

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Faslodex 250 mg injekční roztok.

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý až žlutý viskózní roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Faslodex je indikován k léčbě 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

##### 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.

##### Zvláštní populace

###### *Poškození ledvin*

U pacientů s mírným až středním poškozením ledvin není třeba 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) a u těchto pacientů je třeba postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

###### *Poškození jater*

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

###### *Pediatrická populace*

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

### Způsob podání

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

Podrobné instrukce pro podání viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6)

Závažné poškození jater (viz body 4.4 a 5.2).

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

U pacientů s mírným až středním poškozením jater je třeba užívat Faslodex s opatrností (viz body 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).

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

U žen s pokročilou rakovinou prsu se často vyskytly tromboembolické příhody, které byly pozorovány v klinických studiích s přípravkem Faslodex (viz bod 4.8). Při předepisování přípravku Faslodex rizikovým 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.

#### **Pediatrická populace**

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

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

Klinická interakční studie s midazolamem (substrát pro CYP3A4) prokázala, že fulvestrant neinhibuje CYP3A4. Klinická interakční studie s rifampicinem (induktor CYP 3A4) a ketokonazolem (inhibitor CYP3A4) neprokázala žádné klinicky významné změny v clearance fulvestrantu. Pacientům, kterým je podáván fulvestrant současně s inhibitory nebo s induktory CYP3A4, není nutné upravovat dávku.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### **Ženy ve fertilním věku**

Pacientky v reprodukčním věku mají být vybídnuty k používání účinné antikoncepce v průběhu léčby.

#### **Těhotenství**

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

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

## Kojení

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

## Fertilita

Účinek přípravku Faslodex na fertilitu u lidí nebyl studován.

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

### 4.8 Nežádoucí účinky

Informace v tomto bodě shrnují všechny nežádoucí účinky z klinických studií, peregistračních studií a spontánních hlášení. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou reakce v místě vpichu, slabost, nucení na zvracení a zvýšené jaterní enzymy (ALT, AST, ALP).

Následující kategorie frekvencí nežádoucích účinků byly vypočteny na základě analýzy celkových bezpečnostních dat léčebné skupiny Faslodex 500 mg ve studii CONFIRM (studie D6997C00002), FINDER 1 (studie D6997C00004), FINDER 2 (studie D6997C00006) a NEWEST (studie D6997C00003) srovnáním Faslodex 500 mg a Faslodex 250 mg. Frekvence uvedené v následující tabulce jsou založeny na všech hlášených nežádoucích účincích bez ohledu na hodnocení kauzality ze strany řešitele.

Následující nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle frekvence a třídy orgánových systémů (SOC): 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**

<b>Nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a frekvence</b>		
Infekce a infestace	Časté	Infekce močových cest
Poruchy imunitního systému	Časté	Reakce z přecitlivělosti
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Anorexia <sup>a</sup>
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
Cévní poruchy	Časté	Žilní tromboembolismus <sup>a</sup> , návaly horka
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea
	Časté	Zvracení, průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Zvýšení jaterních enzymů (ALT, AST, ALP) <sup>a</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka (rash)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Bolest v zádech <sup>a</sup>
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Vaginální moniliáza, leukorhea, vaginální krvácení
Celkové poruchy a reakce v místě	Velmi časté	Astenie <sup>a</sup> , reakce v místě injekce <sup>b</sup>

aplikace	Méně časté	Krvácení v místě aplikace, hematom v místě aplikace
----------	------------	---

<sup>a</sup> Zahrnuje nežádoucí účinky, u kterých nelze přesně určit vliv přípravku Faslodex vzhledem k probíhajícímu onemocnění.

<sup>b</sup> Termín reakce v místě aplikace nezahrnuje termíny krvácení v místě aplikace a hematom v místě aplikace.

#### 4.9 Předávkování

U člověka neexistují žádné zkušenosti s předávkováním. 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). Dojde-li k předávkování, doporučuje se symptomatická podpůrná léčba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Fulvesterant je kompetitivní antagonist estrogenového receptoru (ER) s afinitou srovnatelnou s estradiolem. Fulvesterant 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 postmenopauzálních žen s primárním karcinomem prsu prokázaly, že fulvesterant 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 fulvesterant 500 mg snižuje počet ER a proliferaci markeru Ki67 ve větší míře než fulvesterant 250 mg u postmenopauzálních žen s karcinomem prsu v neoadjuvantním uspořádání.

#### Klinická účinnost a bezpečnost v pokročilé rakovině prsu

U 736 postmenopauzálních žen s pokročilým karcinomem prsu, které relabovaly na adjuvantní endokrinní léčbě nebo po této léčbě nebo progredovaly po endokrinní léčbě pro pokročilou nemoc, byla provedena klinická studie fáze III. Ve studii bylo zařazeno 423 pacientek, které relabovaly nebo progredovaly na léčbě antiestrogeny (podskupina AE) a 313 pacientek, které relabovaly nebo progredovaly na léčbě inhibitory aromatázy (podskupina AI). Tato studie srovnávala účinnost a bezpečnost Faslodex 500 mg (n=362) s Faslodex 250 mg (n=374). Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresu (PFS), klíčové sekundární parametry účinnosti zahrnovaly výskyt objektivní odpovědi (ORR), klinickou míru prospěšnosti (CBR) a celkové přežití (OS). Výsledky účinnosti ze studie CONFIRM jsou shrnuty v Tabulce 2.

**Tabulka 2 Souhrn výsledků primárních cílových parametrů účinnosti (PFS) a klíčové sekundární parametry účinnosti ze studie CONFIRM**

Proměnná	Druh odhadu; srovnání léčby	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Srovnání mezi skupinami (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Poměr rizik	95% CI	Hodnota p
<b>PFS</b>	<b>K-M medián v měsících; poměr rizik</b>					
Všichni pacienti		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
OS	K-M medián v měsících; poměr rizik					
Všichni pacienti		25,1	22,8	0,84	0,69 ; 1,03	0,091
- podskupina AE (n = 423)		27,9	25,9	0,85	0,65 ; 1,13	0,264
- podskupina AI (n = 313) <sup>a</sup>		24,1	20,8	0,83	0,62 ; 1,12	0,216
Proměnná	Druh odhadu; srovnání léčby	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Srovnání mezi skupinami (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Absolutní rozdíl v %	95% CI	
<b>ORR<sup>b</sup></b>	<b>% pacientů s OR; absolutní rozdíl</b>					
Všichni pacienti		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>c</sup></b>	<b>% pacientů s CB; absolutní rozdíl v %</b>					
Všichni pacienti		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> Faslodex je indikován u pacientek, které relabovaly nebo progredovaly na léčbě antiestrogeny. Výsledky v podskupině AI jsou neprůkazné.

<sup>b</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 Faslodex 500 mg a 261 pacientek ve skupině Faslodex 250 mg).

<sup>c</sup> Pacientky s nejlepší objektivní odpovědí, částečnou odpovědí nebo stabilní nemocí po dobu > 24 týdnů.

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

Byly provedeny dvě klinické studie fáze III. 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. 77 % populace ve studii mělo estrogen receptor pozitivní rakovinu prsu. V těchto studiích byla porovnávána bezpečnost a účinnost podávání Faslodex 250 mg jednou měsíčně s podáváním 1 mg anastrozolu (inhibitor aromatázy). Celkově byl Faslodex v dávce 250 mg měsíčně nejméně stejně účinný jako anastrozol, pokud jde o přežití bez progresce, výskyt objektivní odpovědi a doby přežití. Mezi oběma léčebnými 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 % pacientů, kteří dostávali Faslodex, oproti 85 % pacientů, kteří užívali anastrozol. Kombinovaná analýza obou studií ukázala, že poměr rizik přípravku Faslodex 250 mg vs anastrozol pro přežití bez progresce je 0,95 (95 % CI 0,82 až 1,10). Výskyt objektivní odpovědi na Faslodex 250 mg byl 19,2 % ve srovnání s 16,5 % na anastrozol. Střední doba přežití činila 27,4 měsíce u pacientů léčených přípravkem Faslodex a 27,6 měsíce u pacientů léčených anastrozolem. Poměr rizik přípravku Faslodex 250 mg vs anastrozol pro dobu přežití byl 1,01 (95% CI 0,86 až 1,19).

#### *Účinky na endometrium v menopauze*

Předklinické údaje nenaznačují stimulační účinek fulvestrantu na endometrium u postmenopauzálních žen (viz bod 5.3). Dvoutýdenní studie na zdravých ženách po přechodu, léčených 20 µg ethinylestradiolu denně, prokázala, že předchozí podávání Faslodex 250 mg vedlo k významně snížené stimulaci endometria v menopauze ve srovnání s předchozím podáváním placebo podle ultrazvukového měření tloušťky endometria.

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

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

#### *Účinky na kosti*

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

#### *Pediatrická populace*

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

Otevřená studie fáze II 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). Pediatrickí pacienti dostávali dávku 4 mg/kg fulvestrantu intramuskulárně za měsíc. Tato 12měsíční studie hledala odpověď na řadu MAS cílových parametrů a prokázala snížení frekvence vaginálního krvácení a snížení rychlosti stárnutí kostí. Nejnížší koncentrace fulvestrantu v ustáleném stavu u dětí v této studii byly konzistentní s koncentracemi u dospělých (viz bod 5.2). V této malé studii nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní údaje, ale 5letá data ještě nejsou k dispozici.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Po podání nitrosvalové injekce přípravku Faslodex s dlouhou dobou účinku se fulvestrant pomalu vstřebává a maximálních koncentrací v plazmě ( $C_{max}$ ) je dosaženo přibližně po přibližně 5 dnech. Po podání Faslodex 500 mg je dosaženo hladin na úrovni rovnovážné koncentrace nebo blízké

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

### Distribuce

Fulvestrant podléhá rozsáhlé a rychlé distribuci. Velký zdánlivý distribuční objem v ustáleném stavu (V<sub>d<sub>ss</sub></sub>) 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.

### Metabolismus

Metabolismus fulvestrantu nebyl dosud úplně zhodnocen, ale zahrnuje kombinaci celé řady možných biotransformačních cest, které odpovídají cestám endogenních steroidů. Identifikované metabolity (zahrnující metabolity 17-keeton, sulfon, 3-sulfát, 3- a 17-glukuronid) jsou v antiestrogenových modelech buď méně účinné nebo vykazují podobný účinek jako fulvestrant. Studie na preparátech z lidských jater a rekombinantních lidských enzimech ukazují, že na oxidaci fulvestrantu se podílí pouze CYP3A4 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±1,7 ml/min/kg, což předpokládá vysoký hepatální extrakční poměr. Terminální poločas eliminace (t<sub>1/2</sub>) po nitrosvalové aplikaci se řídí rychlostí absorpce a odhaduje se na 50 dnů.

### Zvláštní skupiny pacientů

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.

### *Poškození ledvin*

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

### *Poškození jater*

Farmakokinetika fulvestrantu byla sledována v klinickém hodnocení po jednorázovém podání u pacientů s mírným až středním poškozením jater (Child-Pugh syndrom třída A a B). Byla použita vysoká nitrosvalová dávka krátkodoběji působícího fulvestrantu. AUC u pacientů s poškozením jater bylo 2,5krát vyšší než u zdravých jedinců.

Předpokládá se, že toto zvýšení expozice po podání přípravku Faslodex bude dobře tolerováno. Pacienti se závažným poškozením jater (Child-Pugh syndrom třída C) nebyli hodnoceni.

### *Pediatrická populace*

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

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita fulvestrantu je nízká.

Faslodex i jiné lékové formy fulvestrantu byly u všech zvířecích druhů ve studiích s opakovanými dávkami dobře snášeny. Místní reakce včetně myositidy a granulomu v místě injekce byly připisány vehikulu, avšak závažnost myositidy u králíků byla vyšší u fulvestrantu ve srovnání se srovnávací skupinou, které byl podán fyziologický roztok. Ve studiích toxicity s opakovanými nitrosvalovými dávkami fulvestrantu na potkanech a psech byla antiestrogenní aktivita fulvestrantu odpovědná za většinu pozorovaných účinků, a to především na ženský reprodukční systém, ale také na další orgány, citlivé na hormony u obou pohlaví. U některých psů byl po chronickém podávání (12 měsíců) pozorován zánět arterií zahrnující více různých tkání.

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

Fulvestrant nevykazoval žádný genotoxický potenciál.

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

Dvouletá studie onkogenity na potkanech (nitrosvalové podání přípravku Faslodex) prokázala zvýšený výskyt benigních 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. Tvorba těchto nádorů odpovídá farmakologicky navozeným endokrinním poruchám zpětné vazby. Tyto poznatky nejsou klinicky relevantní pro použití fulvestrantu u žen po přechodu s pokročilým karcinomem prsu.

## 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 kompatibility, nesmí se přípravek mísit s jinými léčivými přípravky.

### 6.3 Doba použitelnosti

4 roky

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Uchovávejte předplněnou stříkačku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## 6.5 Druh obalu a velikost balení

BD SafetyGlide je ochrannou známkou Becton Dickinson a Company a je opatřena CE značkou: CE 0050.

Předplněná injekční stříkačka se skládá z:

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

nebo

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

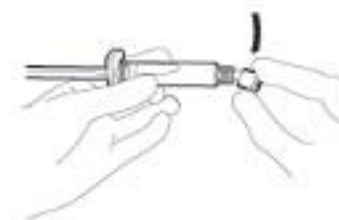
Instrukce pro použití

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

Pro každou ze dvou injekčních stříkaček:

- Vyjměte skleněný válec injekční stříkačky z blistru a zkontrolujte, zda není poškozen.
- Zlomte pečeť bílého plastového krytu na spojení Luer injekční stříkačky a kryt sejměte společně s gumovou zátkou (viz obrázek 1).

Obrázek 1



- Sejměte vnější obal bezpečnostní jehly (BD SafetyGlide). Připevněte bezpečnostní jehlu ke koncovce Luer (viz Obrázek 2)
- Otáčejte až pevně dosedne.
- Otáčejte, abyste jehlu zajistil(a) v koncovce Luer.
- Stáhněte chránítka jehly směrem dopředu tak, abyste nepoškodil(a) hrot jehly.
- Přeneste naplněnou injekční stříkačku na místo aplikace.
- Odstraňte chránítka jehly.
- Parenterální roztoky je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat na pevné částice nebo změnu barvy.
- Vytlačte přebytečný plyn z injekční stříkačky.

Obrázek 2



- Podávejte jako pomalou nitrosvalovou injekci (1-2 minuty/injekci) do hýžďového svalu. Pro komfort uživatele orientujte úkos jehly směrem k rameni páčky (viz Obrázek 3).

Obrázek 3



- Po aplikaci jedním prstem ihned klepněte na rameno páčky, aby se aktivoval ochranný mechanismus (viz Obrázek 4). UPOZORNĚNÍ: Vždy aktivujte směrem od sebe a jiných lidí. Zaslouchnete kliknutí. Vizuálně se přesvědčte, že hrot jehly je zcela zakryt.

Obrázek 4



Likvidace

Předplněná stříkačka je určena pouze na jednorázové použití.

Jakýkoli nepoužitý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován podle místních požadavků.

## 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

EU/1/03/269/002

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10.03.2004

Datum posledního prodloužení: 10.03.2009

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

29.7.2011

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