

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fulvestrant EVER Pharma 250 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 250 mg fulvestrantu v 5 ml roztoku.  
Jeden ml roztoku obsahuje 50 mg fulvestrantu.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 500 mg alkoholu (ethanolu) v jedné injekční stříkačce což odpovídá 10 obj. procentům alkoholu (ethanolu).

Tento léčivý přípravek obsahuje 500 mg benzylalkoholu v jedné injekční stříkačce, což odpovídá 100 mg/ml.

Tento léčivý přípravek obsahuje 750 mg benzyl-benzoátu v jedné injekční stříkačce, což odpovídá 150 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Čirý, bezbarvý až žlutý viskózní roztok bez viditelných částic.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Fulvestrant EVER Pharma je indikován

- v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího 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 metastazujícího karcinomu prsu u žen s pozitivními hormonálními receptory (HR), s negativními receptory pro lidský epidermální růstový faktor 2 (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 Fulvestrant EVER Pharma používá v kombinaci s palbociklibem, přečtěte si, prosím, též souhrn údajů o přípravku pro palbociklib.

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

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Porucha funkce ledvin*

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

##### *Porucha funkce jater*

Při léčbě pacientek s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není třeba žádná úprava dávky. Jelikož však může dojít k větší expozici fulvestrantu, je třeba u těchto pacientek používat Fulvestrant EVER Pharma s opatrností. U pacientek s těžkou poruchou funkce jater nebyly bezpečnost a účinnost sledovány (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

##### *Pediatrická populace*

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

#### Způsob podání

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

Při aplikaci injekce přípravku Fulvestrant EVER Pharma v dorzogluteální oblasti je, vzhledem k blízkosti probíhajícího sedacího nervu, třeba opatrnosti.

Podrobné instrukce pro podání viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6)

Těžká porucha funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

U pacientek s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je třeba používat Fulvestrant EVER Pharma s opatrností (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

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

Vzhledem k intramuskulární cestě podání je třeba používat Fulvestrant EVER Pharma opatrně při léčbě pacientek s hemoragickou diatézou, trombocytopenií nebo u pacientek léčených antikoagulancii.

U žen s pokročilým karcinomem prsu se často vyskytly tromboembolické příhody, které byly pozorovány v klinických studiích s fulvestrantem (viz bod 4.8). Na toto je třeba brát ohled při předepisování přípravku Fulvestrant EVER Pharma rizikovým pacientkám.

Po podání injekce fulvestrantu byly hlášeny nežádoucí účinky v místě aplikace zahrnující lumbago, neuralgii, neuropatickou bolest a periferní neuropatii. Při aplikaci injekce přípravku Fulvestrant EVER Pharma v dorzogluteální oblasti je, vzhledem k blízkosti probíhajícího sedacího nervu, třeba opatrnosti (viz body 4.2 a 4.8).

Množství alkoholu (ethanolu) v jedné injekční stříkačce odpovídá méně než 10 ml piva nebo 4 ml vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky. Toto je nutno vzít v úvahu u vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s jaterním onemocněním nebo epilepsií.

Fulvestrant EVER Pharma obsahuje 500 mg benzylalkoholu v jedné injekční stříkačce, což odpovídá 100 mg/ml. Benzylalkohol může způsobit alergické reakce. Velké dávky se musí používat s opatrností a pouze pokud je to nezbytně nutné, zvláště u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza).

Tento léčivý přípravek obsahuje 750 mg benzyl-benzoátu v jedné injekční stříkačce, což odpovídá 150 mg/ml.

Zatím nejsou k dispozici dlouhodobé údaje o působení fulvestrantu na kosti. Vzhledem ke způsobu působení fulvestrantu existuje potenciální riziko vzniku osteoporózy.

Účinnost a bezpečnost fulvestrantu (v monoterapii nebo v kombinaci s palbociklibem) nebyly studovány u pacientek s kritickým viscerálním onemocněním.

Pokud je přípravek Fulvestrant EVER Pharma kombinován s palbociklibem, přečtěte si také souhrn údajů o přípravku pro palbociklib.

#### *Interference s testy na stanovení protilátek proti estradiolu*

Vzhledem ke strukturální podobnosti fulvestrantu a estradiolu, může fulvestrant interferovat s testy na stanovení protilátek proti estradiolu, a může vést k falešně vyšším hladinám estradiolu.

#### Pediatrická populace

Fulvestrant EVER Pharma se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím, neboť bezpečnost a účinnost v této skupině pacientů nebyly stanoveny (viz bod 5.1). Fulvestrant EVER Pharma obsahuje benzylalkohol. Vzhledem ke kumulaci je riziko toxicity zvýšeno u malých dětí.

## **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 ve fertilním věku mají používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby přípravkem Fulvestrant EVER Pharma a 2 roky po poslední dávce.

### Těhotenství

Fulvestrant EVER Pharma je kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3). Bylo prokázáno, že fulvestrant po jednorázové intramuskulární dávce potkanům a králíkům prostupuje placentou. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu včetně zvýšeného výskytu abnormalit a úmrtí plodu (viz bod 5.3). Dojde-li v průběhu podávání přípravku Fulvestrant EVER Pharma k otěhotnění, musí být pacientka informována o možném riziku pro plod a potenciálním riziku potratu.

### Kojení

V průběhu léčby přípravkem Fulvestrant EVER Pharma musí být kojení přerušeno. Fulvestrant se u potkanů vylučuje do mateřského mléka. Není známo, zda se fulvestrant vylučuje do mateřského mléka

u lidí. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků fulvestrantu pro kojence je kojení v průběhu léčby kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### Fertilita

Účinek fulvestrantu na fertilitu u lidí nebyl studován.

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

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

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

##### *Monoterapie*

Informace v tomto bodě shrnují všechny nežádoucí účinky z klinických studií, poregistračních studií a spontánních hlášení. Podle souhrnné analýzy údajů použití fulvestrantu v monoterapii, byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky reakce v místě vpichu, astenie, nauzea 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 s fulvestrantem 500 mg ve studiích srovnávacích fulvestrant 500 mg a fulvestrant 250 mg [CONFIRM (studie D6997C00002), FINDER 1 (studie D6997C00004), FINDER 2 (studie D6997C00006) a NEWEST (studie D6997C00003)] nebo ze samostatné studie FALCON (studie D699BC00001), která srovnávala fulvestrant 500 mg s anastrozolem 1 mg. Tam, kde se liší frekvence výskytu ve studii FALCON a v souhrnné analýze bezpečnostních dat, je uvedena nejvyšší frekvence. Frekvence uvedené v tabulce 1 jsou založeny na všech hlášených nežádoucích účincích bez ohledu na hodnocení kauzality ze strany řešitele. Medián trvání léčby fulvestrantem v dávce 500 mg podle souhrnných údajů (zahrnující výše uvedené studie a studii FALCON) byl 6,5 měsíce.

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Níže uvedené nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle frekvence a třídy orgánových systémů (TOS). Frekvence jsou definované podle následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ). V každé frekvenci jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 1 Nežádoucí účinky hlášené u pacientek léčených fulvestrantem v monoterapii**

<b>Nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a frekvence</b>		
Infekce a infestace	Časté	Infekce močových cest
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Trombocytopenie <sup>c</sup>
Poruchy imunitního systému	Velmi časté	Hypersenzitivní reakce <sup>c</sup>
	Méně časté	Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Anorexie <sup>a</sup>
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
Cévní poruchy	Velmi časté	Návaly horka <sup>c</sup>
	Časté	Žilní tromboembolismus <sup>a</sup>
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea
	Časté	Zvracení, průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Zvýšení jaterních enzymů (ALT, AST, ALP) <sup>a</sup>
	Časté	Zvýšená hladina biliribinu <sup>a</sup>
	Méně časté	Selhání jater <sup>c, f</sup> , hepatitida <sup>f</sup> , zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy <sup>f</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka <sup>c</sup>

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Bolest kloubů a muskuloskeletální bolest <sup>d</sup>
	Časté	Bolest zad <sup>a</sup>
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Vaginální krvácení <sup>c</sup>
	Méně časté	Vaginální moniliáza <sup>f</sup> , leukorea <sup>f</sup> ,
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Astenie <sup>a</sup> , reakce v místě injekce <sup>b</sup>
	Časté	Periferní neuropatie <sup>e</sup> , lumbago <sup>e</sup>
	Méně časté	Krvácení v místě aplikace <sup>f</sup> , hematom v místě aplikace <sup>f</sup> , neuralgie <sup>cf</sup>

- <sup>a</sup> Zahrnuje nežádoucí účinky, u kterých nelze přesně určit vliv fulvestrantu vzhledem k probíhajícímu onemocnění.
- <sup>b</sup> Termín reakce v místě aplikace nezahrnuje termíny krvácení v místě aplikace a hematom v místě aplikace, lumbago, neuralgii a periferní neuropatii.
- <sup>c</sup> Příhoda nebyla pozorována v hlavních klinických studiích (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Frekvence byla vypočtena za použití horního limitu pro 95% interval spolehlivosti pro odhad bodu. Ten je vypočten jako 3/560 (kde 560 je počet pacientek v hlavních klinických studiích), což odpovídá kategorii frekvence „méně časté“.
- <sup>d</sup> Zahrnuje: artralгии a méně často muskuloskeletální bolest, myalgii a bolest končetin
- <sup>e</sup> Kategorie frekvence se liší v souhrnné analýze bezpečnostních dat a ve studii FALCON.
- <sup>f</sup> Nežádoucí účinek nebyl pozorován ve studii FALCON.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

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

#### *Bolest kloubů a muskuloskeletální bolest*

Počet pacientek, které ve studii FALCON hlásily nežádoucí účinek bolest kloubů a muskuloskeletální bolest, byl 65 (31,2 %) a 48 (24,1 %) v rameni s fulvestrantem, resp. anastrozolem. Ze 65 pacientek v rameni s fulvestrantem hlásilo 40 % (26/65) pacientek bolest kloubů a muskuloskeletální bolest během prvního měsíce léčby a 66,2 % (43/65) pacientek během prvních 3 měsíců léčby. Žádné pacientky nehlásily nežádoucí účinky stupně  $\geq 3$  podle CTCAE ani nedošlo ke snížení dávky, přerušení léčby nebo vysazení léčby v důsledku těchto nežádoucích účinků.

#### *Kombinovaná 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 metastazujícím karcinomem prsu v randomizované studii PALOMA3 (viz bod 5.1). Nejčastěji hlášenými ( $\geq 20$  %) nežádoucími účinky jakéhokoli stupně u pacientek léčených fulvestrantem v kombinaci s palbociklibem byly neutropenie, leukopenie, infekce, únava, nauzea, anemie, stomatitida, průjem, trombocytopenie a zvracení. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky ( $\geq 2$  %) stupně  $\geq 3$  byly neutropenie, leukopenie, infekce, anemie, 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 <sup>a</sup>	fulvestrant + palbociclib (n=345)		fulvestrant + placebo (n=172)	
	Všechny stupně n (%)	Stupeň $\geq 3$ n (%)	Všechny stupně n (%)	Stupeň $\geq 3$ n (%)
<b>Infekce a infestace</b>				
<i>Velmi časté</i>				

Infekce <sup>b</sup>	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>				
<i>Velmi časté</i>				
Neutropenie <sup>c</sup>	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leukopenie <sup>d</sup>	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anemie <sup>e</sup>	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombocytopenie <sup>f</sup>	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Méně časté</i>				
Febrilní neutropenie	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>				
<i>Velmi časté</i>				
Snížená chuť k jídlu	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
<b>Poruchy nervového systému</b>				
<i>Časté</i>				
Dysgeusie	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
<b>Poruchy oka</b>				
<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
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>				
<i>Časté</i>				
Epistaxe	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
<b>Gastrointestinální poruchy</b>				
<i>Velmi časté</i>				
Nauzea	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Stomatitida <sup>g</sup>	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)
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>				
<i>Velmi časté</i>				
Alopecie	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
Vyrážka <sup>h</sup>	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Časté</i>				
Suchá kůže	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>				
<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)
<b>Vyšetření</b>				
<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

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

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

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

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

<sup>e</sup> Anemie zahrnuje následující PT: anemie, snížený hemoglobin, snížený hematokrit.

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

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

<sup>h</sup> Vyrážka zahrnuje následující PT: vyrážka, makulopapulózní vyrážka, svědící vyrážka, erytematózní vyrážka, papulózní vyrážka, dermatitida, akneiformní dermatitida, toxický kožní výsev.

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### Neutropenie

U pacientek, které dostávaly fulvestrant v kombinaci s palbociklibem ve studii PALOMA3, byla u 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  $\geq 3$  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 přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Existují ojedinělé případy předávkování fulvestrantem 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: hormonální léčiva používaná v onkologii, antiestrogeny,  
ATC kód: L02BA03

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Fulvestrant je kompetitivní antagonist estrogenového receptoru (ER) s afinitou srovnatelnou s estradiolem. Fulvestrant blokuje trofický účinek estrogenů bez projevů částečného agonistického (tj. estrogenům podobného) účinku. Mechanismus účinku je spojen s „down regulací“ proteinu estrogenového receptoru.

Klinické studie u postmenopausálních 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 postmenopausálních žen s karcinomem prsu v neoadjuvantním nastavení léčby.

#### Klinická účinnost a bezpečnost u pokročilého karcinomu prsu

##### Monoterapie

U 736 postmenopausálních žen s pokročilým karcinomem prsu, které relabovaly při adjuvantní endokrinní léčbě nebo po této léčbě nebo progredovaly po endokrinní léčbě pokročilého onemocnění, byla provedena klinická studie fáze 3. Ve studii bylo zařazeno 423 pacientek, které relabovaly nebo progredovaly při léčbě antiestrogeny (podskupina AE) a 313 pacientek, které relabovaly nebo progredovaly při léčbě inhibitory aromatázy (podskupina AI). Tato studie srovnávala účinnost a bezpečnost fulvestrantu 500 mg (n=362) s fulvestrantem 250 mg (n=374). Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresu (PFS), klíčové sekundární parametry účinnosti zahrnovaly

výskyt objektivní odpovědi (ORR), klinickou míru prospěšnosti (CBR) a celkové přežití (OS).  
Výsledky účinnosti ze studie CONFIRM jsou shrnuty v tabulce 3.

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

Proměnná	Druh odhadu; Srovnání léčby	fulvestrant 500 mg (n=362)	fulvestrant 250 mg (n=374)	Srovnání mezi skupinami (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				Poměr rizik	95% CI	Hodnota p
<b>PFS</b>	<b>K-M medián v měsících; poměr rizik</b>					
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) <sup>a</sup>		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
<b>OS<sup>b</sup></b>	<b>K-M medián v měsících; poměr rizik</b>					
Všechny pacientky		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 <sup>c</sup>
-podskupina AE (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 <sup>c</sup>
-podskupina AI (n=313) <sup>a</sup>		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 <sup>c</sup>
Proměnná	Druh odhadu; srovnání léčby	fulvestrant 500 mg (n=362)	fulvestrant 250 mg (n=374)	Srovnání mezi skupinami (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				Absolutní rozdíl v %	95% CI	
<b>ORR<sup>d</sup></b>	<b>% pacientek s OR; absolutní rozdíl v %</b>					
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) <sup>a</sup>		7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8	
<b>CBR<sup>e</sup></b>	<b>% pacientek s CB; absolutní rozdíl v %</b>					
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) <sup>a</sup>		36,2	32,3	3,9	-6,1; 15,2	

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

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

<sup>c</sup> Nominální hodnota p bez úpravy na opakované hodnoty mezi původní analýzou celkového přežití při 50% úplnosti dat a aktualizovanou analýzou celkového přežití při 75% úplnosti dat.

<sup>d</sup> ORR byl hodnocen u pacientek, u kterých byla hodnotitelná odpověď při vstupu do studie (tj. ty s měřitelnou nemocí při vstupu do studie: 240 pacientek ve skupině fulvestrant 500 mg a 261 pacientek ve skupině fulvestrant 250 mg).

<sup>e</sup> Pacientky s nejlepší objektivní odpovědí, částečnou odpovědí nebo stabilní nemocí po dobu  $\geq 24$  týdnů.

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

Byla provedena randomizovaná dvojitě zaslepená dvojitě maskovaná multicentrická klinická studie fáze 3 s fulvestrantem 500 mg vs. anastrozol 1 mg u postmenopauzálních žen s lokálně pokročilým nebo metastazujícím 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 progresse (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 metastazující onemocnění. Padesát pět procent (55,0 %) pacientek mělo na začátku léčby viscerální metastázy. Celkem 17,1 % pacientkám byla již dříve podávána chemoterapie pro pokročilé onemocnění; 84,2 % pacientek mělo měřitelné onemocnění.

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

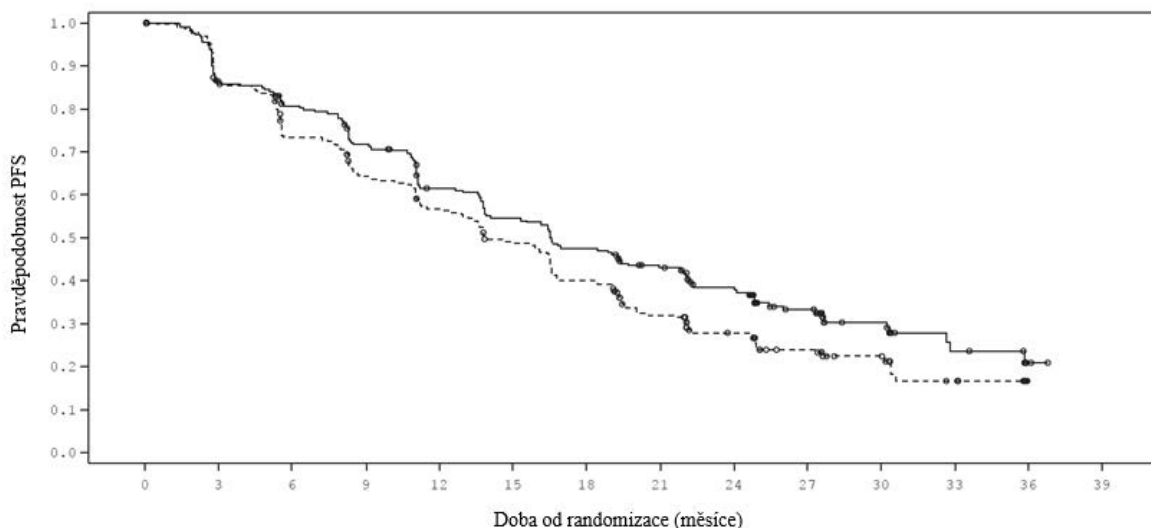
**Tabulka 4 Souhrn výsledků primárního cílového parametru účinnosti (PFS) a klíčových sekundárních cílových parametrů účinnosti (hodnocení zkoušejícího, populace „Intent-To-Treat”) - studie FALCON**

	<b>fulvestrant 500 mg (n=230)</b>	<b>anastrozole 1 mg (n=232)</b>
<b>Přežití bez progresse</b>		
<b>Počet událostí PFS (%)</b>	143 (62,2%)	166 (71,6%)
<b>PFS hazard ratio (95% CI) a hodnota p</b>	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
<b>PFS medián [měsíce (95% CI)]</b>	16,6 (13,8; 21,0)	13,8 (12,0; 16,6)
<b>Počet událostí OS*</b>	67 (29,1%)	75 (32,3%)
<b>OS hazard ratio (95% CI) a hodnota p</b>	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
<b>ORR**</b>	89 (46,1%)	88 (44,9%)
<b>ORR odds ratio (95% CI) a hodnota p</b>	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
<b>Medián trvání odpovědi (měsíce)</b>	20,0	13,2
<b>CBR</b>	180 (78,3%)	172 (74,1%)
<b>CBR odds ratio (95% CI) a hodnota p</b>	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

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

\*\* u pacientek s měřitelným onemocněním

**Obrázek 1. Kaplan-Meierova křivka pro přežití bez progresse (hodnocení zkoušejícím, populace „Intent-To-Treat“) – studie FALCON**



Počet ohrožených pacientek	Léčba														
	Fulvestrant 500 mg (N=230)								Anastrozol 1 mg (N=232)						
FUL500	230	187	171	150	124	110	96	81	63	44	24	11	2	0	
ANAS1	232	194	162	139	120	102	84	60	45	31	22	10	0	0	

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 rakoviny prsu. V těchto studiích byla porovnávána bezpečnost a účinnost podávání fulvestrantu 250 mg jednou měsíčně s každodenním podáváním 1 mg anastrozolu (inhibitor aromatázy). Celkově byl fulvestrant v dávce 250 mg měsíčně nejméně stejně účinný jako anastrozol, pokud jde o přežití bez progresce, 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 fulvestrant, oproti 85 % pacientek, které užívaly anastrozol. Kombinovaná analýza obou studií ukázala, že poměr rizik fulvestrantu 250 mg vs. anastrozol pro přežití bez progresce je 0,95 (95 % CI 0,82 až 1,10). Výskyt objektivní odpovědi na fulvestrant 250 mg byl 19,2 % ve srovnání s 16,5 % na anastrozol. Střední doba přežití činila 27,4 měsíce u pacientek léčených fulvestrantem a 27,6 měsíce u pacientek léčených anastrozolem. Poměr rizik fulvestrantu 250 mg vs. anastrozol pro dobu přežití byl 1,01 (95% CI 0,86 až 1,19).

#### *Kombinovaná léčba s palbociklibem*

Byla provedena mezinárodní randomizovaná dvojité zasklepená multicentrická studie fáze 3 ve dvou paralelních skupinách s fulvestrantem 500 mg a palbociklibem 125 mg vs. fulvestrant 500 mg a placebem u žen s HR-pozitivním, HER2-negativním lokálně pokročilým karcinomem prsu nevhodným k provedení resekce nebo ke kurativní radiční léčbě nebo metastazujícím karcinomem prsu, bez ohledu na stav menopauzy, jejichž onemocnění progredovalo po předchozí endokrinní léčbě v (neo) adjuvantním nebo metastatickém nastavení léčby.

Celkem 521 pre/perio- a postmenopauzálních žen, které progredovaly během nebo během 12 měsíců od dokončení adjuvantní endokrinní léčby nebo během 1 měsíce od předchozí endokrinní léčby u pokročilého onemocnění, bylo randomizováno v poměru 2:1 do ramene s fulvestrantem a palbociklibem nebo do ramene s fulvestrantem a placebem a stratifikováno podle dokumentované citlivosti na předchozí hormonální léčbu, stavu menopauzy při vstupu do studie (pre/perio- vs. postmenopauzální) a podle přítomnosti viscerálních metastáz.

Pre/perimenopauzální ženy dostávaly agonistu LHRH goserelin. Pacientky s pokročilým/metastazujícím symptomatickým viscerálním postižením, které byly v krátkodobém horizontu ohroženy život ohrožujícími komplikacemi (zahrnující pacientky s masivními nekontrolovanými výpotky [pleurální, perikardiální, peritoneální], plicní lymfangitidou a více než s 50% postižením jater), nebyly způsobilé pro vstup do studie.

Pacientky nadále dostávaly přiřazenou léčbu až do objektivní progresy onemocnění, symptomatického zhoršení, nepříjemné toxicity, úmrtí nebo nesouhlasu s další účastí ve studii, podle toho, co nastalo dříve. Přesun mezi léčebnými rameny nebyl povolen.

Pacientky byly dobře srovnatelné z pohledu výchozích demografických a prognostických charakteristik v rameni s fulvestrantem a palbociklibem a rameni s fulvestrantem a placebem. Medián věku patientek zařazených do této studie byl 57 let (rozmezí 29, 88). V každém léčebném rameni byla většina patientek bělošek, které měly zdokumentovanou citlivost na předchozí hormonální léčbu a byly postmenopauzální.

Přibližně 20 % patientek bylo pre/perimenopauzálních. Všechny pacientky byly dříve léčeny systémově a většina patientek v obou léčebných ramenech byla léčena chemoterapií pro základní diagnózu. Více než polovina (62 %) patientek měla skóre ECOG PS 0; 60 % mělo viscerální metastázy a 60 % bylo dříve léčeno více než 1 hormonálním režimem pro základní diagnózu.

Primárním cílovým parametrem studie bylo zkoušejícím stanoveno PFS, vyhodnoceno podle RECIST 1.1. Podpůrné analýzy PFS vychází z posouzení "Independent Central Radiology Review". Sekundární cílové parametry zahrnovaly OR, CBR, celkové přežití (OS), bezpečnost léčby a čas do zhoršení (TTD) bolesti, jako cílového parametru.

Studie dosáhla primárního cílového parametru prodloužení zkoušejícím hodnoceného PFS, při průběžné analýze provedené při dosažení 82 % plánovaných příhod PFS; výsledky překročily předem stanovenou hranici účinnosti podle Haybittle-Peto ( $\alpha = 0,00135$ ), což prokázalo statisticky významné prodloužení PFS a klinicky významný léčebný účinek. Úplnější aktualizace údajů o účinnosti je uvedena v tabulce 5.

Závěrečná analýza OS byla provedena pro medián 45 měsíců sledování u 310 událostí (60 % randomizovaných pacientů). Byl pozorován rozdíl 6,9 měsíce v mediánu OS v rameni palbociklib + fulvestrant ve srovnání s ramenem placebo + fulvestrant; tento výsledek nebyl statisticky významný na předem stanovené hladině významnosti 0,0235 (jednostranný test). V rameni placebo + fulvestrant dostávalo 15,5 % randomizovaných pacientů palbociklib a další inhibitory CDK jako následnou léčbu po progresi onemocnění.

Výsledky PFS podle posouzení zkoušejícím a konečné údaje OS ze studie PALOMA3 jsou uvedeny v tabulce 5. Příslušné Kaplanovy-Meierovy křivky jsou uvedeny na obrázcích 2, resp 3.

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

	Aktualizovaná analýza (podle údajů z 23. října 2015)	
	fulvestrant a palbociklib (n=347)	fulvestrant a placebo (n=174)
<b>Přežití bez progresy</b>		
Medián [měsíce (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Hazard ratio (95% CI) a hodnota p	0,497 (0,398; 0,620), p <0,000001	
<b>Sekundární cílové parametry</b>		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (měřitelná nemoc) [% (95% CI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95% CI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
<b>Závěrečné údaje celkového přežití (OS) (podle údajů z 13. dubna 2018)</b>		
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	0,814 (0,644; 1,029)	

hodnota p <sup>†</sup>	p=0,0429**
------------------------	------------

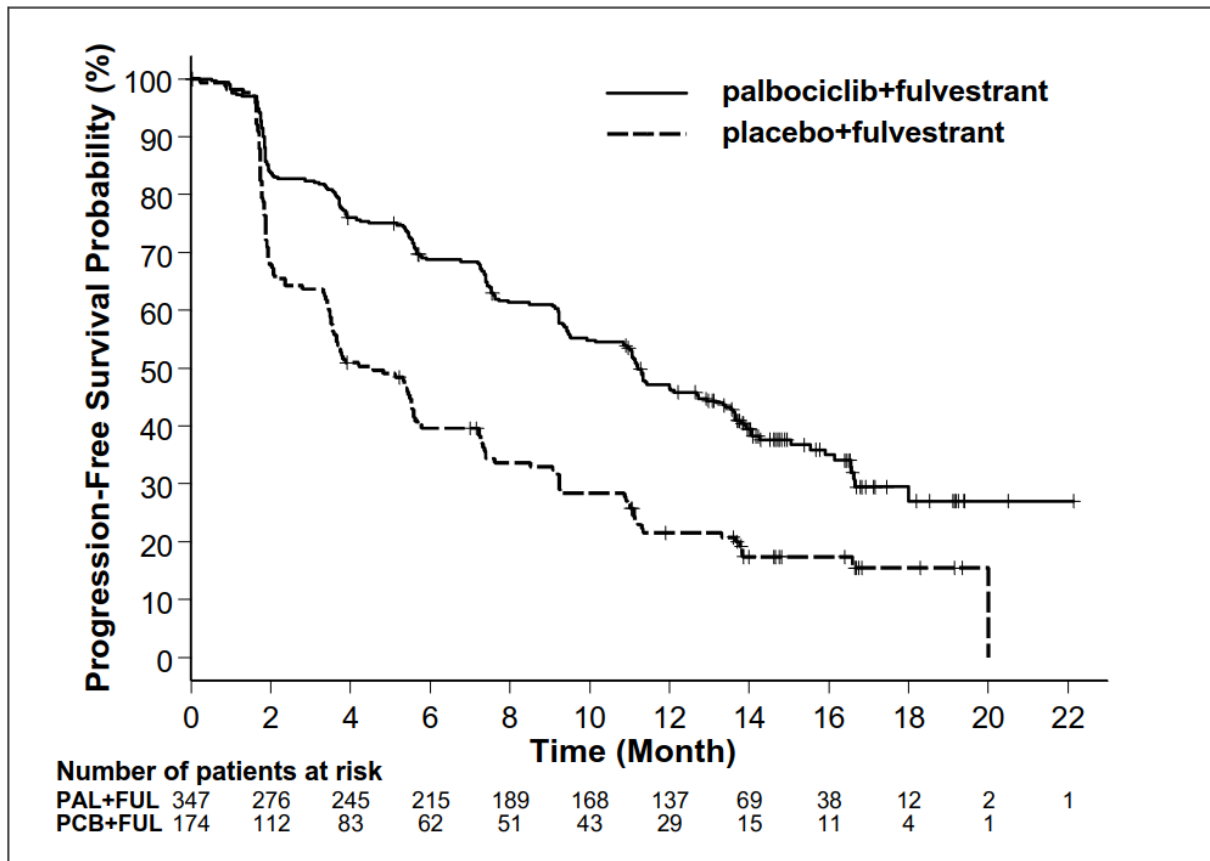
CBR = klinická míra prospěšnosti; CI = interval spolehlivosti; n = počet pacientů; OR = objektivní odpověď

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

\*Není statisticky významné

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

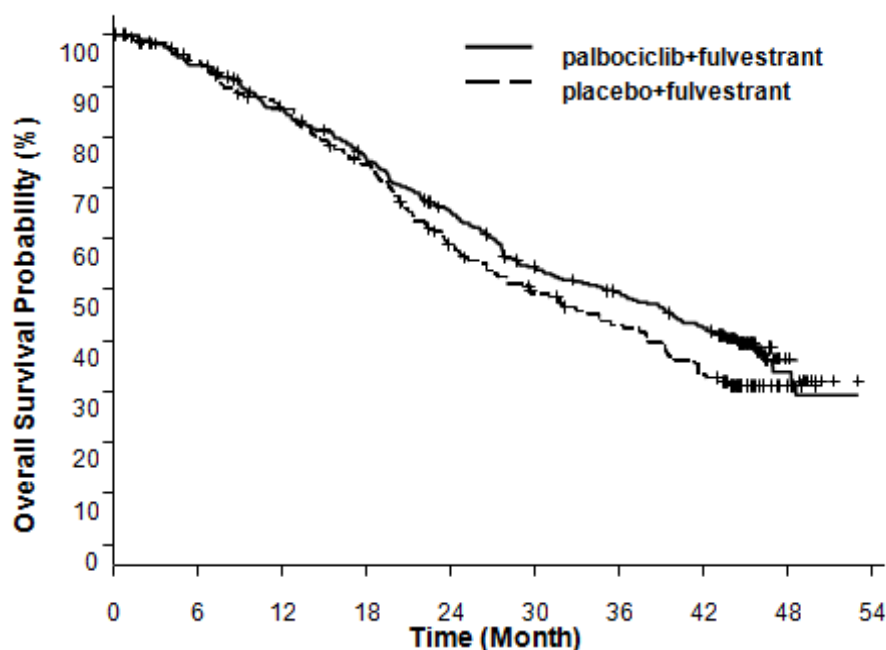
**Obrázek 2 Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresce (hodnocení zkoušejícího, populace "Intent To Treat") - studie PALOMA3 (podle údajů z 23. října 2015)**



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

Snížení rizika progresce onemocnění nebo úmrtí v rameni s fulvestrantem a palbociklibem bylo pozorováno ve všech jednotlivých podskupinách pacientek předdefinovaných stratifikací a výchozími charakteristikami. Bylo to zřejmé u žen v pre/perimenopauze (HR 0,46 [95% CI: 0,28; 0,75]) i žen po menopauze (HR 0,52 [95% CI: 0,40; 0,66]) i pacientek s viscerálními metastázami (HR 0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]), a s neviscerálními metastázami (HR 0,48 [95% CI: 0,33; 0,71]). Prospěch z léčby byl pozorován u metastazujícího 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)**



Number of patients at risk	
PAL+FUL	347    321    286    247    209    165    148    126    17
PCB+FUL	174    155    135    115    86    68    57    43    7

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

Další ukazatele účinnosti (OR a TTR) posuzované v podskupinách pacientek s viscerálními metastázami nebo bez viscerálních metastáz jsou uvedeny v tabulce 6.

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

	Viscerální onemocnění		Neviscerální onemocnění	
	fulvestrant a palbociclib (n=206)	fulvestrant a placebo (n=105)	fulvestrant a palbociclib (n=141)	fulvestrant a placebo (n=69)
<b>OR [% (95% CI)]</b>	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
<b>TTR*, medián [měsíce (rozmezí)]</b>	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

\*Výsledky odpovědí podle potvrzených a nepotvrzených odpovědí.

n = počet pacientů; CI = interval spolehlivosti; OR = objektivní odpověď; TTR = doba do první odpovědi nádoru.

Příznaky hlášené pacientkami byly vyhodnoceny pomocí dotazníku na kvalitu života (QLQ)-C30 Evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC) a jeho modulu pro rakovinu prsu (EORTC QLQ-BR23). Celkový počet 335 pacientek v rameni s fulvestrantem a palbociclibem a 166 pacientek v rameni s fulvestrantem a placebem vyplnilo dotazník na začátku a nejméně při jedné další návštěvě.

Doba do zhoršení byla předem stanovena jako doba mezi výchozím stavem a prvním výskytem zvýšení skóre o  $\geq 10$  bodů na škále symptomů bolesti oproti výchozímu stavu. Přidání palbociclibu k fulvestrantu vedlo ke zlepšení symptomů vzhledem k významnému prodloužení doby do zhoršení symptomů bolesti ve srovnání s fulvestrantem plus placebo (medián 8,0 měsíců vs. 2,8 měsíce, HR 0,64 [95% CI: 0,49; 0,85],  $p < 0,001$ ).

#### *Účinky na endometrium v menopauze*

Předklinické údaje nenaznačují stimulační účinek fulvestrantu na endometrium u postmenopauzálních žen (viz bod 5.3). Dvoutýdenní studie u zdravých žen po menopauze, léčených 20 mikrogramy

ethinylestradiolu denně, prokázala, že předchozí podávání fulvestrantu 250 mg vedlo k významně snížené stimulaci endometria v menopauze ve srovnání s předchozím podáváním placebo podle ultrazvukového měření tloušťky endometria.

Neoadjuvantní léčba po dobu až 16 týdnů u pacientek s karcinomem prsu léčených buďto fulvestrantem 500 mg nebo fulvestrantem 250 mg nevedla ke změně tloušťky děložní sliznice, což svědčí pro absenci agonistického účinku. Neexistuje důkaz pro nežádoucí účinky na děložní sliznici u sledovaných pacientek s karcinomem prsu. Nejsou k dispozici údaje týkající se morfologie endometria.

Ve dvou krátkodobých studiích (1 a 12 týdnů) u premenopauzálních žen s benigním gynekologickým onemocněním nebyly pozorovány žádné signifikantní změny tloušťky endometria (měřeno ultrazvukem) při srovnání skupin s fulvestrantem a placebem.

#### *Účinky na kosti*

Nejsou k dispozici dlouhodobé údaje o účinku fulvestrantu na kosti. Neoadjuvantní léčba po dobu až 16 týdnů u pacientek s karcinomem prsu léčených buďto fulvestrantem 500 mg nebo fulvestrantem 250 mg nevedla k významným změnám sérových markerů kostního metabolismu.

#### Pediatrická populace

Fulvestrant EVER Pharma není indikován k použití u dětí.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím fulvestrant u všech podskupin pediatrické populace s karcinomem prsu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Otevřená studie fáze 2 zjišťovala bezpečnost, účinnost a farmakokinetiku fulvestrantu u 30 dívek ve věku 1 až 8 let s progresivní předčasnou pubertou ve spojení s McCune-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 kostního zrání. Nejnižší koncentrace fulvestrantu v ustáleném stavu u dětí v této studii byly konzistentní s koncentracemi u dospělých (viz bod 5.2). V této malé studii nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní údaje, ale 5letá data ještě nejsou k dispozici.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Po podání intramuskulární injekce fulvestrantu s dlouhou dobou účinku se fulvestrant pomalu vstřebává a maximálních koncentrací v plazmě ( $C_{max}$ ) je dosaženo přibližně po 5 dnech.

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

### Distribuce

Fulvestrant podléhá rozsáhlé a rychlé distribuci. Velký zdánlivý distribuční objem v ustáleném stavu ( $V_{dss}$ ) přibližně 3 až 5 l/kg signalizuje, že distribuce je většinou extravaskulární. Fulvestrant je ve velké míře (99 %) vázán na bílkoviny plazmy. Váže se hlavně na 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-keton, sulfon, 3-sulfát, 3- a 17-glukuronid) jsou v antiestrogenových

modelech buď méně účinné nebo vykazují podobný účinek jako fulvestrant. Studie na preparátech z lidských jater a rekombinantních lidských enzymech ukazují, že na oxidaci fulvestrantu se podílí pouze CYP3A4 cytochromu P450; *in vivo* se však zdá, že převládají cesty, které nevyužívají cytochromu P450. Údaje *in vitro* naznačují, že fulvestrant neinhibuje izoenzymy CYP450.

#### Eliminace

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

#### Zvláštní skupiny pacientek

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### *Porucha funkce jater*

Farmakokinetika fulvestrantu byla sledována v klinickém hodnocení po jednorázovém podání u žen s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh 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 fulvestrantu bude dobře tolerováno. Ženy s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) nebyly hodnoceny.

#### *Pediatrická populace*

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Akutní toxicita fulvestrantu je nízká.

Referenční léčivý přípravek obsahující fulvestrant i jiné lékové formy fulvestrantu byly u všech zvířecích druhů ve studiích s opakovanými dávkami dobře snášeny. Lokální reakce včetně myozitidy a granulomu v místě injekce byly připsány vehikulu, avšak závažnost myozitidy u králíků byla vyšší u fulvestrantu ve srovnání se srovnávací skupinou, které byl podán fyziologický roztok. Ve studiích toxicity s opakovanými intramuskulárními dávkami fulvestrantu na potkanech a psech byla antiestrogenní aktivita fulvestrantu odpovědná za většinu pozorovaných účinků, a to především na samičí reprodukční systém, ale také na další orgány citlivé na hormony u obou pohlaví. U některých psů byla po chronickém podávání (12 měsíců) pozorována arteritida zahrnující více různých tkání.

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

Fulvestrant nevykazoval žádný genotoxický potenciál.

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

Dvouletá studie onkogenity na potkanech (intramuskulární podání fulvestrantu) prokázala zvýšený výskyt benigních granulózních buněčných nádorů ovarií 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 estrálním cyklem. Z tohoto důvodu nejsou tyto poznatky považovány za relevantní k použití fulvestrantu u žen po menopauze s pokročilým karcinomem prsu.

#### Posouzení rizika pro životní prostředí (ERA)

Studie hodnocení rizika pro životní prostředí ukázaly, že fulvestrant může mít potenciál ovlivnit negativními účinky vodní prostředí (viz bod 6.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Ethanol (96%)  
Benzylalkohol  
Benzyl-benzoát  
Panenský ricinový olej

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

BD SafetyGlide je ochranná známka společnosti Becton Dickinson and Company a je označena CE značkou: CE 0050.

Předplněná injekční stříkačka se skládá z:

Jedna předplněná injekční stříkačka z čirého skla (třídy 1) se zátkou, pístem a zpětnou zarážkou z brombutylové pryže, opatřená uzávěrem garantujícím neporušenost obalu, obsahující 5 ml přípravku

Fulvestrant EVER Pharma injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Přiložena je rovněž bezpečnostní jehla (BD SafetyGlide) 21G x 1½“ (palce) pro připojení k válci injekční stříkačky.

nebo

Dvě předplněné injekční stříkačky z čirého skla (třídy 1) se zátkou, pístem a zpětnou zarážkou z brombutylové pryže, opatřené uzávěrem garantujícím neporušenost obalu, každá obsahující 5 ml přípravku Fulvestrant EVER Pharma injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Přiloženy jsou rovněž bezpečnostní jehly (BD SafetyGlide) 21G x 1½“ (palce) pro připojení k válci injekční stříkačky.

Vícečetné balení obsahující 4 (2 balení po 2) předplněné stříkačky nebo 6 (3 balení po 2) předplněných stříkaček (každá o objemu 5 ml)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

### Instrukce pro podávání

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

**POZNÁMKA:** Vzhledem k blízkosti probíhajícího sedacího nervu, je třeba opatrnosti při aplikaci přípravku Fulvestrant EVER Pharma v dorzogluteální 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 jednu injekční stříkačku (nebo každou jednu ze dvou injekčních stříkaček):

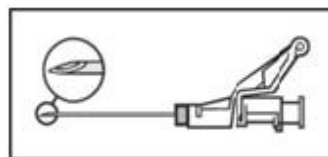
- Opatrně vyjměte jehlu a stříkačku z obalu a zkontrolujte, zda není poškozena.
- Sloupněte vnější obal z bezpečnostní jehly (BD SafetyGlide)
- Parenterální roztoky se musí před podáním vizuálně zkontrolovat na přítomnost částic a změnu barvy.
- Odstraňte ochranný kryt z vrcholu válce stříkačky. Nedotýkejte se hrotu stříkačky (aby se udržela sterilita).
- Připojte bezpečnostní jehlu ke koncovce Luer-Lock.
- Otáčejte jehlou, aby se uzamkla v koncovce Luer. Otáčejte, dokud není pevně usazena.

- Stáhněte chránič jehly směrem dopředu tak, abyste nepoškodil(a) hrot jehly.



- Odstraňte chránič jehly.
- Zatímco držíte stříkačku ve svislé poloze s jehlou směřující vzhůru, zatlačte jemně na píst, dokud nedosahuje léčivý přípravek až k vrcholu stříkačky. Ve válci stříkačky nesmí zůstat žádný vzduch.

- Podávejte jako pomalou intramuskulární injekci (1-2 minuty/injekci) do hýžděového svalu (*musculus gluteus*). Pro komfort pacientky je skosení jehly orientováno směrem k rameni páčky.



- Po aplikaci ihned jedním prstem klepněte na rameno páčky s aktivačním účinkem, aby se aktivoval ochranný mechanismus.
- UPOZORNĚNÍ: Aktivujte směrem od sebe a ostatních osob. Až uslyšíte cvaknutí, vizuálně zkontrolujte, že je hrot jehly zcela zakryt.



### Likvidace

Předplněná stříkačka je určena **pouze** k jednorázovému 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

EVER Valinject GmbH  
Oberburgau 3  
4866 Unterach am Attersee  
Rakousko

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

34/379/17-C

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 11. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 13. 12. 2023

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

6. 2. 2024