

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Fulvestrant Mylan 250 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest

2. GHAMLA KWALITTATIVA U KWANTITATTIVA

Siringa waħda mimlija għal-lest b'250 mg fulvestrant f' soluzzjoni ta' 5 mL.

Eċċipjenti b'effett magħruf (f'kull 5 mL)

Ethanol, anidruż (500 mg)

Benzyl alcohol (500 mg)

Benzyl benzoate (750 mg)

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Soluzzjoni ċara, bla kulur għal tagħti fl-isfar, viskuża

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Fulvestrant huwa indikat:

- bhala monoterapija għat-trattament ta' kanċer tas-sider pożittiv għar-riċettur tal-estrogenu, lokalment avanzat jew metastatiku fin-nisa li jkunu għaddew mill-menopawża:
 - li fil-passat ma kinux ġew ittrattati b'terapija endokrinali, jew
 - meta terġa' titfaċċa l-marda waqt jew wara terapija ta' sostenn b'anti-estrogenu, jew jekk il-marda marret għall-aġħar wara terapija b'anti-estrogenu.
- flimkien ma' palbociclib għat-trattament ta' kanċer tas-sider pożittiv għar-riċettur tal-ormon (HR, hormone receptor), negattiv għar-riċettur 2 tal-fattur tat-tkabbir epidermali fil-bniedem (HER2, human epidermal growth factor receptor 2), lokalment avanzat jew metastatiku fin-nisa li rievew terapija endokrinali minn qabel (ara sezzjoni 5.1).

Fin-nisa ta' qabel jew ta' waqt il-menopawża, it-trattament ta' kombinazzjoni b'palbociclib għandu jiġi kkombinat ma' agonista ta' ormon li jstimula l-produzzjoni tal-ormon ta' lutenizzazzjoni (LHRH, luteinizing hormone releasing hormone).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Nisa adulti (inkluz l-anzjani)

Id-doża rakkomandata hi ta' 500 mg b'intervalli ta' xahar, b'doża addizzjonali ta' 500 mg li tingħata ġimagħtejn wara l-ewwel doża.

Meta fulvestrant jintuża flimkien ma' palbociclib, jekk jogħġbok irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' palbociclib.

Qabel il-bidu tat-trattament bil-kombinazzjoni ta' fulvestrant flimkien ma' palbociclib, u sakemm idum għaddej, in-nisa ta' qabel jew ta' waqt il-menopawża għandhom jiġu ttrattati b'agonisti ta' LHRH skont il-prattika klinika lokali.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Ma huwa rakkomandat ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif jew moderat (livell ta' tneħħija ta' kreatinina ≥ 30 mL/min). Is-sigurtà u l-effikaċja ma għewx evalwati f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (livell ta' tneħħija ta' kreatinina < 30 mL/min). Għalhekk huwa rakkomandat li tiġi eżerċitata l-kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa rakkomandat ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat.

Madankollu, peress li l-espożizzjoni għal fulvestrant tista' tiżdied, fulvestrant irid jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti. M'hemm l-ebda *data* dwar pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara s-sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' fulvestrant fit-tfal mit-twelid sa 18-il sena ma għewx determinati. *Data* disponibbli attwalment hija deskritta fis-sezzjonijiet 5.1 u 5.2, iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Fulvestrant Mylan għandu jingħata bħala żewġ injezzjonijiet ta' 5 mL konsekuttivi, bil-mod, fil-muskolu tal-warrani (1-2 minuti kull injezzjoni), waħda fuq kull naħa tal-warrani (żona gluteali).

Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela jekk Fulvestrant Mylan jiġi injettat fis-sit dorsogluteali minhabba l-prossimità tan-nerv xjatiku sottostanti.

Għal istruzzjonijiet dettaljati dwar kif għandu jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

Indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Fulvestran għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 5.2).

Fulvestrant għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija ta' kreatinina inqas minn 30 mL/min).

Minhabba li jingħata ġewwa l-muskoli, fulvestrant għandu jintuża b'kawtela jekk ikun qed jintuża għat-trattament ta' pazjenti li jbatu minn dijatesi bi tnixxija tad-demem, tromboċitopenija jew dawk li jkunu qed jingħataw xi trattament b'anti-koagulanti.

Avvenimenti tromboemboliċi huma osservati b'mod komuni f'nisa b'kanċer tas-sider avvanzat u ġew osservati fi studji kliniċi b'fulvestrant (ara sezzjoni 4.8). Dan għandu jiġi kkunsidrat meta fulvestrant jiġi ordnat minn tabib lil pazjenti b'riskju.

Bl-injezzjoni ta' fulvestrant ġew irrappurtati episodji relatati mas-sit tal-injezzjoni inklużi xjatika, newralġija, uġiġħ newropatiku, u newropatija periferali. Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela waqt li fulvestrant jingħata fis-sit tal-injezzjoni dorsogluteali minhabba l-prossimità tan-nerv xjatiku sottostanti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effett fit-tul ta' fulvestrant fuq l-għadam. Minhabba l-mekkanizmu ta' azzjoni ta' fulvestrant hemm riskju potenzjali ta' osteoporozzi.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' fulvestrant (jew bhala monoterapija jew flimkien ma' palbociclib) ma ġewx studjati f'pazjenti b'mard vixxerali kritiku.

Meta fulvestrant jiġi kkombinat ma' palbociclib, jekk jogħġbok irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' palbociclib.

Interferenza ma' assaġġi ta' antikorpi ta' estradiol

Minhabba s-similarità strutturali ta' fulvestrant u estradiol, fulvestrant jista' jinterferixxi ma' assaġġi ta' estradiol ibbażati fuq l-antikorpi u dan jista' jwassal għal livelli miżjudi b'mod falz ta' estradiol.

Popolazzjoni pedjatrika

Fulvestrant mhux rakkomandat għall-użu fit-tfal u adolexxenti għax is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx stabbiliti f'dan il-grupp ta' pazjenti (ara sezzjoni 5.1).

Fulvestrant Mylan fih 10% w/v ethanol (alkoħol)

Din il-medicina fih 10% w/v ethanol (alkoħol) bhala eċċipjent, jiġifieri 500 mg f'kull 5 mL. L-ammont f'doża waħda tat-trattament (jiġifieri żewġ siringi) ta' din il-medicina huwa ekwivalenti għal 25 mL birra jew 10 mL inbid. L-ammont żgħir ta' alkoħol f'din il-medicina mhux se jkollu xi effetti notevoli.

Fulvestrant Mylan fih benzyl alcohol

Dan il-prodott medicinali fih 500 mg benzyl alcohol f'kull 5 mL li huwa ekwivalenti għal 100 mg/mL (10% w/v). Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

4.5 Interazzjonijiet ma' prodotti medicinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studju kliniku dwar l-interazzjoni ma' midazolam (substrat ta' CYP3A4) wera li fulvestrant ma jinibixxix is-CYP3A4. Studji kliniċi dwar l-interazzjoni ma' rifampicin (induttur ta' CYP3A4) u ma' ketoconazole (inibitur ta' CYP3A4) ma wrew l-ebda evidenza ta' tibdil klinikament rilevanti fit-tneħħija ta' fulvestrant. Għalhekk mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'dawk il-pazjenti li jkunu qed jingħataw fulvestrant u inibituri jew induttori ta' CYP3A4 fl-istess hin..

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal

Pazjenti f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament b'Fulvestrant Mylan u għal sentejn wara l-aħħar doża.

Tqala

Fulvestrant m'għandux jingħata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3). Wara li nġhatat doża waħda ġol-muskoli fil-firien u l-fniek, intwera li Fulvestrant jgħaddi mill-plaċenta. Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, inkluż żieda fil-każi ta' anormalitajiet u mwiet tal-fetu (ara sezzjoni 5.3). Jekk mara li tkun qed tiegħu fulvestrant tinqabad tqila, din għandha tiġi infurmata bil-potenzjal tal-effetti ħżiena fuq il-fetu kif ukoll bir-riskju li tkorri t-tqala.

Treddigh

It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'fulvestrant. Fulvestrant jiġi eliminat fil-ħalib fil-firien li jkunu qed iredgħu. Mhux magħruf jekk fulvestrant jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-użu waqt it-treddigh huwa kontra-indikat minħabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji kkawżati minn fulvestrant fi trabi li jkunu qed jirċievu l-ħalib tas-sider. (ara sezzjoni 4.3)

Fertilità

L-effetti ta' Fulvestrant fuq il-fertilità fil-bniedem ma ġewx studjati.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Fulvestrant m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Izda minħabba li astenja ġiet irrappurtata b'mod komuni ħafna b'fulvestrant, il-pazjenti li esperjenzaw din ir-reazzjoni avversa għandhom joqogħdu attenti waqt is-sewqan u t-thaddim ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Monoterapija

Din is-sezzjoni tipprovdi informazzjoni dwar ir-reazzjonijiet avversi kollha minn studji kliniċi, studji ta' wara t-tqegħid fis-suq u rapporti spontanji. Fis-sett tad-*data* miġbur ta' monoterapija b'fulvestrant, ir-reazzjonijiet avversi irrappurtati bl-aktar mod frekwenti kienu reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni, astenja, nawsja u żieda fl-enzimi epatiċi (ALT, AST, ALP).

F'Tabella 1, il-kategoriji ta' frekwenza tar-reazzjonijiet avversi għall-medicina (ADRs, *adverse drug reactions*) li ġejjin ġew ikkalkolati abbażi tal-grupp ta' trattament ta' fulvestrant 500 mg f'analizi tas-sigurtà miġbura ta' studji li qabblu fulvestrant 500 mg ma' fulvestrant 250 mg [CONFIRM (Studju D6997C00002), FINDER 1 (Studju D6997C00004), FINDER 2 (Studju D6997C00006), u NEWEST (Studju D6997C00003) studji], jew minn FALCON (Studju D699BC00001) waħdu li qabbel fulvestrant 500 mg ma' anastrozole 1 mg. Meta l-frekwenzi bejn l-analizi tas-sigurtà miġbura u FALCON ikunu differenti, tiġi pprezentata l-ogħla frekwenza. Il-frekwenzi f'Tabella 1 kienu bbażati fuq ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina kollha li ġew irrappurtati, mingħajr kunsiderazzjoni għall-valutazzjoni tal-kawżalità tal-investigatur. Id-durata medjana ta' trattament b'fulvestrant 500 mg fost is-sett tad-*data* miġbur (inkluż l-istudji msemmija hawn fuq flimkien ma' FALCON) kienet ta' 6.5 xhur.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati hawn taħt huma kklassifikati skont il-frekwenza u s-Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC). Il-gruppi tal-frekwenza huma definiti skont il-konvenzjoni li ġejja: Komuni ħafna

($\geq 1/10$), Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma rrapportati skont is-serjetà tagħhom, b'dawk l-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 1 Reazzjonijiet Avversi għall-Mediċina rrapportati f'pazjenti ttrattati b'monoterapija b'fulvestrant

Reazzjonijiet avversi skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza		
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Infezzjonijiet fis-sistema tal-awrina
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni	Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits ^e
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni hafna	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ^e
	Mhux komuni	Reazzjonijiet anafilattiċi
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Anoressija ^a
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Ugħigh ta' ras
Disturbi vaskulari	Komuni hafna	Fwawar ta' shana ^e
	Komuni	Tromboemboliżmu fil-vini ^a
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna	Nawsja
	Komuni	Rimettar, dijarea
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni hafna	Żieda fil-livelli tal-enzimi epatiċi għoljin (ALT, AST, ALP) ^a
	Komuni	Livell ta' bilirubina għoli ^a
	Mhux komuni	Insuffiċjenza epatika ^{e, f} , epatite ^f , livell għoli ta' gamma-GT ^f
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni hafna	Raxx ^e
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna	Ugħigh fil-gogi u muskolu-skeletriku ^d
	Komuni	Ugħigh fid-dahar ^a
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Komuni	Emorragija vaginali ^e
	Mhux komuni	Moniljasi vaginali ^f , lewkorrea ^f

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni ħafna	Astenja ^a , reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni ^b
	Komuni	Newropatija periferali ^c , xjatika ^c
	Mhux komuni	Emorragija fis-sit tal-injezzjoni ^f , ematoma fis-sit tal-injezzjoni ^f , newralġija ^{c,f}

- a. Jinkludu reazzjonijiet avversi għall-medicina li għalihom, il-kontribuzzjoni eżatta ta' fulvestrant ma tistax tiġi assessjata minħabba l-marda sottostanti.
- b. It-terminu reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni ma jinkludix it-termini emorragija fis-sit tal-injezzjoni, ematoma fis-sit tal-injezzjoni, xjatika, newralġija u newropatija periferali.
- c. L-avveniment ma kienx osservat fl-istudji kliniċi maġġuri (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Il-frekwenza ġiet ikkalkulata permezz tal-limitu ta' fuq tal-intervall ta' kunfidenza ta' 95% għall-istima tal-punt. Dan huwa kkalkulat bħala 3/560 (fejn 560 huwa n-numru ta' pazjenti fl-istudji kliniċi maġġuri), li huwa ekwivalenti għal kategorija ta' frekwenza 'mhux komuni'.
- d. Jinkludu: artralġja, u uġiġh muskolu-skelettriku inqas frekwenti, majalġja u uġiġh f'estremità.
- e. Il-kategorija tal-frekwenza tvarja bejn sett ta' data ta' sigurtà miġbur u FALCON.
- f. ADR ma ġietx osservata f'FALCON.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Id-deskrizzjonijiet inkluzi hawn taht huma bbażati fuq is-sett ta' analiżi tas-sigurtà ta' 228 pazjent li rċievew tal-inqas doża waħda (1) ta' fulvestrant u 232 pazjent li rċievew tal-inqas doża waħda (1) ta' anastrozole, rispettivament fl-istudju FALCON ta' Fażi 3.

Uġiġh fil-ġogi u muskolu-skelettriku

Fl-istudju FALCON, in-numru ta' pazjenti li rrapportaw reazzjoni avversa ta' uġiġh fil-ġogi u muskolu-skelettriku kien ta' 65 (31.2%) u 48 (24.1%) għall-fergħat ta' fulvestrant u anastrozole, rispettivament. Mill-65 pazjent fil-fergħa ta' fulvestrant, 40% (26/65) tal-pazjenti rrapportaw uġiġh fil-ġogi u uġiġh muskolu-skelettriku fl-ewwel xahar tat-trattament, u 66.2% (43/65) tal-pazjenti fl-ewwel 3 xhur tat-trattament. L-ebda pazjent ma rrapporta avvenimenti li kienu ta' CTCAE Grad ≥ 3 jew li kienu jehtieġu tnaqqis fid-doża, interruzzjoni fid-doża, jew twaqqif tat-trattament minħabba dawn ir-reazzjonijiet avversi.

Terapija kombinata ma' palbociclib

Il-profil tas-sigurtà globali ta' fulvestrant meta jintuża flimkien ma' palbociclib huwa bbażat fuq data minn 517-il pazjent b'kanċer tas-sider pożittiv għall-HR, negattiv għall-HER2 avanzat jew metastatiku fl-istudju randomizzat PALOMA3 (ara sezzjoni 5.1). Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni ($\geq 20\%$) ta' kwalunkwe grad irrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu fulvestrant flimkien ma' palbociclib kienu newtropenija, lewkopenija, infezzjonijiet, gheja, nawsjja, anemija, stomatite, dijarea, tromboċitopenija u rimettar. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni ($\geq 2\%$) ta' Grad ≥ 3 kienu newtropenija, lewkopenija, infezzjonijiet, anemija, żieda fl-AST, tromboċitopenija u gheja.

Tabella 2 tirrapporta r-reazzjonijiet avversi minn PALOMA3.

Id-durata medjana tal-esponiment għal fulvestrant kienet ta' 11.2 xhur fil-fergħa ta' fulvestrant + palbociclib u 4.8 xhur fil-fergħa ta' fulvestrant + placebo. Id-durata medjana tal-esponiment għal palbociclib fil-fergħa ta' fulvestrant + palbociclib kienet ta' 10.8 xhur.

Tabella 2 Reazzjonijiet avversi abbażi tal-Istudju PALOMA3 (N=517)

Sistema tal-Klassifika tal-Organi Frekwenza Terminu Ppreferut ^a	Fulvestrant + Palbociclib (N=345)		Fulvestrant+ plaċebo (N=172)	
	Il-Gradi Kollhanna (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Il-Gradi Kollhanna (%)	Grad ≥ 3 n (%)
Infjezzjonijiet u infestazzjonijiet				
<i>Komuni hafna</i>				
Infjezzjonijiet ^b	188 (54.5)	19 (5.5)	60 (34.9)	6 (3.5)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika				
<i>Komuni hafna</i>				
Newtropenija ^c	290 (84.1)	240 (69.6)	6 (3.5)	0
Lewkopenija ^d	207 (60.0)	132 (38.3)	9 (5.2)	1 (0.6)
Anemija ^e	109 (31.6)	15 (4.3)	24 (14.0)	4 (2.3)
Trombocitopenia ^f	88 (25.5)	10 (2.9)	0	0
<i>Mhux komuni</i>				
Newtropenija bid-deni	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni				
<i>Komuni hafna</i>				
Nuqqas ta' aptit	60 (17.4)	4 (1.2)	18 (10.5)	1 (0.6)
Disturbi fis-sistema nervuża				
<i>Komuni</i>				
Diżgewżja	27 (7.8)	0	6 (3.5)	0
Disturbi fl-ghajnejn				
<i>Komuni</i>				
Żieda fil-lakrimazzjoni	25 (7.2)	0	2 (1.2)	0
Vista mċajpra	24 (7.0)	0	3 (1.7)	0
Għajn xotta	15 (4.3)	0	3 (1.7)	0
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali				
<i>Komuni</i>				
Epistassi	25 (7.2)	0	4 (2.3)	0
Disturbi gastro-intestinali				
<i>Komuni hafna</i>				
Dardir	124 (35.9)	2 (0.6)	53 (30.8)	1 (0.6)
Stomatite ^g	104 (30.1)	3 (0.9)	24 (14.0)	0
Dijarea	94 (27.2)	0	35 (20.3)	2 (1.2)
Rimettar	75 (21.7)	2 (0.6)	28 (16.3)	1 (0.6)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda				
<i>Komuni hafna</i>				
Alopeċja	67 (19.4)	NA	11 (6.4)	NA

Raxx ^h	63 (18.3)	3 (0.9)	10 (5.8)	0
<i>Komuni</i>				
Ġilda xotta	28 (8.1)	0	3 (1.7)	0
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata				
<i>Komuni ħafna</i>				
Għeja	152 (44.1)	9 (2.6)	54 (31.4)	2 (1.2)
Deni	47 (13.6)	1 (0.3)	10 (5.8)	0
<i>Komuni</i>				
Astenija	27 (7.8)	1 (0.3)	13 (7.6)	2 (1.2)
Investigazzjonijiet				
<i>Komuni ħafna</i>				
Żieda fl-AST	40 (11.6)	11 (3.2)	13 (7.6)	4 (2.3)
<i>Komuni</i>				
Żieda fl-ALT	30 (8.7)	7 (2.0)	10 (5.8)	1 (0.6)

ALT= alanina aminotransferazi; AST= aspartat aminotransferazi; N/n=numru ta' pazjenti; N/A=Mhux applikabbli.

^a It-Termini Ppreferuti (PTs, Preferred Terms) huma mnizzla skont MedDRA 17.1.

^b L-infezzjonijiet jinkludu l-PTs kollha li huma parti mis-Sistema tal-Klassifika tal-Organi Infezzjonijiet u infestazzjonijiet.

^c In-newtopenija tinkludi l-PTs li ġejjin: Newtopenija, Għadd imnaqqas tan-newtrofilu.

^d Il-lewkopenija tinkludi l-PTs li ġejjin: Lewkopenija, Għadd imnaqqas tač-čelloli bojod tad-demem.

^e L-anemija tinkludi l-PTs li ġejjin: Anemija, Emoglobina mnaqqsa, Ematokrit imnaqqas.

^f It-trombočitopenija tinkludi l-PTs li ġejjin: Trombočitopenija, Għadd imnaqqas tal-plejtlits.

^g L-istomatite tinkludi l-PTs li ġejjin: Stomatite tal-ħalq, Kejlite, Glossite, Glossodinja, Ulcerazzjoni fil-ħalq, Infjamazzjoni mukuža, Uġigh orali, Skumdità orofaringeali, Uġigh orofaringeali, Stomatite.

^h Ir-raxx jinkludi l-PTs li ġejjin: Raxx, Raxx makulo-papulari, Raxx pruritku, Raxx eritematuž, Raxx papulari, Dermatite, Dermatite akneiforma, Eruzzjoni tossika tal-ġilda.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Newtopenija

F'pazjenti li kienu qed jirčievu fulvestrant flimkien ma' palbociclib fl-istudju PALOMA3, ġiet irrappurtata newtopenija ta' kwalunkwe grad f'290 (84.1%) pazjent, b'newtopenija ta' Grad 3 li ġiet irrappurtata f'200 (58.0%) pazjent, u b'newtopenija ta' Grad 4 li ġiet irrappurtata f'40 (11.6%) pazjent. Fil-fergħa ta' fulvestrant + plačebo (n=172), ġiet irrappurtata newtopenija ta' kwalunkwe grad f'6 (3.5%) pazjenti. Ma kien hemm l-ebda rapport ta' newtopenija ta' Grad 3 u 4 fil-fergħa ta' fulvestrant + plačebo.

F'pazjenti li kienu qed jirčievu fulvestrant flimkien ma' palbociclib, iż-żmien medjan għall-ewwel episodju ta' newtopenija ta' kwalunkwe grad kien ta' 15-il jum (medda: 13-512-il jum) u d-durata medjana ta' newtopenija ta' Grad ≥ 3 kienet ta' 16-il jum. Ġiet irrappurtata newtopenija bid-deni f'3 (0.9%) pazjenti li kienu qed jirčievu fulvestrant flimkien ma' palbociclib.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medičinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanč bejn il-benefičču u r-riskju tal-prodott medičinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazżjonali mnizzla f' [Appendiçi V](#).

4.9 Doža eččessiva

Hemm rapporti iżolati ta' doża eċċessiva b'fulvestrant fil-bnedmin. F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rakkomandat li jingħata trattament ta' sostenn għas-sintomi. Studji li saru fuq l-annimali implikaw li l-ebda effett ma kien evidenti ħlief dawk relatati direttament jew indirettament mal-attività antiestrogenika b'doži għolja ta' fulvestrant (ara sezzjoni 5.3).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Terapija endokrinali, anti-estrogeni, Kodiċi ATC: L02BA03

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Fulvestrant huwa antagonista kompetittiv tar-riċettur tal-estrogeni (ER, *estrogen receptor*) u jehel mar-riċetturi tal-estrogeni b'affinità li hija komparabbli ma' dik ta' estradiol. Fulvestrant jimblokka l-azzjonijiet trofiċi tal-estrogeni mingħajr xi attività agonista (simili għal estrogeni) parzjali.

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni huwa relatat ma' tnaqqis (*down-regulation*) tar-riċettur tal-proteina tal-estrogeni (ER).

Studji kliniċi li saru fuq nisa li għaddew mill-menopawża li kellhom tumur tas-sider primarju indikaw li fulvestrant inaqqas (*down-regulation*) b'mod sinifikanti l-proteina ER f'tumuri li huma pożittivi għal ER meta mqabbel ma' placebo. Kien hemm ukoll tnaqqis sinifikanti f'espresjonijiet tar-riċettur ta' progesterone konsistenti ma' nuqqas ta' effetti agonistiċi intrinsiċi estrogenali. Intwera wkoll li fulvestrant 500 mg inaqqas (*downregulates*) l-ER u l-markatur tal-proliferazzjoni Ki67, aktar minn fulvestrant 250 mg f'tumuri tas-sider f'kura miżjuda fil-bidu f'nisa ta' wara l-menopawża.

Effikaċja u sigurtà klinika f'kanċer tas-sider fi stat avanzat

Monoterapija

Tlesta studju kliniku ta' Fazi 3 li fih kien hemm involuti 736 mara li għaddew mill-menopawża u li kellhom kanċer tas-sider fi stat avanzat u li reġgħet tfaċċat ilhom il-marda waqt jew wara t-terapija miżjuda endokrinali jew li l-marda aggravat wara t-terapija endokrinali għal marda avanzata. L-istudju inkluda 423 pazjent li l-marda tagħhom reġgħet tfaċċat jew li aggravat waqt li kienu fuq terapija bl-antiestrogeni (AE sotto grupp) u 313-il pazjent li l-marda tagħhom reġgħet tfaċċat jew li aggravat waqt terapija b'inibitur tal-aromatase (AI sotto grupp). Dan l-istudju qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' fulvestrant 500 mg (n=362) ma' fulvestrant 250 mg (n=374). Il-punt tat-tmiem primarju kien sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, *progression-free survival*). Punti ta' tmiem sekondarji ewlenin tal-effikaċja jinkludu r-rata tar-rispons oggettiv (ORR, *objective response rate*), ir-rata ta' benefiċċju kiniku (CBR, *clinical benefit rate*) u s-sopravivenza globali (OS, *overall survival*). Riżultati tal-effikaċja għall-istudju CONFIRM huma mogħtija fil-qosor f'Tabella 3.

Tabella 3 Sommarju tar-rizultati tal-punt tat-tmiem primarju tal-effikaċja (PFS) u punti ta' tmiem sekondarji ewlenin tal-effikaċja fl-istudju CONFIRM

Varjabbli	Tip ta' stima; tqabbil tat-trattament	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Tqabbil bejn gruppi (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg)		
				Proporzjon ta' periklu	CI ta' 95%	valur-p
PFS	K-M medjan f'xhur; proporzjon ta' periklu					
Il-Pazjenti Kollha		6.5	5.5	0.80	0.68, 0.94	0.006
-Sotto grupp ta' AE (n=423)		8.6	5.8	0.76	0.62, 0.94	0.013
-Sotto grupp ta' AI (n=313) ^a		5.4	4.1	0.85	0.67, 1.08	0.195
OS^b	K-M medjan f'xhur; proporzjon ta' periklu					
Il-Pazjenti Kollha		26.4	22.3	0.81	0.69, 0.96	0.016 ^c
-Sotto grupp ta' AE (n=423)		30.6	23.9	0.79	0.63, 0.99	0.038 ^c
-Sotto grupp ta' AI (n=313) ^a		24.1	20.8	0.86	0.67, 1.11	0.241 ^c
Varjabbli	Tip ta' stima; tqabbil tat-trattament	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Tqabbil bejn gruppi (Fulvestrant 500 mg / Fulvestrant 250 mg)		
				Differenza assoluta f'%	CI ta' 95%	
ORR^d	% ta' pazjenti b' OR; differenza assoluta f'%					
Il-Pazjenti Kollha		13.8	14.6	-0.8	-5.8, 6.3	
-Sotto grupp ta' AE (n=296)		18.1	19.1	-1.0	-8.2, 9.3	
-Sotto grupp ta' AI (n=205) ^a		7.3	8.3	-1.0	-5.5, 9.8	
CBR^e	% ta' pazjenti b'CB; differenza assoluta f'%					
Il-Pazjenti Kollha		45.6	39.6	6.0	-1.1, 13.3	
-Sotto grupp ta' AE (n=423)		52.4	45.1	7.3	-2.2, 16.6	
-Sotto grupp ta' AI (n=313) ^a		36.2	32.3	3.9	-6.1, 15.2	

^a Fulvestrant huwa indikat f'pazjenti li l-marda tagħhom tkun reggħet tfaċċat jew aggravat meta kienu fuq terapija b'anti-estrogeni. Ir-rizultati fis-sotto grupp AI mhumiex konklussivi.

^b OS hija pprezentata għall-analiżi tas-sopravivenza finali f'maturità ta' 75%.

^c Il-valur-p nominali mingħajr ebda aġġustament magħmul għall-multipliċità bejn l-analiżi tas-sopravivenza globali inizjali f'maturità ta' 50% u l-analiżi tas-sopravivenza aġġornata f'maturità ta' 75%

- ^d L-ORR għe vvalutat f'pazjenti li kienu evalwabbli għar-rispons mil-linja bażi (jiġifieri dawk li kellhom il-marda titkejjel mil-linja bażi: 240 pazjent fil-grupp ta' fulvestrant 500 mg u 261 pazjent fil-grupp ta' fulvestrant 250 mg).
- ^e Pazjenti bl-aqwa rispons oġġettiv ta' rispons komplet, rispons parzjali jew marda stabbli ≥ 24 ġimgħa.

PFS:Sopravivenza mingħajr progressjoni; ORR:Rata tar-rispons oġġettiv; OR:Rispons oġġettiv; CBR:Rata ta' benefiċċju kliniku; CB:Benefiċċju kliniku; OS:Sopravivenza globali; K-M:Kaplan-Meier; CI:Intervall ta' kunfidenza; A1: Inibitur tal-aromatase; AE:Anti-estrogenu

Sar studju ta' Fażi 3, randomizzat, double-blind, double-dummy, multiċentriku dwar fulvestrant 500 mg kontra anastrozole 1 mg fin-nisa li kienu għadew mill-menopawża b'kanċer tas-sider pożittiv għal ER u/jew pożittiv għal PgR lokalment avanzat jew metastatiku li fil-passat ma għewx ittrattati b'xi terapija bl-ormoni. Total ta' 462 pazjent għew randomizzati 1:1 sekwenzjalment sabiex jirċievu jew fulvestrant 500 mg jew anastrozole 1 mg. Ir-randomizzazzjoni għet stratifikata permezz tal-ambjent tal-marda (lokalment avanzata jew metastatika), qabel il-kimoterapija, għal mard avanzat, u mard li jista' jitkejjel.

Il-punt tat-tmien tal-effikaċja primarju tal-istudju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) ivvalutata mill-investigatur evalwata skont RECIST 1:1 (Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi). Punti tat-tmien sekondarji ewlenin tal-effikaċja kienu jinkludu s-sopravivenza globali (OS) u rata tar-rispons oġġettiv (ORR).

Il-pazjenti li rreġistraw f'dan l-istudju kellhom età medjana ta' 63 sena (firxa 36-90). Il-maġġoranza tal-pazjenti (87.0%) kellhom marda metastatika fil-linja bażi. Hamsa u hamsin fil-mija (55.0%) tal-pazjenti kellhom metastazi vixxerali fil-linja bażi. Total ta' 17.1% tal-pazjenti rċievew kors ta' kimoterapija preċedenti għal marda avanzata; 84.2% kellhom marda li tista' titkejjel.

Għew osservati riżultati konsistenti fil-maġġoranza tas-sottogrupperi ta' pazjenti speċifikati minn qabel. Għas-sottogrupp tal-pazjenti bil-marda limitata għal metastazi mhux vixxerali (n=208), l-HR kien ta' 0.592 (95% CI: 0.419, 0.837) għall-fergħa ta' fulvestrant meta mqabbel mal-fergħa ta' anastrozole. Għas-sottogrupp ta' pazjenti b'metastazi vixxerali (n=254), l-HR kien ta' 0.993 (95% CI: 0.740, 1.331) għall-fergħa ta' fulvestrant meta mqabbel mal-fergħa ta' anastrozole. Ir-riżultati tal-effikaċja tal-istudju FALCON huma ppreżentati f'Tabella 4 u f'Figura 1.

Tabella 4 Sommarju tar-riżultati tal-punt tat-tmien primarju tal-effikaċja u punti ta' tmiem sekondarji ewlenin tal-effikaċja fl-istudju (Valutazzjoni tal-Investigatur, Popolazzjoni b'Intenzjoni li Tiġi Ttrattata) – l-istudju FALCON

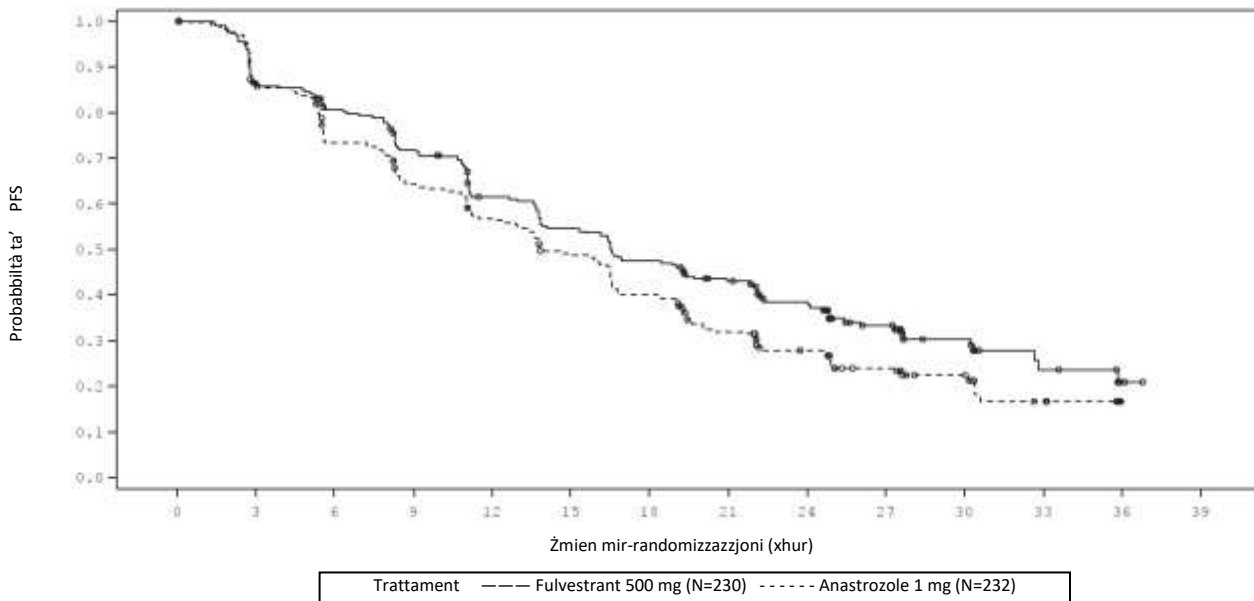
	Fulvestrant 500 mg (N=230)	Anastrozole 1 mg (N=232)
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni		
Numru ta' Avvenimenti PFS (%)	143 (62.2%)	166 (71.6%)
Proporzjon ta' Periklu PFS (95% CI) u valur-p	HR 0.797 (0.637 - 0.999) p = 0.0486	
PFS Medjana [xhur (95% CI)]	16.6 (13.8, 21.0)	13.8 (12.0, 16.6)
Numru ta' Avvenimenti OS*	67 (29.1%)	75 (32.3%)
Proporzjon ta' Periklu OS (95% CI) u valur-p	HR 0.875 (0.629 – 1.217) p = 0.4277	
ORR**	89 (46.1%)	88 (44.9%)

Proporzjon ta' Probabbiltà ORR (95% CI) u valur-p	OR 1.074 (0.716 – 1.614) p = 0.7290	
DoR medjana (xhur)	20.0	13.2
CBR	180 (78.3%)	172 (74.1%)
Proporzjon ta' Probabbiltà CBR (95% CI) u valur-p	OR 1.253 (0.815 – 1.932) p = 0.3045	

*(31% maturità)-mhux analiżi finali ta' OS

**għal pazjenti b'marda li tista' titkejjel

Figura 1 Plott Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (Valutazzjoni tal-Investigatur, Popolazzjoni b'Intenzjoni li Tiġi Ttrattata – l-istudju FALCON



Numru ta' pazjenti f'riskju:

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

Saru żewġ studji kliniċi ta' Fażi 3 fuq total ta' 851 mara li għaddew mill-menopawża u li kellhom kanċer tas-sider fi stat avanzat u li reġgħet qabdhom il-marda waqt jew wara t-terapija endrokinali miżjuda jew li l-marda tagħhom aggravat wara t-terapija endokrinali għal marda avanzata. Sebgha u sebghin fil-mija (77%) tal-popolazzjoni fl-istudju kellhom kanċer tas-sider pożittiv għar-riċettur ormonali tal-estrogenu. Dawn l-istudji qabblu s-sigurtà u l-effikaċja tal-għoti ta' 250 mg fulvestrant kull xahar ma' anastrozole, (inibitur ta' aromatase) b'doża ta' 1 mg kuljum.

B'mod ġenerali, fulvestrant b'doża ta' 250 mg kull xahar kellu mill-inqas l-istess effett bħal anastrozole fir-rigward tas-sopravivenza mingħajr progressjoni, rispons oġġettiv u żmien sal-mewt. Ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti bejn iż-żewġ metodi ta' trattament fl-ebda wiehed minn dawn il-punti tat-tmiem. Il-punt tat-tmiem primarju kien sopravivenza mingħajr progressjoni. L-analiżi kkombinata taż-żewġ studji wriet li 83% tal-pazjenti li rċiew fulvestrant avanzaw, meta mqabbel ma' 85% tal-pazjenti li rċiew anastrozole. L-analiżi meħudin f'daqqa taż-żewġ studji wrew li l-proporzjon ta' riskju ta' fulvestrant 250 mg u anastrozole għal sopravivenza mingħajr progressjoni kien ta' 0.95 (CI ta' 95% 0.82 għal 1.10). Ir-rata ta' rispons oġġettiv għal fulvestrant 250 mg kienet ta' 19.2% meta mqabbla ma' 16.5%

għal anastrozole. Iż-żmien medjan sal-mewt kien ta' 27.4 xahar għall-pazjenti ttrattati b'fulvestrant u 27.6 xahar għall-pazjenti ttrattati b'anastrozole. Il-proporzjon ta' periklu ta' fulvestrant 250 mg għal anastrozole għaż-żmien sal-mewt kien ta' 1.01 (CI ta' 95% 0.86 sa 1.19).

Terapija kkombinata ma' palbociclib

Sar studju ta' Fażi 3, internazzjonali, randomizzat, double-blind, ta' grupp parallel, multicentriku ta' fulvestrant 500 mg flimkien ma' palbociclib 125 mg kontra fulvestrant 500 mg flimkien mal-plaċebo f'nisa b'kanċer tas-sider pożittiv għall-HR, negattiv għall-HER2, lokalment avanzat mhux amenabbli għal risezzjoni jew terapija b'radjazzjoni b'intenzjoni li tikkura jew b'kanċer tas-sider metastatiku, irrispettivament mill-istatus tal-menopawża tagħhom, li l-marda tagħhom avanzat wara terapija endokrinali preċedenti fl-ambjent (neo) aġġuvanti jew metastatiku.

Total ta' 521 mara ta' qabel/waqt il-menopawża u li għaddew mill-menopawża li kienu għamlu progress fuq jew fi żmien 12-il xahar mit-tlestija tat-terapija endokrinali aġġuvanti jew fuq jew fi żmien xahar minn terapija endokrinali preċedenti għall-marda avanzata, ġew randomizzati 2:1 għal fulvestrant flimkien ma' palbociclib jew fulvestrant flimkien mal-plaċebo u ġew stratifikati permezz ta' sensitività dokumentata għal terapija ormonali minn qabel, status tal-menopawża meta daħlu fl-istudju (qabel/waqt il-menopawża kontra dawk li għaddew mill-menopawża), u l-preżenza ta' metastasi vixxerali. In-nisa ta' qabel/waqt il-menopawża rċiew l-agonista ta' LHRH goserelin. Il-pazjenti b'firxa avanzata/metastatika, sintomatika, vixxerali, li kienu f'riskju ta' kumplikazzjonijiet ta' periklu għall-ħajja f'perjodu qasir (inkluż pazjenti b'effużjonijiet kbar mhux ikkontrollati [plewrali, perikardjali, peritoneali], limfangite pulmonari, u 'l fuq minn 50% involviment tal-fwied), ma kinux eligibbli għal reġistrazzjoni fl-istudju.

Il-pazjenti komplew jirċievu t-trattament assenjat sakemm kien hemm progressjoni tal-marda oġġettiva, deterjorazzjoni sintomatika, effett tossiku mhux aċċettabbli, mewt, jew twaqqif ta' kunsens, skont liema jseħh l-ewwel. Il-qlib bejn il-fergħat ta' trattament ma kienx permess.

Il-pazjenti tqabblu tajjeb għad-demografiċi tal-linja bażi u karatteristiċi ta' tbassir bejn il-fergħa ta' fulvestrant u palbociclib u l-fergħa ta' fulvestrant u l-plaċebo. L-età medjana tal-pazjenti li rreġistraw fl-istudju kienet ta' 57 sena (medda 29, 88). F'kull fergħa ta' trattament, il-maġġoranza tal-pazjenti kienu Bojod, kellhom sensitività dokumentata għal terapija ormonali minn qabel, u kienu għaddew mill-menopawża. Madwar 20% tal-pazjenti kienu fi żmien ta' qabel/waqt il-menopawża. Il-pazjenti kollha rċiew terapija sistemika minn qabel u ħafna mill-pazjenti f'kull fergħa ta' trattament kienu rċiew kors ta' kimoterapija preċedenti għad-dijanjożi primarja tagħhom. Aktar minn nofs (62%) kellhom ECOG PS ta' 0, 60% kellhom metastazi vixxerali, u 60% kienu rċiew aktar minn kors ormonali 1 minn qabel għad-dijanjożi primarja tagħhom.

Il-punt ta' tmiem primarju tal-istudju kien il-PFS ivvalutata mill-investigatur evalwata skont RECIST 1.1. Analizijiet ta' PFS ta' sostenn kienu bbażati fuq Revizjoni tar-Radjoloġija Ċentrali Indipendenti. Il-punti ta' tmiem sekondarji inkludew OR, CBR, sopravivenza globali (OS), is-sigurtà, u ż-żmien għad-deterjorazzjoni (TTD, *time-to-deterioration*) fil-punt ta' tmiem tal-uġiġh.

L-istudju ssodisfa l-punt ta' tmiem primarju tiegħu li jtawwal il-PFS ivvalutata mill-investigatur fl-analizi interim li saret fuq 82% tal-avvenimenti ppjanati ta' PFS; ir-riżultati għaddew il-konfini tal-effikaċja ta' Haybittle-Peto speċifikat minn qabel ($\alpha=0.00135$), li wrew titwil statistikament sinifikanti fil-PFS u effett ta' trattament klinikament sinifikanti. Aġġornament aktar matur tad-*data* tal-effikaċja huwa rrapportat f'Tabella 5.

Wara żmien ta' segwitu medjan ta' 45 xahar, l-analizi tal-OS finali saret abbażi ta' 310 avvenimenti (60% tal-pazjenti randomizzati). Ġiet osservata differenza ta' 6.9 xhur fl-OS medjana fil-fergħa ta' palbociclib u fulvestrant meta mqabbel mal-fergħa tal-plaċebo u fulvestrant; dan ir-riżultat ma kienx statistikament

sinifikanti fil-livell ta' sinifikanza speċifikat minn qabel ta' 0.0235 (ta' naħa waħda). Fil-fergħa ta' placebo u fulvestrant, 15.5% tal-pazjenti randomizzati rċiew palbociclib u inibituri oħra ta' CDK bhala trattamenti sussegwenti ta' wara l-progressjoni.

Ir-riżultati mid-*data* tal-PFS u l-OS finali vvalutata mill-investigatur mill-istudju PALOMA3 huma ppreżentati f'Tabella 5. Il-plots ta' Kaplan-Meier rilevanti jidhru f'Figuri 2 u 3, rispettivament.

Tabella 5 Riżultati tal-effikaċja – studju PALOMA3 (Valutazzjoni mill-investigatur, popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)

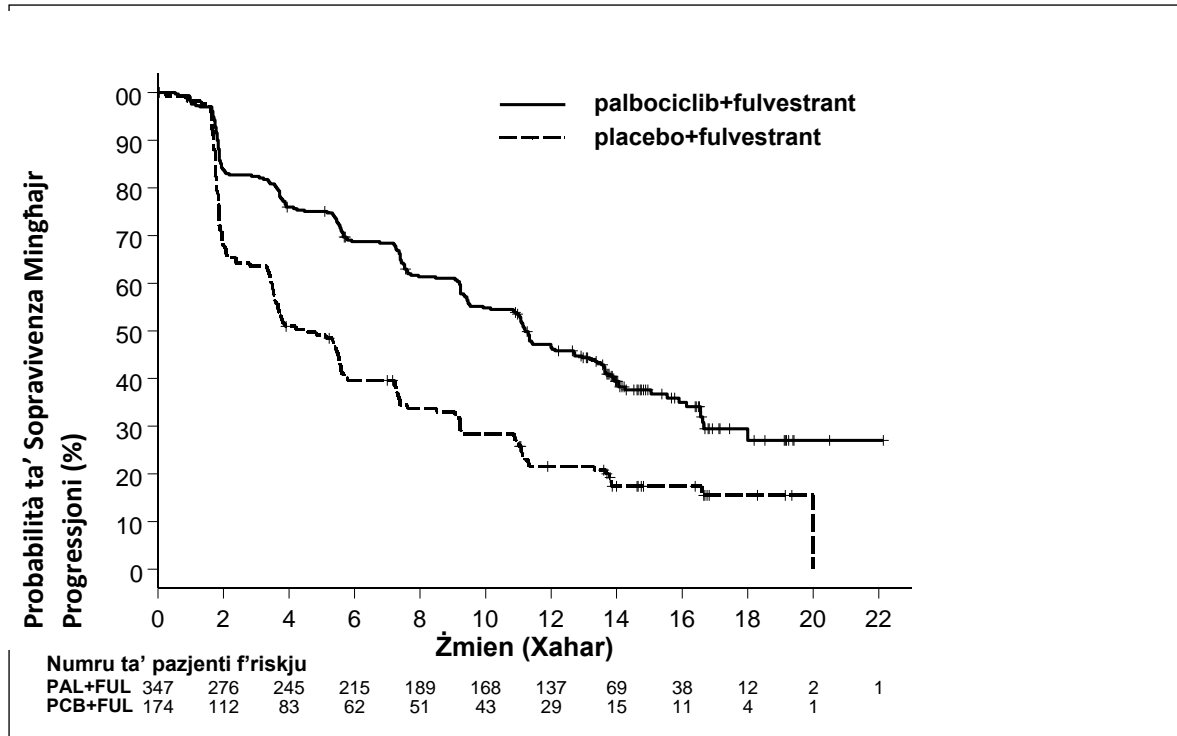
	Analizi Agġornata (data meta waqaf il-ġbir tad-<i>data</i>: 23 ta' Ottubru 2015)	
	Fulvestrant u palbociclib (N=347)	Fulvestrant u l-placebo (N=174)
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni		
Medjana [xhur (CI ta' 95%)]	11.2 (9.5, 12.9)	4.6 (3.5, 5.6)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) u valur-p	0.497 (0.398, 0.620), p <0.000001	
Punti ta' tmiem sekondarji		
OR [% (CI ta' 95%)]	26.2 (21.7, 31.2)	13.8 (9.0, 19.8)
OR (marda li titkejjel) [% (CI ta' 95%)]	33.7 (28.1, 39.7)	17.4 (11.5, 24.8)
CBR [% (CI ta' 95%)]	68.0 (62.8, 72.9)	39.7 (32.3, 47.3)
Sopravivenza globali (OS) finali (data meta waqaf il-ġbir tad-<i>data</i>: 13 ta' April 2018)		
Numru ta' avvenimenti (%)	201 (57.9)	109 (62.6)
Medjan [xhur (CI ta' 95%)]	34.9 (28.8, 40.0)	28.0 (23.6, 34.6)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) u valur p [†]	0.814 (0.644, 1.029) p=0.0429 ^{†*}	

CBR=rispons ta' benefiċċju kliniku; CI=intervall ta' kunfidenza; N=numru ta' pazjenti; OR=rispons oġġettiv
Ir-riżultati tal-punti ta' tmiem sekondarji huma bbażati fuq risponsi kkonfermati u mhux ikkonfermati skont RECIST 1.1.

*Mhux statistikament sinifikanti.

[†] valur p ta' naħa waħda mit-test log-rank stratifikat mill-preżenza ta' metastazi vixxerali u sensitività qabel it-terapija bl-endokrina għal kull randomizzazzjoni.

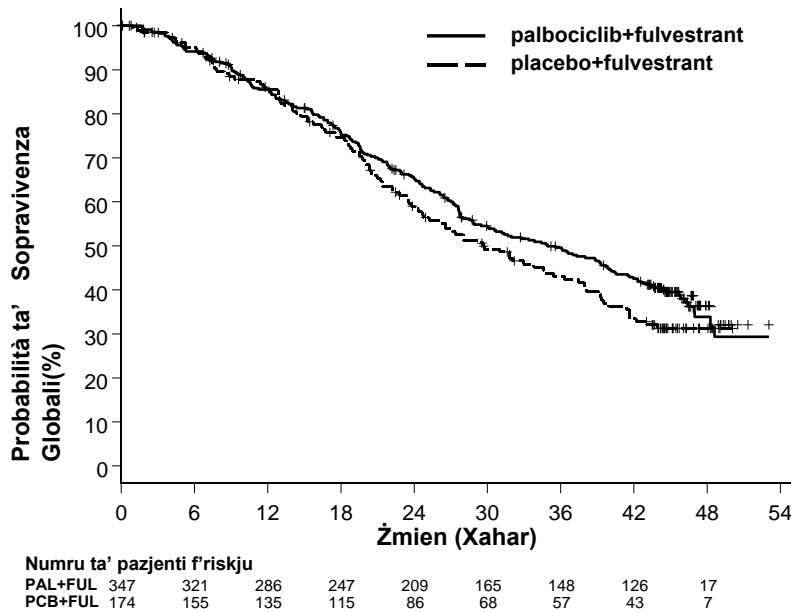
Figura 2. Plott Kaplan-Meier ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (valutazzjoni mill-investigatur, popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata) – studju PALOMA3 (data meta waqf il-ġbir tad-data: 23 ta' Ottubru 2015)



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

Ġie osservat tnaqqis fir-riskju tal-progressjoni tal-marda jew mewt fil-fergħa ta' fulvestrant u palbociclib fis-sottogruppi tal-pazjenti individwali kollha definit permezz ta' fatturi ta' stratifikazzjoni u karatteristiċi tal-linja bażi. Dan kien evidenti fin-nisa ta' qabel/waqt il-menopawża (HR ta' 0.46 [CI ta' 95%: 0.28, 0.75]) u fin-nisa li għaddew mill-menopawża (HR ta' 0.52 [CI ta' 95%: 0.40, 0.66]) u f'pazjenti b'sit vixxerali ta' marda metastatika (HR ta' 0.50 [CI ta' 95%: 0.38, 0.65]) u b'sit mhux vixxerali ta' marda metastatika (HR ta' 0.48 [CI ta' 95%: 0.33, 0.71]). Ġie osservat ukoll benefiċċju irrISPETTIVAMENT mil-linji ta' terapija minn qabel fl-ambjent metastatiku, sew jekk kienu 0 (HR ta' 0.59 [CI ta' 95%: 0.37, 0.93]), 1 (HR ta' 0.46 [CI ta' 95%: 0.32, 0.64]), 2 (HR ta' 0.48 [CI ta' 95%: 0.30, 0.76]), jew ≥ 3 linji (HR ta' 0.59 [CI ta' 95%: 0.28, 1.22]).

Figura 3. Plott Kaplan-Meier ta' sopravivenza globali (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata) – Studju PALOMA3 (data meta waqaf il-ġbir tad-data: 13 ta' April 2018)



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

Miżuri tal-effikaċja addizzjonali (OR u TTR) ivvalutati fis-sottogruppi ta' pazjenti bi jew minghajr marda vixxerali jidhru f'Tabella 6.

Tabella 6 Rizultati tal-effikaċja f'mard vixxerali u mhux vixxerali fl-istudju PALOMA3 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)

	Mard Vixxerali		Mard Mhux Vixxerali	
	Fulvestrant u palbociclib (N=206)	Fulvestrant u plaċebo (N=105)	Fulvestrant u palbociclib (N=141)	Fulvestrant u plaċebo (N=69)
OR [% (CI ta' 95%)]	35.0 (28.5, 41.9)	13.3 (7.5, 21.4)	13.5 (8.3, 20.2)	14.5 (7.2, 25.0)
TTR*, Medjan [xhur (medda)]	3.8 (3.5, 16.7)	5.4 (3.5, 16.7)	3.7 (1.9, 13.7)	3.6 (3.4, 3.7)

*Ir-rizultati tar-rispons huma bbażati fuq risponsi kkonfermati u mhux ikkonfermati.

N=numru ta' pazjenti; CI=intervall ta' kunfidenza; OR= rispons oġġettiv; TTR=żmien għall-ewwel rispons tat-tumur.

Is-sintomi rrapportati mill-pazjenti ġew ivvalutati bl-użu tal-kwestjonarju dwar il-kwalità tal-hajja (QLQ, quality of life questionnaire)-C30 tal-Organizzazzjoni Ewropea għar-Riċerka u t-Trattament tal-Kanċer (EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer) u l-Modulu tal-Kanċer tas-Sider tagħha (EORTC QLQ-BR23). Total ta' 335 pazjenta fil-fergħa ta' fulvestrant u palbociclib u 166 pazjenta fil-fergħa ta' fulvestrant u l-plaċebo mlew il-kwestjonarju fil-linja bażi u tal-inqas żjara 1 wara l-linja bażi.

Iż-Żmien għad-Deterjorazzjoni gie speċifikat minn qabel bħala ż-żmien bejn il-linja bażi u l-ewwel okkorrenza ta' zieda ta' ≥ 10 punti mil-linja bażi fil-puntegġi tas-sintomi tal-uġiġh. Żieda ta' palpociclib għal fulvestrant irriżultat f'benefiċċju tas-sintomi billi ż-Żmien għad-Deterjorazzjoni gie ttardjat b'mod sinifikanti fis-sintomi tal-uġiġh meta mqabbel ma' fulvestrant u l-placebo (medjan 8.0 xhur kontra 2.8 xhur; HR ta' 0.64 [CI ta' 95%: 0.49, 0.85]; $p < 0.001$).

Effetti fuq l-endometriju fi żmien ta' wara l-menopawża

Dejta preklinika ma tindikax effett stimulant ta' fulvestrant fuq l-endometriju fi żmien ta' wara l-menopawża (ara sezzjoni 5.3). Studju ta' ġimagħtejn li sar fuq voluntiera f'saħħithom li kienu għaddew mill-menopawża, ittrattati b'20 ug ethinylestradiol kuljum wera li t-trattament minn qabel b'doża ta' 250 mg fulvestrant irriżulta f'effett ta' nuqqas sinifikanti ta' stimulu tal-endometriju postmenopawżali, meta mqabbel ma' oħrajn li ħadu placebo, kif deher mill-ultrasound li kejjel il-ħxuna tal-endometriju.

Kurż miżjuda fil-bidu sa 16-il ġimgħa f'pazjenti bil-kanċer tas-sider ittrattati jew b'fulvestrant 500 mg jew b'fulvestrant 250 mg ma rriżultax f'tibdil klinikament sinifikanti fil-ħxuna endometrijali, u dan jindika nuqqas ta' effett ta' agonist. Ma hemm l-ebda evidenza tal-effetti endometrijali avversi fil-pazjenti b'kanċer tas-sider li ġew studjati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli rigward il-morfologija tal-endometriju.

F'żewġ studji qosra (1 u 12-il ġimgħa) f'pazjenti ta' qabel l-menopawża b'mard ġinekologiku beninn, ma ġewx osservati differenzi sinifikanti fil-ħxuna tal-endometriju mkejla bl-ultrasound bejn il-grupp ta' fulvestrant u dak tal-placebo.

Effetti fuq l-għadam

M'hemmx *data* dwar l-effett fit-tul ta' fulvestrant fuq l-għadam. Kura miżjuda fil-bidu sa 16-il ġimgħa f'pazjenti bil-kanċer tas-sider b'jew fulvestrant 500 mg jew fulvestrant 250 mg ma rriżultax f'tibdil klinikament sinifikanti tal-markaturi għat-tibdil fl-għadam, fis-serum.

Popolazzjoni pedjatrika

Fulvestrant mhux indikat sabiex jintuża fit-tfal. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'fulvestrant f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika għal kanċer tas-sider (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku)

Studju ta' Fażi 2 open-label investiga s-sigurtà, l-effikaċja u l-farmakokinetika ta' fulvestrant fi 30 tifla ta' età minn 1 sa 8 snin b'Pubertà Prekoċi Progressiva assoċjata mas-sindrome ta' McCune Albright (MAS). Il-pazjenti pedjatriċi rievew doża ta' 4 mg/kg fulvestrant fil-muskolu fi-xaxar. Dan l-istudju ta' 12-il xaxar investiga firxa ta' punti ta' tmiem ta' MAS u wera tnaqqis fil-frekwenza ta' tnixxija ta' demm mill-vaġina u tnaqqis fir-rata ta' avvanz fl-età tal-għadam. Il-koncentrazzjonijiet minimi ta' stat fiss ta' fulvestrant fit-tfal f'dan l-istudju kienu konsistenti ma' dawk fl-adulti (ara sezzjoni 5.2). Ma kien hemm l-ebda tħassib ġdid dwar is-sigurtà mqajjem minn dan l-istudju żgħir, iżda għad ma hemmx *data* fuq perjodu ta' 5 snin.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara li tingħata injezzjoni ta' fulvestrant b'injezzjoni ġol-muskoli li taħdem fit-tul, fulvestrant jiġi assorbit bil-mod u l-ogħla koncentrazzjoni fil-plażma (C_{max}) tintlaħaq wara xi 5 ijiem. Meta jingħata kors ta' fulvestrant 500 mg, jintlaħqu livelli ta' esponiment daqs jew viċin ta' stat fiss mal-ewwel xaxar ta' dożagġ (medja [CV]; AUC 475 [33.4%] ng.ġranet/mL, C_{max} 25.1 [35.3%] ng/mL, C_{min} 16.3 [25.9%] ng/mL, rispettivament). Fi stat fiss, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' fulvestrant jinżammu f'medda relattivament dejqa b'differenza ta' bejn wiehed u iehor 3 darbiet iktar bejn l-ogħla u l-inqas livelli ta'

konċentrazzjoni. Wara injezzjoni ġol-muskoli, l-espożizzjoni hija bejn wiehed u ieħor proporzjonali għad-doża fil-medda tad-doża ta' 50 sa 500 mg.

Distribuzzjoni

Fulvestrant huwa soġġett għal distribuzzjoni estensiva u ta' malajr. Il-volum kbir apparenti ta' distribuzzjoni fi stat fiss ($V_{d,ss}$) huwa bejn wiehed u ieħor minn 3 sa 5 l/kg, li jissuġġerixxi li d-distribuzzjoni hija fil-parti l-kbira tagħha ekstra-vaskulari. Fulvestrant jehel ħafna (99%) mal-proteini tal-plażma. Lipoproteini ta' densità baxxa ħafna (VLDL), lipoproteini ta' densità baxxa (LDL) u lipoproteini ta' densità għolja (HDL) huma l-komponenti li l-aktar li jehlu. Għalhekk ma sar l-ebda studju dwar l-interazzjoni tal-medicina meta tingħaqad mal-proteina b'mod kompetittiv. L-irwol tal-globulina li tehel mal-ormoni sesswali (SHBG) għadu ma ġiex determinat.

Bijotrasformazzjoni

Il-metabolizmu ta' fulvestrant ma ġiex evalwat kompletament, iżda jinvolvi kombinazzjonijiet ta' mogħdijiet ta' bijotrasformazzjoni possibbli analogi għal dawk tal-isterojdi endoġeni. Il-metaboliti identifikati (jinkludu metaboliti ta' 17-ketone, sulphone, 3-sulphate, 3 u 17-glucuronide) huma jew inqas attivi jew juru attivitajiet simili għal fulvestrant f'mudelli ta' antiestrogeni. Studji fejn intużaw preparazzjonijiet tal-fwied tal-bniedem u enzimi umani rikombinanti jindikaw li CYP3A4 huwa l-uniku isoeżima P450 involuta fl-ossidazzjoni ta' fulvestrant; madankollu, *in vivo*, rotot ta' mhux P450 jidhru li huma iktar dominanti. *Data in vitro* tissuġġerixxi li fulvestrant ma jimpedixxi l-isoenzimi CYP450.

Eliminazzjoni

Fulvestrant jiġi eliminat l-iktar fil-forma metabolizzata. Il-mod prinċipali ta' eliminazzjoni huwa permezz tal-ippurgar u inqas minn 1% jiġi eliminat fl-awrina. Fulvestrant għandu rata ta' eliminazzjoni għolja, 11 ± 1.7 mL/min/kg li tissuġġerixxi proporzjon għoli ta' estrazzjoni epatika. Il-half-life terminali ($t_{1/2}$) tiġi regolata skont ir-rata ta' assorbiment u giet stmata li hi ta' madwar 50 jum .

Popolazzjonijiet speċjali

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' *data* minn studji ta' fażi 3, ma rriżultat ebda differenza fil-profil farmakokinetiku ta' fulvestrant fir-rigward tal-età (fil-medda ta' bejn 33 sa 89 sena), tal-piż (40-127 kg) jew tar-razza.

Indeboliment renali

Indeboliment renali ħafif sa moderat ma kellux influwenza klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' fulvestrant.

Indeboliment epatiku

Il-farmakokinteka ta' fulvestrant giet evalwata fi studju kliniku b'doża waħda li sar fuq nisa b'indeboliment epatiku ħafif sa moderat (Child-Pugh klassi A u B). Intużat doża għolja ta' formulazzjoni ta' injezzjoni ġol-muskolu ta' żmien qasir. Kien hemm żieda fl-AUC ta' massimu ta' 2.5 drabi aktar f'nisa b'indeboliment epatiku meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom. F'pazjenti li nġhataw fulvestrant, żieda fl-espożizzjoni ta' dan il-kobor hi mistennija li tkun ittollerata tajjeb. Nisa b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh klassi C) ma ġewx evalwati.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' fulvestrant giet evalwata fi studju kliniku mwettaq fuq 30 tifla b'Pubertà Prekoċi Progressiva assoċjata mas-Sindrome ta' McCune Albright (ara sezzjoni 5.1). Il-pazjenti pedjatriċi kellhom bejn 1 sa 8 snin u rċivew doża ta' 4 mg/kg fil-muskolu fix-xahar ta' fulvestrant. Il-konċentrazzjoni minima fi stat fiss ($C_{min,ss}$) tal-medja ġeometrika (standard deviation) u l-AUC_{ss} kienu 4.2 (0.9) ng/mL u 3680 (1020) ng*hr/mL, rispettivament. Għalkemm id-data miġbura kienet limitata, il-konċentrazzjonijiet minimi fi stat fiss ta' fulvestrant fit-tfal jidhru li huma konsistenti ma' dawk fl-adulti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

It-tossicità akuta ta' fulvestrant hija baxxa.

Is-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' fulvestrant u formulazzjonijiet oħra ta' fulvestrant ġew ittollerati tajjeb fi speċi tal-annimali użati fi studji b'dożi multipli. Reazzjonijiet lokali, inkluż mijosite u granulomata fis-sit tal-injezzjoni ġew attribwiti għas-sustanzi mhallta mal-medicina, iżda, l-gravità tal-mijosite fil-fniek żdiedet b'fulvestrant meta mqabbla mal-kontroll tas-salinità. Fi studji dwar it-tossicità li saru fuq firien u fi klieb, b'dożi multipli ta' fulvestrant ġol-muskoli, l-attività antiestrogenika ta' fulvestrant kienet responsabbli għall-maġġoranza tal-effetti li ġew osservati, speċjalment fis-sistema riproduttiva tas-sess femminili, iżda wkoll f'organi oħra sensittivi għal ormoni fiż-żewġ sessi. Artrite li tinvolvi firxa ta' tessuti differenti dehret f'xi klieb wara dożagġ kroniku (12-il xahar).

Minn studji fuq klieb ġie osservat li dożi li ngħataw kemm orali kif ukoll ġol-vina, kellhom effetti fuq is-sistema kardjovaskulari (żidiet ħfief fis-segment S-T ta' ECG [orali], u arrest tas-sinus fuq kelb wiehed [ġol-vina]). Dawn sehhew f'livelli ta' espożizzjoni oghla milli ħadu l-pazjenti ($C_{max} > 15$ il-darba) u huma probabbli li jkunu ta' sinifikat limitat għas-sigurtà tal-bniedem fid-doża klinika.

Fulvestrant ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku.

Fulvestrant wera effetti fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp tal-embriju/fetu konsistenti mal-azzjoni antiestrogenika tiegħu b'dożi simili għal dik klinika. Fil-firien, ġie osservat tnaqqis riversibbli fil-fertilità fis-sess femminili u fis-sopravivenza embrijonika, distoċja u incidenza oghla ta' anormalitajiet tal-fetu inkluż tagħwiġ fit-tarsu. Fniek li ngħataw fulvestrant ma żammewx it-tqala. Kien hemm żieda fil-piż tal-plaċenta u fl-ammont ta' telf tal-feti wara l-impjant. Kien hemm żieda fl-incidenza ta' varjazzjonijiet fetali fil-fniek (iċ-ċintura pelvika u s-27 vertebra pre-sakrali resqu lura).

Studju tal-onkogeniċità ta' sentejn fil-firien (fulvestrant mogħti ġol-muskolu), wera żieda fl-incidenza ta' tumuri beninni taċ-ċelluli granulożi tal-ovarji fil-firien nisa bid-doża l-għolja, 10 mg/far/15-il ġurnata u żdiedet ukoll l-incidenza ta' tumuri testikulari taċ-ċelluli Leydig fil-firien irġiel. Fi studju tal-onkogeniċità ta' sentejn fil-ġrieden (għotimill-ħalq kuljum) kien hemm żieda fil-frekwenza ta' tumuri stromali tal-korda sesswali tal-ovarji (kemm bennini kif ukoll malinni) f'dożi ta' 150 u 500 mg/kg/jum. Fil-livell fejn ma jkunx hemm effett għal dawn is-sejbiet, fil-firien, il-livelli ta' esponiment sistemiku (AUC) kienu madwar 1.5 darba l-livelli ta' esponiment mistenni fil-bnedmin fil-firien nisa u 0.8 drabi fil-firien irġiel, u fil-ġrieden, madwar 0.8 drabi l-livelli ta' esponiment mistennija fil-bniedem kemm fil-ġrieden irġiel kif ukoll f'dawk nisa. L-induzzjoni ta' dawn it-tumuri hija konsistenti ma' tibdil endokrinali relatat mal-farmakoloġija fil-livelli ta' gonadotrophin ikkawżati mill-antiestrogeni fl-annimali fiċ-ċiklu. Għalhekk, dawn is-sejbiet mhumiex meqjusa li għandhom relevanza għall-użu ta' fulvestrant f'nisa li għaddew mill-menopawża b'kancer tas-sider fi stat avanzat.

Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA)

Studji dwar il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali wrew li fulvestrant jista' jkollu potenzjal li jikkawża effetti avversi għall-ambjent akwatiku (ara sezzjoni 6.6).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Benzyl benzoate
Benzyl alcohol
Ethanol, anidruż
Castor oil raffinat

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen u gorr fi frigg (2°C - 8°C).

Id-drabi li l-prodott ma jinżammx f'temperatura ta' bejn 2°C u 8°C għandhom ikunu limitati u m'għandhomx jaqbuż perjodu ta' 28 jum fejn it-temperatura medja tal-ħżin għall-prodott tkun inqas minn 25°C (izda aktar minn 2°C - 8°C). Meta ma jinżammx fi ħdan it-temperaturi msemmija, il-prodott għandu jitpoġġa lura minnufih fil-kundizzjonijiet ta' ħżin rakkomandati (aħżen u gorr fi frigg 2°C - 8°C).

Jekk il-prodott ma jinżammx fi ħdan it-temperaturi speċifikati, dan ikollu effett kumulattiv fuq il-kwalità tal-prodott u l-perjodu ta' 28 jum ma għandux jinqabeż matul iż-żmien li fih idum tajjeb Fulvestrant Mylan (ara sezzjoni 6.3). L-espożizzjoni għal temperaturi inqas minn 2°C ma tagħmilx ħsara lill-prodott diment li dan ma jinżammx f'temperatura inqas minn -20°C.

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Il-prezentazzjoni tas-siringa mimlija għal-lest tikkonsisti minn:

Siringa tal-ħġieg ta' tip 1 mimlija għal-lest, ċara, b' lasta tal-planger tal-polypropylene, magħluqa b' mod li tinduna jekk tiġi mbaġħsa, li fiha 5 mL Fulvestrant Mylan soluzzjoni għall-injezzjoni.

Hemm ipprovdut ukoll labra tas-sigurtà (BD SafetyGlid) li tista' titwaħħal mal-bettija.

Jew

2 siringi tal-ħġieg ta' tip 1 mimlijin għal-lest, ċari, b' lasta tal-planger tal-polypropylene, magħluqin b' mod li tinduna jekk jiġu mbaġħsa, b'kull waħda fiha 5 mL Fulvestrant Mylan soluzzjoni għall-injezzjoni.

Hemm ipprovdut ukoll labar tas-sigurtà (BD SafetyGlide) li jistgħu jitwaħħlu ma' kull bettija.

Jew

4 siringi tal-ħġieg ta' tip 1 mimlijin għal-lest, ċari, b' lasta tal-planger tal-polypropylene, magħluqin b' mod li tinduna jekk jiġu mbaġħsa, b'kull waħda fiha 5 mL Fulvestrant Mylan soluzzjoni għall-injezzjoni.

Hemm ipprovdut ukoll labar tas-sigurtà (BD SafetyGlide) li jistgħu jitwaħħlu ma' kull bettija.

Jew

6 siringi tal-ħġieg ta' tip 1 mimlijin għal-lest, ċari, b' lasta tal-plaġer tal-polypropylene, magħluqin b' mod li tinduna jekk jiġu mbaġħsa, b'kull waħda fiha 5 mL Fulvestrant Mylan soluzzjoni għall-injezzjoni. Hemm ipprovdut ukoll labar tas-sigurtà (BD SafetyGlide) li jistgħu jitwaħħlu ma' kull bettija.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Istruzzjonijiet għall-għoti

Agħti l-injezzjoni skont il-linji gwida lokali għall-għoti ta' injezzjonijiet intramuskolari ta' volum kbir.

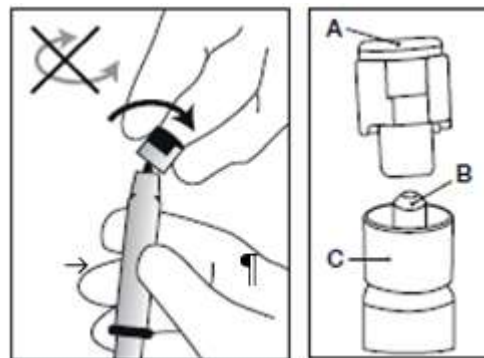
NOTA: Minhabba l-prossimità tan-nerv xjaticu sottostanti, għandha tiġi eżerċitata l-kawtela jekk Fulvestrant Mylan jingħata fit-sit tal-injezzjoni dorsoglutejali (ara sezzjoni 4.4).

Twissija: Tisterilizzax il-labra tas-sigurtà tat-tip autoclave (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) qabel l-użu. Dejjem żomm il-labra minn wara waqt l-użu u meta tkun qed tarmiha.

Għal kull waħda miż-żewġ siringi:

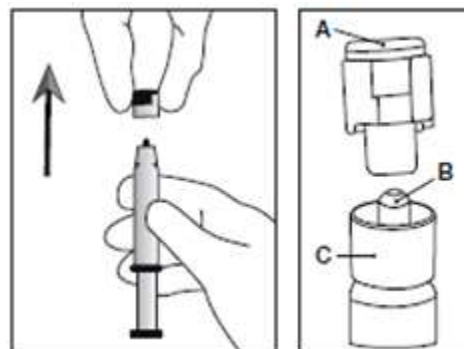
- Nehhi l-bettija tas-siringa tal-ħġieg mit-trej u ċčekkja li ma fihiex ħsara.
- Qaxxar u iftaħ il-pakkett ta' barra tal-labra tas-sigurtà (SafetyGlide).
- Qabel l-għoti, is-soluzzjonijiet parenterali jridu jiġu spezzjonati viżwalment biex tara li ma jkunx hemm tibdil fil-kulur u ma jkunx hemm frak fihom.
- Żomm is-siringa wieqfa fuq il-parti rrigata (Ċ). Bl-id l-oħra, aqbad it-tapp (A) u b'reqqa ċaqilqu 'l quddiem u lura sakemm t-tapp jiġi skonnettjat u jkun jista' jingħbed, tghawwiġx it-tapp (ara Figura 1).

Figura 1



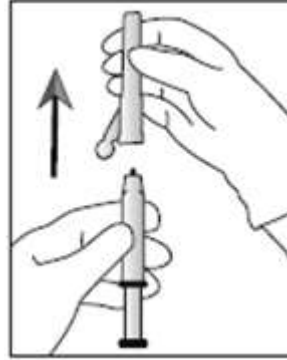
- Nehhi t-tapp (A) f'direzzjoni dritta 'l fuq. Sabiex tinżamm l-isterilità tmissx il-ponta tas-siringa (B) (ara Figura 2).

Figura 2



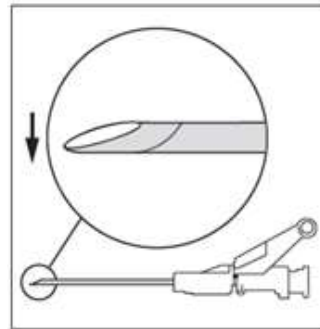
- Qabbad il-labra tas-sigurtà mal-Luer Lok u dawwar sakemm tkun tpoġġiet sew (ara Figura 3).
- Iċċekkja li l-labra tkun imsakkra mal-konnettur Luer qabel titmexxa 'l barra mill-pjan vertikali.
- Ikxef il-labra billi tneħhi l-kappa b'mod dritt biex tevita li tagħmel ħsara lill-ponta tal-labra.
- Hu s-siringa mimlija sal-post fejn tkun se tingħata
- Neħhi l-kappa tal-labra.
- Neħhi l-arja żejda mis-siringa.

Figura 3



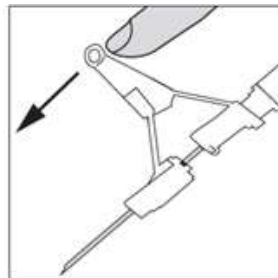
- Agħti bil-mod fil-muskolu tal-warrani (1-2 minuti/injezzjoni) (iż-żona gluteali). Għall-konvenjenza ta' min ikun qed jirċievi l-injezzjoni, żomm il-labra iċċanfrata 'l fuq fid-direzzjoni tal-lieva. (ara Figura 4).

Figura 4



- Wara l-injezzjoni immedjatament uża t-teknika ta' saba' wieħed fuq il-lieva ta' sostenn għall-attivazzjoni sabiex tattiva l-mekknizmu ta' protezzjoni (ara Figura 5). NOTA: Attiva 'il bogħod minnek u minn oħrajn. Isma' l-klikk u aċċerta ruhek viżwalment li l-ponta tal-labra tkun mghottija għal kollox

Figura 5



Rimi

Siringi mimlijin għal-lest għandhom jintużaw darba **biss**.

Din il-medicina tista' tohloq riskju għall-ambjent akwatiku. Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali (ara sezzjoni 5.3).

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

MYLAN S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 SAINT-PRIEST
FRANZA

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 8 ta' Jannar 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU.**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIVA TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Mylan Teoranta
Coill Rua
Inverin
Co. Galway
L-IRLANDA

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi mmodifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlahaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Fulvestrant Mylan 250 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest.
fulvestrant

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Siringa mimlija għal-lest waħda fiha 250 mg fulvestrant f' soluzzjoni ta' 5 mL

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Benzyl benzoate
Benzyl alcohol
Ethanol, anidruż
Castor oil raffinat

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

1 siringa mimlija għal-lest (5 mL)
1 labra tas-sigurtà
2 siringi mimlija għal-lest (5 mL kull waħda)
2 labar tas-sigurtà
4 siringi mimlija għal-lest (5 mL kull waħda)
4 labar tas-sigurtà
6 siringi mimlija għal-lest (5 mL kull waħda)
6 labar tas-sigurtà

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-muskolu.

Għal użu ta' darba biss.

Sabiex tara l-istruzzjonijiet kollha dwar kif jinghata Fulvestrant Mylan u l-użu tal-labar tas-sigurtà ara l-istruzzjonijiet dwar l-ghoti li għandek issib fil-pakkett.

Iż-żewġ siringi għandhom jinghataw sabiex tirċievi id-doża rakkomandata ta' 500 mg fix-xahar.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen u gorr fi frigġ.

Ahžen is-siringa mimlija għal-lest fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal informazzjoni dwar meta l-prodott ma jinżammx fi hdan it-temperaturi speċifikati.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

MYLAN S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
FRANZA

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Fulvestrant Mylan 250 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
fulvestrant
użu IM

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

5 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Fulvestrant Mylan 250 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest fulvestrant

Aqra sew dan il-fuljett qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

X'fih dan il-fuljett

1. X'inhu Fulvestrant Mylan u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Fulvestrant Mylan
3. Kif għandek tuża Fulvestrant Mylan
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Fulvestrant Mylan
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Fulvestrant Mylan u għalxiex jintuża

Fulvestrant Mylan fih is-sustanza attiva fulvestrant li tagħmel parti mill-grupp ta' imblukkaturi tal-estrogeni. L-estrogeni huma tip ta' ormoni sesswali femminili li f'ċerti każijiet jistgħu jkunu involuti fit-tkabbir tal-kanċer tas-sider.

Fulvestrant Mylan jintuża jew:

- waħdu, biex jiġu ttrattati nisa li għaddew mill-menopawża b'tip ta' kanċer tas-sider li jissejjaħ kanċer tas-sider pożittiv għar-riċettur tal-estrogeni li jkun lokalment avanzat jew li jkun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem (metastatiku), jew
- flimkien ma' palbociclib biex jiġu ttrattati nisa b'tip ta' kanċer tas-sider li jissejjaħ kanċer tas-sider pożittiv għar-riċettur tal-ormon, negattiv għar-riċettur 2 tal-fattur tat-tkabbir epidermali fil-bniedem (HER2), lokalment avanzat jew li jkun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem (metastatiku). In-nisa li jkunu għadhom ma waslux għall-menopawża se jiġu ttrattati wkoll b'medicina li tissejjaħ agonista ta' ormon li jstimula l-produzzjoni tal-ormon ta' lutejinazzjoni (LHRH, *luteinizing hormone releasing hormone*).

Meta fulvestrant jingħata flimkien ma' palbociclib, huwa importanti li inti taqra wkoll il-fuljett ta' tagħrif għal palbociclib. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar palbociclib, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Fulvestrant Mylan

Tużax Fulvestrant Mylan

- jekk inti allergika għal fulvestrant jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6)
- jekk int tqila jew qed tredda'
- jekk għandek problemi serji fil-fwied

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Fulvestrant Mylan jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik:

- problemi fil-kliewi jew fil-fwied
- numru baxx ta' plejtlits (li jgħinu d-demm jagħqad) fid-demm jew kundizzjonijiet ta' telf tad-demm
- kellek problemi preċedenti ta' emboli ta demm
- osteoporozzi (telf fid-densità tal-għadam)
- alkoholizmu

Tfal u adolexxenti

Fulvestrant Mylan mhux indikat għal tfal u adolexxenti ta' taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Fulvestrant Mylan

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

B'mod partikolari, għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża xi antikoagulanti (mediċini li jwaqqfu d-demm milli jagħqad).

Tqala u treddigh

M'għandekx tuża Fulvestrant Mylan jekk inti tqila. Jekk tista' toħroġ tqila għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'Fulvestrant Mylan u għal sentejn wara l-aħħar doża.

Ma għandekx tredda' waqt li tkun fuq trattament b'Fulvestrant Mylan.

Sewqan u thaddim ta' magni

Fulvestrant Mylan mhux mistenni li jaffettwa l-abbiltà tiegħek li ssuq jew thaddem magni, iżda jekk thossok għajjena wara t-trattament, issuqx u thaddimx magni.

Fulvestrant Mylan fih 10% w/v ethanol (alkoħol), jiġifieri 500 mg f'kull 5 mL, ekwivalenti għal 25 mL birra jew 10 mL inbid għal kull doża ta' trattament (jiġifieri żewġ siringi). L-ammont żgħir ta' alkoħol f'din il-mediċina mhux se jkollu xi effetti notevoli.

Fulvestrant Mylan fih benzyl alcohol

Din il-mediċina fiha 500 mg benzyl alcohol f'kull 5 mL li huwa ekwivalenti għal 100 mg/mL (10% w/v). Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Fulvestrant fih benzyl benzoate għal kull injezzjoni

Din il-mediċina fiha 750 mg benzyl benzoate f'kull 5 mL, li huwa ekwivalenti għal 150 mg/mL *15% w/v).

3. Kif għandek tuża Fulvestrant

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija 500 mg fulvestrant (żewġ injezzjonijiet ta' 250 mg/5 mL) darba fix-xahar b'doża oħra ta' 500 mg li tingħata ġimagħtejn wara l-ewwel doża.

It-tabib jew l-infermiera tiegħek se jrin jagħtuk Fulvestrant Mylan bħala injezzjoni li tinghata bil-mod fil-muskoli, waħda f'kull naħa tal-warrani.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jista' jkollok bżonn ta' trattament mediku immedjat jekk tesperjenza xi wiehed minn l-effetti sekondarji li ġejjin:

- Reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva), inkluż nefha tal-wiċċ, tax-xofftejn, tal-ilsien u/jew tal-grizmejn li jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjonijiet anafilattiċi
- Tromboemboliżmu (riskju akbar li jiffurmaw emboli tad-demmm)*
- Infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- Insuffiċjenza tal-fwied

Għid lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni, bħal uġiġh u/jew infjammazzjoni
- Livelli anormali tal-enzimi tal-fwied (fit-testijiet tad-demmm)*
- Dardir (thossok imdardra)
- Għejja, bla saħħa*
- Uġiġh fil-ġogi u muskolu-skeletriku
- Fwawar tas-shana
- Raxx tal-ġilda
- Reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva), li jinkludu nefha tal-wiċċ, tax-xofftejn, tal-ilsien u/jew tal-grizmejn

L-effetti sekondarji l-oħrajn kollha:

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Uġiġh ta' ras
- Rimettar, dijarea jew nuqqas ta' aptit*
- Infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina
- Uġiġh fid-dahar*
- Żieda fil-bilirubina (pigment biljari magħmul mill-fwied)
- Tromboemboliżmu (riskju akbar ta' ffurmar ta' emboli tad-demmm)*
- Tnaqqis fil-livell ta' plejtlits (tromboċitopenija)
- Telf ta' demm mill-vaġina
- Uġiġh fin-naħa t'isfel tad-dahar li jinxtered għal sieq ta' naħa waħda (xjatika)
- Dgħufija f'daqqa, tnefnim, tingiż, jew telf fil-moviment f'sieqek, b'mod speċjali fuq naħa waħda biss ta' ġismek, problemi għall-għarrieda fil-mixi jew fil-bilanċ (newropatija periferali)

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Tisfija magħquda u bajdanija mill-vaġina u kandidjaži (infezzjoni)
- Tbenġil u ħruġ ta' demm fis-sit tal-injezzjoni
- Żieda tal-gamma-GT, enzima tal-fwied li tidher f'test tad-demm
- Infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- Insuffiċjenza tal-fwied
- Tnemnim, tingiż u wġiġh
- Reazzjonijiet anafilattiċi

* Jinkludi effetti sekondarji li l-irwol eżatt ta' Fulvestrant Mylan għalihom ma jistax jiġi vvalutat minhabba l-marda sottostanti.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Fulvestrant Mylan

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kartuna jew tas-siringa wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen u ġorr fi friġġ (2°C - 8°C).

Id-drabi li l-prodott ma jinżammx f'temperatura ta' bejn 2°C u 8°C għandhom ikunu limitati u m'għandhomx jaqbuż perjodu ta' 28 jum fejn it-temperatura medja tal-ħżin għall-prodott tkun inqas minn 25°C (iżda aktar minn 2°C - 8°C). Meta ma jinżammx fi hdan it-temperaturi msemmija, il-prodott għandu jitpoġġa lura minnufih fil-kundizzjonijiet ta' ħżin rakkomandati (aħzen u ġorr fi friġġ 2°C - 8°C).

Jekk il-prodott ma jinżammx fi hdan it-temperaturi speċifikati, dan ikollu effett kumulattiv fuq il-kwalità tal-prodott u l-perjodu ta' 28 jum ma għandux jinqabeż matul iż-żmien li fih idum tajjeb Fulvestrant Mylan. L-espożizzjoni għal temperaturi inqas minn 2°C ma tagħmilx ħsara lill-prodott diment li dan ma jinżammx f'temperatura inqas minn -20°C .

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Il-professjonista tal-kura tas-saħħa tiegħek huwa responsabbli għall-ħżin, użu u rimi kif suppost ta' Fulvestrant Mylan.

Din il-medicina tista' toħloq riskju għall-ambjent akwatiku. Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Fulvestrant Mylan

- Is-sustanza attiva hi fulvestrant. Kull siringa mimlija għal-lest (5 mL) fiha 250 mg fulvestrant.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra (eċċipjenti) huma benzyl benzoate (ara sezzjoni 2 'Fulvestrant Mylan fih benzyl benzoate'), benzyl alcohol (ara sezzjoni 2 'Fulvestrant Mylan fih benzyl alcohol'), ethanol anhydrous (ara sezzjoni 2 'Fulvestrant Mylan fih 10% w/v ethanol (alkoħol)'), castor oil, raffinat.

Kif jidher Fulvestrant Mylan u l-kontenut tal-pakkett

Fulvestrant Mylan huwa soluzzjoni ċara, bla kulur għal tagħti fl-isfar u viskuża, f' siringa mimlija għal-lest, magħluqa b' mod li tinduna jekk tigi mbagħbsa, li fih soluzzjoni ta' 5 mL għall-injezzjoni.

Fulvestrant Mylan għandu preżentazzjoni ta' 4 pakketti, jew pakkett li fih siringa tal-ħgieg waħda mimlija għal-lest jew pakkett li fih 2 siringi tal-ħgieg mimlijin għal-lest jew pakkett li fih 4 siringi mimlija għal-lest jew pakkett li fih 6 siringi tal-ħgieg mimlijin għal-lest. Hemm iprovdut ukoll labar tas-sigurtà (BD SafetyGlide) li jistgħu jitwaħħlu ma' kull bettija.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

MYLAN S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 SAINT-PRIEST
FRANZA

Manifattur

MYLAN TEORANTA
Inverin
Co. Galway
L-IRLANDA

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Danmark

Mylan Denmark ApS

Tel: +45 28 11 69 32

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 993 6410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L

Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan S.A.S

Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Lietuva

Mylan Healthcare UAB

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl

Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft

Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J.Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Mylan Healthcare Norge AS

Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.

Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 56

România

BPG Products SRL

Tel: + 40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Mylan Finland OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-sahħa:

Fulvestrant Mylan 500 mg (2 x 250 mg/5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni) għandu jingħata billi tuża żewġ siringi mimlijin għal-lest, ara sezzjoni 3.

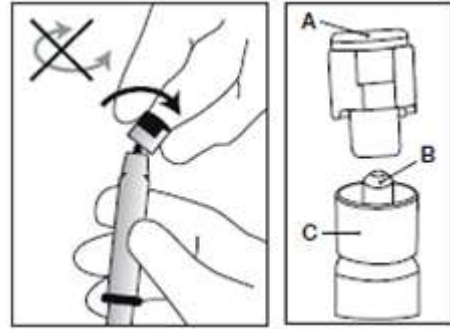
Istruzzjonijiet dwar kif jingħata

Twissija - Tisterilizzax il-labra tas-sigurtà tat-tip autoclave (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) qabel l-użu. Dejjem żomm il-labra minn wara waqt l-użu u meta tkun qed tarmiha.

Għal kull waħda miż-żewġ siringi:

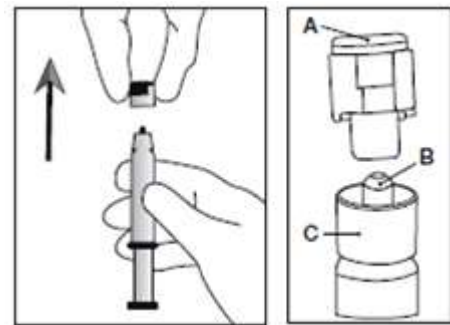
- Nehhi l-bettija tas-siringa tal-ħġieg mit-trej u ċċekkja li ma fihex ħsara.
- Qaxxar u iftaħ il-pakkett ta' barra tal-labra tas-sigurtà (SafetyGlide).
- Qabel l-ġhoti, is-soluzzjonijiet parenterali jridu jiġu spezzjonati viżwalment biex tara li ma jkunx hemm tibdil fil-kulur u ma jkunx hemm frak fihom.
- Żomm is-siringa wieqfa fuq il-parti rrigata (Ċ). Bl-id l-oħra, aqbad it-tapp (A) u b'reqqa ċaqilqu 'l quddiem u lura sakemm t-tapp jiġi skonnettjat u jkun jista' jingibed, tghawwiġx it-tapp (ara Figura 1).

Figura 1



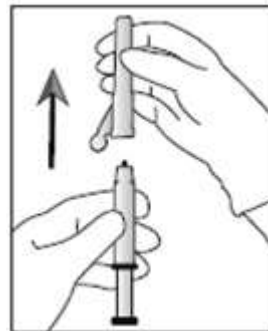
- Nehhi t-tapp (A) f'direzzjoni dritta 'l fuq. Sabiex tinżamm l-isterilità tmissx il-ponta tas-siringa (B) (ara Figura 2).

Figura 2



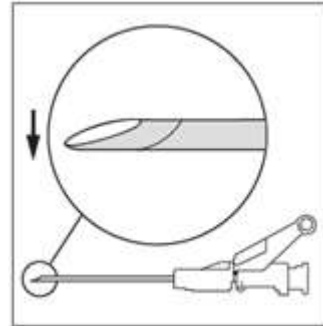
- Qabbad il-labra tas-sigurtà mal-Luer Lok u dawwar sakemm tkun tpoġġiet sew (ara Figura 3).
- Iċċekkja li l-labra tkun imsakkra mal-konnettur Luer qabel titmexxa 'l barra mill-pjan vertikali.
- Ikxfel il-labra billi tneħhi l-kappa b'mod dritt biex tevita li tagħmel ħsara lill-ponta tal-labra.
- Hwu s-siringa mimlija sal-post fejn tkun se tingħata
- Nehhi l-kappa tal-labra.
- Nehhi l-arja żejda mis-siringa.

Figura 3



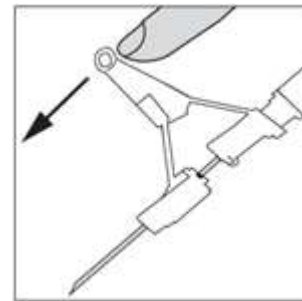
- Agħti bil-mod fil-muskolu tal-warrani (1-2 minuti/injezzjoni) (iż-żona gluteali). Għall-konvenjenza ta' min ikun qed jirċievi l-injezzjoni, żomm il-labra iċċanfrata 'l fuq fid-direzzjoni tal-lieva. (ara Figura 4).

Figura 4



- Wara l-injezzjoni immedjatament uża t-teknika ta' saba' wiehed fuq il-lieva ta' sostenn għall-attivazzjoni sabiex tattiva l-mekknizmu ta' protezzjoni (ara Figura 5)
NOTA: Attiva 'il bogħod minnek u minn oħrajn. Isma' l-klikk u aċċerta ruġek viżwalment li l-ponta tal-labra tkun mgħottija għal kollox.

Figura 5



Rimi

Siringi mimlijin għal-lest għandhom jintużaw darba **biss**

Din il-medicina tista' tohloq riskju għall-ambjent akwatiku. Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.