

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fulvestrant Sandoz 250 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje fulvestrantum 250 mg v 5 ml roztoku.

Pomocné látky se známým účinkem:

- Ethanol (100 mg/ml)
- Benzylalkohol (100 mg/ml)
- Benzylbenzoat (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.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

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

#### Zvláštní populace

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\geq 30$  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*

Při léčbě pacientů 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 pacientů používat Fulvestrant Sandoz s opatrností. U pacientů 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 Sandoz 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 Sandoz se podává jako dvě po sobě jdoucí 5 ml injekce aplikované pomalou intramuskulární injekcí (1-2 minuty/injekce), po jedné injekci do každé hýždě (oblast hýžd'ového svalu).

Při aplikaci injekce přípravku Fulvestrant Sandoz 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 fulvestrant 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 pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je třeba používat Fulvestrant Sandoz s opatrností (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

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

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

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

Po podání injekce fulvestrantu byly hlášeny nežádoucí příhody v místě aplikace zahrnující ischias, neuralgii, neuropatickou bolest a periferní neuropatii. Při aplikaci injekce fulvestrantu 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 přípravku Fulvestrant Sandoz (v monoterapii nebo v kombinaci s palbociklibem) nebyly studovány u pacientek s kritickým viscerálním onemocněním.

Pokud je přípravek Fulvestrant Sandoz 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 Sandoz se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím, neboť nebyla stanovena bezpečnost a účinnost u této skupiny pacientů (viz bod 5.1).

#### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 12 % obj. ethanolu (alkoholu), tj. do 1000 mg v jedné dávce, což odpovídá do 20 ml piva nebo 8 ml vína.

Je škodlivý pro alkoholiky.

Je nutno vzít v úvahu u těhotných a kojících žen, dětí a vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s jaterním onemocněním nebo epilepsií.

Tento léčivý přípravek obsahuje 100 mg benzylalkoholu v jednom mililitru. Benzylalkohol může způsobit alergické reakce.

Benzylalkohol je spojován se závažnými nežádoucími účinky zahrnujícími problémy s dýcháním (zvané „gasping syndrom“) u malých dětí.

Velké objemy se musí podávat s opatrností a pouze pokud je to nezbytné, zejména v případě, že pacient má poruchu funkce ledvin nebo jater, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza).

Tento léčivý přípravek obsahuje 150 mg benzyl-benzoátu v jednom mililitru. Benzyl-benzoát může zesílit žloutenku (nažloutlá kůže a oční bělmo) u novorozenců (do 4 týdnů věku).

### **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. Pacientům, 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 používaly účinnou antikoncepci.

#### Těhotenství

Fulvestrant Sandoz 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 Sandoz k otěhotnění, musí být pacientka informována o možném riziku pro plod a potenciálním riziku potratu.

#### Kojení

V průběhu léčby přípravkem Fulvestrant Sandoz musí být kojení přerušeno. Fulvestrant se u potkanů vylučuje do

mateřského mléka. Není známo, zda se fulvestrant vylučuje do mateřského mléka u člověka. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků fulvestrantu pro kojence je kojení v průběhu léčby kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### Fertilita

Účinek přípravku Fulvestrant Sandoz na fertilitu u člověka nebyl studován.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Fulvestrant Sandoz nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V průběhu léčby přípravkem Fulvestrant Sandoz však byla velmi často hlášena astenie, proto je třeba při řízení nebo obsluze strojů opatrnosti u pacientů, 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 nebo spontánních hlášení. Podle souhrnné analýzy údajů použití fulvestrantu v monoterapii, nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly reakce v místě vpichu, astenie, nauzea a zvýšené jaterní enzymy (ALT, AST, ALP).

V tabulce 1 následující kategorie četností nežádoucích účinků byly vypočteny na základě analýzy souhrnných bezpečnostních údajů 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 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 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 přípravkem fulvestrant v monoterapii**

<b>Nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a frekvence</b>		
Infekce a infestace	Časté	Infekce močových cest
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Snížení počtu krevních destiček <sup>e</sup>
Poruchy imunitního systému	Velmi časté Méně časté	Hypersenzitivní reakce <sup>e</sup> Anafylaktické reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Anorexie <sup>a</sup>
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
Cévní poruchy	Velmi časté	Návaly horka <sup>e</sup>
	Časté	Žilní tromboembolismus <sup>a</sup>
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea
	Časté	Zvracení, průjem

Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Zvýšení jaterních enzymů (ALT, AST, ALP) <sup>a</sup>
	Časté	Zvýšená hladina bilirubinu <sup>a</sup>
	Méně časté	Selhání jater <sup>c,f</sup> , hepatitida <sup>f</sup> , zvýšená hladina GMT <sup>f</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka <sup>e</sup> (rash)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Bolest kloubů a muskuloskeletální bolest <sup>d</sup>
	Časté	Bolest zad <sup>a</sup>
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Vaginální krvácení <sup>e</sup>
	Méně časté	Vaginální moniliáza <sup>f</sup> , leukorhea <sup>f</sup>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Astenie <sup>a</sup> , reakce v místě injekce <sup>b</sup>
	Časté	Periferní neuropatie <sup>e</sup> , ischias <sup>e</sup>
	Méně časté	Krvácení v místě aplikace <sup>f</sup> , hematom v místě aplikace <sup>f</sup> , neuralgie <sup>c,f</sup>

- <sup>a</sup> Zahrnuje nežádoucí účinky, u kterých nelze přesně určit podíl fulvestrantu v důsledku probíhajícího onemocnění.
- <sup>b</sup> Termín reakce v místě aplikace nezahrnuje termíny krvácení v místě aplikace a hematom v místě aplikace, ischias, neuralgii a periferní neuropatii.
- <sup>c</sup> 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“.
- <sup>d</sup> Zahrnuje: artralgie a méně často muskuloskeletální bolest, myalgie a bolest končetin.
- <sup>e</sup> Kategorie frekvence se liší v souhrnné analýze bezpečnostních dat a ve studii FALCON.
- <sup>f</sup> 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  $\geq 3$  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 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 a trombocytopenie. Nejčastěji hlášené nežádoucí reakce ( $\geq 2\%$ ) stupně  $\geq 3$  byly neutropenie, leukopenie, anémie, infekce, 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 4,9 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 <sup>a</sup>	Fulvestrant + Palbociclib (N=345)		Fulvestrant + placebo (N=172)	
	Všechny stupně n (%)	Stupeň $\geq 3$ n (%)	Všechny stupně n (%)	Stupeň $\geq 3$ n (%)
<b>Infekce a infestace</b>				
<i>Velmi časté</i>				
Infekce <sup>b</sup>	163 (47,2)	11 (3,2)	54 (31,4)	5 (2,9)
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>				
<i>Velmi časté</i>				
Neutropenie <sup>c</sup>	287 (83,2)	228 (66,1)	7 (4,1)	1 (0,6)
Leukopenia <sup>d</sup>	183 (53,0)	105 (30,4)	9 (5,2)	2 (1,2)
Anémie <sup>e</sup>	102 (29,6)	12 (3,5)	22 (12,8)	3 (1,7)
Thrombocytopenie <sup>f</sup>	78 (22,6)	8 (2,3)	0 (0,0)	0
<i>Méně časté</i>				
Febrilní neutropenie	3 (0,9)	3 (0,9)	1 (0,6)	1 (0,6)
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>				
<i>Velmi časté</i>				
Snížená chuť k jídlu	55 (15,9)	3 (0,9)	14 (8,1)	1 (0,6)
<b>Poruchy nervového systému</b>				
<i>Časté</i>				
Dysgeusie	23 (6,7)	0	5 (2,9)	0
<b>Poruchy oka</b>				
<i>Časté</i>				
Zvýšená tvorba slz	22 (6,4)	0	2 (1,2)	0
Rozmazané vidění	20 (5,8)	0	3 (1,7)	0
Suché oko	13 (3,8)	0	3 (1,7)	0
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>				
<i>Časté</i>				
Epistaxe	23 (6,7)	0	3 (1,7)	0
<b>Gastrointestinální poruchy</b>				
<i>Velmi časté</i>				
Nauzea	117 (33,9)	0	48 (27,9)	1 (0,6)
Stomatitida <sup>g</sup>	97 (28,1)	2 (0,6)	22 (12,8)	0
Průjem	81 (23,5)	0	33 (19,2)	2 (1,2)
Zvracení	65 (18,8)	2 (0,6)	26 (15,1)	1 (0,6)

<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>				
<i>Velmi časté</i>				
Alopecie	62 (18,0)	0	11 (6,4)	0
Vyrážka <sup>h</sup>	58 (16,8)	2 (0,6)	11 (6,4)	0
<i>Časté</i>				
Suchá kůže	21 (6,1)	0	2 (1,2)	0
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>				
<i>Velmi časté</i>				
Únava	142 (41,2)	8 (2,3)	50 (29,1)	2 (1,2)
Pyrexie	44 (12,8)	1 (0,3)	9 (5,2)	0
<i>Časté</i>				
Astenie	26 (7,5)	0	9 (5,2)	1 (0,6)
<b>Vyšetření</b>				
<i>Časté</i>				
Zvýšení AST	26 (7,5)	10 (2,9)	9 (5,2)	3 (1,7)
Zvýšení ALT	20 (5,8)	6 (1,7)	6 (3,5)	0

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

<sup>a</sup>Preferované termíny (PT) jsou uvedeny podle MedDRA 17.1.

<sup>b</sup> Infekce zahrnují všechny PT, které jsou součástí třídy orgánových systémů infekce a infestace.

<sup>c</sup> Neutropenie zahrnuje následující PT: neutropenie, snížený počet neutrofilů.

<sup>d</sup> Leukopenie zahrnuje následující PT: leukopenie, snížený počet leukocytů.

<sup>e</sup> Anémie zahrnuje následující PT: anémie, snížený hemoglobin, snížený hematokrit.

<sup>f</sup> Trombocytopenie zahrnuje následující PT: trombocytopenie, snížený počet trombocytů.

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

<sup>h</sup> 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 287 (83,2 %) pacientek hlášena neutropenie jakéhokoli stupně, u 191 (55,4 %) pacientek byla hlášena neutropenie stupně 3 a u 37 (10,7 %) pacientek byla hlášena neutropenie stupně 4. V rameni s fulvestrantem + placebem (n = 172) byla u 7 (4,1 %) pacientek hlášena neutropenie jakéhokoli stupně, neutropenie 3. stupně byla hlášena u 1 pacientky (0,6 %). V rameni s fulvestrantem a placebem nebyla hlášena neutropenie stupně 4.

U pacientek, které dostávaly fulvestrant v kombinaci s palbociklibem, byl medián času do první epizody jakéhokoli stupně neutropenie 15 dní (rozmezí: 13-317) a medián trvání neutropenie stupně ≥ 3 byl 7 dní. Febrilní neutropenie byla hlášena u 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

Existují ojedinělé případy předávkování fulvestrantem u člověka. Dojde-li k předávkování, doporučuje se symptomatická podpůrná léčba. 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

Fulvesterant je kompetitivní antagonist estrogenního receptoru (ER) s afinitou srovnatelnou s estradiolem. Fulvesterant blokuje trofický účinek estrogenu bez projevů částečného agonistického (tj. estrogenu podobného) účinku. Mechanismus účinku je spojen s down regulací hladin proteinu estrogenního receptoru.

Klinické studie u postmenopauzálních žen s primárním karcinomem prsu prokázaly, že fulvesterant 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 fulvesterant 500 mg snižuje počet ER a proliferaci markeru Ki67 ve větší míře než fulvesterant 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 III. 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 2.



**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	Hodnota p
<b>PFS</b>	<b>K-M medián v měsících; poměr rizik</b>					
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) <sup>a</sup>		5,4	4,1	0,85	0,67 ; 1,08	0,195
<b>OS<sup>b</sup></b>	<b>K-M medián v měsících; poměr rizik</b>					
Všichni pacienti		26,4	22,3	0,81	0,69 ; 0,96	0,016 <sup>c</sup>
- podskupina AE (n = 423)		30,6	23,9	0,79	0,63 ; 0,99	0,038 <sup>c</sup>
- podskupina AI (n = 313) <sup>a</sup>		24,1	20,8	0,86	0,67 ; 1,11	0,241 <sup>c</sup>
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	
<b>ORR<sup>d</sup></b>	<b>% pacientů s OR; absolutní rozdíl v %</b>					
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) <sup>a</sup>		7,3	8,3	-1,0	-5,5 ; 9,8	

CBR <sup>e</sup>	% 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) <sup>a</sup>	36,2	32,3	3,9	-6,1; 15,2

<sup>a</sup> Fulvestrant je indikován u pacientek, které relabovaly nebo progredovaly při léčbě antiestrogeny. Výsledky v podskupině AI jsou neprůkazné.

<sup>b</sup> OS je uvedeno pro finální analýzu celkového přežití při 75 % úplnosti dat.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> 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).

<sup>e</sup> 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 dvojitě zaslepená dvojitě 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**

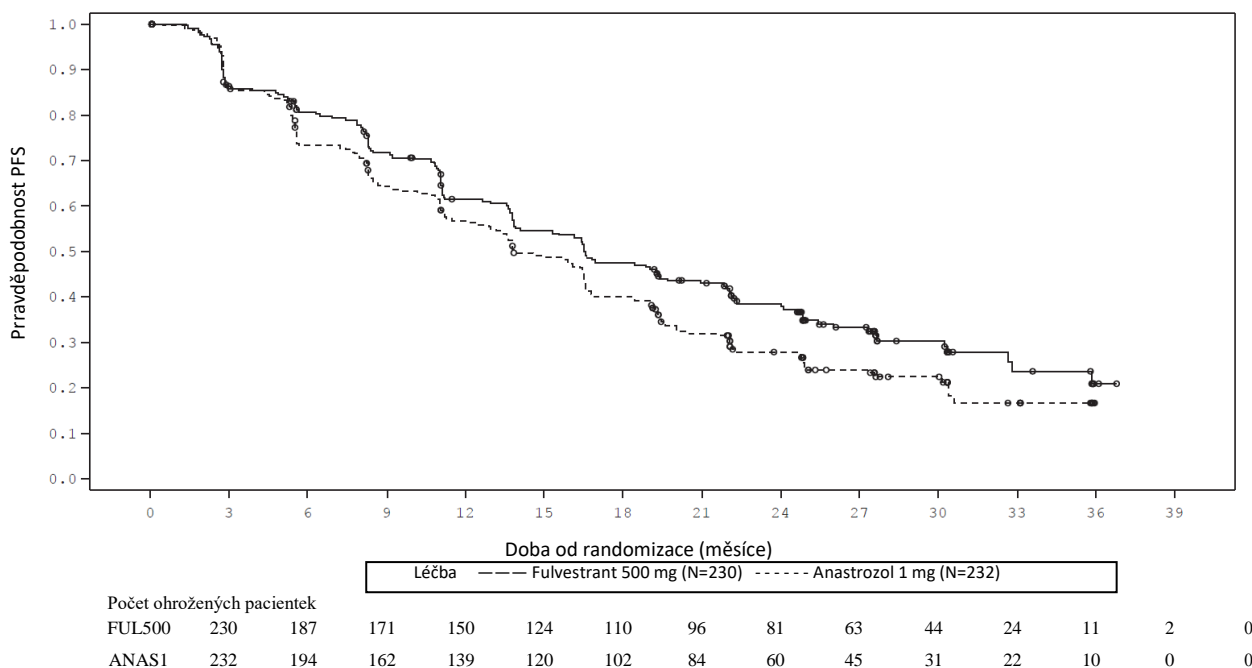
	fulvestrant 500 mg (n = 230)	anastrozol 1 mg (n = 232)

Přežití bez progresse		
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 pacientek s měřitelným onemocněním

Obrázek 1. Kaplan-Meierova křivka pro přežití bez progresse (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 rakovinu 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 progresse, 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 progresu. 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 fulvestrantu 250 mg vs anastrozol pro přežití bez progresu 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 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 palbociklibem nebo do ramene s fulvestrantem a placebem a stratifikovány 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 progresu 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 pacientek zařazených do této studie byl 57 let (rozmezí 29, 88). V každém léčebném rameni byla většina pacientek bílých, které měly zdokumentovanou citlivost na předchozí hormonální léčbu a byly postmenopauzální. Přibližně 20 % pacientek bylo pre/perimenopauzálních. Všechny pacientky byly dříve léčeny systémově a většina pacientek v obou léčebných ramenech byla léčena chemoterapií pro základní diagnózu. Více než polovina (62 %) pacientek 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, 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.

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

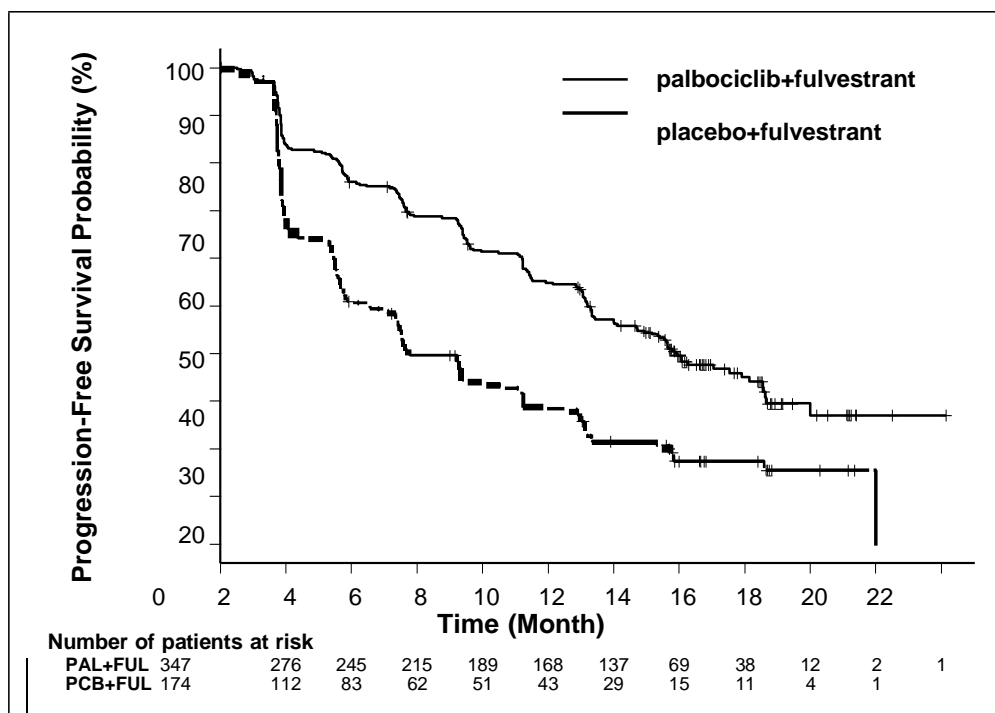
	<b>Aktualizovaná analýza</b>
--	------------------------------

	<b>(podle údajů z 23. října 2015)</b>	
	<b>Fulvestrant a palbociclib (n = 347)</b>	<b>Fulvestrant a placebo (n = 174)</b>
<b>Přežití bez progresy</b>		
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	
<b>Sekundární cílové parametry*</b>		
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)

\*Cílové parametry odpovědi založené na základě potvrzené a nepotvrzené odezvy.

n = počet pacientů; CI = interval spolehlivosti; NE = neodhadnutelné; OR = objektivní odpověď; CBR = klinická míra prospěšnosti; DOR = doba trvání odpovědi

**Obrázek 2 Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresy (hodnocení zkoušejícího, populace "Intent To Treat") - studie PALOMA3**



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

Snížení rizika progresy onemocnění nebo úmrtí v rameni s fulvestrantem a palbociclibem 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. Další ukazatele účinnosti (OR a TTR) posuzované v podskupinách pacientek s viscerálními metastázami nebo bez viscerálních metastáz 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 a palbociclib (n = 206)	Fulvestrant a placebo (n = 105)	Fulvestrant a palbociclib (n = 141)	Fulvestrant a placebo (n = 69)
<b>OR [% (95 % CI)]</b>	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
<b>TTR*, medián [měsíce (rozmezí)]</b>	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.

Príznaky 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 palbociclibem 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  $\geq 10$  bodů na škále symptomů bolesti oproti výchozímu stavu. Přidání palbociclibu 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 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 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 II 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. 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 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 ( $V_{d,ss}$ ) 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 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 nitrosvalové aplikaci se řídí rychlostí absorpce a odhaduje se na 50 dnů.

### Zvláštní populace

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 klinické studii po jednorázovém podání u pacientek 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 pacientek s poruchou funkce jater bylo 2,5krát vyšší než u zdravých jedinců.

Předpokládá se, že toto zvýšení expozice po podání fulvestrantu bude dobře tolerováno. Pacientky s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh syndrom třída C) nebyli 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.

Fulvestrant 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 připsány 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

Ethanol (96%)  
Benzylalkohol  
Benzyl-benzoát  
Panenský 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 v chladničce (2 °C až 8 °C).

Předplněné injekční stříkačky uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití může být léčivý přípravek vyndán z ledničky a udržován při teplotě do 25 °C nejdéle po dobu 4 měsíce. Pokud byl léčivý přípravek vyndán z ledničky a vystaven pokojové teplotě (do 25 °C), musí být buď použit do 4 měsíců nebo zlikvidován.

## 6.5 Druh obalu a velikost balení

Přípravek Fulvestrant Sandoz 250 mg se dodává v jedné nebo dvou předplněných injekčních stříkačkách, sestávajících z válce ze silikonizovaného skla třídy 1, vybavených: pojistným uzavíracím konektorem, pístem ze silikonizované brombutylové pryže, krytkou z brombutyl/syntetické izoprenové pryže, polystyrenovým pístem, polypropylenovou zarážkou.

Dále se ke každé předplněné injekční stříkačce dodává sterilní jehla.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

### Pokyny pro použití

Aplikujte injekci v souladu s místními předpisy pro podávání velkoobjemových nitrosvalových injekcí.

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

Upozornění – bezpečnostní jehlu před použitím neautoklávejte. Ruce musí zůstat po celou dobu použití a

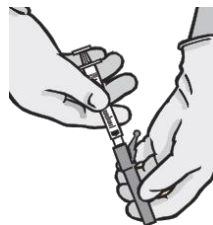
při likvidaci stále za jehlou.

Injekční stříkačky se dodávají s bezpečnostní jehlou BD SafetyGlide® nebo Terumo SurGuard®.

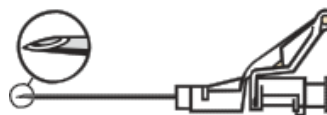
#### Pokyny k bezpečnostní jehle BD SafetyGlide®

Platí pro obě injekční stříkačky:

- Jehlu a injekční stříkačku opatrně vyjměte z obalu.
- Ze špičky válce injekční stříkačky sejměte ochranný kryt.
- Sloupnutím otevřete zevní obal a vyjměte bezpečnostní jehlu (BD SafetyGlide). Bezpečnostní jehlu nasadíte na konektor Luer-Lock.
- Jehlu připojíte otáčením na konektor Luer. Otáčejte, dokud nebude jehla pevně nasazena.
- Krycí štít stáhněte přímým tahem z jehly tak, aby nedošlo k poškození její špičky.



- Z jehly sejměte pouzdro.
- Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala nahoru a jemně tlačte na píst, dokud léčivý přípravek nedosáhne špičky injekční stříkačky. Ve válci nesmí být žádný vzduch.
- Podávejte pomalu intramuskulárně (1 až 2 minuty/injekce) do hýždě. Pro pohodlí při aplikaci je seříznutí hrotu jehly orientováno směrem k rameni páčky.
- Po injekci ihned prstem jednou klepněte na rameno páčky, čímž se aktivuje krycí mechanismus.



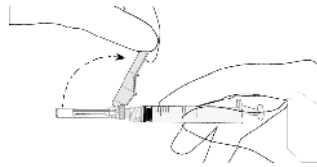
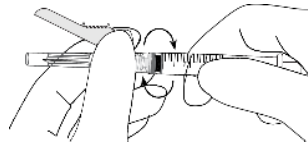
**UPOZORNĚNÍ:** Vždy aktivujte směrem od sebe a jiných lidí. Zaslechnete cvaknutí. Vizually se přesvědčte, že hrot jehly je zcela zakryt.

#### Pokyny k bezpečnostní jehle Terumo SurGuard®

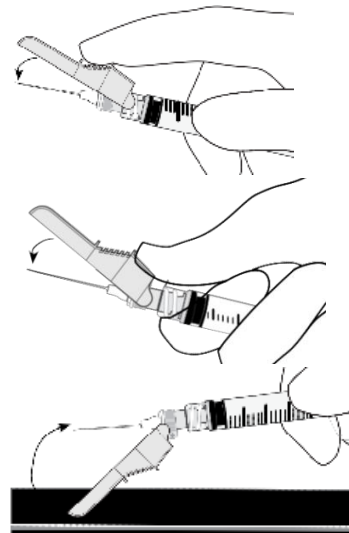
Platí pro obě injekční stříkačky:

- Jehlu a injekční stříkačku opatrně vyjměte z obalu.

- Ze špičky válce injekční stříkačky sejměte krytku.
- Injekční stříkačku na jehlu připevněte pomocí aseptického postupu. Uchopte jehlu za její dolní část, nikoli za pouzdro, a injekční stříkačkou otočte ve směru hodinových ručiček.
- Z jehly odtáhněte bezpečnostní štít směrem k válci injekční stříkačky do úhlu ukázaného na obrázku. Poté odstraňte krytku jehly.
- Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala nahoru a jemně tlačte na píst, dokud léčivý přípravek nedosáhne špičky injekční stříkačky. Ve válci nesmí být žádný vzduch.
- Podávejte pomalu intramuskulárně (1 až 2 minuty/injekce) do hýždě.
- Po dokončení injekce jehlu vytáhněte z kůže a jednou rukou aktivujte bezpečnostní mechanismus, přičemž využijte některý ze tří postupů:



- aktivace prstem
- aktivace palcem
- aktivace o povrch



**Aktivace se ověří slyšitelným a/nebo hmatatelným „cvaknutím” a lze ji potvrdit vizuálně. Pokud si nejste jistí, že je bezpečnostní štít plně aktivován, tento krok opakujte.**

#### Likvidace

Předplněné stříkačky jsou určeny **pouze** k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

34/494/15-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 7.10.2015

Datum posledního prodloužení:

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

22. 6. 2020