

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fulvestrant Mylan 250 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 250 mg fulvestrantu v 5 ml roztoku.

Pomocná látka so známym účinkom (na 5 ml)

Etanol, bezvodý (500 mg)

Benzylalkohol (500 mg)

Benzyl-benzoát (750 mg)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný až žltý viskózný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Fulvestrant je indikovaný:

- ako monoterapia na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka s pozitívitou estrogénových receptorov u postmenopauzálnych žien:
 - bez predchádzajúcej endokrinnej liečby, alebo
 - s relapsom ochorenia počas alebo po adjuvantnej antiestrogénovej liečbe alebo pri progresii ochorenia počas antiestrogénovej liečby.
- v kombinácii s palbociklibom na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka s pozitívitou hormonálnych receptorov (HR) a negatívnou receptora 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (HER2) u žien, ktoré predtým podstúpili endokrinnú liečbu (pozri časť 5.1).

U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa má kombinovaná liečba s palbociklibom kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelé ženy (vrátane starších žien)

Odporúčaná dávka je 500 mg v jednodesačných intervaloch s ďalšou 500 mg dávkou podanou dva týždne po začiatkovej dávke.

Pri použití fulvestrantu v kombinácii s palbociklibom pozri tiež súhrn charakteristických vlastností lieku pre palbociklib.

Pred začatím liečby kombináciou fulvestrantu plus palbociklibu a počas jej trvania musia byť pre/perimenopauzálné ženy liečené agonistami LHRH podľa lokálnej klinickej praxe.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientok s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávky (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min). U pacientok so závažnou poruchou funkcie obličiek sa bezpečnosť a účinnosť nehodnotili (klírens kreatinínu < 30 ml/min), u týchto pacientok je preto potrebná zvýšená opatrnosť (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientok s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. Nakoľko expozícia fulvestrantu môže byť zvýšená, fulvestrant sa má u týchto pacientok podávať s opatrnosťou. Nie sú údaje u pacientok so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť fulvestrantu u detí vo veku do 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Fulvestrant Mylan sa má podávať formou dvoch následných 5 ml injekcií pomalou vnútro svalovou injekciou (1-2 minúty/injekcia) do každého sedacieho svalu (gluteálna oblasť).

Opatrnosť je potrebná pri injekčnom podávaní Fulvestrantu Mylan do dorzogluteálnej oblasti z dôvodu blízkosti sedacieho nervu.

Podrobné pokyny na podávanie, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

Závažná porucha funkcie pečene (pozri časť 4.4 a 5.2).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientok s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má fulvestrant podávať so zvýšenou opatrnosťou (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Fulvestrant sa má podávať so zvýšenou opatrnosťou u pacientok so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min).

Vzhľadom na intramuskulárny spôsob podania sa má fulvestrant používať opatrne u pacientok s hemoragickou diatézou, trombocytopéniou alebo u pacientok liečených antikoagulantami.

U žien s pokročilou rakovinou prsníka sa často vyskytli tromboembolické príhody, ktoré boli pozorované v klinických štúdiách s fulvestrantom (pozri časť 4.8). Pri predpisovaní fulvestrantu rizikovým pacientkam sa má na to brať ohľad.

V súvislosti s injekciou fulvestrantu sa zaznamenali udalosti súvisiace s miestom podania injekcie ako je ischias, neuralgia, neuropatická bolesť a periférna neuropatia. Opatrnosť je potrebná pri injekčnom podávaní fulvestrantu do dorzogluteálnej oblasti z dôvodu blízkosti sedacieho nervu (pozri časti 4.2 a 4.8).

Zatiaľ nie sú k dispozícii dlhodobé údaje o pôsobení fulvestrantu na kosti. Vzhľadom na mechanizmus účinku fulvestrantu existuje potenciálne riziko vzniku osteoporózy.

Účinnosť a bezpečnosť fulvestrantu (buď ako monoterapia alebo v kombinácii s palbociklibom) sa u pacientok s kritickým viscerálnym ochorením neskúmala.

Pri použití fulvestrantu v kombinácii s palbociklibom pozri tiež súhrn charakteristických vlastností lieku pre palbociklib.

Interferencia s hodnotením protilátok proti estradiolu

Vzhľadom na štrukturálnu podobnosť fulvestrantu a estradiolu, môže fulvestrant interferovať s hodnotením protilátok proti estradiolu a môže mať za následok falošne zvýšené hladiny estradiolu.

Pediatrická populácia

Fulvestrant sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich, pretože bezpečnosť a účinnosť v tejto skupine pacientov neboli stanovené (pozri časť 5.1).

Fulvestrant Mylan obsahuje 10% w/v alkoholu (etanolu)

Tento liek obsahuje 500 mg alkoholu (etanolu) v každých 5 ml, čo zodpovedá 10% w/v. Množstvo v jednej liečebnej dávke (t. j. dve injekčné striekačky) zodpovedá menej ako 25 ml piva alebo 10 ml vína. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiaden pozorovateľný vplyv.

Fulvestrant Mylan obsahuje benzylalkohol

Tento liek obsahuje 500 mg benzylalkoholu na každých 5 ml, čo zodpovedá 100 mg/ml (10 % w/v). Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

Fulvestrant Mylan obsahuje benzyl-benzoát

Tento liek obsahuje 750 mg benzyl-benzoátu na každých 5 ml, čo zodpovedá 150 mg/ml (15 % w/v).

4.5 Liekové a iné interakcie

Klinická interakčná štúdia s midazolamom (substrátom CYP3A4) preukázala, že fulvestrant neinhibuje CYP3A4. Klinické interakčné štúdie s rifampicínom (induktor CYP3A4) a ketokonazolom (inhibitor CYP3A4) nepreukázali žiadnu klinicky významnú zmenu klírensu fulvestrantu. Pacientkam, ktorým sa podáva fulvestrant súbežne s inhibítormi alebo induktormi CYP3A4, nie je preto potrebné upravovať dávku.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Pacientky vo fertilnom veku počas liečby Fulvestrantom Mylan a 2 roky po poslednej dávke majú používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Fulvestrant je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Preukázalo sa, že fulvestrant prechádza placentou po jednorazovej dávke u potkanov a králikov. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu, vrátane zvýšeného výskytu abnormalít a úmrtí plodu (pozri časť 5.3). Ak pacientka počas užívania fulvestrantu otehotnie, musí byť informovaná o potenciálnom riziku pre plod a potenciálnom riziku potratu.

Dojčenie

Počas liečby fulvestrantom sa musí dojčenie ukončiť. Fulvestrant sa u samíc potkanov vylučuje do materského mlieka. Nie je známe, či sa fulvestrant vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na

možnosť závažných nežiaducich reakcií fulvestrantu u dojčených detí je používanie počas laktácie kontraindikované (pozri časť 4.3).

Fertilita

Účinky fulvestrantu na plodnosť ľudí sa neskúmali.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Fulvestrant nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Vzhľadom na to, že sa počas užívania fulvestrantu veľmi často vyskytli prípady asténie, musí sa venovať zvýšená opatrnosť pacientkam, u ktorých sa vyskytla táto nežiaduca reakcia počas vedenia vozidiel alebo obsluhy strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Monoterapia

V tejto časti sa nachádzajú informácie, vychádzajúce zo všetkých nežiaducich reakcií z klinických štúdií, postmarketingových štúdií alebo zo spontánnych hlásení. V súhrnnom súbore údajov z monoterapie fulvestrantom boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami reakcie v mieste podania injekcie, asténia, nauzea a zvýšenie hepatálnych enzýmov (ALT, AST, ALP).

V tabuľke 1 boli zistené nasledujúce kategórie frekvencií nežiaducich reakcií (adverse drug reactions, ADRs), ktoré sú založené na združených analýzach bezpečnosti v liečebnej skupine užívajúcej fulvestrant 500 mg v štúdiách porovnávajúcich fulvestrant 500 mg s fulvestrantom 250 mg [CONFIRM (Štúdia D6997C00002), FINDER 1 (Štúdia D6997C00004), FINDER 2 (Štúdia D6997C00006) a NEWEST (Štúdia D6997C00003)] alebo zo samotnej štúdie FALCON (Štúdia D699BC00001), ktorá porovnávala fulvestrant 500 mg s anastrozolom 1 mg. Pri rozdieloch vo frekvenciách pri združených analýzach bezpečnosti a štúdiu FALCON sa uvádza najvyššia frekvencia. V tabuľke 1 sú frekvencie založené na všetkých hlásených nežiaducich reakciách bez ohľadu na hodnotenie kauzality skúšajúcim. Medián trvania liečby fulvestrantom 500 mg v združenom súbore údajov (vrátane štúdií uvedených vyššie plus FALCON) bol 6,5 mesiacov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie uvedené nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa frekvencie a triedy orgánových systémov (System Organ Class – SOC). Skupiny frekvencií sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie na liek hlásené pacientkami liečenými fulvestrantom v monoterapii

Nežiaduce reakcie podľa tried orgánových systémov a frekvencie		
Infekcie a nákazy	časté	infekcie močových ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	časté	znížený počet krvných doštičiek ^e
Poruchy imunitného systému	veľmi časté	hypersenzitívne reakcie ^e
	menej časté	anafylaktické reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	anorexia ^a
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy
Poruchy ciev	veľmi časté	návaly tepla,
	časté	venózna tromboembólia ^a
	veľmi časté	nauzea

Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	vracanie, hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi časté	zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (ALT, AST, ALP) ^a
	časté	zvýšený bilirubín ^a
	menej časté	zlyhanie pečene ^{c, f} , hepatitída ^f , zvýšené gama-GT ^f
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi časté	bolesť kĺbov a muskuloskeletálna bolesť ^d
	časté	bolesť chrbta ^a
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	časté	vaginálne krvácanie ^e
	menej časté	vaginálna moniliáza ^f , leukorea ^f
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	asténia ^a , reakcie v mieste podania injekcie ^b
	časté	periférna neuropatia ^e , ischias ^e
	menej časté	krvácanie v mieste podania injekcie ^f , hematóm v mieste podania injekcie ^f , neuralgia ^e

^a Vrátane nežiaducich reakcií, pre ktoré presný rozsah závažnosti užívania fulvestrantu nemôže byť stanovený vzhľadom na základné ochorenie.

^b Termín reakcie v mieste podania injekcie nezahŕňa termíny krvácanie v mieste podania injekcie, hematóm v mieste podania injekcie, ischias, neuralgia a periférna neuropatia.

^c Udalosť sa nepozorovala vo veľkých klinických štúdiách (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST).

Frekvencia sa vypočítala pomocou hornej hranice 95% intervalu spoľahlivosti pre odhad bodu. Počíta sa ako 3/560 (kde 560 je počet pacientok vo veľkých klinických štúdiách), čo zodpovedá kategórii frekvencie „menej časté“.

^d Zahŕňa: artralgiu a menej častú muskuloskeletálnu bolesť, myalgiu a bolesť v končatinách.

^e Kategória frekvencie je rozdielna medzi údajmi zo združených analýz bezpečnosti a štúdiou FALCON.

^f ADR sa v štúdii FALCON nepozorovala.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Popis uvádzaný nižšie je založený na bezpečnostnej analýze súboru 228 pacientok, ktoré dostali aspoň jednu (1) dávku fulvestrantu a 232 pacientok, ktoré dostali aspoň jednu (1) dávku anastrozolu vo fáze 3 štúdie FALCON.

Bolesť kĺbov a muskuloskeletálna bolesť

V štúdii FALCON bol počet pacientok, ktoré hlásili nežiaducu reakciu bolesť kĺbov a muskuloskeletálnu bolesť 65 (31,2 %) v skupine s fulvestrantom a 48 (24,1 %) v skupine s anastrozalom. Zo 65 pacientok v skupine s fulvestrantom 40 % (26/65) pacientok hlásilo bolesť kĺbov a muskuloskeletálnu bolesť počas prvého mesiaca liečby, 66,2 % (43/65) pacientok počas prvých 3 mesiacov liečby. Žiadna pacientka nehlásila udalosť stupňa ≥ 3 podľa CTCAE, alebo udalosť vyžadujúcu zníženie dávky, prerušenie dávkovania alebo ukončenie liečby z dôvodu týchto nežiaducich reakcií.

Kombinovaná liečba s palbociklibom

Celkový bezpečnostný profil fulvestrantu pri použití v kombinácii s palbociklibom je založený na údajoch od 517 pacientok s HR-pozitívnym, HER2-negatívnym pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka v randomizovanej štúdii PALOMA3 (pozri časť 5.1). Najčastejšími (≥ 20 %) nežiaducimi reakciami akéhokoľvek stupňa, hlásenými u pacientok dostávajúcich fulvestrant v kombinácii s palbociklibom, boli neutropénia, leukopénia, infekcie, únava, nauzea, anémia, stomatitída, hnačka, trombocytopénia a vracanie. Najčastejšími (≥ 2 %) nežiaducimi reakciami stupňa ≥ 3 boli neutropénia, leukopénia, infekcie, anémia, zvýšená hladina AST, trombocytopénia a únava.

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie zo štúdie PALOMA3.

Medián trvania expozície fulvestrantu bol v skupine s fulvestrantom + palbociklibom 11,2 mesiacov a v skupine s fulvestrantom + placebom 4,8 mesiacov. Medián trvania expozície palbociklibu bol v skupine s fulvestrantom + palbociklibom 10,8 mesiacov.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie na základe štúdie PALOMA3 (N = 517)

Trieda orgánových systémov Frekvencia Preferovaný termín ^a	Fulvestrant + palbociklib (N = 345)		Fulvestrant + placebo (N = 172)	
	Všetky stupne n (%)	Stupeň ≥ 3 n (%)	Všetky stupne n (%)	Stupeň ≥ 3 n (%)
Infekcie a nákazy				
<i>Veľmi časté</i>				
Infekcie ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Poruchy krvi a lymfatického systému				
<i>Veľmi časté</i>				
Neutropénia ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leukopénia ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anémia ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombocytopénia ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Menej časté</i>				
Febrilná neutropénia	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Poruchy metabolizmu a výživy				
<i>Veľmi časté</i>				
Znížená chuť do jedla	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Poruchy nervového systému				
<i>Časté</i>				
Dysgeúzia	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Poruchy oka				
<i>Časté</i>				
Zvýšené slzenie	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Rozmazané videnie	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Suché oko	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
<i>Časté</i>				
Epistaxa	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
<i>Veľmi časté</i>				
Nauzea	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Stomatitída ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Hnačka	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Vracanie	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
<i>Veľmi časté</i>				
Alopécia	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA

Vyrážka ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
Časté				
Suchá koža	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
Veľmi časté				
Únava	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Pyrexia	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
Časté				
Asténia	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
Veľmi Časté				
Zvýšená hladina AST	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
Časté				
Zvýšená hladina ALT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALT = alanínaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; N/n = počet pacientov;

NA=neaplikovateľné

^a Preferované termíny (Preferred Terms, PTs) sú uvedené podľa MedDRA 17.1.

^b Infekcie zahŕňajú všetky PTs, ktoré sú súčasťou triedy orgánových systémov „Infekcie a nákazy“.

^c Neutropénia zahŕňa nasledujúce PTs: neutropénia, znížený počet neutrofilov.

^d Leukopénia zahŕňa nasledujúce PTs: leukopénia, znížený počet bielych krviniek.

^e Anémia zahŕňa nasledujúce PTs: anémia, znížený hemoglobín, znížený hematokrit.

^f Trombocytopenia zahŕňa nasledujúce PTs: trombocytopenia, znížený počet krvných doštičiek.

^g Stomatitída zahŕňa nasledujúce PTs: aftózna stomatitída, cheilitída, glositída, glosodýnia, ulcerácia v ústach, zápal sliznice, bolesť v ústach, orofaryngeálny diskomfort, orofaryngeálna bolesť, stomatitída.

^h Vyrážka zahŕňa nasledujúce PTs: vyrážka, makulopapulárna vyrážka, svrbíaca vyrážka, erytematózna vyrážka, papulárna vyrážka, dermatitída, akneiformná dermatitída, toxická kožná erupcia.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Neutropénia

U pacientok, ktoré v štúdiu PALOMA3 dostávali fulvestrant v kombinácii s palbociklibom sa neutropénia akéhokoľvek stupňa hlásila u 290 (84,1 %) pacientok, neutropénia stupňa 3 sa hlásila u 200 (58,0 %) pacientok a neutropénia stupňa 4 sa hlásila u 40 (11,6 %) pacientok. V skupine s fulvestrantom + placebo (n = 172) sa neutropénia akéhokoľvek stupňa hlásila u 6 (3,5 %) pacientok. V skupine s fulvestrantom + placebom sa nehlásila žiadna neutropénia stupňa 3 a 4.

U pacientok dostávajúcich fulvestrant v kombinácii s palbociklibom bol medián času do prvej epizódy neutropénie akéhokoľvek stupňa 15 dní (rozsah: 13 – 512 dní) a medián trvania neutropénie stupňa ≥ 3 bol 16 dní. Febrilná neutropénia sa hlásila u 3 (0,9 %) pacientok dostávajúcich fulvestrant v kombinácii s palbociklibom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akéhokoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Sú známe jednotlivé hlásenia predávkovania fulvestrantom u ľudí. V prípade predávkovania sa odporúča symptomatická podporná liečba. Štúdie na zvieratách udávajú, že okrem účinkov priamo alebo nepriamo spojených s antiestrogénnou aktivitou, sa pri vyšších dávkach fulvestrantu nepreukázali žiadne iné účinky (pozri časť 5.3).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Endokrinná liečba, Antiestrogény, ATC kód: L02BA03

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Fulvestrant je kompetitívny antagonista estrogénového receptora (ER) s afinitou porovnateľnou s estradiolom. Fulvestrant blokuje trofický účinok estrogénov bez akejkoľvek čiastočnej agonistickej (estrogénu podobnej) aktivity. Mechanizmus účinku je spojený s potlačením hladín proteínu estrogénového receptora.

Klinické štúdie u postmenopauzálnych žien s primárnou rakovinou prsníka preukázali, že fulvestrant významne znižuje ER proteín v ER pozitívnych nádoroch v porovnaní s placebom. Taktiež sa pozorovalo významné zníženie expresie progesterónového receptora bez agonistického účinku na vnútorný estrogén. Tiež sa preukázalo, že fulvestrant 500 mg znižuje ER a proliferáciu markeru Ki67, vo väčšej miere ako fulvestrant 250 mg v nádoroch prsníka v postmenopauzálnnej neoadjuvantnej liečbe.

Klinická účinnosť a bezpečnosť pri pokročilom karcinóme prsníka

Monoterapia

Klinickú štúdiu fázy 3 ukončilo 736 postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka, ktoré mali rekurenciu ochorenia počas alebo po adjuvantnej endokrinnej liečbe alebo progresii následnej endokrinnej liečby pokročilého ochorenia. Štúdia zahŕňala 423 pacientok, ktoré recidivovali alebo mali progresiu počas antiestrogénnej liečby (AE podskupina) a 313 pacientok, ktoré recidivovali alebo mali progresiu počas liečby inhibítorom aromatázy (AI podskupina). Táto štúdia porovnávala účinnosť a bezpečnosť fulvestrantu 500 mg (n=362) s fulvestrantom 250 mg (n=374). Prežívanie bez progresie (progression-free survival, PFS) bolo primárnym cieľom, kľúčové sekundárne ciele účinnosti zahŕňali objektívnu mieru odpovede (objective response rate, ORR), mieru klinického prínosu (clinical benefit rate, CBR) a celkové prežívanie (overall survival, OS). Výsledky účinnosti pre CONFIRM štúdiu sú zhrnuté v tabuľke 3.

Tabuľka 3 Prehľad výsledkov primárneho cieľa účinnosti (PFS) a kľúčových sekundárnych cieľov účinnosti v štúdiu CONFIRM

Rôzne	Typ odhadu; porovnanie liečby	fulvestrant 500 mg (N=362)	fulvestrant 250 mg (N=374)	Porovnanie medzi skupinami (fulvestrant 500 mg/ fulvestrant 250 mg)		
				Pomer rizika	95% CI	p-hodnota
PFS	K-M medián v mesiacoch; pomer rizika					
Všetky pacientky		6.5	5.5	0.80	0.68, 0.94	0.006
-AE podskupina (n=423)		8.6	5.8	0.76	0.62, 0.94	0.013
-AI podskupina (n=313) ^a		5.4	4.1	0.85	0.67, 1.08	0.195
OS^b	K-M medián v mesiacoch; pomer rizika					
Všetky pacientky		26.4	22.3	0.81	0.69, 0.96	0.016 ^c
-AE podskupina (n=423)		30.6	23.9	0.79	0.63, 0.99	0.038 ^c
-AI podskupina (n=313) ^a		24.1	20.8	0.86	0.67, 1.11	0.241 ^c
Rôzne	Typ odhadu; porovnanie liečby	fulvestrant 500 mg (N=362)	fulvestrant 250 mg (N=374)	Porovnanie medzi skupinami (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				Absolútny rozdiel v %	95% CI	
ORR^d	% pacientok s OR; absolútny rozdiel v %					
Všetky pacientky		13.8	14.6	-0.8	-5.8, 6.3	
-AE podskupina (n=296)		18.1	19.1	-1.0	-8.2, 9.3	
-AI podskupina (n=205) ^a		7.3	8.3	-1.0	-5.5, 9.8	
CBR^e	% of patients with CB; absolute difference in %					
Všetky pacientky		45.6	39.6	6.0	-1.1, 13.3	
-AE podskupina (n=423)		52.4	45.1	7.3	-2.2, 16.6	
-AI podskupina (n=313) ^a		36.2	32.3	3.9	-6.1, 15.2	

^a Fulvestrant je indikovaný u pacientok, ktoré recidivovali alebo mali progresiu počas antiestrogénnej liečby. Výsledky v AI podskupine sú nepresvedčivé.

^b OS je uvádzané pre finálnu analýzu celkového prežitia pri 75 % úplnosti dát.

^c Nominálna hodnota p bez úpravy na opakované hodnoty medzi pôvodnou analýzou celkového prežitia pri 50 % úplnosti dát a aktualizovanou analýzou celkového prežitia pri 75 % úplnosti dát.

^d ORR bola stanovená u pacientok, u ktorých bola dostupná základná odpoveď (t.j. u ktorých bolo merateľné základné ochorenie: skupina 240 pacientok na fulvestrante 500 mg a skupina 261 pacientok na fulvestrante 250 mg).

^e Pacientky s najlepšou objektívnou odpoveďou kompletnej odpovede, čiastočnou odpoveďou alebo stabilizovaným ochorením ≥ 24 týždňov

PFS: Prežívanie bez progresie; ORR: Objektívna miera odpovede; OR: Objektívna odpoveď; CBR: Miera klinického prínosu; CB: Klinický prínos; OS: Celkové prežívanie; K-M: Kaplan-Meier; CI: Interval spoľahlivosti; AI: Inhibitor aromatázy; AE: Antiestrogén.

Randomizovaná, dvojito zaslepená „double-dummy“ multicentrická štúdia fázy 3 fulvestrantu 500 mg oproti anastrozolu 1 mg sa uskutočnila u postmenopauzálnych žien s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka s pozitivitou estrogénových a/alebo progesterónových receptorov, ktoré neboli v minulosti liečené žiadnou hormonálnou liečbou. Celkovo 462 pacientok bolo postupne randomizovaných 1:1 na podávanie fulvestrantu 500 mg alebo na užívanie anastrozolu 1 mg.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa typu ochorenia (lokálne pokročilé alebo metastatické), predchádzajúcej chemoterapie pokročilého ochorenia a merateľného ochorenia.

Primárnym cieľom účinnosti v štúdií bolo prežívanie bez progresie (PFS) hodnotené skúšajúcim pomocou kritérií na hodnotenie odpovede pri solídnych nádoroch (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST verzia 1.1). Kľúčové sekundárne ciele účinnosti zahŕňali celkové prežívanie (OS) a objektívnu mieru odpovede (ORR).

Medián veku pacientok zaradených do tejto štúdie bol 63 rokov (rozsah 36-90). Väčšina z týchto pacientok (87,0 %) malo metastatické ochorenie na začiatku. Päťdesiatpäť percent (55,0 %) pacientok malo viscerálne metastázy na začiatku. Celkovo 17,1 % z pacientok dostalo predchádzajúci režim chemoterapie na liečbu pokročilého ochorenia; 84,2 % z pacientok malo merateľné ochorenie.

Konzistentné výsledky sa pozorovali naprieč väčšiny vopred špecifikovaných podskupín pacientok. V podskupine pacientok s len neviscerálnymi metastázami (n=208) bol HR 0,592 (95% CI: 0,419; 0,837) v skupine s fulvestrantom oproti skupine s anastrozolom. V podskupine pacientok s viscerálnymi metastázami (n=254) bol HR 0,993 (95% CI: 0,740; 1,331) v skupine s fulvestrantom oproti skupine s anastrozolom. Výsledky účinnosti zo štúdie FALCON sú uvedené v tabuľke 3 a na obrázku 1.

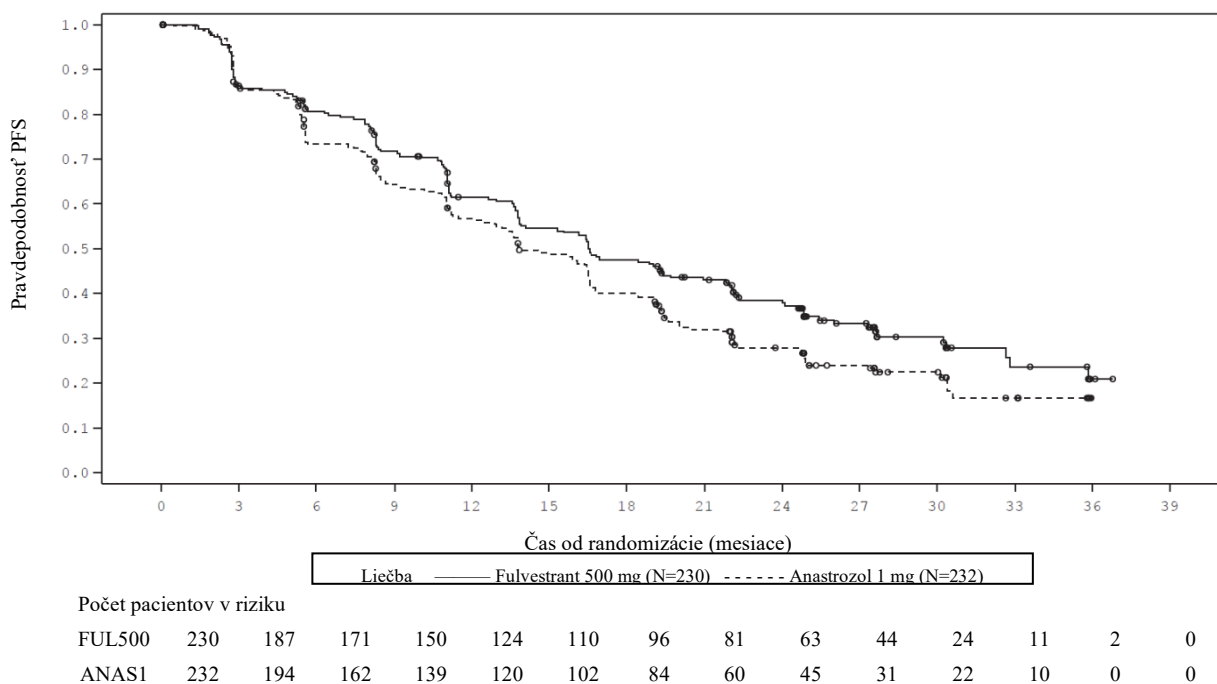
Tabuľka 4 Súhrn výsledkov primárneho cieľa účinnosti (PFS) a kľúčových sekundárnych cieľov účinnosti (hodnotené skúšajúcim v populácii podľa liečebného zámeru) – štúdia FALCON

	fulvestrant 500 mg (N=230)	anastrozol 1 mg (N=232)
Prežívanie bez progresie		
Počet PFS udalostí (%)	143 (62,2 %)	166 (71,6 %)
PFS pomer rizika (95% CI) a hodnota p	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p=0,0486	
Medián PFS [mesiace (95% CI)]	16,6 (13,8; 21,0)	13,8 (12,0; 16,6)
Počet OS udalostí*	67 (29,1 %)	75 (32,3 %)
OS pomer rizika (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 DoR (mesiace)	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 % úplnosť dát) – nie konečná analýza OS

**u pacientok s merateľným ochorením

Obrázok 1 Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie (hodnotené skúšajúcim v populácii podľa liečebného zámeru) – štúdia FALCON



Vykonal sa dve klinické štúdie fázy 3 u celkovo 851 postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka, u ktorých došlo k návratu ochorenia počas alebo po adjuvantnej endokrinnnej liečbe, alebo k progresii ochorenia po endokrinnnej liečbe pokročilého ochorenia. Sedemdesiatšedem percent (77 %) populácie v štúdiu malo karcinóm prsníka s pozitívou estrogénových receptorov. V týchto štúdiách sa porovnávala bezpečnosť a účinnosť podávania fulvestrantu 250 mg jedenkrát do mesiaca s každodenným podávaním 1 mg anastrozolu (inhibítora aromatázy). Celkovo bol fulvestrant v mesačnej dávke 250 mg minimálne rovnako účinný ako anastrozol z hľadiska prežívania bez progresie, objektívnej reakcie a doby do úmrtia. Medzi oboma liečebnými skupinami neboli v konečných ukazovateľoch zaznamenané žiadne štatisticky významné rozdiely. Primárnym cieľom štúdie bolo prežívanie bez progresie. Kombinovaná analýza oboch štúdií preukázala, že k progresii došlo u 83 % pacientok, ktorým sa podával fulvestrant, oproti 85 % pacientok, ktoré užívali anastrozol. Kombinovaná analýza oboch štúdií poukázala na to, že pomer rizika fulvestrantu 250 mg a anastrozolu z hľadiska prežívania bez progresie predstavoval 0,95 (95% CI 0,82 až 1,10). Objektívna miera odpovede bola pre fulvestrant 250 mg 19,2 % v porovnaní so 16,5 % pre anastrozol. Medián času do úmrtia bol 27,4 mesiacov u pacientok liečených fulvestrantom a 27,6 mesiacov u pacientok liečených anastrozolum. Pomer rizika pre fulvestrant 250 mg k anastrozolu v čase do úmrtia bol 1,01 (95% CI 0,86 až 1,19).

Kombinovaná liečba s palbociklibom

Medzinárodná, randomizovaná, dvojito-zaslepená, multicentrická štúdia fázy 3 s paralelnými skupinami porovnávajúca fulvestrant 500 mg plus palbociklib 125 mg oproti fulvestrantu 500 mg plus placebo sa vykonala u žien s HR-pozitívnym, HER2-negatívnym lokálne pokročilým karcinómom prsníka nevhodným na resekciu alebo rádioterapiu s kuratívnym zámerom alebo s metastatickým karcinómom prsníka, nezávisle od ich menopauzálného stavu, s progresiou ochorenia po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe v (neo) adjuvantnom použití alebo použití pri metastatickom ochorení.

Celkovo 521 pre/peri- a postmenopauzálnych žien, ktorých ochorenie progredovalo v priebehu 12 mesiacov od ukončenia adjuvantnej endokrinnnej liečby alebo počas nej, či v rámci 1 mesiaca po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe pokročilého ochorenia, alebo počas nej, bolo randomizovaných

v pomere 2 : 1 do skupín fulvestrant plus palbociklib alebo fulvestrant plus placebo a stratifikovaných podľa zdokumentovanej citlivosti na predchádzajúcu hormonálnu liečbu, menopauzálného stavu pri vstupe do štúdie (pre/perimenopauzálna oproti postmenopauzálnym) a prítomnosti viscerálnych metastáz. Pre/perimenopauzálna ženy dostali agonistu LHRH, goserelín. Pacientky s pokročilým/metastatickým, symptomatickým, viscerálnym rozsevom, ktoré mali riziko život ohrozujúcich komplikácií v krátkej dobe (vrátane pacientok s masívnymi nekontrolovanými výpotkami [pleurálny, perikardiálny, peritoneálny], pľúcnou lymfangitídou a viac ako 50 % postihnutím pečene), neboli vhodné pre zaradenie do štúdie.

Pacientky pokračovali v užívaní priradenej liečby, kým nedošlo k objektívnej progresii ochorenia, symptomatickému zhoršeniu, neprijateľnej toxicite, úmrtiu alebo zrušeniu súhlasu, podľa toho, čo sa vyskytlo ako prvé. Prestup z jednej liečebnej skupiny do druhej nebol povolený.

Rozdelenie pacientok podľa vstupných demografických a prognostických charakteristík do skupiny fulvestrantu plus palbociklibu a skupiny fulvestrantu plus placebo bolo vyvážené. Medián veku pacientok zaradených do tejto štúdie bol 57 rokov (rozsah 29 až 88). V každej liečebnej skupine bola väčšina pacientok bielej rasy s dokumentovanou citlivosťou na predchádzajúcu hormonálnu liečbu a po menopauze. Približne 20 % pacientok bolo pre/perimenopauzálnych. Všetky pacientky dostali predchádzajúcu systémovú liečbu a väčšina pacientok v každej z liečebných skupín dostala predchádzajúcu chemoterapiu kvôli primárnej diagnóze. ECOG skóre PS = 0 mala viac ako polovica (62 %) pacientok, 60 % malo viscerálne metastázy a 60 % dostalo viac ako 1 predchádzajúcu hormonálnu liečbu kvôli ich primárnej diagnóze.

Primárnym cieľom štúdie bolo PFS hodnotené skúšajúcim lekárom podľa kritérií RECIST 1.1. Podporné PFS analýzy boli založené na nezávislej centrálnej rádiologickej kontrole. Sekundárne ciele zahŕňali OR, CBR, celkové prežívanie (overall survival, OS), bezpečnosť a čas do zhoršenia bolesti (time-to-deterioration, TTD).

Štúdia splnila svoj primárny cieľ, predĺženie PFS hodnotené skúšajúcim lekárom pri predbežnej analýze vykonanej pri 82 % plánovaných PFS udalostí. Výsledky prekročili vopred špecifikovanú Haybittle-Petovu hranicu účinnosti ($\alpha = 0,00135$) dokazujúc tak štatisticky významné predĺženie PFS a klinicky významný účinok liečby. Novšia aktualizácia údajov o účinnosti je uvedená v tabuľke 5.

Finálna analýza OS sa uskutočnila po uplynutí mediánu doby sledovania 45 mesiacov vychádzajúc z 310 udalostí (60 % randomizovaných pacientov). V skupine s palbociklibom plus fulvestrant sa pozoroval 6,9-mesačný rozdiel v mediáne OS v porovnaní s placebom plus fulvestrant; tento výsledok nebol štatisticky významný vo vopred špecifikovanej hladine významnosti 0,235 (1-stranný). V skupine s placebom plus fulvestrant 15,5 % randomizovaných pacientov dostávalo palbociklib a iné inhibitory CDK ako následnú liečbu po progresii.

Výsledky PFS a finálneho OS hodnotené skúšajúcim zo štúdie PALOMA3 sú uvedené v tabuľke 5. Príslušné Kaplanove-Meierove krivky sú znázornené na obrázku 2 a 3.

Tabuľka 5 Výsledky účinnosti – štúdia PALOMA3 (hodnotené skúšajúcim lekárom v populácii podľa liečebného zámeru)

	Aktualizovaná analýza (východisková hodnota z 23. októbra 2015)	
	Fulvestrant plus palbociklib (N = 347)	Fulvestrant plus placebo (N = 174)
Prežívanie bez progresie		
Medián [mesiace (95 % IS)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Pomer rizík (95 % IS) a p-hodnota	0,497 (0,398; 0,620), $p < 0,000001$	

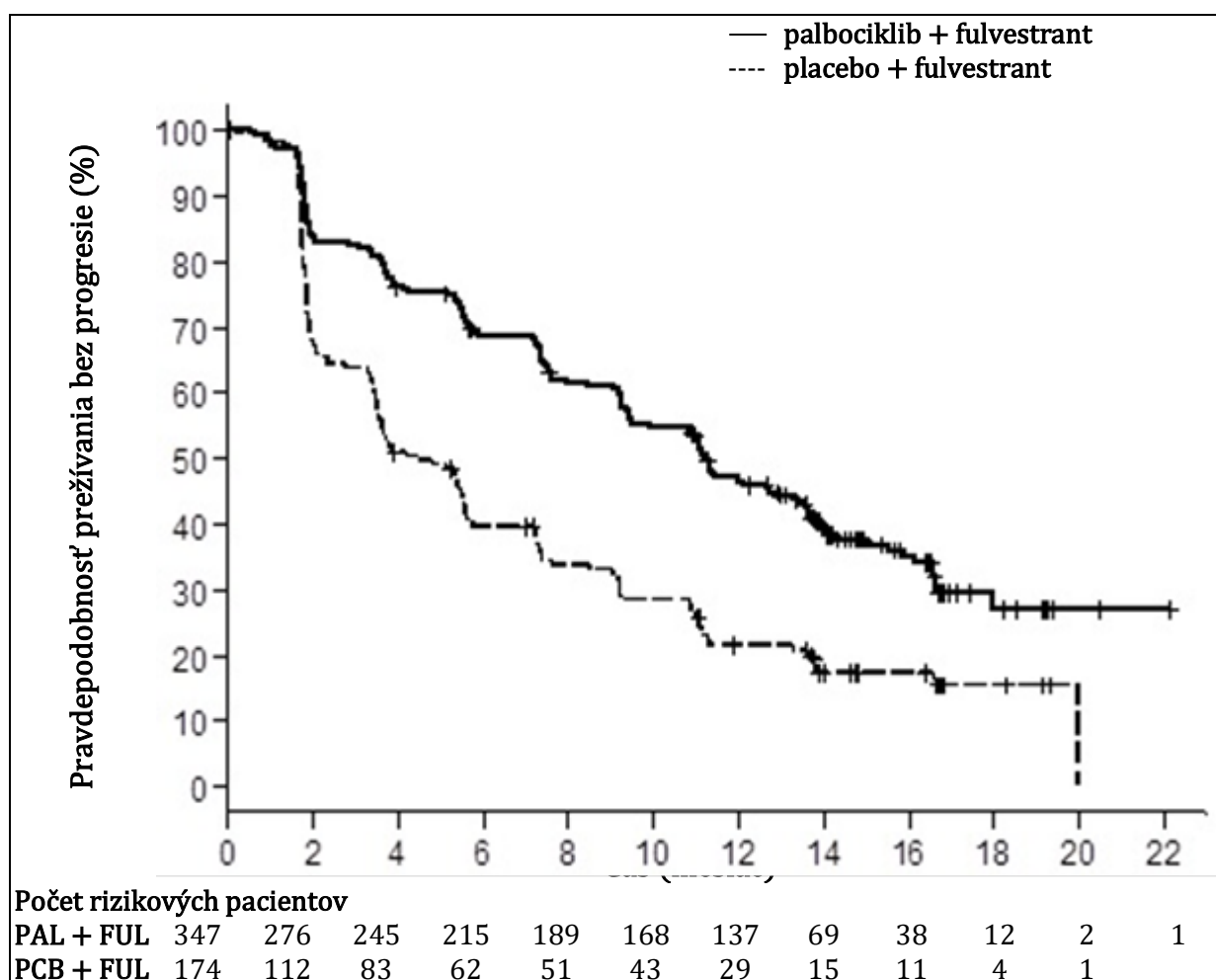
Sekundárne ciele*		
OR [% (95 % IS)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (merateľné ochorenie) [% (95 % IS)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95 % IS)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Finálne celkové prežívanie (OS) (ukončenie zberu údajov 13. apríla 2018)		
Počet udalostí (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Medián [mesiace (95% CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Pomer rizika (95% CI) a p-hodnota†	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429†*	

CBR = miera klinického prínosu; CI = interval spoľahlivosti; N = počet pacientok; OR = objektívna odpoveď
Výsledky sekundárnych cieľov založené na potvrdených a nepotvrdených odpovediach podľa RECIST 1.1.

* Nie je štatistický významný.

† 1-stranná p-hodnota z log-rank testu stratifikovaného na základe prítomnosti viscerálnych metastáz a senzitivity na predchádzajúcu endokrinnú liečbu pri randomizácii.

Obrázok 2. Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie ochorenia (hodnotenie skúšajúcim lekárom v populácii podľa liečebného zámeru) – štúdia PALOMA3 (ukončenie zberu údajov 23. októbra 2015)

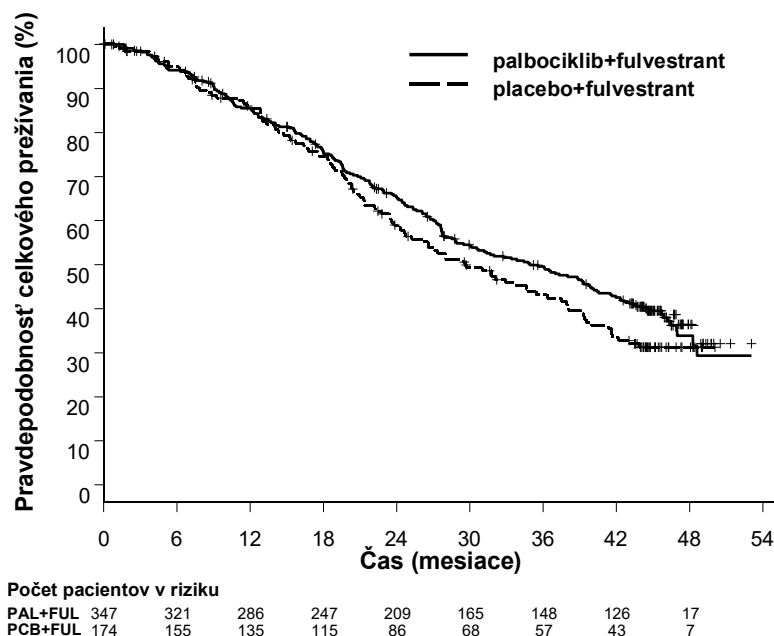


FUL = fulvestrant; PAL = palbociklib; PCB = placebo.

Zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia v skupine fulvestrantu plus palbociklibu sa pozorovalo vo všetkých podskupinách pacientok definovaných stratifikačnými faktormi a vstupnými charakteristikami. Bolo to evidentné u pre/perimenopauzálnych žien (HR 0,46 [95 % IS: 0,28; 0,75])

a postmenopauzálnych žien (HR 0,52 [95 % IS: 0,40; 0,66]) a pacientok s viscerálnymi metastatickými ložiskami (HR 0,50 [95 % IS: 0,38; 0,65]) a pacientok s neviscerálnymi metastatickými ložiskami (HR 0,48 [95 % IS: 0,33; 0,71]). Prínos bol tiež pozorovaný nezávisle od línií predchádzajúcej liečby pre metastatické ochorenie, či bol počet 0 (HR 0,59 [95 % IS: 0,37; 0,93]), 1 (HR 0,46 [95 % IS: 0,32; 0,64]), 2 (HR 0,48 [95 % IS: 0,30; 0,76]) alebo ≥ 3 línie (HR 0,59 [95 % IS: 0,28; 1,22]).

Obrázok 3. Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania (populácia podľa liečebného zámeru) – štúdia PALOMA3 (ukončenie zberu údajov 13. apríla 2018)



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

Ďalšie ukazovatele účinnosti (OR a TTR) hodnotené v podskupinách pacientok s viscerálnym ochorením alebo bez neho sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6 Výsledky účinnosti na viscerálne a neviscerálne ochorenie zo štúdie PALOMA3 (populácia podľa liečebného zámeru)

	Viscerálne ochorenie		Neviscerálne ochorenie	
	Fulvestrant plus palbociklib (N = 206)	Fulvestrant plus placebo (N = 105)	Fulvestrant plus palbociklib (N = 141)	Fulvestrant plus placebo (N = 69)
OR [% (95 % IS)]	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 [mesiace (rozsah)]	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 odpovedí založené na potvrdených a nepotvrdených odpovediach.

N = počet pacientok; CI = interval spoľahlivosti; OR = objektívna odpoveď; TTR = čas do prvej odpovede nádoru.

Pacientkami hlásené príznaky boli hodnotené pomocou dotazníka kvality života (quality of life questionnaire, QLQ)-C30 Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny a jeho modulu karcinómu prsníka (EORTC QLQ BR23). Celkovo 335 pacientok v skupine fulvestrantu plus palbociklibu a 166 pacientok v skupine fulvestrantu plus placeba vyplnilo dotazník pri vstupe do štúdie a aspoň 1-krát na ďalšej návšteve.

Čas do zhoršenia bol vopred špecifikovaný ako čas medzi vstupom do štúdie a prvým výskytom ≥ 10 -bodového vzostupu oproti počiatočnej hodnote skóre príznakov bolesti. Pridanie palbociklibu k fulvestrantu viedlo k prínosu, pokiaľ ide o príznaky, pretože významne predĺžilo čas do zhoršenia príznakov bolesti v porovnaní so skupinou fulvestrantu plus placebo (medián 8,0 mesiacov oproti 2,8 mesiacov; HR = 0,64 [95 % IS: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Účinky na endometrium po menopauze

Predklinické údaje nenaznačujú stimulačný účinok fulvestrantu na endometrium po menopauze (pozri časť 5.3). Dvojťždňová štúdia u zdravých postmenopauzálnych dobrovoľníčok liečených 20 μ g etinylestradiolu denne preukázala, že predliečenie fulvestrantom 250 mg malo za následok signifikantne redukovanú stimuláciu postmenopauzálného endometria v porovnaní s predliečením placebom, hodnotenú na základe ultrasonografického merania hrúbky endometria.

Neoadjuvantná liečba až 16 týždňov u pacientok s karcinómom prsníka liečených buď fulvestrantom 500 mg alebo fulvestrantom 250 mg nevedla ku klinicky významným zmenám v hrúbke endometria, čo ukazuje na nedostatočný účinok agonistov. Neexistujú žiadne dôkazy o nepriaznivých účinkoch na endometrium u sledovaných pacientok s karcinómom prsníka. Nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa endometriálnej morfológie.

V dvoch krátkodobých štúdiách (1 a 12 týždňov) u premenopauzálnych pacientok s benígnym gynekologickým ochorením sa nepozorovali žiadne signifikantné zmeny v hrúbke endometria ultrazvukovým meraním pri porovnaní skupín, ktorým sa podával fulvestrant a placebo.

Účinky na kosti

Nie sú k dispozícii dlhodobé údaje o účinku fulvestrantu na kosti. Neoadjuvantná liečba až 16 týždňov u pacientok s karcinómom prsníka buď fulvestrantom 500 mg alebo fulvestrantom 250 mg nevedla ku klinicky významným zmenám markerov kostného obratu v sére.

Pediatrická populácia

Fulvestrant nie je indikovaný na použitie u detí. Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s fulvestrantom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri karcinóme prsníka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Otvorená štúdia fázy 2 skúmala bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetiku fulvestrantu u 30 dievčat vo veku od 1 do 8 rokov s progresívnou predčasnou pubertou spojenou s McCuneho Albrightovým syndrómom (MAS). Detskí pacienti dostali intramuskulárnu dávku fulvestrantu 4 mg/kg mesačne. Táto 12-mesačná štúdia skúmala škálu cieľov MAS a ukázala zníženie frekvencie vaginálneho krvácania a zníženie rýchlosti vzostupu kostného veku. V tejto štúdii bol u detí rovnovážny stav koncentrácie fulvestrantu v súlade s dospelými (pozri časť 5.2). Z tejto malej štúdie sa nezistili žiadne nové vyplývajúce obavy týkajúce sa bezpečnosti, ale 5-ročné údaje zatiaľ nie sú k dispozícii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po podaní fulvestrantu vo forme dlhodobu pôsobiacej intramuskulárnej injekcie sa fulvestrant pomaly vstrebáva a maximálne plazmatické koncentrácie ($C_{\max}$) sa dosiahnu približne po 5 dňoch. Podaním fulvestrantu v režime 500 mg sa dosiahnu hladiny expozície zodpovedajúce alebo blízke rovnovážnemu stavu počas prvého mesiaca dávkovania (priemer [CV]: AUC 475 [33,4 %] ng.dní/ml, $C_{\max}$ 25,1 [35,3 %] ng/ml, $C_{\min}$ 16,3 [25,9 %] ng/ml). V rovnovážnom stave sa plazmatické koncentrácie fulvestrantu udržiavajú v relatívne úzkom rozmedzí s až približne 3-násobným rozdielom medzi maximálnou a minimálnou koncentráciou. Po intramuskulárnom podaní je expozícia v rozsahu dávok 50 až 500 mg približne úmerná dávke.

Distribúcia

Fulvestrant sa extenzívne a rýchlo distribuuje. Zjavný veľký distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{dss}) je približne 3 až 5 l/kg, čo naznačuje, že distribúcia je väčšinou extravaskulárna. Fulvestrant sa vo vysokej miere (99 %) viaže na plazmatické bielkoviny. Hlavnými zložkami väzby sú lipoproteínové frakcie veľmi nízkej denzity (VLDL), nízkej denzity (LDL) a vysokej denzity (HDL). Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie týkajúce sa kompetitívnej väzby na bielkoviny. Úloha globulínu, ktorý viaže sexuálne hormóny (SHBG), nebola stanovená.

Biotransformácia

Metabolizmus fulvestrantu nebol plne hodnotený, ale zahŕňa kombinácie celého radu možných biotransformačných ciest, ktoré sú analogické cestám endogénnych steroidov. Identifikované metabolity (vrátane metabolitov typu 17-ketón, sulfón, 3-síran, 3- a 17-glukuronid) sú v antiestrogénových modeloch buď menej účinné, alebo vykazujú podobný účinok ako fulvestrant. Skúšky na preparátoch ľudskej pečene a rekombinantných ľudských enzýmoch udávajú, že na oxidácii fulvestrantu sa podieľa z P-450 izoenzýmov iba CYP3A4, *in vivo* sa však zdá, že prevládajú cesty nevyužívajúce P-450. Údaje *in vitro* naznačujú, že fulvestrant neinhibuje izoenzým CYP450.

Eliminácia

Fulvestrant sa eliminuje predovšetkým v metabolizovanej forme. Hlavnou cestou vylučovania je stolica, močom sa vylučuje menej ako 1 %. Fulvestrant má vysoký klírens, $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, čo naznačuje vysoký podiel extrakcie pečeňou. Terminálny polčas ($t_{1/2}$) po intramuskulárnom podaní sa riadi rýchlosťou absorpcie a odhaduje sa na 50 dní.

Osobitné skupiny pacientov

Farmakokinetická analýza populácie, podľa údajov zo štúdií fázy 3, nezaznamenala pri fulvestrante žiadne rozdiely vo farmakokinetickom profile pokiaľ ide o vek (rozsah 33 až 89 rokov), hmotnosť (40-127 kg) alebo rasu.

Porucha funkcie obličiek

Mierna až stredne závažná porucha funkcie obličiek neovplyvnila v žiadnom klinicky významnom rozsahu farmakokinetiku fulvestrantu.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika fulvestrantu bola hodnotená v klinickej štúdii s podaním jednorazovej dávky pacientkam s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughove skóre A a B). Bola použitá vysoká dávka lieku v krátkodobu pôsobiacej intramuskulárnej injekcii. U pacientok s poruchou funkcie pečene bolo až 2,5-násobné zvýšenie AUC v porovnaní so zdravými osobami. Predpokladá sa, že u pacientok, ktorým sa podáva fulvestrant, bude takéto zvýšenie expozície dobre tolerované. Pacientky so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughove skóre C) neboli hodnotené.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika fulvestrantu sa hodnotila v klinickej štúdii u 30 dievčat s progresívnou predčasnou pubertou spojenou s McCuneho Albrightovým syndrómom (pozri časť 5.1). Pediatrickí pacienti boli vo veku 1 až 8 rokov a dostali intramuskulárnu dávku fulvestrantu 4 mg/kg mesačne. Geometrický priemer (smerodajná odchýlka) rovnovážneho stavu koncentrácie ($C_{min,ss}$) a AUC_{ss} bol 4,2 (0,9) ng/ml a 3 680 (1 020) ng*hod/ml, v uvedenom poradí. Hoci sú zozbierané údaje obmedzené, rovnovážny stav koncentrácie fulvestrantu u detí sa zdá byť v súlade s dospelými.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita fulvestrantu je nízka.

Fulvestrant injekčný roztok a iné formy fulvestrantu sa dobre znášali u všetkých zvieracích druhov v štúdiách s podávaním opakovaných dávok. Miestne reakcie vrátane myozitídy a tvorby granulómov v mieste podania injekcie sa pripisovali vehikulu, avšak závažnosť myozitídy u králikov sa pri fulvestrante zvyšovala v porovnaní so skupinou, ktorej bol podávaný fyziologický roztok. V štúdiách toxicity s opakovanými intramuskulárnymi dávkami fulvestrantu potkanom a psom bola antiestrogénová aktivita fulvestrantu zodpovedná za väčšinu prejavovaných účinkov, a to predovšetkým na ženský reprodukčný systém, ale aj na iné orgány, citlivé na hormóny u obidvoch pohlaví. U niektorých psov sa pozorovala arteritída v rade rôznych tkanív po chronickom (12-mesačnom) dávkovaní.

V štúdiách na psoch pri perorálnom a intravenóznom podaní boli pozorované účinky na kardiovaskulárny systém (mierne zvýšenie S-T segmentu EKG pri perorálnom podaní a zastavenie sínusového uzla u jedného psa pri intravenóznom podaní). Tieto účinky sa vyskytli pri koncentrácii fulvestrantu vyššej ako u pacientok ($C_{\max} > 15$ -krát), a pre bezpečnosť u človeka majú pri podaní klinickej dávky pravdepodobne len obmedzený význam.

Fulvestrant nepreukázal žiadny genotoxický potenciál.

Účinky fulvestrantu na reprodukciu a vývoj embrya/plodu preukázali pri dávkach podobných dávkam klinickým jeho antiestrogénny účinok. U potkanov sa pozoroval reverzibilný pokles plodnosti samíc a prežití embryí, dystokia a zvýšený výskyt abnormalít plodu vrátane tarzálnej flexúry. Fulvestrant podávaný králikom mal za následok potrat. Bolo pozorované zvýšenie hmotnosti placenty a postimplantačná strata plodov. U králikov došlo k zvýšenému výskytu zmien plodu (dorzálny posun panvového pletenca a 27. presakrálneho stavca).

Dvojročná štúdia onkogenicity na potkanoch (intramuskulárne podanie fulvestrantu) ukázala zvýšený výskyt benígnych bunkových nádorov granulózy vaječníkov u potkaních samíc pri vysokých dávkach 10 mg raz za 15 dní a zvýšený výskyt testikulárných Leydigových bunkových nádorov u samcov. V dvojročnej štúdii onkogenicity na myšiach (perorálne podanie denne) bola zvýšená incidencia zväzkových stromálnych nádorov vaječníkov u samíc (benígnych aj malígnych) v dávkach 150 a 500 mg/kg/deň. S ohľadom na tieto nálezy pre úroveň nulového účinku ('the no-effect level') bola systémová expozícia (AUC) u potkanov približne 1,5-krát vyššia než očakávaná expozícia u žien a 0,8-krát vyššia než expozícia u mužov a u myší približne 0,8-krát vyššia než očakávaná expozícia u mužov či žien. Vyvolanie týchto nádorov zodpovedá farmakologicky vyvolaným endokrinným spätne väzbovým zmenám v hladinách gonadotropínov spôsobených antiestrogénmi u cyklujúcich zvierat. Preto tieto poznatky nie sú považované za dôležité pre použitie fulvestrantu u postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Štúdie hodnotenia environmentálneho rizika preukázali, že fulvestrant môže mať potenciál nepriaznivo ovplyvňovať vodné prostredie (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

benzyl-benzoát
benzylalkohol
etanol, bezvodý
ricínový olej, rafinovaný

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte a prepravujte v chlade (2 °C – 8 °C).

Má sa zamedziť teplotným odchýlkam mimo rozsah 2 °C – 8 °C, a teplotné odchýlky nemajú presahovať 28-dňové obdobie kde priemerná teplota uchovávania pre tento liek je nižšia ako 25 °C (ale nad rozsah 2 °C - 8 °C). Po teplotných odchýlkach sa má liek ihneď vrátiť do odporúčaných podmienok uchovávania (uchovávanie a preprava v chladničke 2 °C – 8 °C). Teplotné odchýlky majú kumulatívny účinok na kvalitu lieku a 28-dňová lehota sa nesmie prekročiť počas trvania času použiteľnosti Fulvestrantu Mylan (pozri časť 6.3). Vystavením teplotám nižším ako 2 °C nedôjde k poškodeniu lieku za predpokladu, že nie je uchovávaný pod -20 °C.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie s naplnenou injekčnou striekačkou obsahuje:

Jednu naplnenú injekčnú striekačku z číreho skla typu 1 s polystyrénovým piestom s poistným patentným uzáverom, obsahujúca 5 ml injekčného roztoku Fulvestrant Mylan.
Priložená je tiež bezpečnostná ihla (BD SafetyGlide) na pripojenie k nádobke injekčnej striekačky.
alebo

Dve naplnené injekčné striekačky z číreho skla typu 1 s polystyrénovým piestom s poistným patentným uzáverom, každá obsahuje 5 ml injekčného roztoku Fulvestrant Mylan.
Priložené sú tiež bezpečnostné ihly (BD SafetyGlide) na pripojenie k hrotu injekčnej striekačky.
alebo

Štyri naplnené injekčné striekačky z číreho skla typu 1 s polystyrénovým piestom s poistným patentným uzáverom, každá obsahuje 5 ml injekčného roztoku Fulvestrant Mylan.
Priložené sú tiež bezpečnostné ihly (BD SafetyGlide) na pripojenie k hrotu injekčnej striekačky.
alebo

Šesť naplnených injekčných striekačiek z číreho skla typu 1 s polystyrénovým piestom s poistným patentným uzáverom, každá obsahuje 5 ml injekčného roztoku Fulvestrant Mylan.
Priložené sú tiež bezpečnostné ihly (BD SafetyGlide) na pripojenie k hrotu injekčnej striekačky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na podávanie

Injekciu podávajú podľa lokálnych postupov pre podávanie intramuskulárnych injekcií s veľkým objemom.

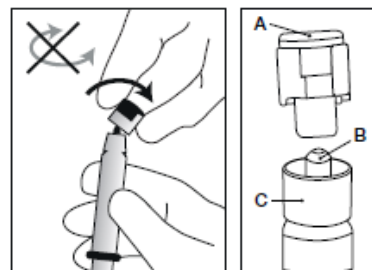
POZNÁMKA: Vzhľadom na blízkosť sedacieho nervu je potrebná opatrnosť pri injekčnom podávaní Fulvestrantu Mylan do dorzogluteálnej oblasti (pozri časť 4.4).

Upozornenie - Bezpečnostnú ihlu (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) pred použitím neautoklavujte. Počas použitia aj pri likvidácii musia byť ruky stále za ihlou.

Pre každú z oboch injekčných striekačiek:

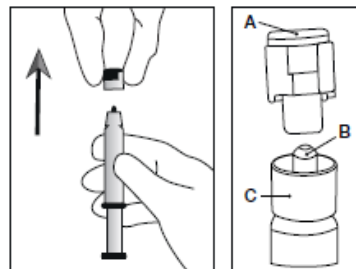
- Vyberte sklenenú injekčnú striekačku z puzdra a skontrolujte, či nie je poškodená.

Obrázok 1



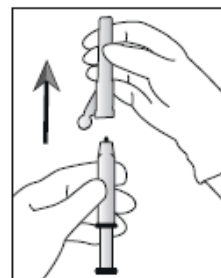
- Odrhnite vonkajší obal bezpečnostnej ihly (SafetyGlide).
- Parenterálne roztoky sa musia pred podávaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú častice a či nedošlo k zmene ich zafarbenia.
- Injekčnú striekačku držte vo zvislej polohe na rebrovanej časti (C). Druhou rukou držte kryt (A) a opatrne ho nakláňajte dozadu a dopredu, až kým sa kryt neoddelí a kým sa nedá odtrhnúť, neotáčajte (pozri obrázok 1).
- Odstráňte kryt (A) priamo smerom nahor. Kvôli zachovaniu sterility sa nedotýkajte hrotu injekčnej striekačky (B) (pozri obrázok 2).

Obrázok 2



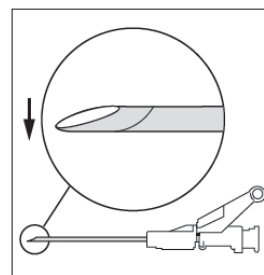
- Pripojte bezpečnostnú ihlu k luerovej koncovke injekčnej striekačky a otáčajte ňou, kým pevne nezapadne (pozri obrázok 3).
- Skontrolujte, či je ihla zafixovaná k luerovému konektoru, predtým ako ju otočíte z vertikálnej roviny.
- Priamym pohybom stiahnite z ihly kryt tak, aby sa nepoškodil hrot ihly.
- Preneste naplnenú injekčnú striekačku na miesto podania.
- Odstráňte kryt z ihly.
- Vytlačte z injekčnej striekačky prebytočný plyn.

Obrázok 3



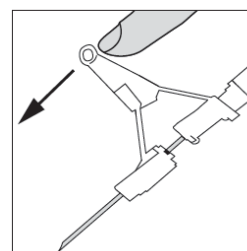
- Podávajte pomaly, intramuskulárne (1-2 minúty/injekcia) do sedacieho svalu (gluteálna oblasť). Na uľahčenie podávania je skosená strana ihly orientovaná k ramenu páčky (pozri obrázok 4).

Obrázok 4



- Po podaní injekcie, ihneď využite ťah jedného prsta na aktiváciu ramena páčky, ktorá aktivuje ochranný mechanizmus (pozri obrázok 5).
POZNÁMKA: Aktivujte mechanizmus smerom od seba a iných. Dávajte pozor na cvaknutie a vizuálne sa presvedčte, že hrot ihly je úplne zakrytý.

Obrázok 5



Likvidácia

Naplnené injekčné striekačky sú určené **len** na jednorazové použitie.

Tento liek môže predstavovať riziko pre vodné prostredie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami (pozri časť 5.3).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1253/001

EU/1/17/1253/002

EU/1/17/1253/003

EU/1/17/1253/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. januára 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 10 januára 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Mylan Teoranta
Coill Rua
Inverin
Co. Galway
ÍRSKO

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- ☐ na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- ☐ vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Fulvestrant Mylan 250 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
fulvestrant

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 250 mg fulvestrantu v 5 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

benzyl-benzoát
benzylalkohol
etanol, bezvodý
ricínový olej, rafinovaný

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka (5 ml)
1 bezpečnostná ihla
2 naplnené injekčné striekačky (5 ml každá)
2 bezpečnostné ihly
4 naplnené injekčné striekačky (5 ml každá)
4 bezpečnostné ihly
6 naplnených injekčných striekačiek (5 ml každá)
6 bezpečnostných ihiel

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intramuskulárne použitie

Len na jednorazové použitie.

Úplný návod na podanie Fulvestrantu Mylan a použitie bezpečnostnej ihly nájdete v Pokynoch na podávanie.

Odporúčaná mesačná dávka 500 mg sa dosiahne podaním 2 injekcií.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte a prepravujte v chladničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Pozri písomnú informáciu pre používateľa pre informácie ohľadom teplotných odchýlok.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NA NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKE
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Fulvestrant Mylan 250 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
fulvestrant
i.m. použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

5 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Fulvestrant Mylan 250 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke fulvestrant

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Fulvestrant Mylan a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Fulvestrant Mylan
3. Ako používať Fulvestrant Mylan
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Fulvestrant Mylan
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Fulvestrant Mylan a na čo sa používa

Fulvestrant Mylan obsahuje liečivo fulvestrant, ktoré patrí do skupiny blokátorov estrogénov. Estrogény, ktoré patria medzi ženské pohlavné hormóny, sa môžu v niektorých prípadoch podieľať na raste karcinómu prsníka.

Fulvestrant Mylan sa používa buď:

- samotný na liečbu postmenopauzálnych žien s typom rakoviny prsníka, nazývaným karcinóm prsníka s pozitívou estrogénových receptorov, ktorý je lokálne pokročilý (rakovina sa začala rozširovať) alebo sa rozšíril do iných častí tela (metastatický), alebo
- v kombinácii s palbociklibom na liečbu žien s typom rakoviny prsníka, nazývaným karcinóm prsníka s pozitívou hormonálnych receptorov a negatívnou receptora 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor, ktorý je lokálne pokročilý alebo sa rozšíril do iných častí tela (metastatický). Ženy, ktoré ešte nie sú v menopauze, budú tiež liečené liekom nazývaným agonista hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH).

Ak sa fulvestrant podáva v kombinácii s palbociklibom, je dôležité, aby ste si prečítali aj písomnú informáciu pre používateľa palbociklibu. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa palbociklibu, opýtajte sa svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Fulvestrant Mylan

Nepoužívajte Fulvestrant Mylan

- ak ste alergická na liečivo alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste tehotná alebo dojčíte,
- ak máte vážne problémy s pečeňou.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Fulvestrant Mylan, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak sa vás týka niektoré z nasledovného:

- problémy s obličkami alebo pečeňou

- nízky počet krvných doštičiek (ktoré napomáhajú zrážaniu krvi) alebo poruchy krvácanosti
- problémy s krvnými zrazeninami v minulosti
- osteoporóza (úbytok kostnej hmoty)
- alkoholizmus

Deti a dospievajúci

Fulvestrant Mylan nie je určený na liečbu detí a dospievajúcich do 18 rokov.

Iné lieky a Fulvestrant Mylan

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Svojho lekára máte informovať predovšetkým vtedy, ak užívate antikoagulanciá (lieky na zabránenie vzniku krvných zrazenín).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, nesmiete používať Fulvestrant Mylan. V prípade, že by ste mohli otehotnieť, počas liečby Fulvestrantom Mylan počas dvoch rokov po poslednej dávke používajte účinnú antikoncepciu.

Počas liečby Fulvestrantom Mylan nesmiete dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že by Fulvestrant Mylan ovplyvňoval vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak sa však počas liečby cítite unavená, nevedzte motorové vozidlá a neobsluhujte stroje.

Fulvestrant Mylan obsahuje 10 obj % alkoholu (etanolu), t. j. 500 mg na každých 5 ml, čo zodpovedá menej ako 25 ml piva alebo 10 ml vína na jednu liečebnú dávku (t. j. dve injekčné striekačky). Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiaden pozorovateľný vplyv.

Fulvestrant Mylan obsahuje benzylalkohol

Tento liek obsahuje 500 mg benzylalkoholu na každých 5 ml, čo zodpovedá 100 mg/ml (10 % w/v). Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

Fulvestrant Mylan obsahuje benzyl-benzoát

Tento liek obsahuje 750 mg benzyl-benzoátu na každých 5 ml, čo zodpovedá 150 mg/ml (15 % w/v).

3. Ako používať Fulvestrant Mylan

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istá, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je 500 mg fulvestrantu (dve 250 mg/5 ml injekcie) podávané jedenkrát mesačne s ďalšou 500 mg dávkou podávanou 2 týždne po začiatkovej dávke.

Váš lekár alebo zdravotná sestra vám podá Fulvestrant Mylan ako pomalú vnútro svalovú injekciu do sedacieho svalu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete niektorý z nasledovných vedľajších účinkov, môžete potrebovať okamžitú lekársku starostlivosť:

- alergické reakcie (precitlivenosť), vrátane opuchu tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla, môžu to byť prejavy anafylaktickej reakcie
- tromboembólia (zvýšené riziko vzniku krvných zrazenín)*
- zápal pečene (hepatitída)
- zlyhanie pečene

Informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak spozorujete niektorý z nasledovných vedľajších účinkov:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- reakcie v mieste podania injekcie ako je bolesť a/alebo zápal
- abnormálne hladiny pečeňových enzýmov (v krvných testoch)*
- nauzea (pocit na vracanie)
- slabosť, únava*
- bolesť kĺbov, svalov a kostí
- návaly tepla
- kožná vyrážka
- alergické reakcie (precitlivenosť), vrátane opuchu tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla

Ďalšie vedľajšie účinky:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy
- vracanie, hnačka alebo strata chuti do jedla*
- infekcie močových ciest
- bolesť chrbta*
- zvýšenie hodnôt bilirubínu (žltové farbivo, ktoré sa tvorí v pečeni)
- tromboembólia (zvýšené riziko vzniku krvných zrazenín)*
- znížené hladiny krvných doštičiek (trombocytopénia)
- vaginálne krvácanie
- bolesť v dolnej časti chrbta vyžarujúca do dolnej končatiny na jednej strane (ischias)
- náhla slabosť, znecitlivenie, mravčenie alebo nepohyblivosť nohy, obzvlášť iba na jednej strane tela, náhle problémy s chôdzou alebo rovnováhou (periférna neuropatia)

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- hustý belavý výtok z pošvy a kandidóza (infekcia)
- podliatina a krvácanie v mieste vpichu injekcie
- zvýšenie gama-GT pečeňového enzýmu, pozorovaného pri vyšetrení krvi
- zápal pečene (hepatitída)
- zlyhanie pečene
- znecitlivenie, mravčenie a bolesť
- anafylaktické reakcie

*Zahŕňa vedľajšie účinky, pri ktorých sa zavinenie Fulvestrantom Mylan nemôže posudzovať vzhľadom na základné ochorenie.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Fulvestrant Mylan

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a štítku injekčnej striekačky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať a prepravovať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Má sa zamedziť teplotným odchýlkam mimo rozsah 2 °C – 8 °C a teplotné odchýlky nemajú presahovať 28-dňové obdobie kde priemerná teplota uchovávania pre tento liek je nižšia ako 25 °C (ale nad rozsah 2 °C – 8 °C). Po teplotných odchýlkach sa má liek ihneď vrátiť do odporúčaných podmienok uchovávania (uchovávanie a preprava v chladničke 2 °C – 8 °C). Teplotné odchýlky majú kumulatívny účinok na kvalitu lieku a 28-dňová lehota sa nesmie prekročiť počas trvania času použiteľnosti Fulvestrantu Mylan. Vystavením teplotám nižším ako 2°C nedôjde k poškodeniu lieku za predpokladu, že nie je uchovávaný pod -20 °C.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Váš lekár je zodpovedný za riadne uchovávanie, použitie a likvidáciu Fulvestrantu Mylan.

Tento liek môže predstavovať riziko pre vodné prostredie. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Fulvestrant Mylan obsahuje

- Liečivo je fulvestrant. Jedna naplnená injekčná striekačka (5 ml) obsahuje 250 mg fulvestrantu.
- Ďalšie zložky (pomocné látky) sú benzyl-benzoát (pozri časť 2 „Fulvestrant Mylan obsahuje benzyl-benzoát“), benzylalkohol (pozri časť 2 „Fulvestrant Mylan obsahuje benzylalkohol“), bezvodý etanol (pozri časť 2 „Fulvestrant Mylan obsahuje 10 % w/v alkoholu (etanolu)“), ricínový olej, rafinovaný.

Ako vyzerá Fulvestrant Mylan a obsah balenia

Fulvestrant Mylan je číry, bezfarebný až žltý viskózný roztok v naplnenej injekčnej striekačke s poistným patentným uzáverom, s objemom 5 ml injekčného roztoku. Odporúčaná mesačná dávka 500 mg sa dosiahne podaním 2 injekcií.

Fulvestrant Mylan je dostupný v 4 veľkostiach balenia, buď v balení po 1 sklenenej naplnenej injekčnej striekačke alebo v balení po 2 sklenených naplnených injekčných striekačkách alebo v balení po 4 sklenených naplnených injekčných striekačkách alebo v balení po 6 sklenených naplnených injekčných striekačkách. Priložené sú tiež bezpečnostné ihly (BD SafetyGlide) na pripojenie k hrotu injekčnej striekačky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

Výrobca
MYLAN TEORANTA
Inverin
Co. Galway
ÍRSKO

MYLAN GERMANY GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
NEMECKO

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Lietuva
Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България
Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

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

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

Magyarország
Viatis Healthcare 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
Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge
Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα
Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich
Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

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

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

France

Viartis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viartis Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

Viartis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Sverige

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

Latvija

Viartis SIA
Tel: +371 676 055 80

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/YYYY}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Fulvestrant Mylan 500 mg (2 x 250 mg/5 ml injekčného roztoku) sa má podať tak, že sa použijú dve naplnené injekčné striekačky, pozri časť 3.

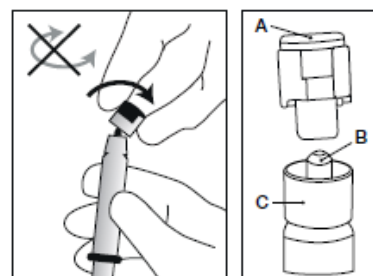
Pokyny na podávanie

Upozornenie - Bezpečnostnú ihlu (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) pred použitím neautoklavujte. Počas použitia aj pri likvidácii musia byť ruky stále za ihlou.

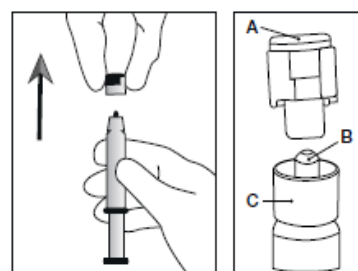
Obrázok 1

Pre každú z oboch injekčných striekačiek:

- Vyberte sklenenú injekčnú striekačku z puzdra a skontrolujte, či nie je poškodená.
- Odrhnite vonkajší obal bezpečnostnej ihly (SafetyGlide).
- Parenterálne roztoky sa musia pred podávaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú častice a či nedošlo k zmene ich zafarbenia.
- Injekčnú striekačku držte vo zvislej polohe na rebrovanej časti (C). Druhou rukou držte kryt (A) a opatrne ho nakláňajte dozadu a dopredu, až kým sa kryt neoddelí a kým sa nedá odtrhnúť, neotáčajte (pozri obrázok 1).
- Odstráňte kryt (A) priamo smerom nahor. Kvôli zachovaniu sterility sa nedotýkajte hrotu injekčnej striekačky (B) (pozri obrázok 2).

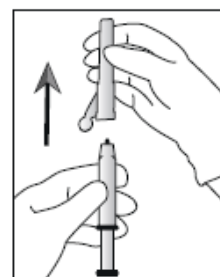


Obrázok 2

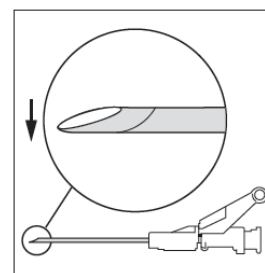


- Pripojte bezpečnostnú ihlu k luerovej koncovke injekčnej striekačky a otáčajte ňou, kým pevne nezapadne (pozri obrázok 3).
- Skontrolujte, či je ihla zafixovaná k luerovému konektoru, predtým ako ju otočíte z vertikálnej roviny.
- Priamym pohybom stiahnite z ihly kryt tak, aby sa nepoškodil hrot ihly.
- Preneste naplnenú injekčnú striekačku na miesto podania.
- Odstráňte kryt z ihly.
- Vytlačte z injekčnej striekačky prebytočný plyn.
- Podávajte pomaly, intramuskulárne (1-2 minúty/injekcia) do sedacieho svalu (gluteálna oblasť). Na uľahčenie podávania je skosená strana ihly orientovaná k ramenu páčky (pozri obrázok 4).

Obrázok 3

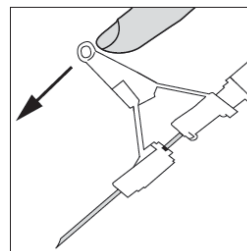


Obrázok 4



- Po podaní injekcie, ihneď využite ťah jedného prsta na aktiváciu ramena páčky, ktorá aktivuje ochranný mechanizmus (pozri obrázok 5).
POZNÁMKA: Aktivujte mechanizmus smerom od seba a iných. Dávajte pozor na cvaknutie a vizuálne sa presvedčte, že hrot ihly je úplne zakrytý.

Obrázok 5



Likvidácia

Naplnené injekčné striekačky sú určené **len** na jednorazové použitie.

Tento liek môže predstavovať riziko pre vodné prostredie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.