMA3 (n = 517)

Třída orgánových systémů Frequency Preferred Term ^a	Fulvestrant + (N=345)	Palbociclib	Fulvestrant + placebo (N=172)	
	všechny stupně n (%)	stupeň ≥ 3 n (%)	všechny stupně n (%)	stupeň ≥ 3 n (%)
Infekce a infestace				
<i>Velmi časté</i>				
Infekce ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Poruchy krve a lymfatického systému				
<i>Velmi časté</i>				
Neutropenie ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leukopenie ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anémie ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombocytopenie ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Méně časté</i>				
Febrilní neutropenie	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Poruchy metabolismu a výživy				
<i>Velmi časté</i>				
Snížená chuť k jídlu	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Poruchy nervového systému				
<i>Časté</i>				
Dysgeusie	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Poruchy oka				
<i>Časté</i>				
Zvýšená tvorba slz	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Rozmazané vidění	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Suché oko	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
<i>Časté</i>				
Epistaxe	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Gastrointestinální poruchy				

<i>Velmi časté</i>				
Nauzea	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Stomatitida ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Průjem	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Zvracení	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Poruchy kůže a podkožní tkáň				
<i>Velmi časté</i>				
Alopecie	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
Vyrážka ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Časté</i>				
Suchá kůže	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
<i>Velmi časté</i>				
Únava	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Pyrexie	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Časté</i>				
Astenie	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Vyšetření				
<i>Velmi časté</i>				
Zvýšení AST	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Časté</i>				
Zvýšení ALT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALT = alaninaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; N/n = počet pacientů

^a Preferované termíny (PT) jsou uvedeny podle MedDRA 17.1.

^b Infekce zahrnují všechny PT, které jsou součástí třídy orgánových systémů Infekce a infestace.

^c Neutropenie zahrnuje následující PT: neutropenie, snížený počet neutrofilů.

^d Leukopenie zahrnuje následující PT: leukopenie, snížený počet leukocytů.

^e Anemie zahrnuje následující PT: anemie, snížený hemoglobin, snížený hematokrit.

^f Trombocytopenie zahrnuje následující PT: trombocytopenie, snížený počet trombocytů.

^g Stomatitida zahrnuje následující PT: aftózní stomatitida, cheilitida, glositida, glosodynie, vřed úst, zánět sliznice, bolest úst, orofaryngeální diskomfort, orofaryngeální bolest, stomatitida.

^h Vyrážka zahrnuje následující PT: vyrážka, makulopapulózní vyrážka, svědící vyrážka, erytematózní vyrážka, papulózní vyrážka, dermatitida, akneiformní dermatitida, toxický kožní výsev.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neutropenie

U pacientek, které dostávaly fulvestrant v kombinaci s palbociklibem ve studii PALOMA3, byla u 290 (84,1 %) pacientek hlášena neutropenie jakéhokoli stupně, u 200 (58,0 %) pacientek byla hlášena neutropenie stupně 3 a u 40 (11,6 %) pacientek byla hlášena neutropenie stupně 4. V rameni s fulvestrantem + placebem (n = 172) byla u 6 (3,5 %) pacientek hlášena neutropenie jakéhokoli stupně. V rameni s fulvestrantem a placebem nebyla hlášena neutropenie stupně 3 a 4.

U pacientek, které dostávaly fulvestrant v kombinaci s palbociklibem, byl medián času do první epizody jakéhokoli stupně neutropenie 15 dní (rozmezí: 13-512 dní) a medián trvání neutropenie stupně ≥ 3 byl 16 dní. Febrilní neutropenie byla hlášena u 3 (0,9 %) pacientek, které dostávaly fulvestrant v kombinaci s palbociklibem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Existují ojedinělé případy předávkování fulvestrantem u člověka. Pokud dojde k předávkování, je na místě symptomatická léčba předávkování. Studie na zvířatech předpokládají, že kromě účinků přímo nebo nepřímo závislých na antiestrogenním účinku nebyly u vyšších dávek fulvestrantu prokázány žádné jiné účinky (viz bod 5.3).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: endokrinní léčba, antiestrogeny

ATC kód: L02BA03

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Fulvestrant je kompetitivní antagonist estrogenového receptoru (ER) s afinitou srovnatelnou s estradiolem. Fulvestrant blokuje trofický účinek estrogenů bez projevů částečného agonistického (tj. estrogenům podobného) účinku. Mechanismus účinku je spojen s „down regulací“ proteinu estrogenového receptoru. Klinické studie u postmenopauzálních žen s primárním karcinomem prsu prokázaly, že fulvestrant významně snižuje hladinu proteinu ER v ER pozitivních nádorech ve srovnání s placebem. Docházelo také k významnému poklesu exprese progesteronového receptoru bez vnitřního agonistického estrogenního účinku. Bylo prokázáno, že fulvestrant 500 mg snižuje počet ER a proliferaci markeru Ki67 ve větší míře než fulvestrant 250 mg u postmenopauzálních žen s karcinomem prsu v neoadjuvantním uspořádání.

Klinická účinnost a bezpečnost u pokročilého karcinomu prsu

Monoterapie

U 736 postmenopauzálních žen s pokročilým karcinomem prsu, které relabovaly na adjuvantní endokrinní léčbě nebo po této léčbě nebo progredovaly po endokrinní léčbě pro pokročilou nemoc, byla provedena klinická studie fáze 3. Ve studii bylo zařazeno 423 pacientek, které relabovaly nebo progredovaly na léčbě antiestrogeny (podskupina AE) a 313 pacientek, které relabovaly nebo progredovaly na léčbě inhibitory aromatázy (podskupina AI). Tato studie srovnávala účinnost a bezpečnost fulvestrantu 500 mg (n=362) s fulvestrantem 250 mg (n=374). Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresu (PFS), klíčové sekundární parametry účinnosti zahrnovaly výskyt objektivní odpovědi (ORR), klinickou míru prospěšnosti (CBR) a celkové přežití (OS). Výsledky účinnosti ze studie CONFIRM jsou shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 3 Souhrn výsledků primárních cílových parametrů účinnosti (PFS) a klíčové sekundární parametry účinnosti ze studie CONFIRM

Proměnná	Druh odhadu; Srovnání léčby	fulvestrant 500 mg (N=362)	fulvestrant 250 mg (N=374)	Srovnání mezi skupinami (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)			
				Hazard ratio	95% CI	p-value	hodnota

PFS	K-M medián V měsících; hazard ratio					
Všechny pacientky		6,5	5,5	0,80	0,68;0,94	0,006
-AE podskupina (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62; 0,94	0,013
-AI podskupina (n=313)^a		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
OS^b	K-M medián V měsících; hazard ratio					
Všechny pacientky		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016^c
-AE podskupina (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038^c
-AI podskupina (n=313)^a		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241^c
Proměnná	Druh odhadu; Srovnání léčby	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Srovnání mezi skupinami (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				Absolutní v %	rozdíl	95% CI
ORR^d	% pacientek s OR; Absolutní rozdíl v %					
Všechny pacientky		13,8	14,6	-0,8	-5,8; 6,3	
-AE podskupina (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2; 9,3	
-AI podskupina (n=205)^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8	
CBR^e	% pacientek s CB; Absolutní rozdíl v %					
Všechny pacientky		45,6	39,6	6,0	-1,1; 13,3	
-AE podskupina (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2; 16,6	
-AI podskupina (n=313)^a		36,2	32,3	3,9	-6,1; 15,2	

a Fulvestrant je indikován u pacientek, které relabovaly nebo progredovaly na léčbě antiestrogeny. Výsledky v podskupině AI jsou neprůkazné.

b OS je uvedeno pro finální analýzu celkového přežití při 75% úplnosti dat.

c Nominální hodnota p bez úpravy na opakovaně hodnoty mezi původní analýzou celkového přežití při 50% úplnosti dat a aktualizovanou analýzou celkového přežití při 75% úplnosti dat.

d ORR byl hodnocen u pacientek, u kterých byla hodnotitelná odpověď při vstupu do studie (tj. ty s měřitelnou nemocí při vstupu do studie: 240 pacientek ve skupině fulvestrant 500 mg a 261 pacientek ve skupině fulvestrant 250 mg).

e Pacientky s nejlepší objektivní odpovědí, částečnou odpovědí nebo stabilní nemocí po dobu > 24 týdnů.

PFS: přežití bez progresu; ORR: výskyt objektivní odpovědi; OR: relativní riziko; CBR: klinická míra prospěšnosti; CB: klinická prospěšnost; OS: celkové přežití; K-M: Kaplan-Meier; CI: interval spolehlivosti, AI: inhibitor aromatázy, AE: antiestrogen.

Byla provedena randomizovaná dvojité zaslepená dvojité maskovaná multicentrická klinická studie fáze 3 s fulvestrantem 500 mg vs. anastrozol 1 mg u postmenopauzálních žen s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu s pozitivitou ER a/nebo pozitivitou PgR, které nebyly dosud léčeny hormonální terapií. Celkem bylo randomizováno 462 pacientek v poměru 1:1, které postupně dostávaly buď fulvestrant 500 mg nebo anastrozol 1 mg.

Randomizace byla stratifikována podle stavu onemocnění (lokálně pokročilé nebo metastazující), předchozí chemoterapie pokročilého onemocnění a měřitelnosti onemocnění.

Primárním cílovým parametrem účinnosti této studie bylo přežití bez progresu (PFS) hodnocené zkoušejícím podle kritérií RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Klíčový sekundární cílový parametr účinnosti zahrnoval celkové přežití (OS) a výskyt objektivní odpovědi (ORR).

Medián věku patientek zařazených do této studie byl 63 let (rozmezí 36-90 let). Většina patientek (87,0 %) měla na začátku léčby metastatické onemocnění. Padesát pět procent (55,0 %) patientek mělo na začátku léčby viscerální metastázy. Celkem 17,1 % patientkám byla již dříve podávána chemoterapie pro pokročilé onemocnění; 84,2 % patientek mělo měřitelné onemocnění.

Ve většině předem specifikovaných podskupin patientek byly pozorovány konzistentní výsledky. Pro podskupinu patientek s onemocněním omezeným na neviscerální metastázy (n = 208) byl HR 0,592 (95 % CI: 0,419; 0,837) pro rameno s fulvestrantem ve srovnání s ramenem s anastrozolem. Ve skupině patientek s viscerálními metastázami (n = 254) byl HR 0,993 (95 % CI: 0,740; 1,331) pro rameno s fulvestrantem ve srovnání s ramenem s anastrozolem. Výsledky účinnosti studie FALCON jsou uvedeny v tabulce 4 a na obrázku 1.

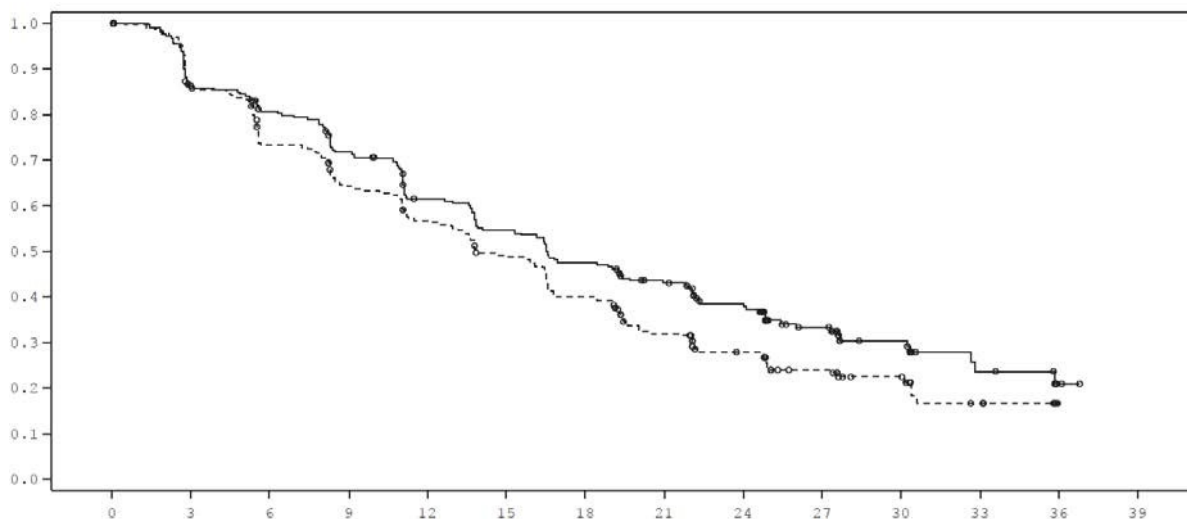
Tabulka 4 Souhrn výsledků primárního cílového parametru účinnosti (PFS) a klíčových sekundárních cílových parametrů účinnosti (hodnocení zkoušejícího, populace „Intent-To-Treat”)-studie FALCON

	fulvestrant 500 mg (N=230)	anastrozol 1 mg (N=232)
Přežití bez progresu		
Počet událostí PFS (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
PFS poměr rizik (95% CI) a hodnota p	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
PFS medián [měsíce (95% CI)]	16,6 (13,8; 21,0)	13,8 (12,0; 16,6)
Počet událostí*	67 (29,1%)	75 (32,3%)
OS poměr rizik (95% CI) a hodnota p	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1%)	88 (44,9%)
ORR poměr rizik (95% CI) a hodnota p	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
Medián trvání odpovědi(měsíce)	20,0	13,2
CBR	180 (78,3%)	172 (74,1%)
CBR poměr rizik (95% CI) a hodnota p	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

*(31 % úplnosti dat) - analýza OS není konečná

** u patientek s měřitelným onemocněním

Obrázek 1. Kaplan-Meierova křivka pro přežití bez progresu (hodnocení zkoušejícím, populace „Intent-To-Treat”) – studie FALCON



Doba od randomizace (měsíce)

Treatment	— Fulvestrant 500 mg (N=230)	- - - Anastrozole 1 mg (N=232)
-----------	------------------------------	--------------------------------

Počet ohrožených pacientek

FUL500	230	187	171	150	124	110	96	81	63	44	24	11	2	0
ANAS1	232	194	162	139	120	102	84	60	45	31	22	10	0	0

Byly provedeny dvě klinické studie fáze 3. Bylo do nich zařazeno celkem 851 postmenopauzálních žen s pokročilým karcinomem prsu, u kterých došlo k návratu onemocnění při nebo po adjuvantní endokrinní léčbě nebo k progresi po endokrinní léčbě pokročilého onemocnění. Sedmdesát sedm procent (77 %) populace ve studii mělo estrogen pozitivní receptor karcinomu prsu. V těchto studiích byla porovnávána bezpečnost a účinnost podávání fulvestrantu 250 mg jednou měsíčně s podáváním 1 mg anastrozolu (inhibitor aromatázy). Celkově byl fulvestrant v dávce 250 mg měsíčně nejméně stejně účinný jako anastrozol, pokud jde o přežití bez progresce, výskyt objektivní odpovědi a doby přežití. Mezi oběma léčenými skupinami nebyly u primárních cílových parametrů studie žádné statisticky významné rozdíly. Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez progresce. Kombinovaná analýza obou studií prokázala, že k progresi došlo u 83 % pacientek, které dostávaly fulvestrant, oproti 85 % pacientek, které užívaly anastrozol. Kombinovaná analýza obou studií ukázala, že hazard ratio přípravku fulvestrant 250 mg vs anastrozol pro přežití bez progresce je 0,95 (95 % CI 0,82 až 1,10). Výskyt objektivní odpovědi na fulvestrant 250 mg byl 19,2 % ve srovnání s 16,5 % na anastrozol. Střední doba přežití činila 27,4 měsíce u pacientek léčených fulvestrantem a 27,6 měsíce u pacientek léčených anastrozolem. Hazard ratio přípravku fulvestrant 250 mg vs anastrozol pro dobu přežití byl 1,01 (95% CI 0,86 až 1,19).

Kombinovaná léčba s palbociklibem

Byla provedena mezinárodní randomizovaná dvojité zaslepená multicentrická studie fáze 3 ve dvou paralelních skupinách s fulvestrantem 500 mg a palbociklibem 125 mg vs. fulvestrant 500 mg a placebo u žen s HR-pozitivním, HER2-negativním lokálně pokročilým karcinomem prsu nevhodným k provedení resekce nebo ke kurativní radiační léčbě nebo metastatickým karcinomem prsu, bez ohledu na stav menopauzy, jejichž onemocnění progredovalo po předchozí endokrinní léčbě v (neo) adjuvantním nebo metastatickém nastavení léčby.

Celkem 521 pre/perio- a postmenopauzálních žen, které progredovaly nebo během 12 měsíců od dokončení adjuvantní endokrinní léčby nebo během 1 měsíce od předchozí endokrinní léčby u pokročilého onemocnění, bylo randomizováno v poměru 2:1 do ramene s fulvestrantem a palbociklibem nebo do ramene s fulvestrantem a placebem a stratifikováno podle dokumentované citlivosti na

předchozí hormonální léčbu, stavu menopauzy při vstupu do studie (pre/peri- vs. postmenopauzální) a podle přítomnosti viscerálních metastáz. Pre/perimenopauzální ženy dostávaly agonistu LHRH goserelin. Pacientky s pokročilým/metastatickým symptomatickým viscerálním postižením, které byly v krátkodobém horizontu ohroženy život ohrožujícími komplikacemi (zahrnující pacientky s masivními nekontrolovanými výpotky [pleurální, perikardiální, peritoneální], plicní lymfangiitidou a více než s 50% postižením jater), nebyly způsobilé pro vstup do studie.

Pacientky nadále dostávaly přiřazenou léčbu až do objektivní progresy onemocnění, symptomatického zhoršení, nepřijatelné toxicity, úmrtí nebo nesouhlasu s další účastí ve studii, podle toho, co nastalo dříve. Přesun mezi léčebnými rameny nebyl povolen.

Pacientky byly dobře srovnatelné z pohledu výchozích demografických a prognostických charakteristik v rameni s fulvestrantem a palbociklibem a rameni s fulvestrantem a placebem. Medián věku patientek zařazených do této studie byl 57 let (rozmezí 29, 88). V každém léčebném rameni byla většina patientek bělošek, které měly zdokumentovanou citlivost na předchozí hormonální léčbu a byly postmenopauzální. Přibližně 20 % patientek bylo pre/perimenopauzálních. Všechny pacientky byly dříve léčeny systémově a většina patientek v obou léčebných ramenech byla léčena chemoterapií pro základní diagnózu. Více než polovina (62 %) patientek měla skóre ECOG PS, 0,60 % mělo viscerální metastázy a 60 % bylo dříve léčeno více než 1 hormonálním režimem pro základní diagnózu.

Primárním cílovým parametrem studie bylo zkoušejícím stanoveno PFS, vyhodnoceno podle RECIST 1.1. Podpůrné analýzy PFS vychází z posouzení "Independent Central Radiology Review". Sekundární cílové parametry zahrnovaly OR, CBR, celkové přežití (OS), bezpečnost léčby a čas do zhoršení (TTD) bolesti, jako cílového parametru.

Studie dosáhla primárního cílového parametru prodloužení zkoušejícím hodnoceného PFS, při průběžné analýze provedené při dosažení 82 % plánovaných příhod PFS; výsledky překročily předem stanovenou hranici účinnosti podle Haybittle-Peto ($\alpha = 0,00135$), což prokázalo statisticky významné prodloužení PFS a klinicky významný léčebný účinek. Úplnější aktualizace údajů o účinnosti je uvedena v tabulce 5.

Závěrečná analýza OS byla provedena pro medián 45 měsíců sledování u 310 událostí (60 % randomizovaných pacientů). Byl pozorován rozdíl 6,9 měsíce v mediánu OS v rameni palbociklib + fulvestrant ve srovnání s ramenem placebo + fulvestrant; tento výsledek nebyl statisticky významný na předem stanovené hladině významnosti 0,0235 (jednostranný test). V rameni placebo + fulvestrant dostávalo 15,5 % randomizovaných pacientů palbociklib a další inhibitory CDK jako následnou léčbu po progresi onemocnění.

Výsledky PFS podle posouzení zkoušejícím a konečné údaje OS ze studie PALOMA3 jsou uvedeny v tabulce 5. Příslušné Kaplan-Meierovy křivky jsou uvedeny na obrázcích 2, respektive 3.

Tabulka 5 Výsledky účinnosti - studie PALOMA3 (hodnocení zkoušejícího, populace "Intent To Treat")

	Aktualizovaná analýza (podle údajů z 23. října 2015)	
	fulvestrant a palbociclib (N=347)	fulvestrant a placebo (N=174)
Přežití bez progresy		
Medián [měsíce (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Poměr rizik (95% CI) a hodnota p	0,497 (0,398; 0,620), p <0,000001	
Sekundární cílové parametry*		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)

OR (měřitelná nemoc) [% (95% CI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
DOR (měřitelná nemoc) [měsíce (95% CI)]	9,2 (7,2; 10,4)	7,4 (3,9; NE)
CBR [% (95% CI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Závěrečné údaje celkového přežití (OS) (podle údajů z 13. dubna 2018)		
Počet událostí (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Medián [měsíce (95% CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28 (23,6; 34,6)
Poměr rizik (95% CI) a hodnota p†	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429†*	

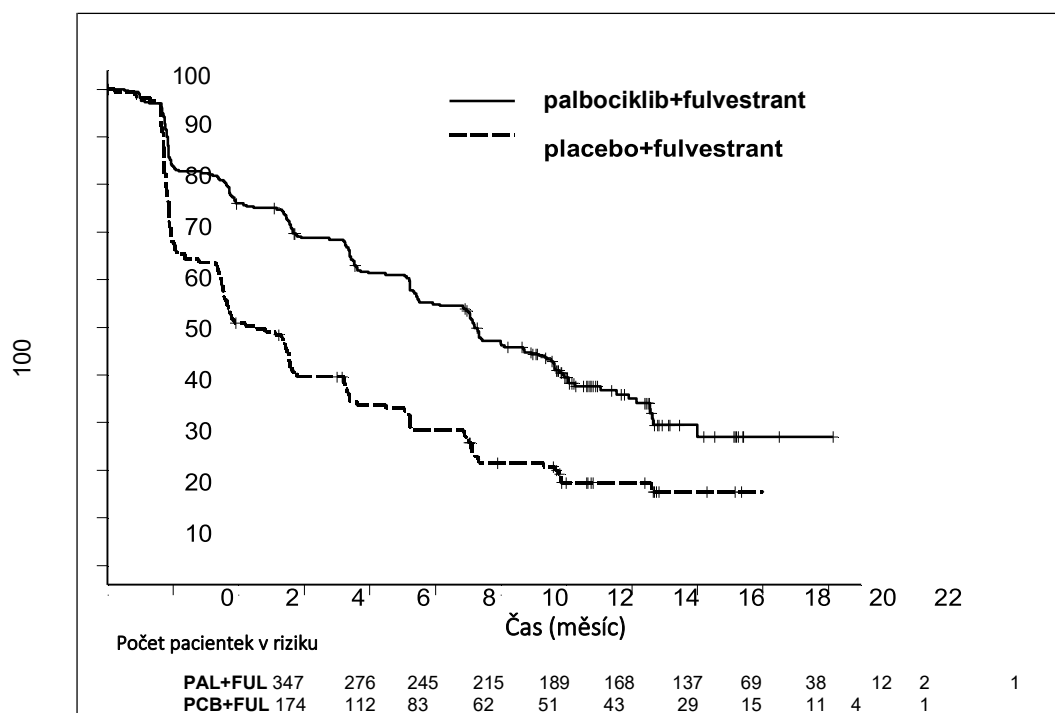
*

CBR = klinická míra prospěšnosti; CI = interval spolehlivosti; N = počet pacientů; OR = objektivní odpověď
Výsledky sekundárních cílových parametrů jsou založeny na potvrzených a nepotvrzených odpovědích podle RECIST 1.1.

* Není statisticky významné.

† Jednostranná hodnota p z log-rank testu stratifikovaného na přítomnost viscerálních metastáz a citlivost na předchozí endokrinní terapii podle randomizace.

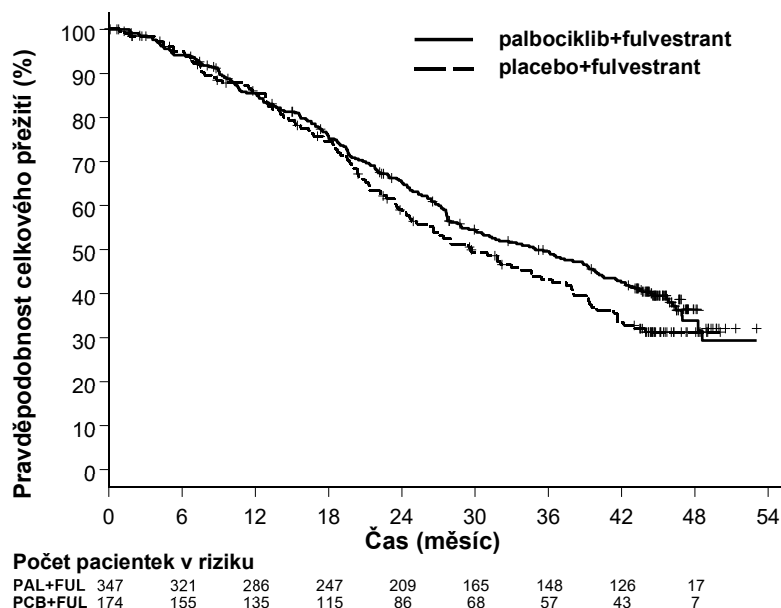
Obrázek 2 Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresu (hodnocení zkoušejícího, populace "Intent To Treat") - studie PALOMA3 (podle údajů z 23.října 2015)



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

Snížení rizika progresu onemocnění nebo úmrtí v rameni s fulvestrantem a palbociklibem bylo pozorováno ve všech jednotlivých podskupinách pacientek předdefinovaných stratifikací a výchozími charakteristikami. Bylo to zřejmé u žen v pre/perimenopauze (HR 0,46 [95% CI: 0,28; 0,75]) i žen po menopauze (HR 0,52 [95% CI: 0,40; 0,66]) i pacientek s viscerálními metastázami (HR 0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]), a s neviscerálními metastázami (HR 0,48 [95% CI: 0,33; 0,71]). Prospěch z léčby byl pozorován u metastatického onemocnění bez ohledu na počet linií předchozí léčby, tj. 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]), nebo > 3 linie (HR 0,59 [95% CI: 0,28; 1,22]) linie léčby.

Obrázek 3. Kaplan-Meierova křivka celkového přežití (populace „Intent To Treat“) - studie PALOMA3 (podle údajů ze dne 13. dubna 2018)



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

Další údaje o účinnosti (OR a TTR) hodnocené u podskupin pacientů s viscerálním onemocněním nebo bez viscerálního onemocnění jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6 Výsledky účinnosti u pacientek s viscerálním a neviscerálním onemocněním ve studii PALOMA3 (populace „Intent To Treat“)

	Viscerální onemocnění		Neviscerální onemocnění	
	fulvestrant palbociclib (N=206)	fulvestrant placebo (N=105)	fulvestrant palbociclib (N=141)	fulvestrant placebo (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*, Medián [měsíce (rozmezí)]	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

*Výsledky odpovědí podle potvrzených a nepotvrzených odpovědí.

n = počet pacientů; CI = interval spolehlivosti; OR = objektivní odpověď; TTR = doba do první odpovědi nádoru.

Příznaky hlášené pacientkami byly vyhodnoceny pomocí dotazníku na kvalitu života (QLQ)-C30 Evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC) a jeho modulu pro rakovinu prsu (EORTC QLQ-BR23). Celkový počet 335 pacientek v rameni s fulvestrantem a palbociklibem a 166 pacientek v rameni s fulvestrantem a placebem vyplnilo dotazník na začátku a nejméně při jedné další návštěvě.

Doba do zhoršení byla předem stanovena jako doba mezi výchozím stavem a prvním výskytem zvýšení skóre o ≥ 10 bodů na škále symptomů bolesti oproti výchozímu stavu. Přidání palbociklibu k fulvestrantu vedlo ke zlepšení symptomů vzhledem k významnému prodloužení doby do zhoršení symptomů bolesti ve srovnání s fulvestrantem plus placebo (medián 8,0 měsíců vs. 2,8 měsíce, HR 0,64 [95% CI: 0,49; 0,85], $p < 0,001$).

Účinky na endometrium v menopauze

Předklinické údaje nenaznačují stimulační účinek fulvestrantu na endometrium u postmenopauzálních žen (viz bod 5.3). Dvoutýdenní studie u zdravých žen po přechodu, léčených 20 µg ethinylestradiolu denně, prokázala, že předchozí podávání fulvestrantu 250 mg vedlo k významně snížené stimulaci endometria v menopauze ve srovnání s předchozím podáváním placeba podle ultrazvukového měření tloušťky endometria.

Neoadjuvantní léčba po dobu až 16 týdnů u pacientek s karcinomem prsu léčených buďto fulvestrantem 500 mg nebo fulvestrantem 250 mg nevedla ke změně tloušťky děložní sliznice, což svědčí pro absenci agonistického účinku. Neexistuje důkaz pro nežádoucí účinky na děložní sliznici u sledovaných pacientek s karcinomem prsu. Nejsou k dispozici údaje týkající se morfologie endometria.

Ve dvou krátkodobých studiích (1 a 12 týdnů) u premenopauzálních žen s benigním gynekologickým onemocněním nebyly pozorovány žádné signifikantní změny tloušťky endometria (měřeno ultrazvukem) při srovnání skupin s fulvestrantem a placebem.

Účinky na kosti

Nejsou k dispozici dlouhodobé údaje o účinku fulvestrantu na kosti. Neoadjuvantní léčba po dobu až 16 týdnů u pacientek s karcinomem prsu léčených buďto fulvestrantem 500 mg nebo fulvestrantem 250 mg nevedla k významným změnám sérových markerů kostního metabolismu.

Pediatrická populace

Fulvestrant Accord není indikován k použití u dětí.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s fulvestrantem u všech podskupin pediatrické populace s karcinomem prsu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Otevřená studie fáze 2 zjišťovala bezpečnost, účinnost a farmakokinetiku fulvestrantu u 30 dívek ve věku 1 až 8 let s progresivní předčasnou pubertou ve spojení s McCune Albright Syndromem (MAS). Pediatrické pacientky dostávaly dávku 4 mg/kg fulvestrantu intramuskulárně za měsíc. Tato 12měsíční studie hledala odpověď na řadu MAS cílových parametrů a prokázala snížení frekvence vaginálního krvácení a snížení rychlosti stárnutí kostí. Nejnižší koncentrace fulvestrantu v ustáleném stavu u dětí v této studii byly konzistentní s koncentracemi u dospělých (viz bod 5.2). V této malé studii nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní údaje, ale 5letá data ještě nejsou k dispozici.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání intramuskulární injekce fulvestrantu s dlouhou dobou účinku se fulvestrant pomalu vstřebává a maximálních koncentrací v plazmě (C_{max}) je dosaženo přibližně po přibližně 5 dnech. Po podání fulvestrantu 500 mg je dosaženo hladin na úrovni rovnovážné koncentrace nebo blízké rovnovážné koncentraci první měsíc po podání (průměr [CV]: AUC 475 [33,4 %] ng.dny/ml, C_{max} 25,1 [35,3 %] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9 %] ng/ml). V ustáleném stavu se udržují koncentrace fulvestrantu v plazmě v relativně úzkém rozmezí s přibližně až 3násobným rozdílem mezi maximální a minimální koncentrací. Po intramuskulárním podání je expozice v rozsahu dávek 50 až 500 mg zhruba úměrná dávce.

Distribuce

Fulvestrant podléhá rozsáhlé a rychlé distribuci. Velký zdánlivý distribuční objem v ustáleném stavu (V_{dss}) přibližně 3 až 5 l/kg signalizuje, že distribuce je většinou extravaskulární. Fulvestrant je ve velké míře (99 %) vázán na bílkoviny plazmy. Váže se hlavně na lipoproteinové frakce velmi nízké denzity (VLDL), nízké denzity (LDL) a vysoké denzity (HDL). Nebyly provedeny interakční studie kompetitivní vazby na bílkoviny. Role globulinu vázajícího pohlavní hormon (sex hormone-binding globulin, SHBG) nebyla stanovena.

Biotransformace

Metabolismus fulvestrantu nebyl dosud úplně zhodnocen, ale zahrnuje kombinaci celé řady možných biotransformačních cest, které odpovídají cestám endogenních steroidů. Identifikované metabolity (zahrnující metabolity 17-keton, sulfon, 3-sulfát, 3- a 17-glukuronid) jsou v antiestrogenových modelech buď méně účinné nebo vykazují podobný účinek jako fulvestrant. Studie na preparátech z lidských jater a rekombinantních lidských enzimech ukazují, že na oxidaci fulvestrantu se podílí pouze CYP3A4 cytochromu P450; *in vivo* se však zdá, že převládají cesty, které nevyužívají cytochromu P450. Údaje *in vitro* naznačují, že fulvestrant neinhibuje izoenzymy CYP450.

Eliminace

Fulvestrant je vylučován především v metabolizované formě. Hlavní cestou exkrece je stolice, močí se vylučuje méně než 1 %. Fulvestrant má vysokou clearance, $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, což předpokládá vysoký hepatální extrakční poměr. Terminální poločas eliminace ($t_{1/2}$) po intramuskulární aplikaci se řídí rychlostí absorpce a odhaduje se na 50 dnů.

Zvláštní skupiny pacientek

V populační farmakokinetické analýze dat ze studií fáze III, nebyly u fulvestrantu nalezeny žádné rozdíly ve farmakokinetickém profilu s ohledem na věk (rozmezí 33 až 89 let), tělesnou hmotnost (40-127 kg) nebo rasu.

Porucha funkce ledvin

Lehká až středně těžká porucha funkce ledvin neovlivnila v klinicky významném rozsahu farmakokinetiku fulvestrantu.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika fulvestrantu byla sledována v klinickém hodnocení po jednorázovém podání u žen s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh syndrom třídy A a B). Byla použita vysoká intramuskulární dávka krátkodoběji působícího fulvestrantu. AUC u žen s poruchou funkce jater bylo 2,5krát vyšší než u zdravých jedinců. Předpokládá se, že toto zvýšení expozice po podání fulvestrantu bude dobře tolerováno. Ženy s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh syndrom třídy C) nebyly hodnoceny.

Pediatrická populace

V klinické studii provedené u 30 dívek s progresivní předčasnou pubertou spojenou s McCune Albright Syndromem (MAS) byla hodnocena farmakokinetika fulvestrantu (viz bod 5.1). Pacientky byly ve věku 1 až 8 let a byla jim podávána dávka 4 mg/kg fulvestrantu intramuskulárně za měsíc. Geometrický průměr (směrodatná odchylka) ustálených minimálních koncentrací ($C_{min, ss}$) a AUC_{ss} byly 4,2 (0,9) ng/ml, resp. 3680 (1020) ng.h/ml. Ačkoliv jsou získaná data omezená, zdá se, že minimální ustálené koncentrace fulvestrantu u dětí jsou konzistentní s koncentracemi u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita fulvestrantu je nízká.

Injekční roztok fulvestrantu i jiné lékové formy fulvestrantu byly u všech zvířecích druhů ve studiích s opakovanými dávkami dobře snášeny. Lokální reakce včetně myozitidy a granulomu v místě injekce byly připisány vehikulu, avšak závažnost myozitidy u králíků byla vyšší u fulvestrantu ve srovnání se srovnávací skupinou, které byl podán fyziologický roztok. Ve studiích toxicity s opakovanými intramuskulárními dávkami fulvestrantu na potkanech a psech byla antiestrogenní aktivita fulvestrantu odpovědná za většinu pozorovaných účinků, a to především na ženský reprodukční systém, ale také na další orgány, citlivé na hormony u obou pohlaví. U některých psů byl po chronickém podávání (12 měsíců) pozorován zánět arterií zahrnující více různých tkání.

Ve studiích na psech po perorálním i intravenózním podání byly zjištěny účinky na kardiovaskulární systém (mírná elevace S-T segmentu na EKG [po perorálním podání] a sinusová zástava u jednoho psa [intravenózní podání]). Tyto účinky se vyskytly při hladině fulvestrantu vyšší než u pacientek ($C_{\max} > 15$ krát) a je pravděpodobné, že mají omezený klinický význam pro bezpečnost u lidí při podávání klinických dávek.

Fulvestrant nevykazoval žádný genotoxický potenciál.

Účinky fulvestrantu na reprodukci a vývoj embrya nebo plodu odpovídaly při dávkách podobných dávkám klinickým jeho antiestrogennímu účinku. U potkanů byl pozorován reverzibilní pokles plodnosti samic a přežití embryí, dystokie a zvýšený výskyt abnormalit plodu včetně tarsální flexury. Králičí samice po podání fulvestrantu neudržely březost. Bylo pozorováno zvýšení hmotnosti placenty a poimplantační ztráta plodů. U králíků došlo ke zvýšenému výskytu změn plodu (zpětný posun pánevního pletence a 27 presakrálních obratlů).

Dvouletá studie onkogenity na potkanech (intramuskulární podání fulvestrantu) prokázala zvýšený výskyt benigních granulózních buněčných nádorů vaječníků u potkaních samic při vysokých dávkách 10 mg na potkana/15 dnů a zvýšený výskyt nádorů testikulárních Leydigových buněk u samců. Ve dvouleté studii onkogenity (každodenní perorální podání) byl zjištěn zvýšený výskyt pohlavně vázaných stromálních tumorů vaječníků (jak benigních, tak maligních) po podání dávek 150 a 500 mg/kg/den. Pro úroveň nulového účinku s ohledem na tyto nálezy byla systémová expozice (AUC) u laboratorních potkanů přibližně 1,5krát vyšší než očekávaná expozice u žen a 0,8krát vyšší než expozice u mužů a u myši přibližně 0,8krát vyšší než očekávaná expozice u žen či mužů. Tvorba těchto nádorů odpovídá farmakologicky navozeným endokrinním poruchám zpětnovazebné regulace hladin gonadotropinů vyvolaných antiestrogeny u zvířat s cyklickými změnami. Z tohoto důvodu nejsou tyto poznatky považovány za relevantní k použití fulvestrantu u žen po přechodu s pokročilým karcinomem prsu.

Posouzení rizika pro životní prostředí (ERA)

Studie hodnocení rizika pro životní prostředí ukázaly, že fulvestrant může mít potenciál ovlivnit negativními účinky vodní prostředí (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ethanol 96%
Benzylalkohol
Benzyl-benzoát
Čištěný ricinový olej

6.2 Inkompatibility

Vzhledem k tomu, že nebyly provedeny žádné studie kompatibility, nesmí se přípravek mísit s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a převázejte v chladu (při 2 °C - 8 °C).

Teplotní výkyvy mimo rozmezí 2 °C - 8 °C by měly být omezeny. To zahrnuje vyloučení uchovávání při teplotách vyšších než 30 °C a nepřekračující 28denní období při průměrné teplotě uchovávání

přípravku do 25 °C (ale vyšší než 2 °C - 8 °C). Po teplotních výkyvech by měl být přípravek ihned vrácen do režimu uchovávání za doporučených podmínek (uchovávejte a převázejte v chladu

2 °C - 8 °C).

Teplotní výkyvy mají kumulativní vliv na kvalitu přípravku a 28denní období nesmí být překročeno v průběhu celé 2leté doby použitelnosti přípravku Fulvestrant Accord (viz bod 6.3).

Vystavení přípravku teplotám nižším než 2 °C nemá za následek poškození přípravku za předpokladu, že nebyl uchováván při teplotách nižších než -20 °C.

Uchovávejte předplněnou stříkačku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Předplněná injekční stříkačka se skládá z:

Jedna předplněná injekční stříkačka z čirého skla (třída I) s Luerovým konektorem a víčkem, uzavřená zátkou a pístem, obsahující 250 mg fulvestrantu v 5 ml roztoku.

Příložena je také bezpečnostní jehla (BD SafetyGlide) pro připojení k válci injekční stříkačky.

Přípravek Fulvestrant Accord je dodáván v balení po dvou předplněných stříkačkách na jedno použití.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Instrukce pro použití

Upozornění – bezpečnostní jehlu (BD SafetyGlide chráněná hypodermická jehla) před použitím neautoklávuje. Ruce musí zůstat po celou dobu použití a podání stále za jehlou.

Bezpečnostní jehla (BD Safety Glide) je dodána ke stříkačce.

POZNÁMKA: Vzhledem k blízkosti probíhajícího sedacího nervu, je třeba opatrnosti při aplikaci přípravku Fulvestrant Accord v dorsogluteální oblasti (viz bod 4.4).

Pro každou ze dvou injekčních stříkaček:

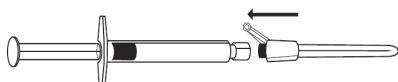
- Opatrně vyjměte skleněný válec injekční stříkačky z blistru a zkontrolujte, zda není poškozen.
- Otočte plastovým krytem injekční stříkačky Luer-Lock, abyste odstranili kryt s připojeným pryžovým víčkem (viz obrázek 1).

Obrázek 1



- Sejměte vnější obal bezpečnostní jehly (BD SafetyGlide). Připojte bezpečnostní jehlu k Luer-Lock koncovce (viz obrázek 2).

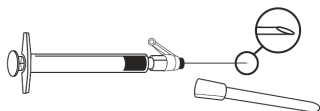
Obrázek 2



- Otáčením upevněte jehlu na Luer-Lock koncovku. Otáčejte tak dlouho až pevně dosedne.
- Vytáhněte kryt jehly směrem dopředu, aby nedošlo k poškození jehly.

- Přeneste předplněnou injekční stříkačku na místo aplikace.
- Odstraňte kryt jehly.
- Parenterální roztoky musí být před podáním vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují částice a zda nedošlo ke změně barvy.
- Vytlačte přebytečný vzduch z injekční stříkačky.

Obrázek 3



- Podávejte jako pomalou intramuskulární injekci (1-2 minuty/injekci) do hýžděového svalu (musculus gluteus). Pro komfort uživatele orientujte úkos jehly směrem k rameni páčky (viz obrázek 3).

Obrázek 4



- Po aplikaci jedním prstem ihned klepněte na rameno páčky, aby se aktivoval ochranný mechanismus (viz obrázek 4).

UPOZORNĚNÍ: Vždy aktivujte směrem od sebe a jiných lidí. Zaslechnete kliknutí. Vizuálně se přesvědčte, že hrot jehly je zcela zakryt.

Likvidace

Předplněné stříkačky jsou určeny **pouze** na jedno použití.

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro vodní prostředí. Jakýkoli nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7,
02-677, Varšava
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

34/241/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 2. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 2. 2021