

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Faslodex 250 mg/5 ml roztok pro injekci.

## 2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předem naplněná injekční stříkačka obsahuje 250 mg fulvestrantum v 5 ml roztoku.  
Pomocné látky viz 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.  
Čirá, bezbarvá až žlutá viskózní kapalina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Faslodex je indikován pro léčbu postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním, lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu při relapsu onemocnění v průběhu nebo po adjuvantní antiestrogenové terapii nebo progresi onemocnění při léčbě antiestrogeny.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

*Dospělé ženy (včetně starších žen):*

Doporučená dávka je 250 mg v intervalech jednou měsíčně.

*Děti a dospívající:*

Faslodex se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících, protože v této věkové skupině nebyla prokázána bezpečnost a účinnost přípravku.

*Pacienti s poškozením ledvin*

Pro pacienty s mírným až středním poškozením ledvin, se nedoporučuje žádná úprava dávky (clearance kreatininu  $\geq 30$  ml/min). U pacientů se závažným poškozením ledvin nebyla bezpečnost a účinnost prokázána (clearance kreatininu  $< 30$  ml/min) (viz 4.4).

*Pacienti s poškozením jater*

Při léčbě pacientů s mírným až středním poškozením jater se nedoporučuje žádná úprava dávky. Jelikož však může dojít k větší expozici fulvestrantu, je třeba postupovat s opatrností. U pacientů se závažným poškozením jater nebyla bezpečnost a účinnost sledována (viz 4.3, 4.4 a 5.2).

*Způsob podání*

Podávejte nitrosvalově pomalu do hýžděového svalu. Podrobné instrukce k podávání viz 6.6.

### 4.3 Kontraindikace

Faslodex je kontraindikován:

- u pacientů se známou přecitlivělostí na účinnou látku nebo na kteroukoli z pomocných látek
- v těhotenství a při kojení (viz 4.6)
- při závažném poškození jater

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

U pacientů s mírným až středním poškozením jater je třeba užívat Faslodex s opatrností (viz 4.2, 4.3 a 5.2).

Faslodex je třeba používat s opatrností při léčbě pacientů se závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz 5.2).

Vzhledem k cestě podání používejte Faslodex opatrně při léčbě pacientů s krvácející diatézou, trombocytopenií nebo u pacientů léčených antikoagulancii.

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

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

Přípravek obsahuje ricinový olej, který může způsobit závažné alergické reakce.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Klinická interakční studie s midazolamem prokázala, že fulvestrant neinhibuje CYP 3A4. Klinická interakční studie s rifampicinem (induktor CYP 3A4) a ketokonazolem (inhibitor CYP 3A4) neprokázala žádné klinicky významné změny v clearanci fulvestrantu. Pacientům, kterým je podáván fulvestrant současně s inhibitory nebo s induktory CYP 3A4, není nutné upravovat dávku.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

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

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 kontraindikováno (viz 4.3).

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

Faslodex nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost pacientů řídit nebo obsluhovat stroje. V průběhu léčby však byla hlášena astenie. Proto je třeba při řízení nebo obsluze strojů předběžné opatrnosti u pacientů, kteří vykazovali v minulosti tento symptom.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Přibližně 47 % pacientů pociťovalo v programu klinických zkoušek nežádoucí reakce. Pouze 0,9 % pacientů však bylo nuceno kvůli těmto nežádoucím reakcím léčbu ukončit. Nejčastěji hlášenými nežádoucími reakcemi, které jsou obvykle mírné, jsou návaly horka, nevolnost a reakce v místě injekce.

Nežádoucí účinky jsou shrnuty v následující tabulce:

<b>Orgánový systém/Četnost</b>	<b>Velmi časté (&gt; 1/10)</b>	<b>Časté (&gt; 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Méně časté (&gt; 1/1000, &lt; 1/100)</b>
Kardiovaskulární	<ul style="list-style-type: none"> <li>Návaly horka</li> </ul>		
Gastrointestinální		<ul style="list-style-type: none"> <li>Gastrointestinální poruchy včetně nevolnosti, zvracení, průjmu a nechutenství.</li> </ul>	
Játra a žlučové cesty		<ul style="list-style-type: none"> <li>Zvýšené hladiny jaterních enzymů, většinou &gt;2xULN</li> </ul>	
Reprodukční systém a prs			<ul style="list-style-type: none"> <li>Vaginální krvácení</li> <li>Vaginální moniliáza</li> <li>Leukorea</li> </ul>
Kůže		<ul style="list-style-type: none"> <li>Vyrážka</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reakce přecitlivělosti, zahrnující angioedém a urtikárii</li> </ul>
Urogenitální		<ul style="list-style-type: none"> <li>Infekce urogenitálního systému</li> </ul>	
Celé tělo		<ul style="list-style-type: none"> <li>Reakce v místě injekce včetně přechodné bolesti a zánětu u 7 % pacientů (1 % injekcí) při podání jednorázové dávky 5 ml.</li> <li>Bolest hlavy</li> <li>Astenie</li> <li>Bolest v zádech</li> </ul>	

#### 4.9 Předávkování

U člověka neexistují žádné zkušenosti s předávkováním. Studie na zvířatech udávají, že kromě účinků přímo nebo nepřímo spojených s antiestrogenním účinkem nebyly u vyšších dávek fulvestrantu žádné jiné účinky prokázány. Dojde-li k předávkování, léčí se symptomaticky.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: anti-estrogenní látky, ATC kód: LO2BA03

Fulvesterant je inhibitor estrogenového receptoru a váže se kompetitivně na estrogenové receptory s afinitou srovnatelnou s afinitou estradiolu. Fulvesterant blokuje trofický účinek estrogenů a nemá sám přitom žádný částečný agonistický (tj. estrogenům podobný) účinek. Mechanismus účinku je spojen s potlačením proteinu estrogenového receptoru (ER).

Klinické studie u postmenopausálních žen trpících primární rakovinou prsu prokázaly, že fulvestrant významně snižuje protein ER v ER-pozitivních nádorech oproti placebo. Docházelo také k významnému poklesu exprese progesteronového receptoru bez agonistického účinku na vnitřní estrogen.

#### *Účinky na pokročilou rakovinu prsu*

Byly provedeny dvě klinické studie fáze III. Bylo do nich zařazeno celkem 851 žen po přechodu, trpících pokročilou rakovinou prsu, u kterých došlo k návratu onemocnění při nebo po adjuvantní endokrinní léčbě nebo k progresi po endokrinní léčbě pokročilého onemocnění. 77 % populace ve studii mělo estrogen receptor pozitivní rakovinu prsu. V těchto studiích byla porovnávána bezpečnost a účinnost při podávání 250 mg fulvestrantu jednou měsíčně s podáváním inhibitoru aromatázy třetí generace, anastrozolu, jehož denní dávka byla 1 mg.

Celkově byl fulvestrant v měsíční dávce 250 mg stejně účinný jako anastrozol, pokud jde do doby do progresse onemocnění, objektivní odpovědi a doby přežití. Mezi oběma léčenými skupinami nebyly u primárních cílových parametrů studie žádné statisticky významné rozdíly. Primárním cílovým parametrem studie byla doba do progresse onemocnění. Kombinovaná analýza obou studií prokázala, že k progresi došlo u 83 % pacientů, kteří dostávali fulvestrant, oproti 85 % pacientů, kteří užívali anastrozol. Podíl rizika fulvestrantu k anastrozolu u doby do progresse onemocnění činil 0,95 (95,14 % CI (interval spolehlivosti) 0,82 až 1,0). Objektivně reagovalo na léčbu fulvestrantem 19,2 % sledovaných a 16,5 % na anastrozol. Střední doba přežití činila 27,4 měsíce u pacientů léčených fulvestrantem a 27,6 měsíce u pacientů léčených anastrozolem. Podíl rizika fulvestrantu k anastrozolu u přežití byl 1,01 (95 % CI 0,86 až 1,19). Analýza výsledků podle stavu ER ukázala, že se fulvestrant má podávat pouze pacientům s ER-pozitivní rakovinou prsu.

#### *Účinky na endometrium v menopauze*

Předklinické údaje naznačují, že fulvestrant nemá na endometrium po přechodu stimulační účinek. Dvoutýdenní studie na zdravých probandech po přechodu prokázala, že oproti placebo vedlo předchozí podávání 250 mg fulvestrantu k výrazně snížené stimulaci endometria v menopauze, jak bylo stanoveno na základě ultrazvukového měření tloušťky endometria u probandů léčených 20 mikrogramů ethinylestradiolu denně.

Nejsou k dispozici údaje o dlouhodobých účincích fulvestrantu na endometrium postmenopauzálních žen. Nejsou k dispozici údaje týkající se endometriální morfologie.

Ve dvou studiích s premenopauzálními ženami s benigním gynekologickým onemocněním nebyly pozorovány žádné signifikantní změny v tloušťce endometria (měřeno ultrazvukem) při srovnání fulvestrantu a placebo. Délka léčby však byla krátká (1 a 12 týdnů).

#### *Účinky na kosti*

Nejsou k dispozici dlouhodobé údaje o účinku fulvestrantu na kosti.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### *Absorpce*

Po podání nitrosvalové injekce přípravku Faslodex s dlouhou dobou účinku se fulvestrant pomalu vstřebává a maximálních koncentrací v plazmě je dosaženo přibližně po 7 dnech. Absorpce pokračuje celý měsíc a podání jednou za měsíc vede přibližně ke dvojnásobné akumulaci. Ustáleného stavu je dosaženo přibližně po 6 dávkách injekcí jednou za měsíc, přičemž hlavní podíl akumulace je dosažen po 3-4 dávkách. Terminální poločas se řídí rychlostí absorpce a odhaduje se na 50 dnů. V ustáleném

stavu se udržují koncentrace fulvestrantu v plazmě v relativně úzkém rozmezí s přibližně 2- až 3-trojnásobným rozdílem mezi maximální a minimální koncentrací.

Po nitrosvalovém podání je expozice v rozsahu dávek 50 až 250 mg zhruba úměrná dávce.

#### *Distribuce*

Fulvestrant podléhá rozsáhlé a rychlé distribuci. Zdánlivý distribuční objem v ustáleném stavu je velký (přibližně 3 až 5 l/kg), což signalizuje, že distribuce látky je většinou extravaskulární. Fulvestrant je ve velké míře (z 99 %) vázán na bílkoviny plazmy. Hlavními složkami vazby jsou lipoproteinové frakce velmi nízké denzity (VLDL), nízké denzity (LDL) a vysoké denzity (HDL). Ohledně vazby na bílkoviny proto nebyly provedeny žádné studie interakce léčiva. Role globulinu vázajícího sexuální hormon (sex hormone-binding globulin) nebyla stanovena.

#### *Metabolismus*

Metabolismus fulvestrantu nebyl dosud plně určen a zahrnuje kombinace celé řady možných biotransformačních cest, které odpovídají cestám endogenních steroidů (tedy přes metabolity typu 17-keton, sulfon, 3-síran, 3- a 17-glukuronid). Identifikované metabolity jsou v anti-estrogenových modelech buď méně účinné nebo vykazují podobný účinek jako fulvestrant. Studie na preparátech z lidských jater a rekombinantních lidských enzimech udávají, že na oxidaci fulvestrantu se podílí z P-450 izoenzymů pouze CYP 3A4, *in vivo* se však zdá, že převládají cesty nevyužívající P-450. Údaje *in vitro* naznačují, že fulvestrant neinhibuje izoenzymy CYP450.

#### *Eliminace*

Fulvestrant je vylučován především metabolizmem. Hlavní cestou exkrece je stolice, močí se vylučuje méně než 1 %. Fulvestrant má vysokou clearanci,  $11 \pm 1,7$  ml/min/kg, což dokládá vysoký podíl extrakce játry.

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

Ve farmakokinetické analýze populace, využívající dat ze studií fáze III, nebyly u fulvestrantu nalezeny žádné rozdíly ve farmakokinetickém profilu ohledně věku (rozsah 33 až 89 let), tělesné hmotnosti (40-127 kg) nebo rasy.

#### *Poškození ledvin*

Mírné až střední poškození ledvin neovlivnilo v žádném klinicky významném rozsahu farmakokinetiku fulvestrantu.

#### *Poškození jater*

Farmakokinetika fulvestrantu byla sledována v klinickém hodnocení s jednorázovým dávkováním u pacientů s poškozením jater z důvodů jaterní cirhózy s Child-Pughovým syndromem kategorie A a B. Byla použita vysoká nitrosvalová dávka krátce působícího fulvestrantu. AUC u pacientů s poškozením jater bylo 2,5krát vyšší než u zdravých subjektů.

Předpokládá se, že takový vzrůst expozice léčiva bude dobře tolerován, proto není třeba upravovat dávku.

Pacienti s Child-Pughovým syndromem kategorie C nebyli sledováni.

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

Akutní toxicita fulvestrantu je nízká.

Faslodex i jiné lékové formy fulvestrantu byly u všech zvířecích druhů ve studiích s opakovanými dávkami dobře snášeny. Místní reakce včetně myositidy a granulomatomu v místě injekce byly připisány vehikulu, avšak závažnost myositidy u králíků u fulvestrantu vzrůstala ve srovnání se srovnávací skupinou, které byl podán fyziologický roztok. Ve studiích toxicity s opakovanými nitrosvalovými dávkami fulvestrantu na potkanech a psech byla antiestrogenní aktivita fulvestrantu odpovědná za většinu projevených účinků, a to především na ženský reprodukční systém, ale také na další orgány, citlivé na hormony u obou pohlaví.

Ve studiích na psech po perorálním i intravenózním podání byly zjištěny účinky na kardiovaskulární systém (lehké zvýšení S-T segmentu EKG při perorálním podání a srdeční zástava u jednoho psa po intravenózním podání). Tyto účinky se vyskytly při hladině fulvestrantu vyšší než u pacientů ( $C_{max} > 40$ krát), a pro bezpečnost u člověka mají při podání klinické dávky pravděpodobně jenom omezený význam.

Fulvestrant nevykazoval žádný genotoxický potenciál.

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

Dvouletá studie onkogenity na potkanech (nitrosvalové podání přípravku Faslodex) prokázala zvýšený výskyt benigních granulózních buněčných nádorů vaječníků u potkaních samic při vysokých dávkách 10 mg na potkana / 15 dnů a zvýšený výskyt nádorů testikulárních Leydigových buněk u samců. Vyvolání těchto nádorů odpovídá farmakologicky vyvolaným endokrinním zpětnovazebním změnám. Tyto poznatky nemají pro použití fulvestrantu u žen po přechodu, trpících pokročilou formou rakoviny prsu, žádný klinický význam.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Ethanol 96 %  
Benzylalkohol  
Benzylbenzoát  
Ricinový olej

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

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

Uchovávejte při 2 °C – 8 °C (v chladničce).  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Jedna předem naplněná injekční stříkačka o objemu 5 l z čirého neutrálního skla (typ 1) s polystyrenovým pístem. Injekční stříkačka obsahuje 5 ml přípravku Faslodex a je opatřena uzávěrem, na kterém je jasně viditelné případné poškození či zneužití. Příložená je také bezpečnostní jehla (SafetyGlide) pro připojení k válci injekční stříkačky.

## 6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci

Vyjměte z podnosu skleněný válec injekční stříkačky a zkontrolujte, zda není poškozen. Sloupněte vnější obal bezpečnostní jehly (SafetyGlide). (Pokyny pro bezpečnostní jehlu viz níže.) Odlomte pečeť bílého plastového krytu na luerové spojce injekční stříkačky, aby se mohl kryt sejmut společně s připojenou gumovou horní zátkou (viz obrázek 1). Jehlu k luerové koncovce zafixujete otočením.

Sejměte z jehly kryt.

Parenterální roztoky je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice a zda nedošlo ke změně jejich zbarvení.

Vytlačte z injekční stříkačky přebytečný plyn (mohou zůstat pouze malé bublinky plynu). Obsah pomalu aplikujte do hýžděového svalu.

Po vyjmutí jehly z pacienta ihned aktivujte ochranné zařízení jehly stlačením páčky zcela vpřed, aby byl hrot jehly úplně zakryt (viz obrázek 2).

Přesvědčte se pohledem, že je páčka v poloze zcela vpředu a že je hrot jehly zakryt. Pokud nelze bezpečnostní zařízení aktivovat, zlikvidujte jehlu ihned ve schváleném zařízení na likvidaci ostrých předmětů.

*Informace společnosti Becton Dickinson o jehlách SafetyGlide*

**VAROVÁNÍ:** Bezpečnostní jehlu před použitím neautoklávuje. Při použití a likvidaci jehly musí být ruce stále za jehlou.

*Pokyny pro použití bezpečnostní jehly*

Odloupněte obal bezpečnostní jehly, zlomte pečeť bílého plastového krytu na luerové koncovce injekční stříkačky a otočením připojte bezpečnostní jehlu k luerové koncovce stříkačky.

Naplněnou injekční stříkačku přeneste do místa aplikace.

Přímým pohybem stáhněte z jehly ochranný kryt tak, aby se nepoškodil hrot jehly.

Aplikujte injekci podle pokynů v balení.

Pro ulehčení práce uživatele je zkosená poloha jehly orientována k páčce – viz obrázek 3.

Po vyjmutí jehly z pacienta ihned aktivujte ochranné zařízení na jehlu stlačením páčky zcela vpřed, aby byl hrot jehly úplně zakryt (obrázek 2).

Přesvědčte se pohledem, že je páčka zcela vpředu a že je hrot jehly zakryt. Nelze-li ochranné zařízení na jehlu aktivovat, zlikvidujte jehlu ihned ve schváleném zařízení pro likvidaci ostrých předmětů.

Aktivace ochranného mechanismu může mít za následek mírné rozstříknutí kapaliny, která může zůstat v jehle.

*Nejbezpečnější je provádět daný postup pouze jednou rukou a směrem od sebe a ostatních osob.*

Po jednotlivém použití zlikvidujte jehlu ve schváleném zařízení pro likvidaci ostrých předmětů a v souladu s příslušnými předpisy a postupy ve Vaší instituci.

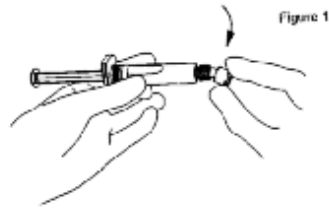


Figure 2



Activated after use

Figure 3



Figure 1, 2, 3 = Obrázek 1, 2 a 3

Activated after use = Aktivováno po použití

Bevel Up=Level Arm Up = Zkosení orientované směrem vzhůru=páčka nahoru

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca UK Limited  
 Alderley Park  
 Macclesfield  
 Cheshire  
 SK10 4TG  
 Velká Británie

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/03/269/001

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

1.5.2004

**10. DATUM REVIZE TEXTU**