

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fulvestrant Mylan 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 (v 5 ml)

Ethanol, bezvodý (500 mg)

Benzylalkohol (500 mg)

Benzyl-benzoát (750 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý až žlutý viskózní roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Fulvestrant 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 po dvou týdnech od první (zahajovací) dávky.

Pokud se fulvestrant používá v kombinaci s palbociklibem, přečtěte si, prosím, též 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 není třeba žádná úprava dávky (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min). U pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin nebyla bezpečnost a účinnost prokázána (clearance kreatininu < 30 ml/min) a u těchto pacientek je třeba postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

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

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

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

U žen s pokročilou rakovinou prsu se často vyskytly tromboembolické příhody, které byly pozorovány v klinických studiích s přípravkem fulvestrant (viz bod 4.8). Při předepisování fulvestrantu rizikovým pacientkám je třeba na to brát ohled.

Po podání injekce přípravku fulvestrant 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 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 se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím, neboť nebyla stanovena bezpečnost a účinnost u této skupiny pacientek (viz bod 5.1).

Fulvestrant Mylan obsahuje 10 % (hm./obj.) alkoholu (ethanolu)

Tento léčivý přípravek obsahuje 10% (hm./obj.) alkoholu (ethanolu) jako pomocnou látku, tj. 500 mg v každých 5 ml. Množství v jedné léčebné dávce (tj. dvou injekčních stříkačkách) odpovídá méně než 25 ml piva nebo 10 ml vína. Takto malý obsah alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

Fulvestrant Mylan obsahuje benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje 500 mg benzylalkoholu v každých 5 ml, což odpovídá 100 mg/ml (10% hm./obj.). Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Přípravek Fulvestrant Mylan obsahuje benzyl-benzoát

Tento léčivý přípravek obsahuje 750 mg benzyl-benzoátu v každých 5 ml, což odpovídá 150 mg/ml (15 % hm./obj.).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Pacientky v reprodukčním věku mají používat účinnou antikoncepci během léčby přípravkem Fulvestrant Mylan a ještě 2 roky po podání poslední dávky.

Těhotenství

Fulvestrant je kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3). Bylo prokázáno, že fulvestrant po jednorázové intramuskulární dávce u potkanů a králíků prostupuje placentou. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu včetně zvýšeného výskytu abnormalit a úmrtí plodu (viz bod 5.3).

Dojde-li v průběhu podávání fulvestrantu k otěhotnění, musí být pacientka informována o možném riziku pro plod a potenciálním riziku potratu.

Kojení

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

Fertilita

Účinek fulvestrantu na fertilitu u lidí nebyl studován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Monoterapie

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

V tabulce 1 byly vypočteny následující kategorie frekvencí nežádoucích účinků na základě souhrnné analýzy bezpečnostních dat léčebné skupiny fulvestrant 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 frekvence a třídy orgánových systémů (SOC). Frekvence jsou definované podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$). V každé frekvenci jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky hlášené u pacientek léčených fulvestrantem v monoterapii

Nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a frekvence		
Infekce a infestace	Časté	Infekční onemocnění močových cest
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Trombocytopenie ^e
Poruchy imunitního systému	Velmi časté	Hypersenzitivní reakce ^e
	Méně časté	Anafylaktická reakce

Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Anorexie ^a
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
Cévní poruchy	Velmi časté	Návaly horka ^e
	Časté	Venózní tromboembolie ^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 tkáně	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 , leukorea ^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 injekce ^f , krevní výron v místě injekce ^f , neuralgie ^{c, f}

^a Zahrnuje nežádoucí účinky, u kterých nelze přesně určit vliv fulvestrantu vzhledem k probíhajícímu onemocnění.

^b Termín reakce v místě aplikace nezahrnuje termíny krvácení v místě injekce a krevní výron v místě injekce, 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 odhad bodu. Ten je vypočten jako 3/560 (kde 560 je počet pacientek v hlavních klinických studiích), což odpovídá kategorii frekvence „méně časté“.

^d Zahrnuje: artralgie a méně často muskuloskeletální bolest, myalgie a bolest končetin

^e Kategorie frekvence se liší v souhrnné analýze bezpečnostních dat a ve studii FALCON.

^f Nežádoucí účinek nebyl pozorován ve studii FALCON.

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Bolest kloubů a muskuloskeletální bolest

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

kteř by vyřadovaly sniřenř dāvky, přerušeni léčby nebo vysazenř léčby v důsledku těchto nežádoucř účinků.

Kombinační léčba s palbociklibem

Celkový bezpečnostní profil fulvestrantu při použití v kombinaci s palbociklibem je zalořen na údajř získanř u 517 pacientek s HR-pozitivním, HER2-negativním pokročilřm nebo metastatickřm karcinomem prsu v randomizovaně studii PALOMA3 (viz bod 5.1). Nejčastěji hlášenřmi ($\geq 20\%$) nežádoucřmi účinky jakéhokoli stupně u pacientek léčenřch fulvestrantem v kombinaci s palbociklibem byly neutropenie, leukopenie, infekce, únava, nauzea, anémie, stomatitida, průjem, trombocytopenie a zvracenř. Nejčastěji hlášené nežádoucř účinky ($\geq 2\%$) stupně ≥ 3 byly neutropenie, leukopenie, infekce, anémie, zvýšení AST, trombocytopenie a únava.

Tabulka 2 uvádř nežádoucř účinky ze studie PALOMA3.

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

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

Třřda orgánovřch systēmů Frekvence Preferovanř termřn ^a	fulvestrant + palbociklib (n = 345)		fulvestrant + placebo (n = 172)	
	Vřechny stupně n (%)	Stupeň ≥ 3 n (%)	Vřechny stupně n (%)	Stupeň ≥ 3 n (%)
Infekce a infestace				
<i>Velmi častě</i>				
Infekce ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Poruchy krve a lymfatického systému				
<i>Velmi častě</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)
Anemie ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombocytopenie ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Měně častě</i>				
Febrilní neutropenie	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Poruchy metabolismu a výživy				
<i>Velmi častě</i>				
Snřženā chuť k jřdlu	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Poruchy nervového systému				
<i>Častě</i>				
Dysgeusie	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Poruchy oka				
<i>Častě</i>				
Zvýřenā tvorba slz	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Rozmazaně viděniř	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Suchě oko	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Respirační, hrudniř a mediastinální poruchy				
<i>Častě</i>				
Epistaxe	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Gastrointestinální poruchy				

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

ALT = alaninaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; n = počet pacientů, NA = nelze určit

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

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

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

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

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

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

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neutropenie

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Existují ojedinělé případy předávkování fulvestrantem u člověka. Pokud dojde k předávkování, doporučuje se symptomatická léčba předávkování. Studie na zvířatech naznačují, 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: hormonální léčiva používaná v onkologii, antiestrogeny, ATC kód: L02BA03

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Fulvestrant je kompetitivní antagonist estrogenního 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 estrogenního 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 ER a proliferaci markeru Ki67 ve větší míře než fulvestrant 250 mg u postmenopauzálních žen s karcinomem prsu v neoadjuvantním uspořádání.

Klinická účinnost a bezpečnost u pokročilého karcinomu prsu

Monoterapie

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

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

Proměnná	Druh odhadu; srovnání léčby	Fulvestrant 500 mg (n=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Srovnání mezi skupinami (Fulvestrant 500 mg/ Fulvestrant 250 mg)		
				Hazard Ratio (HR)	95% CI	Hodnota p
PFS	K-M medián v měsících; hazard ratio					

Proměnná	Druh odhadu; srovnání léčby	Fulvestrant 500 mg (n=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Srovnání mezi skupinami (Fulvestrant 500 mg/ Fulvestrant 250 mg)		
				Hazard Ratio (HR)	95% CI	Hodnota p
Všechny pacientky		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; hazard ratio					
Všechny pacientky		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	% pacien-te k s OR; absolutní rozdíl					
Všechny pacientky		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	% pacientek s CB; absolutní rozdíl v %					
Všechny pacientky		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 na léčbě antiestrogeny. Výsledky v podskupině AI jsou neprůkazné.

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

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

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

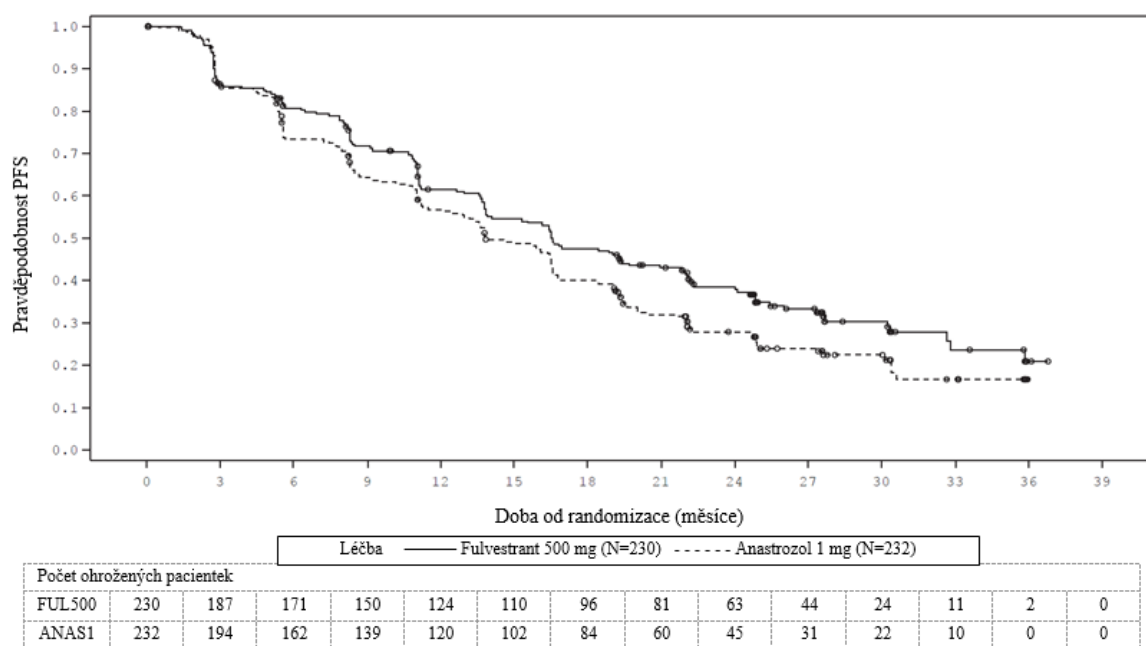
Tabulka 4 Souhrn výsledků primárního cílového parametru účinnosti (PFS) a klíčových sekundárních cílových parametrů účinnosti (hodnocení zkoušejícího, populace “Intent-To-Treat”)-studie FALCON

	Fulvestrant 500 mg (N = 230)	anastrozol 1 mg (N = 232)
Přežití bez progresu		
Počet událostí PFS (%)	143 (62,2 %)	166 (71,6 %)
PFS hazard ratio (95 % CI) a hodnota p	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
PFS Medián [měsíce (95% CI)]	16,6 (13,8; 21,0)	13,8 (12,0; 16,6)
Počet událostí 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 (míra pravděpodobnosti) (95 % CI) a hodnota p	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

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

** u patientek s měřitelným onemocněním

Obrázek 1. Kaplan-Meierova křivka pro přežití bez 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 rakovinu prsu. V těchto studiích byla porovnávána bezpečnost a účinnost podávání fulvestrantu 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 těchto cílových parametrů studie žádné statisticky významné rozdíly. Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez progresce. Kombinovaná analýza obou studií prokázala, že k progresi došlo u 83 % pacientek, které dostávaly fulvestrant, oproti 85 % pacientek, které užívaly anastrozol. Kombinovaná analýza obou studií ukázala, že hazard ratio fulvestrantu 250 mg vs 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 pacientek léčených fulvestrantem a 27,6 měsíce u pacientek léčených anastrozolem. Hazard ratio fulvestrantu 250 mg vs anastrozolu 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 stratifikováno podle dokumentované citlivosti na předchozí hormonální léčbu, stavu menopauzy při vstupu do studie (pre/peri- vs. postmenopauzální) a podle přítomnosti viscerálních metastáz. Pre/perimenopauzální ženy dostávaly agonistu LHRH goserelin. Pacientky s pokročilým/metastatickým symptomatickým viscerálním postižením, které byly v krátkodobém horizontu ohroženy život ohrožujícími komplikacemi

(zahrnující pacientky s masivními nekontrolovanými výpotky [pleurální, perikardiální, peritoneální], plicní lymfangitidou a více než s 50 % postižením jater), nebyly způsobilé pro vstup do studie.

Pacientky nadále dostávaly přiřazenou léčbu až do objektivní progresy onemocnění, symptomatického zhoršení, nepříjemné 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 progresy		
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 ^{†*}	

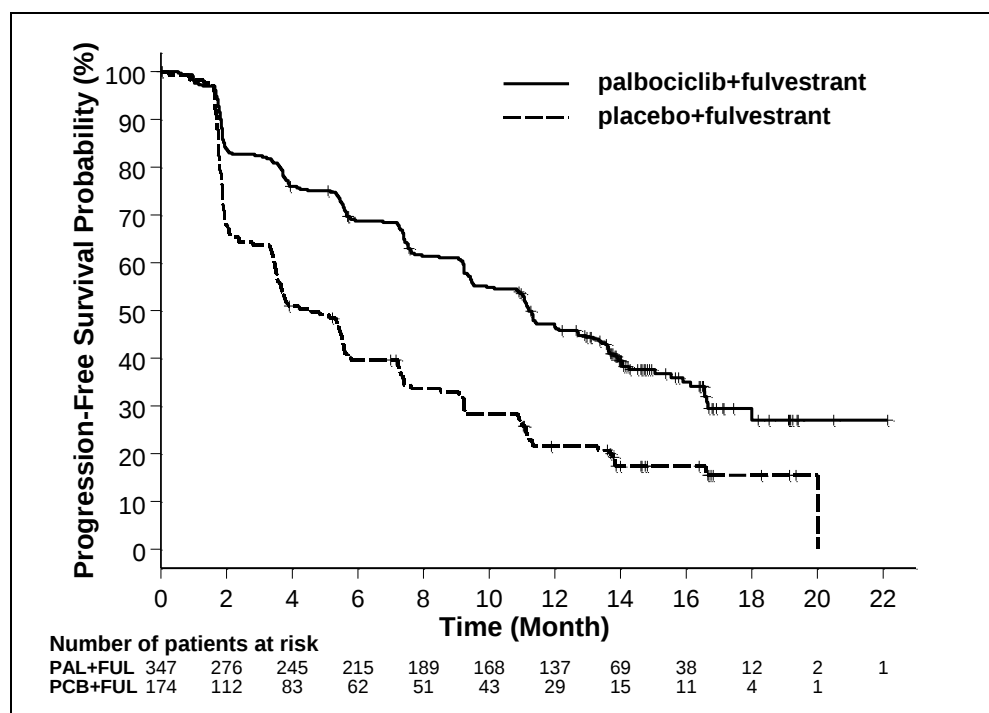
CBR = klinická míra prospěšnosti; CI = interval spolehlivosti; n = počet pacientů; CI = interval spolehlivosti;
OR = objektivní odpověď

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.

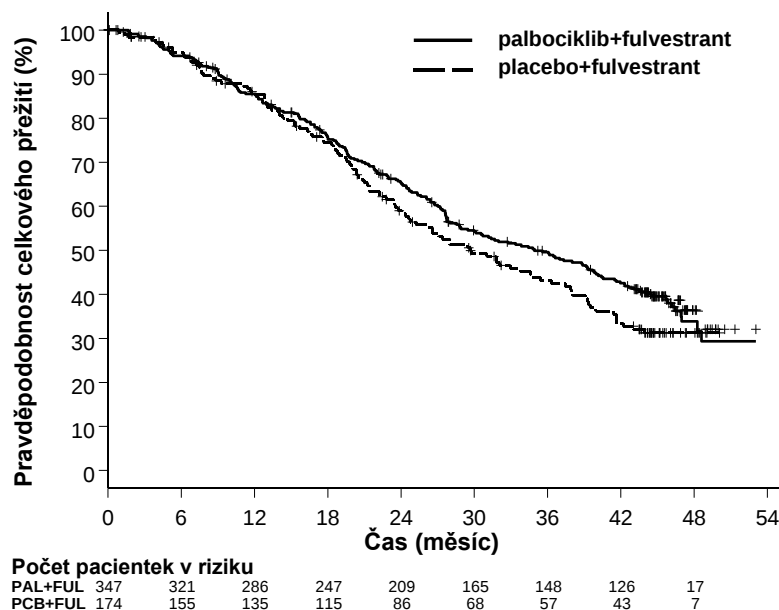
Obrázek 2 Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresce (hodnocení zkoušejícího, populace "Intent To Treat") - studie PALOMA3 (podle údajů z 23. října 2015)



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

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 = palbociclib; PCB = placebo.

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

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

	Viscerální onemocnění		Neviscerální onemocnění	
	Fulvestrant a palbociclib (n = 206)	Fulvestrant a placebo (n = 105)	Fulvestrant a palbociclib (n = 141)	Fulvestrant a 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 po menopauze

Předklinické údaje nenaznačují stimulační účinek fulvestrantu na endometrium u postmenopauzálních žen (viz bod 5.3). Dvoutýdenní studie na zdravých ženách po menopauze, léčených 20 µg ethinylestradiolu denně, prokázala, že předchozí podávání fulvestrantu 250 mg vedlo k významně snížené stimulaci endometria po menopauze ve srovnání s předchozím podáváním placeba, posuzovaného ultrazvukovým měřením 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 klinicky významné 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 2 zjišťovala bezpečnost, účinnost a farmakokinetiku fulvestrantu u 30 dívek ve věku 1 až 8 let s progresivní předčasnou pubertou ve spojení s McCune-Albright Syndromem (MAS). Pediatrické pacientky dostávaly dávku 4 mg/kg fulvestrantu intramuskulárně za měsíc. Tato 12měsíční studie hledala odpověď na řadu MAS cílových parametrů a prokázala snížení frekvence vaginálního krvácení a snížení rychlosti stárnutí kostí. Minimální koncentrace fulvestrantu v ustáleném stavu u dětí v této studii byly konzistentní s koncentracemi u dospělých (viz bod 5.2). V této malé studii nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní údaje, ale 5letá data ještě nejsou k dispozici.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

Zvláštní skupiny pacientek

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita fulvestrantu je nízká.

Fulvestrant injekční roztok i jiné lékové formy fulvestrantu byly u všech zvířecích druhů ve studiích s opakovanými dávkami dobře snášeny. Místní reakce včetně myositidy a granulomů 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 na potkanech a psech byla antiestrogenní aktivita fulvestrantu odpovědná za většinu pozorovaných účinků, a to především na ženský reprodukční systém, ale také na další orgány, citlivé na hormony u obou pohlaví. U některých psů byl po chronickém podávání (12 měsíců) pozorován zánět arterií zahrnující více různých tkání.

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

Fulvestrant nevykazoval žádný genotoxický potenciál.

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

Dvouletá studie onkogenity na potkanech (intramuskulární podání přípravku Fulvestrant) prokázala zvýšený výskyt benigních granulózních buněčných nádorů vaječníků u potkaních samic při vysokých dávkách 10 mg na potkana/15 dnů a zvýšený výskyt nádorů testikulárních Leydigových buněk u samců. Ve dvouleté studii onkogenity 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 cyklickými změnami. Z tohoto důvodu nejsou tyto poznatky považovány za relevantní k použití fulvestrantu u žen po přechodu 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

Benzyl-benzoát
Benzylalkohol
Bezvodý ethanol
Čištěný ricinový olej

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Teplotní odchylky překračující rozmezí 2 °C – 8 °C mají být omezeny a nesmí překročit 28denní období, kdy je průměrná teplota uchovávání přípravku nižší než 25 °C (ale vyšší než 2 °C – 8 °C). Po

teplotních odchylkách by měl být přípravek okamžitě vrácen do doporučených podmínek uchovávání (uchovávejte a transportujte v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C).

Teplotní odchylky mají kumulativní vliv na kvalitu přípravku a 28denní období nesmí být překročeno v průběhu celé doby použitelnosti přípravku Fulvestrant Mylan (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 injekční stříkačku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení předplněné injekční stříkačky obsahuje:

Z jedné předplněné injekční stříkačky z čirého skla (třídy 1) s polypropylenovým pístem, opatřená uzávěrem garantujícím neporušenost obalu, obsahující 5 ml přípravku Fulvestrant Mylan injekční roztok.

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

Nebo

Ze dvou předplněných injekčních stříkaček z čirého skla (třídy 1) s polypropylenovým pístem, opatřených uzávěrem garantujícím neporušenost obalu, každá obsahující 5 ml přípravku Fulvestrant Mylan injekční roztok.

Přiloženy jsou také bezpečnostní jehly (BD Safety Glide) pro připojení k válci stříkačky.

Nebo

Ze čtyř předplněných injekčních stříkaček z čirého skla (třídy 1) s polypropylenovým pístem, opatřených uzávěrem garantujícím neporušenost obalu, každá obsahující 5 ml přípravku Fulvestrant Mylan injekční roztok.

Přiloženy jsou také bezpečnostní jehly (BD Safety Glide) pro připojení k válci stříkačky.

Nebo

Ze šesti předplněných injekčních stříkaček z čirého skla (třídy 1) s polypropylenovým pístem, opatřených uzávěrem garantujícím neporušenost obalu, každá obsahující 5 ml přípravku Fulvestrant Mylan injekční roztok.

Přiloženy jsou také bezpečnostní jehly (BD Safety Glide) pro připojení k válci stříkačky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Instrukce k podání

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

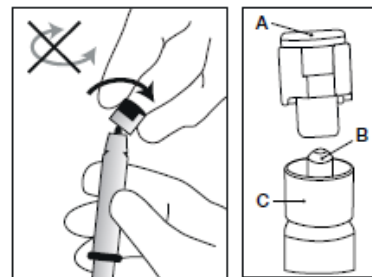
POZNÁMKA: Vzhledem k blízkosti probíhajícího sedacího nervu, je třeba opatrnosti při aplikaci přípravku Fulvestrant Mylan v dorsogluteální oblasti (viz bod 4.4).

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

Pro každou ze dvou injekčních stříkaček:

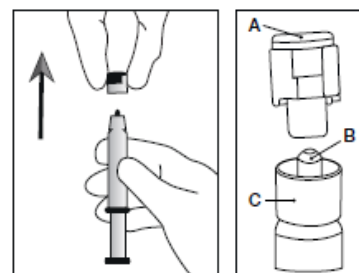
- Vyjměte skleněný válec injekční stříkačky z blistru a zkontrolujte, zda není poškozen.
- Sejměte vnější obal bezpečnostní jehly (SafetyGlide).
- Parenterální roztoky je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat na pevné částice nebo změnu barvy.
- Držte stříkačku za vroubkovanou část (C) ve vzpřímené poloze. Druhou rukou uchopte uzávěr (A) a opatrně naklánějte dopředu a dozadu, dokud se uzávěr neoddělí a lze ho bez otáčení odstranit (viz obrázek 1).

Obrázek 1



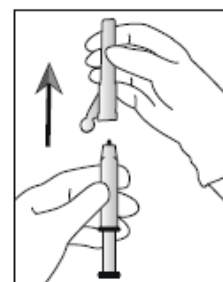
- Odstraňte uzávěr (A) tahem kolmo vzhůru. Pro udržení sterility se nedotýkejte hrotu stříkačky (B) (viz obrázek 2).

Obrázek 2



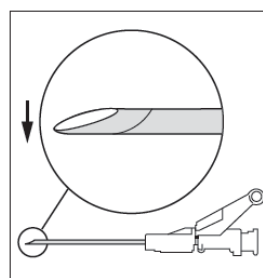
- Připevněte bezpečnostní jehlu ke koncovce Luer-Lok a otáčejte, až pevně dosedne (viz Obrázek 3)
- Zkontrolujte, zda je jehla ke koncovce Luer připevněna předtím, než ji otočíte do vertikální polohy.
- Stáhněte ochranný kryt jehly přímým tahem, abyste nepoškodil(a) hrot jehly.
- Přeneste naplněnou injekční stříkačku na místo aplikace.
- Odstraňte pouzdro jehly.
- Vytlačte přebytečný plyn z injekční stříkačky.

Obrázek 3



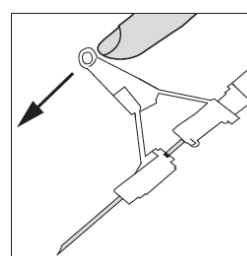
- Podávejte pomalu intramuskulárně (1-2 minuty/injekci) do hýžd'ového svalu (musculus gluteus). Pro pohodlí při aplikaci je seříznutí hrotu jehly orientováno směrem k rameni páčky (viz Obrázek 4).

Obrázek 4



- Po aplikaci jedním prstem ihned klepněte na rameno páčky, aby se aktivoval krycí mechanismus (viz Obrázek 5). POZNÁMKA: Vždy aktivujte směrem od sebe a jiných lidí. Až zaslechnete cvaknutí, vizuálně se přesvědčte, že hrot jehly je zcela zakryt.

Obrázek 5



Likvidace

Předplněné injekční stříkačky jsou určeny pouze na **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 (viz bod 5.3).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1253/001

EU/1/17/1253/002

EU/1/17/1253/003

EU/1/17/1253/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. ledna 2018

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

MYLAN TEORANTA

Coill Rua

Inverin

Co. Galway

IRSKO

Mylan Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1

Bad Homburg v. d. Hoehe

Hessen, 61352,

NĚMECKO

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2. registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM A VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Fulvestrant Mylan 250 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
fulvestrantum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Benzyl-benzoát
Benzylalkohol
Bezvodý ethanol
Čištěný ricinový olej

Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka (5 ml)
1 bezpečnostní jehla
2 předplněné injekční stříkačky (po 5 ml)
2 bezpečnostní jehly
4 předplněné injekční stříkačky (po 5 ml)
4 bezpečnostní jehly
6 předplněné injekční stříkačky (po 5 ml)
6 bezpečnostní jehly

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intramuskulární podání.

Pouze k jednorázovému použití.

Úplný návod k aplikaci přípravku Fulvestrant Mylan a použití bezpečnostní jehly naleznete v příložených Instrukcích k podání.

K podání doporučené měsíční dávky 500 mg je třeba podat dvě injekční stříkačky.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a transportujte v chladničce.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Viz příbalová informace pro další informace o teplotních odchylkách.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1253/001
EU/1/17/1253/002
EU/1/17/1253/003
EU/1/17/1253/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ETIKETA NA PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Fulvestrant Mylan 250 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
fulvestrantum
i.m. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Fulvestrant Mylan 250 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce fulvestrantum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Fulvestrant Mylan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Fulvestrant Mylan používat
3. Jak se přípravek Fulvestrant Mylan používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Fulvestrant Mylan uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Fulvestrant Mylan a k čemu se používá

Fulvestrant Mylan obsahuje léčivou látku fulvestrant, který patří do skupiny blokátorů estrogenů. Estrogeny jsou ženské pohlavní hormony a mohou v některých případech způsobovat růst rakoviny prsu.

Fulvestrant Mylan se používá buď:

- samostatně, k léčbě žen po menopauze s typem rakoviny prsu, která se nazývá rakovina prsu s estrogen pozitivními receptory a která je lokálně pokročilá nebo rozšířená do jiných částí těla (metastatická), nebo
- v kombinaci s palbociklibem k léčbě žen s rakovinou prsu, která se nazývá rakovina prsu s pozitivními hormonálními receptory, rakovinou prsu s receptory negativními pro lidský epidermální růstový faktor 2, který je lokálně pokročilý nebo rozšířený do jiných částí těla (metastatický). Ženy před menopauzou budou rovněž léčeny přípravkem nazývajícím se agonista hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH).

Pokud je přípravek Fulvestrant Mylan podáván v kombinaci s palbociklibem, je důležité si také přečíst příbalovou informaci pro přípravek s obsahem palbociklibu. Máte-li jakékoli dotazy ohledně palbociklibu, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Fulvestrant Mylan používat

Nepoužívejte Fulvestrant Mylan

- jestliže jste alergická na fulvestrant nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste těhotná nebo kojíte.
- máte-li těžkou poruchu funkce jater.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Fulvestrant Mylan se poraďte se svým lékařem, nebo lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud máte následující obtíže:

- problémy s ledvinami nebo játry
- nízký počet krevních destiček (pomáhají srážet krev) nebo trpíte krvácivostí
- dřívější problémy s krevními sraženinami
- problémy s úbytkem kostní hmoty (osteoporóza)
- nadměrně požíváte alkohol

Děti a dospívající

Fulvestrant Mylan není určen dětem a dospívajícím ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Fulvestrant Mylan

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat. Nezapomeňte lékaře informovat zvláště, pokud užíváte antikoagulancia (léky zamezující tvorbě krevních sraženin).

Těhotenství a kojení

Nesmíte používat Fulvestrant Mylan, pokud jste těhotná. Jestliže jste v reprodukčním věku, musíte v průběhu léčby přípravkem Fulvestrant Mylan a ještě 2 roky po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci.

Nesmíte kojit, jestliže se léčíte přípravkem Fulvestrant Mylan.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Fulvestrant Mylan pravděpodobně neovlivní Vaši schopnost řídit dopravní prostředek nebo obsluhovat stroje. Po léčbě přípravkem Fulvestrant Mylan můžete cítit únavu. Pokud k tomu dojde, neříd'te a neobsluhujte stroje.

Přípravek Fulvestrant Mylan obsahuje 10 % (hm./obj.) alkoholu (ethanolu), tj. 500 mg v každých 5 ml, což odpovídá méně než 25 ml piva nebo 10 ml vína v jedné léčebné dávce (tj. dvou injekčních stříkačkách). Takto malý obsah alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

Přípravek Fulvestrant Mylan obsahuje benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje 500 mg benzylalkoholu na každých 5 ml, což odpovídá 100 mg/ml (10 % hm./obj.). Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Přípravek Fulvestrant Mylan obsahuje benzyl-benzoát

Tento léčivý přípravek obsahuje 750 mg benzyl-benzoátu v každých 5 ml, což odpovídá 150 mg/ml (15 % hm./obj.).

3. Jak se přípravek Fulvestrant Mylan používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistí, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je 500 mg fulvestrantu (dvě 250 mg/5 ml injekce) podávané jednou měsíčně a další 500 mg dávka se podává 2 týdny po podání první/zahajovací dávky.

Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám podá Fulvestrant Mylan jako pomalou nitrosvalovou injekci, po jedné injekci do každé hýždě.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se objeví následující nežádoucí účinky, můžete potřebovat neodkladnou lékařskou pomoc:

- Alergická (reakce z přecitlivělosti) reakce zahrnující otoky obličeje, rtů, jazyka a/nebo hrdla, což mohou být příznaky anafylaktické (závažné alergické) reakce.
- Tromboembolie (zvýšené riziko tvorby krevních sraženin)*
- Zánět jater (hepatitida)
- Selhání jater

Poradte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud si všimnete následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se objevit u více než 1 z 10 pacientek)

- Reakce v místě injekce, např. bolest a/nebo zánět
- Abnormální hladiny jaterních enzymů (při kontrole krve)*
- Pocit na zvracení (nauzea)
- Slabost, únava*
- Bolest kloubů, svalů a kostí
- Návaly horka
- Kožní vyrážka
- Alergické (reakce z přecitlivělosti) reakce zahrnující otok obličeje, rtů, jazyka a/nebo hrdla

Další nežádoucí účinky:

Časté nežádoucí účinky (mohou se objevit až u 1 z 10 pacientek)

- Bolest hlavy
- Zvracení, průjem nebo ztráta chuti k jídlu*
- Infekční onemocnění močových cest
- Bolest v zádech*
- Zvýšená hladina bilirubin (žlučové barvivo, které se tvoří v játrech)
- Tromboembolie (zvýšené riziko tvorby krevních sraženin)*
- Snížený počet krevních destiček (trombocytopenie)
- Vaginální (poševní) krvácení
- Bolest v dolní části zad vystřelující do dolní končetiny na jedné straně (ischias)
- Náhlá slabost, necitlivost, brnění nebo ztráta hybnosti dolní končetiny, zejména na jedné straně těla, náhlé problémy s chůzí nebo rovnováhou (periferní neuropatie)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se objevit až u 1 ze 100 pacientek)

- Hustý bělavý vaginální (poševní) výtok a kvasinkové onemocnění (kandidóza)
- Tvorba modřin a krvácení v místě aplikace
- Zvýšená hladina gama-GT, jaterního enzymu, zjištěného při kontrole krve
- Zánět jater (hepatitida)
- Selhání jater
- Necitlivost, brnění a bolest
- Anafylaktická reakce

* Zahrnuje nežádoucí účinky, u kterých nelze přesně určit úlohu přípravku Fulvestrant Mylan vzhledem k probíhající nemoci.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Fulvestrant Mylan uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a na etiketě injekční stříkačky za zkratkou EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Teplotní odchylky překračující rozmezí 2 °C – 8 °C mají být omezeny a nesmí překročit 28denní období, kdy je průměrná teplota uchovávání přípravku nižší než 25 °C (ale vyšší než 2 °C – 8 °C). Po teplotních odchylkách by měl být přípravek okamžitě vrácen do doporučených podmínek uchovávání (uchovávejte a transportujte v chladničce 2 °C – 8 °C). Teplotní odchylky mají kumulativní vliv na kvalitu přípravku a 28denní období nesmí být překročeno v průběhu celé doby použitelnosti přípravku Fulvestrant Mylan. 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 injekční stříkačku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Váš zdravotnický pracovník je odpovědný za správné uchovávání, použití a likvidaci přípravku Fulvestrant Mylan.

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro vodní prostředí. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Fulvestrant Mylan obsahuje

- Léčivou látkou je fulvestrantum. Jedna předplněná injekční stříkačka (5 ml) obsahuje fulvestrantum 250 mg.
- Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou benzyl-benzoát (viz bod 2 „Přípravek Fulvestrant Mylan obsahuje benzyl-benzoát“), benzylalkohol (viz bod 2 „Přípravek Fulvestrant Mylan obsahuje benzylalkohol“), bezvodý ethanol (viz bod 2 „Přípravek Fulvestrant Mylan obsahuje 10 % (hm./obj.) alkoholu (ethanolu)“), čišťený ricinový olej.

Jak Fulvestrant Mylan vypadá a co obsahuje toto balení

Fulvestrant Mylan je čirý bezbarvý až nažloutlý viskózní roztok v předplněné injekční stříkačce, která je opatřena uzávěrem, garantujícím neporušenost obalu, obsahující 5 ml injekčního roztoku.

Fulvestrant Mylan se dodává ve 4 baleních, v balení, které obsahuje 1 skleněnou předplněnou injekční stříkačku nebo v balení, které obsahuje 2 skleněné předplněné injekční stříkačky nebo v balení, které obsahuje 4 skleněné předplněné injekční stříkačky nebo v balení, které obsahuje 6 skleněných předplněných injekčních stříkaček. Přiloženy jsou také bezpečnostní jehly (BD SafetyGlide) pro připojení k válci injekční stříkačky.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci
MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irsko

Výrobce
MYLAN TEORANTA
Inverin
Co. Galway
IRSKO

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
NĚMECKO

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien
Mylan bvba/sprl
Tel/Tél: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva
Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България
Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg
Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika
Viatis CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország
Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark
Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland
Viatis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti
BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 6363 052

Norge
Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα
Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España
Viatis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

Polska
Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Fulvestrant Mylan 500 mg (2 x 250 mg/5 ml injekční roztok) je třeba podat jako dvě předplněné injekční stříkačky, viz bod 3.

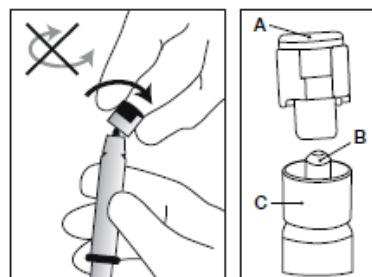
Instrukce k podání

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

Pro každou ze dvou injekčních stříkaček:

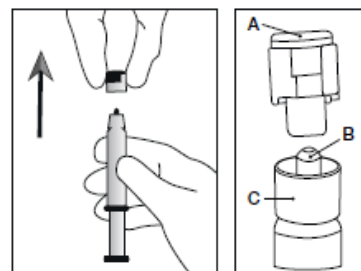
- Vyjměte skleněný válec injekční stříkačky z blistru a zkontrolujte, zda není poškozen.
- Sejměte vnější obal bezpečnostní jehly (SafetyGlide).
- Parenterální roztoky je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat na pevné částice nebo změnu barvy.
- Držte stříkačku za vroubkovanou část (C) ve vzpřímené poloze. Druhou rukou uchopte uzávěr (A) a opatrně naklánějte dopředu a dozadu, dokud se uzávěr neoddělí a lze ho bez otáčení odstranit (viz obrázek 1).

Obrázek 1



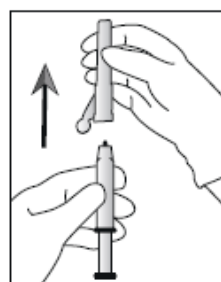
- Odstraňte uzávěr (A) tahem kolmo vzhůru. Pro udržení sterility se nedotýkejte hrotu stříkačky (B) (viz obrázek 2).

Obrázek 2



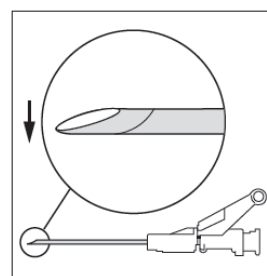
- Připevněte bezpečnostní jehlu ke koncovce Luer-Lok a otáčejte, až pevně dosedne (viz Obrázek 3)
- Zkontrolujte, zda je jehla ke koncovce Luer předtím, než ji otočíte do vertikální polohy.
- Stáhněte ochranný kryt jehly přímým tahem, abyste nepoškodil(a) hrot jehly.
- Přeneste naplněnou injekční stříkačku na místo aplikace.
- Odstraňte pouzdro jehly.
- Vytlačte přebytečný plyn z injekční stříkačky.

Obrázek 3



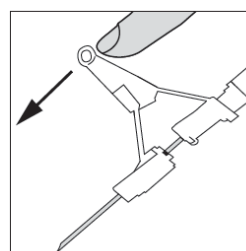
- Podávejte pomalu intramuskulárně (1-2 minuty/injekci) do hýžďového svalu (musculus gluteus). Pro pohodlí při aplikaci je seříznutí hrotu jehly orientováno směrem k rameni páčky (viz Obrázek 4).

Obrázek 4



- Po aplikaci jedním prstem ihned klepněte na rameno páčky, aby se aktivoval krycí mechanismus (viz Obrázek 5). **UPOZORNĚNÍ:** Vždy aktivujte směrem od sebe a jiných lidí. Až zaslechnete cvaknutí vizuálně se přesvědčte, že hrot jehly je zcela zakryt.

Obrázek 5



Likvidace

Předplněné injekční stříkačky jsou určeny **pouze** na 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.