

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Faslodex 250 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem (v 5 ml)

Ethanol (96%, 500 mg)

Benzylalkohol (500 mg)

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

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

Před zahájením léčby kombinací přípravků Faslodex 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 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 Faslodex s opatrností. U pacientek s těžkou poruchou funkce jater nebyla bezpečnost a účinnost sledována (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Faslodex 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

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

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

Faslodex 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 Faslodex 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 Faslodex (viz bod 4.8). Při předepisování přípravku Faslodex rizikovým pacientkám je třeba na to brát ohled.

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

Pokud je přípravek Faslodex 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.

Ethanol

Přípravek Faslodex obsahuje jako pomocnou látku 10% w/v alkoholu (ethanolu), tj. až 500 mg v injekci, což odpovídá 10 ml piva nebo 4 ml vína. To může být škodlivé pro osoby, které nadměrně požívají alkohol, což je třeba mít na paměti u vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s poruchou funkce jater a epilepsií.

Benzylalkohol

Faslodex obsahuje benzylalkohol jako pomocnou látku, která může způsobit alergickou reakci.

Pediatrická populace

Faslodex se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím, neboť nebyla stanovena bezpečnost a účinnost u této skupiny pacientek (viz bod 5.1).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

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

Kojení

V průběhu léčby přípravkem Faslodex 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 přípravku Faslodex na fertilitu u lidí nebyl studován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Monoterapie

Informace v tomto bodě shrnují všechny nežádoucí účinky z klinických studií, peregistračních studií a spontánních hlášení. Podle souhrnné analýzy údajů použití fulvestrantu v monoterapii, byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky reakce v místě vpichu, slabost, nucení na zvracení 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 Faslodex 500 mg ve studiích srovnávacích Faslodex 500 mg a Faslodex 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 Faslodex 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 přípravkem Faslodex v monoterapii

Nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a frekvence		
Infekce a infestace	Časté	Infekce močových cest
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Trombocytopenie ^e
Poruchy imunitního systému	Velmi časté	Reakce z přecitlivělosti ^c
	Méně časté	Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Anorexia ^a
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
Cévní poruchy	Velmi časté	Návaly horka ^e
	Časté	Žilní tromboembolismus ^a
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea
	Časté	Zvracení, průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Zvýšení jaterních enzymů (ALT, AST, ALP) ^a
	Časté	Zvýšená hladina bilirubinu ^a
	Méně časté	Selhání jater ^{c, f} , hepatitida ^f , zvýšená hladina gama-GT ^f

Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka ^e (rash)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Bolest kloubů a muskuloskeletální bolest ^d
	Časté	Bolest zad ^a
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Vaginální krvácení ^e
	Méně časté	Vaginální moniliáza ^f , leukorhea ^f
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Astenie ^a , reakce v místě injekce ^b
	Časté	Periferní neuropatie ^e , ischias ^e
	Méně časté	Krvácení v místě aplikace ^f , hematom v místě aplikace ^f , neuralgie ^{e, f}

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

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

^c 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: artralgií a méně často muskuloskeletální bolest, myalgii a bolest končetin

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

^f Nežádoucí účinek nebyl pozorován ve studii FALCON.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Popisy uvedené níže jsou založeny na analýze bezpečnostních údajů u 228 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 přípravkem Faslodex hlásilo 40 % (26/65) pacientek bolest kloubů a muskuloskeletální bolest během prvního měsíce léčby a 66,2 % (43/65) pacientek během prvních 3 měsíců léčby. Žádné pacientky nehlásily nežádoucí účinky stupně ≥ 3 podle CTCAE ani nedošlo ke snížení dávky, přerušení léčby nebo vysazení léčby v důsledku těchto nežádoucích účinků.

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 (≥ 20 %) nežádoucími účinky jakéhokoli stupně u pacientek léčených fulvestrantem v kombinaci s palbociklibem byly neutropenie, leukopenie, infekce, únava, nauzea, anémie, stomatitida, průjem, trombocytopenie a zvracení. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (≥ 2 %) stupně ≥ 3 byly neutropenie, leukopenie, infekce, anémie, zvýšení AST, trombocytopenie a únava.

Tabulka 2 uvádí nežádoucí účinky ze studie PALOMA3.

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

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

Třída orgánových systémů Frekvence Preferovaný termín ^a	Faslodex + palbociklib (n = 345)		Faslodex + placebo (n = 172)	
	Všechny stupně n (%)	Stupeň ≥ 3 n (%)	Všechny stupně n (%)	Stupeň ≥ 3 n (%)
Infekce a infestace				
<i>Velmi časté</i>				
Infekce ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Poruchy krve a lymfatického systému				
<i>Velmi časté</i>				
Neutropenie ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leukopenie ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anémie ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombocytopenie ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Méně časté</i>				
Febrilní neutropenie	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Poruchy metabolismu a výživy				
<i>Velmi časté</i>				
Snížená chuť k jídlu	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Poruchy nervového systému				
<i>Časté</i>				
Dysgeusie	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Poruchy oka				
<i>Časté</i>				
Zvýšená tvorba slz	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Rozmazané vidění	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Suché oko	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
<i>Časté</i>				
Epistaxe	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Gastrointestinální poruchy				
<i>Velmi časté</i>				
Nauzea	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Stomatitida ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Průjem	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Zvracení	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Poruchy kůže a podkožní tkáň				
<i>Velmi časté</i>				
Alopecie	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
Vyrážka ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Časté</i>				
Suchá kůže	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
<i>Velmi časté</i>				
Únava	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)

Pyrexie	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Časté</i>				
Astenie	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Vyšetření				
<i>Velmi časté</i>				
Zvýšení AST	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Časté</i>				
Zvýšení ALT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

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

^aPreferované termíny (PT) jsou uvedeny podle MedDRA 17.1.

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

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

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

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

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

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

^h Vyrážka zahrnuje následující PT: vyrážka, makulopapulózní vyrážka, svědicí 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 přípravkem Faslodex u člověka. Pokud dojde k předávkování, je na místě symptomatické léčba předávkování. Studie na zvířatech předpokládají, že kromě účinků přímo nebo nepřímo závislých na antiestrogenním účinku nebyly u vyšších dávek fulvestrantu prokázány žádné jiné účinky (viz bod 5.3).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: endokrinní léčba, antiestrogeny, ATC kód: L02BA03

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Fulvesterant 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“ 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 počet ER a proliferaci markeru Ki67 ve větší míře než fulvestrant 250 mg u postmenopauzálních žen s karcinomem prsu v neoadjuvantním uspořádání.

Klinická účinnost a bezpečnost v pokročilé rakovině 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 Faslodex 500 mg (n=362) s Faslodex 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	Faslodex 500 mg (n=362)	Faslodex 250 mg (n=374)	Srovnání mezi skupinami (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Hazard ratio (HR)	95% CI	Hodnota p
PFS	K-M medián v měsících; hazard ratio					
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	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Srovnání mezi skupinami (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Absolutní rozdíl v %	95% CI	
ORR^d	% pacientek 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 Faslodex 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 Faslodex 500 mg a 261 pacientek ve skupině Faslodex 250 mg).

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

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

Byla provedena randomizovaná dvojité zaslepená dvojité matoucí multicentrická klinická studie fáze 3 s přípravkem Faslodex 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 přípravkem Faslodex 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 přípravkem Faslodex ve srovnání s ramenem s anastrozolem. Výsledky účinnosti studie FALCON jsou uvedeny v tabulce 4 a na obrázku 1.

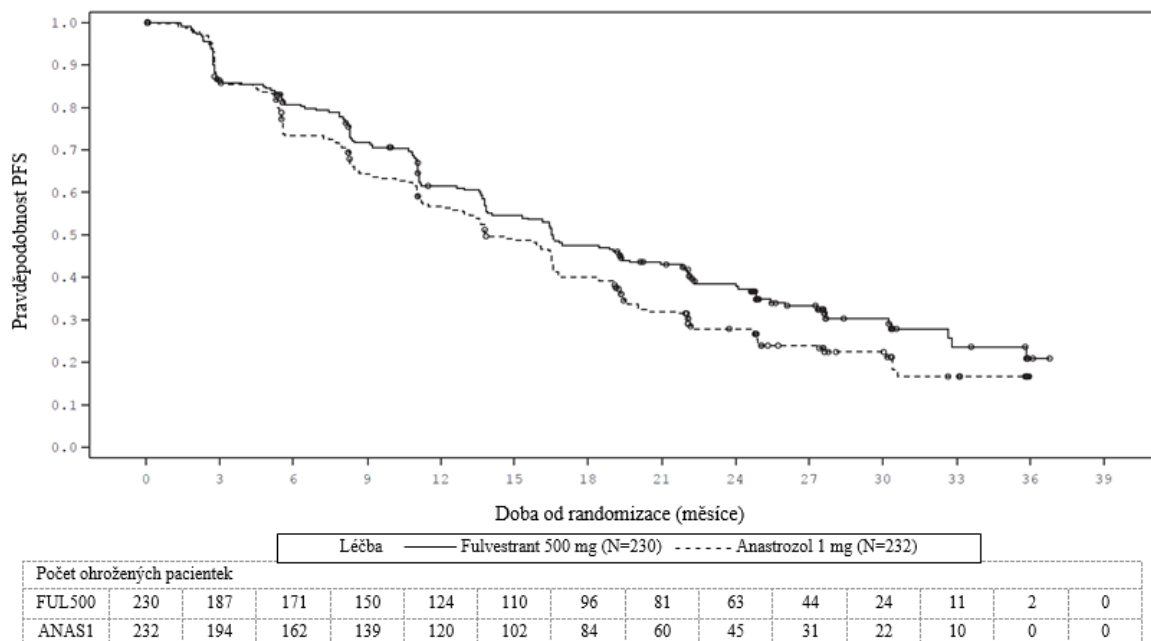
Tabulka 4 Souhrn výsledků primárního cílového parametru účinnosti (PFS) a klíčových sekundárních cílových parametrů účinnosti (hodnocení zkoušejícího, populace “Intent-To-Treat”) - studie FALCON

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

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

** u pacientek 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 Faslodex 250 mg jednou měsíčně s podáváním 1 mg anastrozolu (inhibitor aromatázy). Celkově byl Faslodex v dávce 250 mg měsíčně nejméně stejně účinný jako anastrozol, pokud jde o přežití bez progresce, výskyt objektivní odpovědi a doby přežití. Mezi oběma léčenými skupinami nebyly u primárních cílových parametrů studie žádné statisticky významné rozdíly. Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez progresce. Kombinovaná analýza obou studií prokázala, že k progresi došlo u 83 % pacientek, které dostávaly Faslodex, oproti 85 % pacientek, které užívaly anastrozol. Kombinovaná analýza obou studií ukázala, že hazard ratio přípravku Faslodex 250 mg vs anastrozol pro přežití bez progresce je 0,95 (95 % CI 0,82 až 1,10). Výskyt objektivní odpovědi na Faslodex 250 mg byl 19,2 % ve srovnání s 16,5 % na anastrozol. Střední doba přežití činila 27,4 měsíce u pacientek léčených přípravkem Faslodex a 27,6 měsíce u pacientek léčených anastrozolem. Hazard ratio přípravku Faslodex 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 dvojitě zaslepená multicentrická studie fáze 3 ve dvou paralelních skupinách s přípravkem Faslodex 500 mg a palbociklibem 125 mg vs. přípravek Faslodex 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 přípravkem Faslodex a palbociklibem nebo do ramene s přípravkem Faslodex a placebo 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 progresy 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 přípravkem Faslodex a palbociklibem a rameni s přípravkem Faslodex 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)	
	Faslodex a palbociklib (n = 347)	Faslodex 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 (měřitelné onemocnění) [% (95% CI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95% CI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)

Závěrečné údaje celkového přežití (OS) (podle údajů z 13. dubna 2018)		
Počet událostí (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Medián [měsíce (95% CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Hazard ratio (95% CI) a hodnota p [†]	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

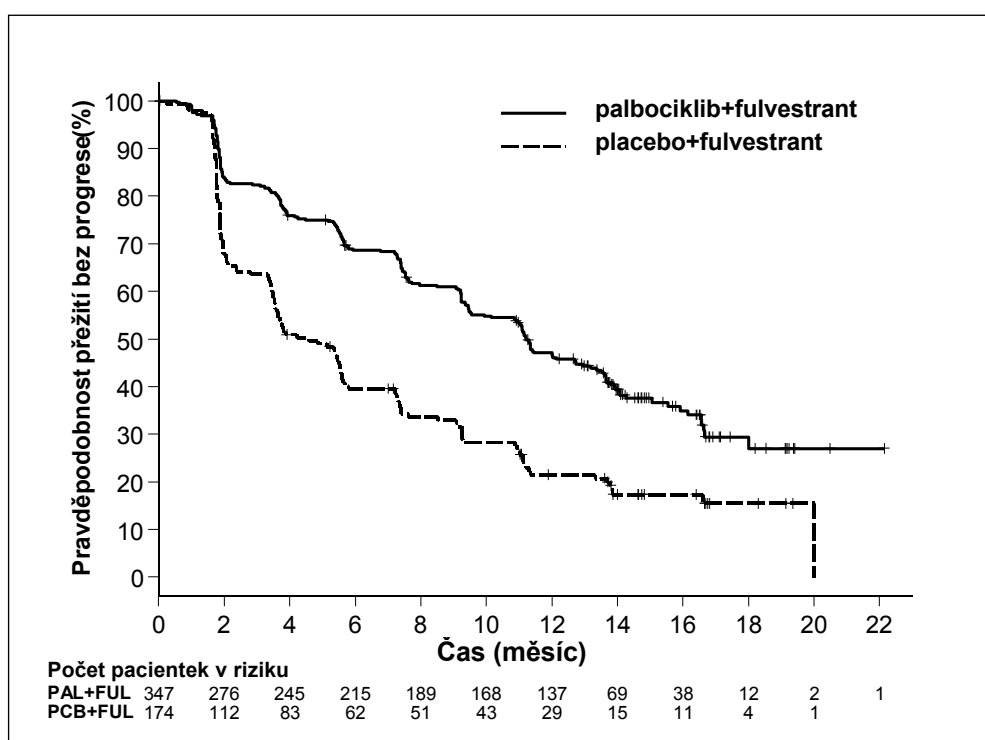
CBR = klinická míra prospěšnosti; CI = interval spolehlivosti; n = počet pacientů; OR = objektivní odpověď

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

*Není statisticky významné

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

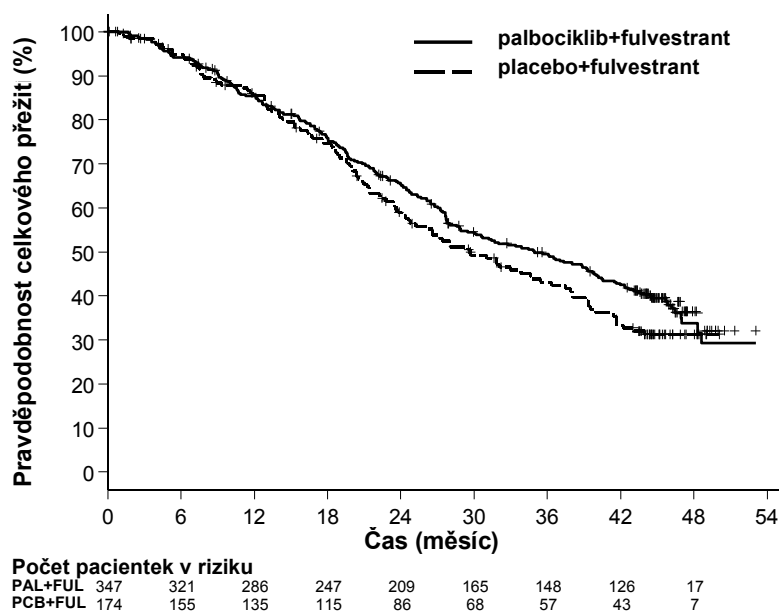
Obrázek 2 Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresse (hodnocení zkoušejícího, populace "Intent To Treat") - studie PALOMA3 (podle údajů z 23. října 2015)



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

Snížení rizika progresse onemocnění nebo úmrtí v rameni s přípravkem Faslodex a palbociklibem bylo pozorováno ve všech jednotlivých podskupinách pacientek předdefinovaných stratifikací a výchozími charakteristikami. Bylo to zřejmé u žen v pre/perimenopauze (HR 0,46 [95% CI: 0,28; 0,75]) i žen po menopauze (HR 0,52 [95% CI: 0,40; 0,66]) i pacientek s viscerálními metastázami (HR 0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]), a s neviscerálními metastázami (HR 0,48 [95% CI: 0,33; 0,71]). Prospěch z léčby byl pozorován u metastatického onemocnění bez ohledu na počet linií předchozí léčby, tj. 0 (HR 0,59 [95% CI: 0,37; 0,93]), 1 (HR 0,46 [95% CI: 0,32; 0,64]), 2 (HR 0,48 [95% CI: 0,30; 0,76]), nebo > 3 linie (HR 0,59 [95% CI: 0,28; 1,22]) linie léčby.

Obrázek 3 Kaplan-Meierova křivka celkového přežití (populace "Intent To Treat") - studie PALOMA3 (podle údajů z 13. dubna 2018)



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

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

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

	Viscerální onemocnění		Neviscerální onemocnění	
	Faslodex a palbociklib (n = 206)	Faslodex a placebo (n = 105)	Faslodex a palbociklib (n = 141)	Faslodex 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 přípravkem Faslodex a palbociklibem a 166 pacientek v rameni s přípravkem Faslodex 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 přípravku Faslodex vedlo ke zlepšení symptomů vzhledem k významnému prodloužení doby do zhoršení symptomů bolesti ve srovnání s přípravkem Faslodex 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 na zdravých ženách po přechodu, léčených 20 μg ethinylestradiolu denně, prokázala, že předchozí podávání Faslodex 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 Faslodex 500 mg nebo Faslodex 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 Faslodex 500 mg nebo Faslodex 250 mg nevedla k významným změnám sérových markerů kostního metabolismu.

Pediatrická populace

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání nitrosvalové injekce přípravku Faslodex s dlouhou dobou účinku se fulvestrant pomalu vstřebává a maximálních koncentrací v plazmě (C_{max}) je dosaženo přibližně po přibližně 5 dnech. Po podání Faslodex 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-kebon, 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 enzýmech 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 skupiny pacientek

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Farmakokinetika fulvestrantu byla sledována v klinickém hodnocení po jednorázovém podání u žen s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh syndrom třída A a B). Byla použita vysoká nitrosvalová 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 přípravku Faslodex bude dobře tolerováno. Ženy s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh syndrom třída C) nebyly hodnoceny.

Pediatrická populace

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita fulvestrantu je nízká.

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

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% (V/V)
Benzylalkohol
Benzyl-benzoát
Čištěný ricinový olej

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Teplotní výkyvy mimo rozmezí 2 °C - 8 °C by měly být omezeny. To zahrnuje vyloučení uchovávání při teplotách vyšších než 30°C a nepřekračující 28denní období při průměrné teplotě uchovávání přípravku do 25 °C (ale vyšší než 2 °C - 8 °C). Po teplotních výkyvech by měl být přípravek ihned vrácen do režimu uchovávání za doporučených podmínek (uchovávejte a transportujte při teplotě 2 °C - 8 °C). Teplotní výkyvy mají kumulativní vliv na kvalitu přípravku a 28denní období nesmí být překročeno v průběhu celé 4leté doby použitelnosti přípravku Faslodex (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 velikost balení

Předplněná injekční stříkačka se skládá z:

Jedna předem naplněná injekční stříkačka z čirého skla (typ 1) s polystyrenovým pístem, opatřená uzávěrem, na kterém je jasně viditelné případné poškození či zneužití, obsahující 5 ml přípravku Faslodex. Přiložena je také bezpečnostní jehla (BD SafetyGlide) pro připojení k válci injekční stříkačky.

nebo

Dvě předem naplněné injekční stříkačky z čirého skla (typ 1) s polystyrenovým pístem, opatřené uzávěrem, na kterém je jasně viditelné případné poškození či zneužití, obsahující 5 ml přípravku Faslodex. Přiloženy jsou také bezpečnostní jehly (BD SafetyGlide) pro připojení k válci injekční stříkačky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Instrukce pro použití

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

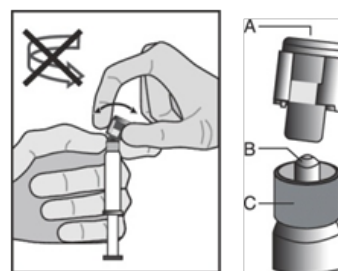
POZNÁMKA: Vzhledem k blízkosti probíhajícího sedacího nervu, je třeba opatrnosti při aplikaci přípravku Faslodex v dorsogluteální oblasti (viz bod 4.4).

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

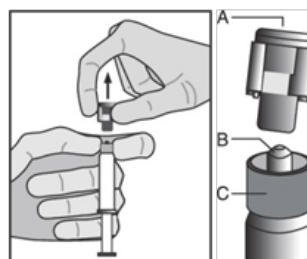
Pro každou ze dvou injekčních stříkaček:

- 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) směrem vzhůru. Druhou rukou uchopte uzávěr (A) a opatrně naklánějte dopředu a dozadu, dokud se uzávěr neoddělí a lze ho bez kroucení sejmout (viz obrázek 1).
- Sejměte uzávěr (A) tahem kolmo vzhůru. Pro udržení sterility se nedotýkejte hrotu stříkačky (B) (viz obrázek 2).
- Připevněte bezpečnostní jehlu ke koncovce Luer a otáčejte až pevně dosedne (viz Obrázek 3)
- Zkontrolujte, zda je jehla ke koncovce Luer připevněna a stále ji držte ve svislé poloze.
- Stáhněte chránítka jehly směrem dopředu tak, abyste

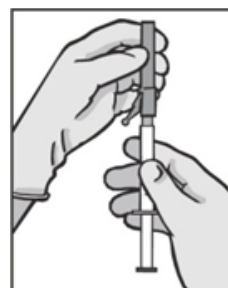
Obrázek 1



Obrázek 2



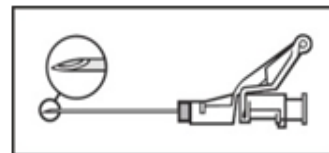
Obrázek 3



- nepoškodil(a) hrot jehly.
- Přeneste naplněnou injekční stříkačku na místo aplikace.
- Odstraňte chránítka jehly.
- Vytlačte přebytečný plyn z injekční stříkačky.

- Podávejte jako pomalou nitrosvalovou injekci (1-2 minuty/injekci) do hýžďového svalu (musculus gluteus). Pro komfort uživatele orientujte úkos jehly směrem k rameni páčky (viz Obrázek 4).

Obrázek 4



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

Obrázek 5



Likvidace

Předplněná injekční stříkačka je určena 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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/269/001 1 injekční stříkačka
EU/1/03/269/002 2 injekční stříkačky

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. března 2004
Datum posledního prodloužení: 10. března 2009

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 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 ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Jméno a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

AstraZeneca AB
Global External Sourcing (GES)
Astraallén
Gärtunaporten
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, SK10 2NA
Velká Británie

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 význačného 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

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Faslodex 250 mg injekční roztok
fulvestrantum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Ethanol 96% (V/V), benzylalkohol, benzyl-benzoát a čištěný ricinový olej.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné stříkačce.

1 předplněná stříkačka (5 ml)
1 bezpečnostní jehla
2 předplněné stříkačky (po 5 ml)
2 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 Faslodex a použití bezpečnostní jehly naleznete v příložených Instrukcích k podání.
K podání doporučené měsíční dávky 500 mg je třeba podat 2 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 stříkačku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Viz příbalovou informaci pro další informace o teplotních výkyvech.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/269/001 1 injekční stříkačka
EU/1/03/269/002 2 injekční stříkačky

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

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 STRÍKAČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Faslodex 250 mg injekční roztok
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

Faslodex 250 mg injekční roztok
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 Faslodex a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Faslodex používat
3. Jak se přípravek Faslodex používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Faslodex uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Faslodex a k čemu se používá

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

Faslodex 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 Faslodex 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 Faslodex používat

Nepoužívejte Faslodex:

- jestliže víte, že jste alergická na fulvestrant nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste těhotná nebo kojíte.
- máte-li vážné problémy s játry.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Faslodex se poradte 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

Faslodex není určen dětem a dospívajícím ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Faslodex

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 antikoagulantia (léky zamezující tvorbě krevních sraženin).

Těhotenství a kojení

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

Nesmíte kojit, jestliže se léčíte přípravkem Faslodex.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Faslodex pravděpodobně neovlivní Vaši schopnost řídit dopravní prostředek nebo obsluhovat stroje. Po léčbě přípravkem Faslodex můžete cítit únavu. Pokud k tomu dojde, neřídte a neobsluhujte stroje.

Přípravek Faslodex obsahuje 10 % (hm./obj.) ethanolu (alkoholu), tj. až 500 mg v jedné injekci, což odpovídá 10 ml piva nebo 4 ml vína.

To může být škodlivé pro osoby, které nadměrně požívají alkohol.

Tuto okolnost je třeba mít na paměti u vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s nemocnými játry nebo epilepsií.

Přípravek Faslodex obsahuje 500 mg benzylalkoholu v jedné injekci, což odpovídá 100 mg/ml. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Přípravek Faslodex obsahuje 750 mg benzyl-benzoátu v jedné injekci, což odpovídá 150 mg/ml.

3. Jak se přípravek Faslodex používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistá, poradte 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 Faslodex 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

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

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

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

Porad'te 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)*
- Nucení na zvracení (nevolnost)
- Slabost, únava*
- Bolest kloubů, svalů a kostí
- Návaly horka
- Kožní vyrážka
- Alergické (hypersenzitivní) 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*
- Infekce močových cest
- Bolest v zádech*
- Zvýšený 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 Faslodex 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 Faslodex uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

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

Teplotní výkyvy mimo rozmezí 2 °C - 8 °C by měly být omezeny. To zahrnuje vyloučení uchovávání při teplotách vyšších než 30 °C a nepřekračující 28denní období při průměrné teplotě uchovávání přípravku do 25 °C (ale vyšší než 2 °C - 8 °C). Po teplotních výkyvech by měl být přípravek ihned vrácen do režimu uchovávání za doporučených podmínek (uchovávejte a transportujte při teplotě 2 °C - 8 °C). Teplotní výkyvy mají kumulativní vliv na kvalitu přípravku a 28denní období nesmí být překročeno v průběhu celé 4leté doby použitelnosti přípravku Faslodex. Vystavení přípravku teplotám nižším než 2 °C nemá za následek poškození přípravku za předpokladu, že nebyl uchováván při teplotách nižších než -20 °C.

Předplněnou stříkačku uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

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 Faslodex obsahuje

- Léčivou látkou je fulvestrantum (fulvestrant). Jedna předplněná stříkačka (5 ml) obsahuje fulvestrantum 250 mg.
- Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou ethanol 96% (V/V), benzylalkohol, benzyl-benzoát a čištěný ricinový olej.

Jak Faslodex vypadá a co obsahuje toto balení

Faslodex je čirý bezbarvý až nažloutlý viskózní roztok v předplněné stříkačce, která je opatřena uzávěrem, na kterém je jasně viditelné případné poškození či zneužití. Jedna předplněná stříkačka obsahuje 5 ml injekčního roztoku. K podání doporučené měsíční dávky 500 mg je třeba podat 2 injekční stříkačky.

Faslodex se dodává ve 2 baleních, v balení, které obsahuje 1 skleněnou předplněnou injekční stříkačku nebo v balení, které obsahuje 2 skleněné předplněné injekční stříkačky.

Ke každé injekční stříkačce je přiložena bezpečnostní jehla (BD Safety Glide).

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobce

AstraZeneca AB
Global External Sourcing (GES)
Astraallén
Gärtunaporten
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK 10 2NA
Velká Británie

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

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca SA/N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel.: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca SA/N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft
Tel: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrwatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB o.z.
Tel.: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: + 44 1582 836 836

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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 je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

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

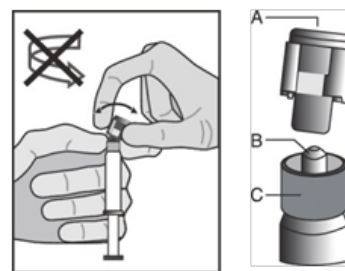
Instrukce pro podání

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

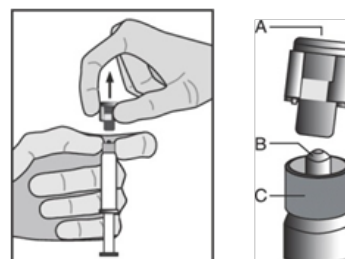
Pro každou ze dvou injekčních stříkaček:

- 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) směrem vzhůru. Druhou rukou uchopte uzávěr (A) a opatrně naklánějte dopředu a dozadu, dokud se víčko neoddělí a lze ho bez kroucení sejmout (viz Obrázek 1).
- Sejměte uzávěr (A) tahem kolmo vzhůru. Pro udržení sterility se nedotýkejte hrotu stříkačky (B) (viz Obrázek 2).

Obrázek 1

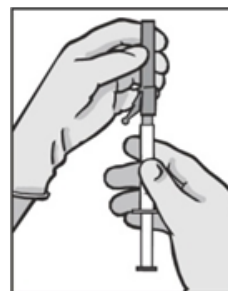


Obrázek 2

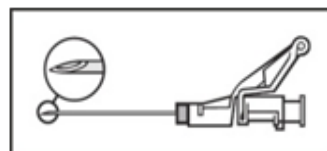


- Připevněte bezpečnostní jehlu ke koncovce Luer a otáčejte, až pevně dosedne (viz Obrázek 3).
- Zkontrolujte, zda je jehla ke koncovce Luer připevněna a stále ji držte ve svislé poloze.
- Otáčejte, abyste jehlu zajistil(a) v koncovce Luer.
- Stáhněte chránítka jehly směrem dopředu tak, abyste nepoškodil(a) hrot jehly.
- Přeneste naplněnou injekční stříkačku na místo aplikace.
- Odstraňte chránítka jehly.
- Vytlačte přebytečný plyn z injekční stříkačky.
- Podávejte jako pomalou nitrosvalovou injekci (1-2 minuty/injekci) do hýžďového svalu (musculus gluteus). Pro komfort uživatele orientujte úkos jehly směrem k rameni páčky (viz Obrázek 4).

Obrázek 3



Obrázek 4



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

Obrázek 5



Likvidace

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

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro vodní prostředí. Jakýkoli nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s příslušnými předpisy.