

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fulvestrant Teva 250 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 5 ml obsahuje fulvestrantum 250 mg.
Jeden ml roztoku obsahuje fulvestrantum 50 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 474 mg alkoholu (ethanolu), což odpovídá 94,8 mg / ml.
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 500 mg benzylalkoholu, což odpovídá 100 mg / ml.
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 750 mg benzylbenzoátu, což odpovídá 150 mg / ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Čirý, bezbarvý až žlutý viskózní roztok. Parenterální roztoky je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat na pevné částice nebo změnu barvy.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Fulvestrant Teva je indikován:

- v monoterapii k léčbě lokálně 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 (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 podanou po dvou týdnech od zahajovací dávky.

Pokud se fulvestrant používá v kombinaci s palbociklibem, přečtěte si prosím také souhrn údajů o přípravku pro palbociklib.

Před zahájením léčby kombinací fulvestrantu a palbociklibu a během trvání léčby mají být pre-/perimenopauzální ženy léčeny agonisty LHRH podle doporučených postupů místní klinické praxe.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

U 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 Teva s opatrností. U pacientek s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Fulvestrant Teva u dětí od narození do 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Fulvestrant Teva se podává jako dvě po sobě jdoucí 5ml injekce aplikované pomalou intramuskulární injekcí (1-2 minuty/injekce), po jedné injekci do každé hýždě (gluteální oblast).

Při aplikaci injekce přípravku Fulvestrant Teva 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 Teva s opatrností (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

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

Vzhledem k intramuskulárnímu způsobu podání je třeba používat Fulvestrant Teva s opatrností při léčbě pacientek s krvácivou diatézou, trombocytopenií nebo u pacientek léčených antikoagulancii.

U žen s pokročilým karcinomem prsu jsou často zaznamenávány tromboembolické příhody a byly pozorovány v klinických studiích s fulvestrantem (viz bod 4.8). Při předepisování přípravku Fulvestrant Teva rizikovým pacientkám je na to třeba brát ohled.

Po podání injekce fulvestrantu byly hlášeny nežádoucí příhody v místě aplikace zahrnující ischias, neuralgii, neuropatickou bolest a periferní neuropatii. Při aplikaci injekce přípravku Fulvestrant Teva 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 fulvestrant 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 Teva se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím, neboť nebyla stanovena bezpečnost a účinnost u této skupiny pacientů (viz bod 5.1).

Pomocné látky

96 % Etanol (alkohol)

Malé množství ethanolu v tomto léčivém přípravku nemá žádný znatelný účinek.

Benzylalkohol

Benzylalkohol může způsobit alergické reakce.

Po podání většího množství benzylalkoholu může dojít k jeho nahromadění v těle, což může vyvolat nežádoucí účinky (metabolická acidóza). Podávejte s opatrností a pouze pokud je to nezbytné, zejména v případě, že pacient má poruchu funkce jater nebo ledvin.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Klinická interakční studie s midazolamem (substrát 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 musí být poučeny, aby v průběhu léčby přípravkem Fulvestrant Teva a ještě 2 roky po podání poslední dávky používaly účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Fulvestrant Teva je kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3). Bylo prokázáno, že fulvestrant po jednorázové nitrosvalové 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 Teva k otěhotnění, musí být pacientka informována o možném riziku pro plod a potenciálním riziku potratu.

Kojení

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

Fertilita

Účinek přípravku Fulvestrant Teva na fertilitu u člověka nebyl studován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Monoterapie

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

V tabulce 1 byly vypočteny následující kategorie četností nežádoucích účinků na základě souhrnné analýzy bezpečnostních dat léčebné skupiny s fulvestrantem v dávce 500 mg ve studiích srovnávajících fulvestrant 500 mg a fulvestrant 250 mg [CONFIRM (studie D6997C00002), FINDER 1 (studie D6997C00004), FINDER 2 (studie D6997C00006) a NEWEST (studie D6997C00003)] nebo ze samostatné studie FALCON (studie D699BC00001), která porovnávala fulvestrant 500 mg s anastrozolem 1 mg. Tam, kde se liší frekvence výskytu mezi souhrnnou analýzou bezpečnostních údajů a studií FALCON, je uvedena nejvyšší frekvence. Četnosti uvedené v tabulce 1 jsou založeny na všech hlášených nežádoucích účincích bez ohledu na hodnocení kauzality řešitelem. 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

Následující nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle četnosti a třídy orgánových systémů (SOC). Četnosti výskytu jsou definovány 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 skupině četností 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		
Infekce a infestace	Časté	Infekce močových cest
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Snížení počtu krevních destiček ^e
Poruchy imunitního systému	Velmi časté	Hypersenzitivní reakce ^e
	Méně časté	Anafylaktické reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Anorexie ^a
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
Cévní poruchy	Velmi časté	Návaly horka ^e
	Časté	Žilní tromboembolismus ^a
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 gama-GT ^f
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka ^e

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	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 ^f , leukorhea ^f
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Astenie ^a , reakce v místě injekce ^b
	Časté	Periferní neuropatie ^e , ischias ^e
	Méně časté	Krvácení v místě aplikace ^f , hematom v místě aplikace ^f , neuralgie ^{c,f}

^a Zahrnuje nežádoucí účinky, u kterých nelze přesně určit podíl fulvestrantu v důsledku probíhajícího onemocnění.

^b Termín reakce v místě aplikace nezahrnuje termíny krvácení v místě aplikace, hematom v místě aplikace, ischias, neuralgii a periferní neuropatii.

^c Příhoda nebyla pozorována v hlavních klinických studiích (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Frekvence byla vypočtena za použití horního limitu pro 95% interval spolehlivosti pro bodový odhad. Ten je vypočten jako 3/560 (kde 560 je počet pacientů v hlavních klinických studiích), což odpovídá kategorii četnosti „méně časté“.

^d Zahrnuje: artralgie a méně často muskuloskeletální bolest, myalgii 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 patientek, které dostaly alespoň jednu (1) dávku fulvestrantu, resp. 232 patientek, kterým byla podána alespoň jedna (1) dávka anastrozolu ve studii fáze 3 FALCON.

Bolest kloubů a muskuloskeletální bolest

Počet patientek, 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 patientek v rameni s fulvestrantem hlásilo 40 % (26/65) patientek bolest kloubů a muskuloskeletální bolest během prvního měsíce léčby a 66,2 % (43/65) patientek během prvních 3 měsíců léčby. Žádné patientky nehlásily nežádoucí účinky stupně ≥ 3 podle CTCAE ani nedošlo ke snížení dávky, přerušení léčby nebo vysazení léčby v důsledku těchto nežádoucích účinků.

Kombinační léčba s palbociklibem

Celkový bezpečnostní profil fulvestrantu při použití v kombinaci s palbociklibem je založen na údajích získaných u 517 patientek s HR-pozitivním, HER2-negativním pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu v randomizované studii PALOMA3 (viz bod 5.1). Nejčastěji hlášenými (≥ 20 %) nežádoucími účinky jakéhokoli stupně u patientek léčených fulvestrantem v kombinaci s palbociklibem byly neutropenie, leukopenie, infekce, únava, nauzea, anémie, stomatitida, průjem, trombocytopenie a zvracení. Nejčastěji hlášené nežádoucí reakce (≥ 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 Frekvence Preferovaný termín ^a	Fulvestrant + Palbociklib (n=345)		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)
Thrombocytopenie ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>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
Čelkové 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 = počet pacientů, NA= nelze určit

^aPreferované 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 Anémie zahrnuje následující PT: anémie, 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 naznačují, že kromě účinků přímo nebo nepřímo souvisejících s antiestrogenním účinkem 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 hladin 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 při adjuvantní endokrinní léčbě nebo po této léčbě nebo progredovaly po endokrinní léčbě pokročilého onemocnění, byla provedena klinická studie fáze 3. Ve studii bylo zařazeno 423 pacientek, které relabovaly nebo progredovaly při léčbě antiestrogeny (podskupina AE) a 313 pacientek, které relabovaly nebo progredovaly při 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)		
				Poměr rizik	95% CI	p-hodnota
PFS	K-M medián V měsících; Poměr rizik					
Všichni pacienti		6,5	5,5	0,80	0,68; 0,94	0,006
-podskupina AE (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62; 0,94	0,013
-podskupina AI (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
OS ^b	K-M medián v měsících; poměr rizik					
Všichni pacienti		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 ^c
-podskupina AE (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 ^c
-podskupina AI (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 ^c
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 rozdíl v %	95% CI	
ORR^d	% pacientů s OR; absolutní rozdíl v %					
Všichni pacienti		13,8	14,6		-0,8	-5,8; 6,3
-podskupina AE (n=296)		18,1	19,1		-1,0	-8,2; 9,3
-podskupina AI (n=205) ^a		7,3	8,3		-1,0	-5,5; 9,8
CBR^e	% pacientů s CB; absolutní rozdíl v %					
Všichni pacienti		45,6	39,6		6,0	-1,1; 13,3
-podskupina AE (n=423)		52,4	45,1		7,3	-2,2; 16,6
-podskupina AI (n=313) ^a		36,2	32,3		3,9	-6,1; 15,2

^a Fulvestrant je indikován u pacientek, které relabovaly nebo progredovaly při 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 opakované 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 matoucí multicentrická klinická studie fáze 3 s fulvestrantem 500 mg ve srovnání s anastrozolem 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 pacientek zařazených do této studie byl 63 let (rozmezí 36-90 let). Většina pacientek (87,0 %) měla na začátku léčby metastatické onemocnění. Padesát pět procent (55,0 %) pacientek mělo na začátku léčby viscerální metastázy. Celkem 17,1 % pacientkám byla již dříve podávána chemoterapie pro pokročilé onemocnění; 84,2 % pacientek mělo měřitelné onemocnění.

Ve většině předem specifikovaných podskupin pacientek byly pozorovány konzistentní výsledky. Pro podskupinu pacientek 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 pacientek 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.

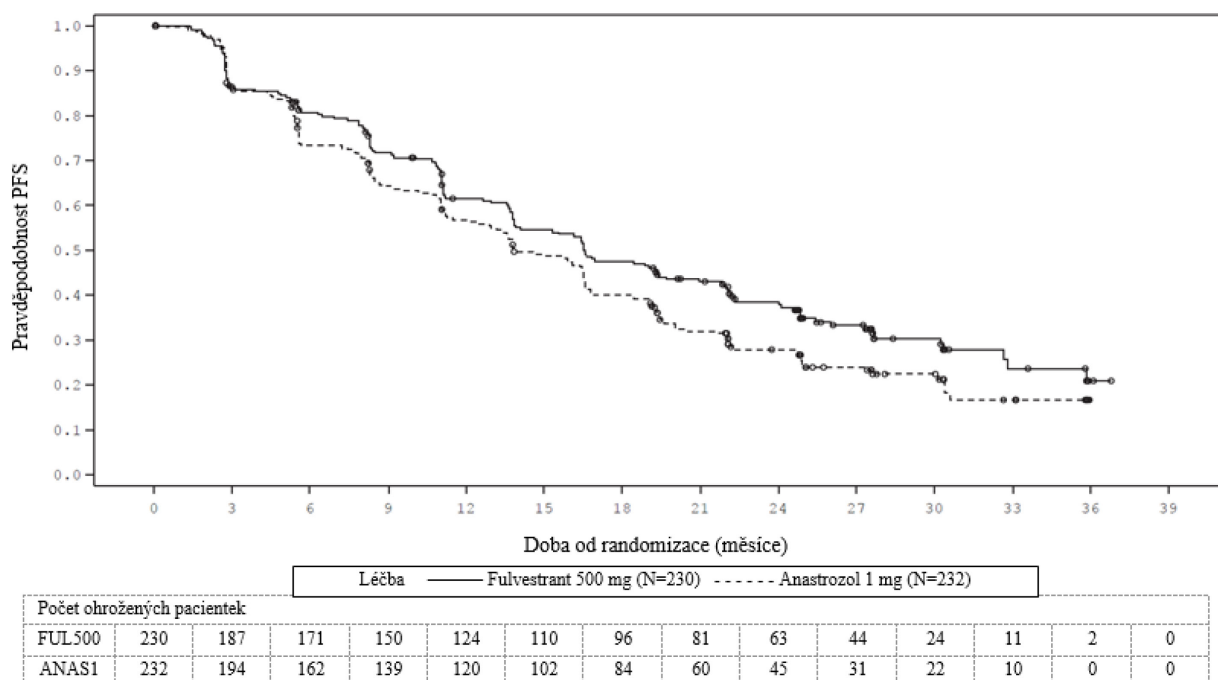
Tabulka 4 Souhrn výsledků primárního cílového parametru účinnosti (PFS) a klíčových sekundárních cílových parametrů účinnosti (hodnocení zkoušejícího, populace „Intent-To-treat“) – studie FALCON

	Fulvestrant 500 mg (N = 230)	anastrozol 1 mg (N = 232)
Přežití bez progresu		
Počet událostí PFS (%)	143 (62,2 %)	166 (71,6 %)
PFS hazard ratio (95 % CI) a hodnota p	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
Počet událostí OS*	67 (29,1 %)	75 (32,3 %)
OS hazard ratio (95 % CI) a hodnota p	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1 %)	88 (44,9 %)
ORR odds ratio (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 odds ratio (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 přežití bez progresce (hodnocení zkoušejícím, populace „Intent-To-Treat“) – studie FALCON



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 receptor pozitivní karcinom prsu. V těchto studiích byla porovnávána bezpečnost a účinnost podávání fulvestrant 250 mg jednou měsíčně s denním 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 % patientek, které dostávaly fulvestrant, oproti 85 % patientek, které užívaly anastrozol. Kombinovaná analýza obou studií ukázala, že poměr rizik fulvestrantu 250 mg oproti anastrozolu 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 patientek léčených fulvestrantem a 27,6 měsíce u patientek léčených anastrozolem. Poměr rizik fulvestrantu 250 mg vs anastrozol pro dobu přežití byl 1,01 (95% CI 0,86 až 1,19).

Kombinační 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/peri- 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 palbociklib nebo do ramene s fulvestrantem a placebo a stratifikovány podle dokumentované citlivosti na předchozí hormonální léčbu, stavu menopauzy při vstupu do studie (pre/perimenopauzální 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 progresi onemocnění, symptomatického zhoršení, nepřijatelné toxicity, smrti 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 bílých, 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 Kaplanovy-Meierovy křivky jsou uvedeny na obrázcích 2, resp 3.

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

	Aktualizovaná analýza (podle údajů z 23. října 2015)	
	Fulvestrant a palbociklib (n=347)	Fulvestrant a placebo (n=174)
Přežití bez progresse		
Medián [měsíce (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Hazard ratio (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)
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)	28,0 (23,6; 34,6)

Hazard ratio (95% CI) a hodnota p†	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429†*
------------------------------------	---------------------------------

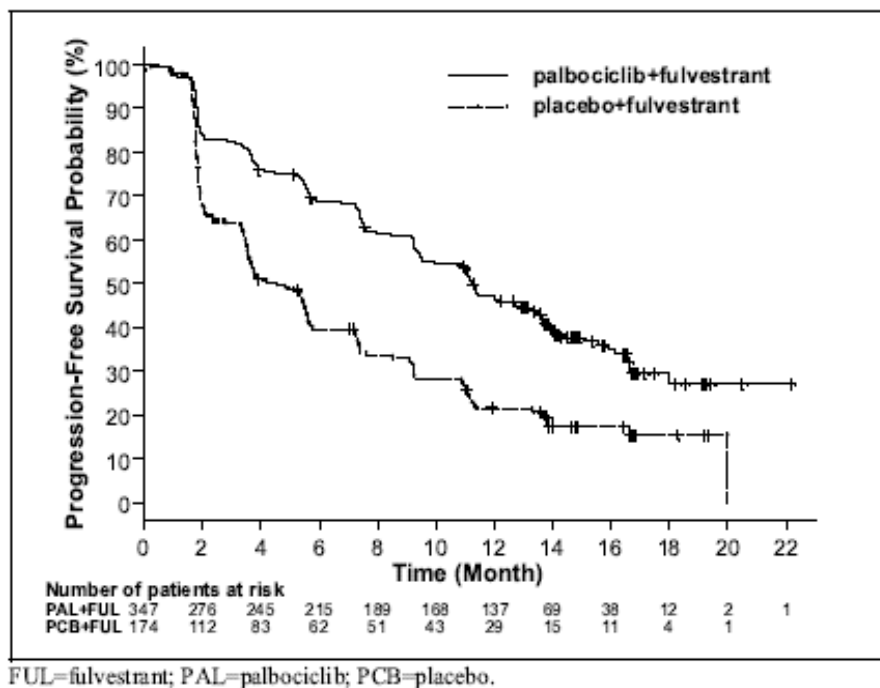
CBR = klinická míra prospěšnosti; CI = interval spolehlivosti; n = počet pacientů; OR = objektivní odpověď

Výsledky sekundárních cílových parametrů jsou založeny na potvrzených a nepotvrzených odpovědích podle RECIST 1.1.

*Není statisticky významné

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

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



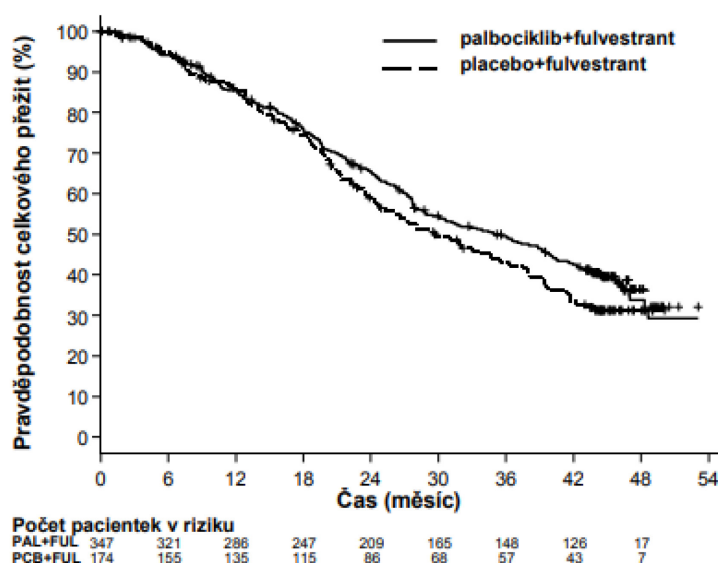
Osa x = Čas (měsíce)

Osa y = Pravděpodobnost přežití bez progresce (%)

Počet ohrožených pacientek

Snížení rizika progresce 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 z 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 u pacientek ve studii PALOMA3 (Populace „Intent To Treat“)

	Viscerální onemocnění		Neviscerální onemocnění	
	Fulvestrant palbociklib (n=206)	Fulvestrant placebo (n=105)	Fulvestrant palbociklib (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 menopauze léčených 20 mikrogramy 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 endometria, 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 není indikován k použití u dětí. Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím fulvestrant 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-Albrightovým syndromem (MAS). Pediatrickí pacienti dostávali dávku 4 mg/kg fulvestrantu intramuskulárně měsíčně. Tato 12měsíční studie hledala odpověď na řadu MAS cílových parametrů a prokázala snížení frekvence vaginálního krvácení a snížení rychlosti kostního zrání. Nejnížší 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 nitrosvalové injekce fulvestrantu s dlouhou dobou účinku se fulvestrant pomalu vstřebává a maximálních koncentrací v plazmě (C_{max}) je dosaženo 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 nitrosvalovém 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-keeton, 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 enzymech 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 nitrosvalové aplikaci se řídí rychlostí absorpce a odhaduje se na 50 dnů.

Zvláštní populace

V populační farmakokinetické analýze dat ze studií fáze 3 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 třída A a B). Byla použita vysoká dávka krátkodoběji působícího nitrosvalově podávaného 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 třída C) nebyly hodnoceny.

Pediatrická populace

V klinické studii provedené u 30 dívek s progresivní předčasnou pubertou spojenou s McCune-Albrightovým syndromem (MAS) byla hodnocena farmakokinetika fulvestrantu (viz bod 5.1). Pacienti byli ve věku 1 až 8 let a byla jim podávána dávka 4 mg/kg fulvestrantu intramuskulárně každý 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.

Referenční léčivý přípravek i jiné lékové formy fulvestrantu byly u všech zvířecích druhů ve studiích s opakovanými dávkami dobře snášeny. Místní reakce včetně myositidy a granulomu v místě injekce byly připisány vehikulu, avšak závažnost myositidy u králíků byla vyšší u fulvestrantu ve srovnání se srovnávací skupinou, které byl podán fyziologický roztok. Ve studiích toxicity s opakovanými intramuskulárními dávkami fulvestrantu u potkanů a psů byla antiestrogenní aktivita fulvestrantu odpovědná za většinu pozorovaných účinků, a to především na samičí reprodukční systém, ale také na další orgány, citlivé na hormony u obou pohlaví. U některých psů byla po chronickém podávání (12 měsíců) pozorována arteritida 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 pacientů ($C_{max} > 15$ krát) a je pravděpodobné, že mají omezený klinický význam pro bezpečnost u člověka při podávání klinických dávek.

Fulvestrant nevykazoval žádný genotoxický potenciál.

Účinky fulvestrantu na reprodukci a embryo/fetální vývoj 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 (nitrosvalové podání fulvestrantu) prokázala zvýšený výskyt benigních granulózních buněčných nádorů ovaria 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 u myši (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 estrálním cyklem. Z tohoto důvodu nejsou tyto poznatky považovány za relevantní k použití fulvestrantu u žen po menopauze s pokročilým karcinomem prsu.

Hodnocení 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

Etanol (96%)
Benzylalkohol
Benzyl-benzoát
Čištěný ricinový olej

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a transportujte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Teplotní výkyvy mimo rozmezí 2 °C – 8 °C by měly být omezeny. To zahrnuje vyloučení uchovávání při teplotách vyšších než 25 °C a nepřekračující 28 denní 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 transportujte v chladničce 2 °C - 8°C). Teplotní výkyvy mají kumulativní vliv na kvalitu přípravku a 28 denní období nesmí být překročeno v průběhu celé 2 leté doby použitelnosti přípravku Fulvestrant Teva (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 obsah balení

Předplněná injekční stříkačka se skládá z:

Jedna předplněná injekční stříkačka z čirého skla (třída 1) s polystyrenovým pístem, opatřená Luer-Lock uzávěrem, obsahující 5 ml injekčního roztoku přípravku Fulvestrant Teva.

Příložena je také bezpečnostní jehla pro připojení k válci injekční stříkačky.

Nebo

Dvě předplněné injekční stříkačky z čirého skla (třída 1) s polystyrenovým pístem, opatřené Luer-Lock uzávěrem, každá obsahující 5 ml injekčního roztoku přípravku Fulvestrant Teva. Příloženy jsou také bezpečnostní jehly pro připojení k válci injekční stříkačky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Instrukce pro použití

Aplikujte injekci v souladu s místními požadavky na podávání velkoobjemových nitrosvalových injekcí.

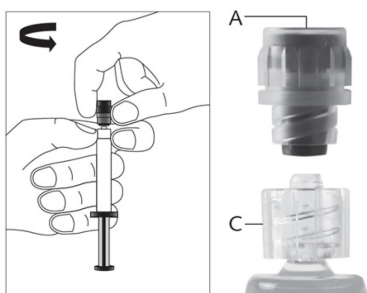
Poznámka: Vzhledem k blízkosti probíhajícího sedacího nervu je třeba opatrnost při aplikaci přípravku Fulvestrant Teva v dorsogluteální oblasti (viz bod 4.4).

Upozornění – bezpečnostní jehlu před použitím neautoklávuje.

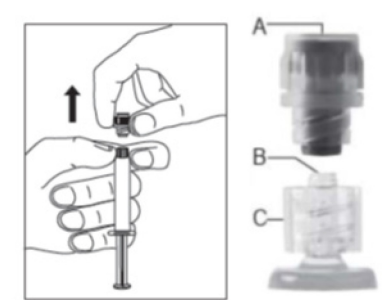
Ruce musí zůstat po celou dobu použití a podání stále za jehlou.

Pro každou ze dvou injekčních stříkaček:

- Vyjměte skleněný válec injekční stříkačky z blistru a zkontrolujte, zda není poškozen.
- Sejměte vnější obal bezpečnostní jehly.
- Parenterální roztoky je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat kvůli výskytu pevných částic a změně barvy.
- Držte stříkačku za vroubkovanou část (C) směrem vzhůru. Druhou rukou uchopte uzávěr (A) a opatrně otáčejte víčkem proti směru hodinových ručiček, dokud se víčko neoddělí (viz obrázek 1).
- Sejměte uzávěr (A) tahem kolmo vzhůru. Pro udržení sterility SE NEDOTÝKEJTE STERILNÍHO HROTU STŘÍKAČKY (Luer-Lock) (B) (viz obrázek 2)

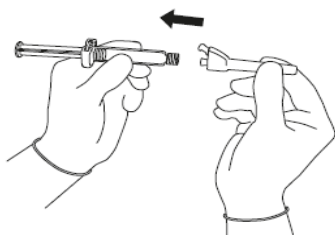


Obrázek 1



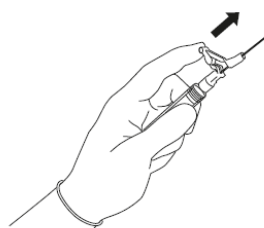
Obrázek 2

- Připevněte bezpečnostní jehlu ke koncovce Luer a otáčejte, až pevně dosedne (viz obrázek 3).



Obrázek 3

- Před otočením ze svislé polohy zkontrolujte, zda je jehla ke koncovce Luer připevněna.
- Přeneste naplněnou injekční stříkačku na místo aplikace.
- Stáhněte chránilko jehly směrem dopředu tak, abyste nepoškodil(a) hrot jehly.
- Vytlačte přebytečný plyn z injekční stříkačky.
- Podávejte jako pomalou nitrosvalovou injekci (1-2 minuty/injekci) do hýžďového svalu (musculus gluteus). Pro komfort uživatele orientujte úkos jehly směrem k rameni páčky (viz obrázek 4).





Obrázek 4

Obrázek 5

- Po aplikaci jedním prstem ihned klepněte na rameno páčky, aby se aktivoval ochranný mechanismus (viz obrázek 5). UPOZORNĚNÍ: Vždy aktivujte směrem od sebe a jiných lidí. Vizualně se přesvědčte, že hrot jehly je zcela zakryt.

Likvidace

Předplněná injekční stříkačka je určena pouze pro **jednorázové** použití.

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro vodní prostředí. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o
Radlická 3185/1c
150 00 Praha
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

34/161/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13.4.2016

Datum posledního prodloužení registrace: 24.10.2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 2. 2021