

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Faslodex 250 mg oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg fulvesztrant 5 ml oldatban, előretöltött fecskendőben

Ismert hatású segédanyagok (5 ml-ben):

Etanol (96%, 500 mg)

Benzil-alkohol (500 mg)

Benzil-benzoát (750 mg)

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen vagy sárga viszkózus oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Faslodex a következő állapotokban javallt:

- monoterápiában ösztrogénreceptor pozitív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák kezelésére olyan, posztmenopauzában lévő nőknél:
 - akik korábban még nem részesültek endokrin terápiában, vagy
 - akiknél az adjuváns antiösztrogén terápia alatt, vagy azt követően relapszus következett be, vagy az antiösztrogén terápia mellett a betegség progrediál.
- palbociklibbel kombinációban a hormonreceptor (HR)-pozitív, humán epidermális növekedési faktor receptor 2 (HER2)-negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák kezelésére olyan nőknél, akik korábban endokrin kezelésben részesültek (lásd 5.1 pont).

Pre- vagy perimenopauzában lévő nőknél a palbociklibbel történő kombinációs kezelést luteinizáló hormon-felszabadító hormon (LHRH) agonistával kell kombinálni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttkorú nők (beleértve idősebbeket is):

Az ajánlott adag 500 mg havonta egyszer, valamint egy további 500 mg-os adag két héttel a kezdő dózis után.

A Faslodex-nek palbociklibbel kombinációban való alkalmazása esetén kérjük, olvassa el a palbociklib alkalmazási előírását is.

A Faslodex plusz palbociklib kombinációs kezelés megkezdése előtt, és a kezelés alatt a pre-/perimenopauzában lévő nőket LHRH agonistákkal kell kezelni a helyi klinikai gyakorlatnak megfelelően.

Speciális populációk

Veseelégtelenség

Adagmódosítás nem javasolt enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban (a kreatinin clearance > 30 ml/perc). A biztonságosságot és a hatékonyságot nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban (a kreatinin clearance < 30 ml/perc), ezért ezeknél a betegeknél elővigyázatosság javasolt (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Adagmódosítás nem javasolt enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében. Mivel ezek a betegek fokozottabb fulvesztrant hatásnak lehetnek kitéve, ezért a Faslodex-et esetükben óvatosan kell alkalmazni. Súlyos májelégtelenségben szenvedő betegekre vonatkozóan nincsenek adatok (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Faslodex biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

Két egymást követő 5 ml-es injekció adandó lassú (1-2 perc/injekció) intramuscularis injekció formájában az egyik, illetve a másik farizomba (glutealis területre).

A mögöttes ülőideg közelsége miatt elővigyázatosan kell eljárni, ha a Faslodex-et a dorsoglutealis oldalon injekciózzák.

Az adagolásra vonatkozó részletes útmutatásokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).

Súlyos májkárosodás (lásd 4.4 és 5.2 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Faslodex elővigyázatossággal alkalmazandó enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban (lásd 4.2, 4.3, 5.2 pont).

A Faslodex elővigyázatossággal alkalmazandó súlyos vesekárosodásban (a kreatinin clearance kisebb, mint 30 ml/perc) (lásd 5.2 pont).

Az intramuscularis alkalmazási mód miatt a Faslodex óvatosan alkalmazandó vérzékenységre hajlamos betegeknél, thrombocytopeniában, vagy antikoaguláns terápiában részesülő betegeknél.

Előrehaladott emlőrákos nőkben gyakran észleltek thromboemboliás eseményeket, és ezt a Faslodex-szel folytatott klinikai vizsgálatokban is megfigyelték (lásd 4.8 pont). Ezt figyelembe kell venni ilyen kockázatnak kitett betegek Faslodex-kezelésének előírásakor.

Az injekció beadása helyén jelentkező isiászról, neuralgiáról, neuropathiás fájdalomról és perifériás neuropathiáról számoltak be a Faslodex injekcióval kapcsolatban. A mögöttes ülőideg közelsége miatt elővigyázatosan kell eljárni, ha a Faslodex-et a dorsoglutealis oldalon injekciózzák.

A fulvesztrant kezelés hosszú távú, csontra gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok. A fulvesztrant hatásmechanizmusának köszönhetően fennáll az osteoporosis lehetséges kockázata.

A Faslodex hatásosságát és biztonságosságát (sem monoterápiában, sem palbociklibbel való kombinációs alkalmazásban) nem vizsgálták nagyon súlyos viscerális megbetegedésben szenvedő betegeknél.

A Faslodex-nek palbociklibbel kombinációban való alkalmazása esetén kérjük, olvassa el a palbociklib alkalmazási előírását is.

Interferencia az estradiol antitestek vizsgálataival

A fulvesztrant és az estradiol szerkezeti hasonlósága miatt, a fulvesztrant zavarhatja az antitest alapú estradiol vizsgálatokat és tévesen, emelkedett estradiol szinteket mutathat.

Etanol

A Faslodex segédanyagként 10 térfogat % etanolt (alkoholt) tartalmaz, azaz mintegy 500 mg-ot injekcióként, ami 12 ml sörnek vagy 5 ml bornak felel meg. Ez alkoholbetegségben szenvedőknek ártalmas lehet, és figyelembe kell venni a magas rizikófaktorú csoportoknál, mint például májbetegségben szenvedő vagy epilepsziás betegeknél.

Benzil-alkohol

A Faslodex segédanyagként benzil-alkoholt tartalmaz, ami allergiás reakciót okozhat.

Gyermekek és serdülők

A Faslodex alkalmazása nem javasolt gyermekeknél és serülőknél, mivel biztonságosságát és hatásosságát ebben a betegcsoportban nem igazolták (lásd 5.1 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Midazolammal (a CYP3A4 szubsztrátja) végzett klinikai interakciós vizsgálat azt mutatta, hogy a fulvesztrant nem gátolja a CYP 3A4 működését. Rifampicinnel (CYP3A4-induktor), valamint ketokonazzal (CYP3A4 inhibitor) végzett klinikai interakciós vizsgálatban a fulvesztrant-clearance klinikailag releváns mértékben nem változott. Ezért adagmódosítás nem szükséges azoknál a betegeknél, akik fulvesztranttal egyidejűleg valamely CYP3A4 gátló vagy indukáló gyógyszert kapnak.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes betegeknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Faslodex-kezelés alatt és az utolsó adagot követően még 2 évig.

Terhesség

A Faslodex ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont). A fulvesztrantról kimutatták, hogy patkányokban és nyulakban egyszeri intramuscularis adagok keresztüljutnak a placentán. Állatkísérletekben a Faslodex reprodukív toxicitást mutatott, mely a magzati fejlődési rendellenesség és elhalás incidenciájának megnövekedésében nyilvánult meg (lásd 5.3 pont). Amennyiben a beteg a Faslodex terápia ideje alatt teherbe esik, tájékoztatni kell a magzatot fenyegető potenciális veszélyről, valamint a terhesség megszakadásának lehetséges kockázatáról.

Szoptatás

A Faslodex-kezelés ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni. A fulvesztrant kiválasztódik a szoptató patkányok tejébe. Nem ismeretes, hogy a humán anyatejbe is kiválasztódik-e. Figyelembe véve a fulvesztrant okozta súlyos mellékhatások lehetőségét a szoptatott újszülöttben, alkalmazása a szoptatás alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A Faslodex hatását a termékenységre embereken nem vizsgálták.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Faslodex nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetői, illetve a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban, mivel a Faslodex-terápia ideje alatt nagyon gyakran

jelentkezik asthenia, ezen mellékhatás észlelése esetén gépjárművezetésnél, vagy gépek kezelésénél elővigyázatosság szükséges.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Monoterápia

Ez a fejezet a klinikai vizsgálatokból, poszt-marketing vizsgálatokból és a spontán bejelentésekből származó mellékhatásokat foglalja össze. Az összevont adatbázis szerint a fulvesztrant monoterápia mellett a leggyakrabban jelentett mellékhatások: az injekció beadásának helyén jelentkező reakció, asthenia, émelygés és a májenzimek (ALAT, ASAT, ALP) szintjének emelkedése voltak.

Az 1. táblázatban a mellékhatások következő gyakorisági kategóriáit számították ki a Faslodex 500 mg-os kezelési csoportjára kapott adatok alapján, amelyek a Faslodex 500 mg-os kezelést a Faslodex 250 mg-os kezeléssel összehasonlító vizsgálatok [CONFIRM- (D6997C00002), a FINDER 1- (D6997C00004), a FINDER 2- (D6997C00006) és a NEWEST- (D6997C00003)] összevont biztonságossági értékeléseiből, illetve külön a FALCON (D699BC00001) vizsgálat értékeléséből származnak. Az utóbbi vizsgálat során a Faslodex 500 mg-os adagját hasonlították össze az 1 mg-os anasztrozol kezeléssel. Ahol az összevont biztonságossági értékelés és a FALCON vizsgálat gyakorisági adatai eltértek, ott a legnagyobb gyakoriság kerül bemutatásra. Az 1. táblázatban található gyakoriságok minden bejelentett eseményt figyelembe vettek, tekintet nélkül arra, hogy a vizsgáló hogyan értékelte az ok-okozati összefüggést. Az 500mg-os fulvesztrant-kezelés medián időtartama az összevont adatbázisból számítva (beleértve a fent említett vizsgálatokat, valamint a FALCON vizsgálatot) 6,5 hónap volt.

A mellékhatások táblázatos listája

Az alábbi mellékhatások előfordulási gyakoriság és szervrendszer szerint kerülnek csoportosításra. A gyakorisági kategóriák a következők: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosságú sorrendben kerültek felsorolásra.

1. táblázat – A Faslodex monoterápiával kezelt betegek esetén jelentett mellékhatások

Mellékhatások szervrendszerek és gyakoriság szerint		
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Gyakori	Húgyúti fertőzések
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Csökkent vérlemezkeszám ^e
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Túlérzékenységi reakciók ^e
	Nem gyakori	Anaphylaxiás reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Anorexia ^a
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hőhullámok ^e
	Gyakori	Vénás thromboembolia ^a
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Émelygés
	Gyakori	Hányás, hasmenés
Máj- és epebetegségek illetve tünetek	Nagyon gyakori	Emelkedett májenzimszintek (ALAT, ASAT, ALP) ^a
	Gyakori	A bilirubinszint emelkedése ^a
	Nem gyakori	Májelégtelenség ^{c,f} , hepatitis ^f , a gamma-GT szint emelkedése ^f

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Kiütés ^e
A csont-és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Ízületi- és musculoskeletalis fájdalom ^d
	Gyakori	Hátfájás ^a
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori	Hüvelyi vérzés ^e
	Nem gyakori	Hüvelyi moniliás ^f , leukorrhoea ^f
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Asthenia ^a Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók ^b
	Gyakori	Perifériás neuropathia ^e , isiász ^e
	Nem gyakori	Vérzés az injekció beadásának helyén ^f , haematoma az injekció beadásának helyén ^f , neuralgia ^{c,f}

^a Azokat a mellékhatásokat is tartalmazza, amelyeknél a Faslodex közreműködésének pontos mértéke az alapbetegség miatt nem ítéltető meg.

^b Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók megnevezés nem foglalja magában az injekció beadásának helyén kialakuló vérzést, haematomát, isiászt, neuralgiát, perifériás neuropathiát.

^c Az eseményt a nagyobb klinikai vizsgálatokban (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST) nem észlelték. A gyakoriság számításakor a pontbecsléshez a 95%-os konfidencia intervallum felső határát alkalmazták. Ez 3/560-nak adódott (ahol 560 a jelentős klinikai vizsgálatokba bevont betegek száma), ami megfelel a „nem gyakori” gyakorisági kategóriának.

^d Ide tartozik az arthralgia, és kisebb gyakorisággal a musculoskeletalis fájdalom, myalgia és végtagfájdalom.

^e A gyakorisági kategóriában eltérés van az összevont biztonságossági adatok és a FALCON vizsgálat között.

^f A FALCON vizsgálatban nem figyeltek meg mellékhatást.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Az alább közölt leírások a III. fázisú FALCON vizsgálatból származó biztonságossági értékeléseken alapulnak, ahol 228 beteg kapott legalább egy (1) dózis fulvesztrantot, valamint 232 beteg kapott legalább egy (1) dózis anasztrozol.

Ízületi és musculoskeletalis fájdalom

A FALCON vizsgálatban a fulvesztrant karon 65 beteg (31,2%), az anasztrozol karon 48 beteg (24,1%) jelentett ízületi és musculoskeletalis fájdalmat, mint mellékhatást. A Faslodex karon lévő 65 betegből 40%-uk (26/65) jelentette az ízületi és musculoskeletalis fájdalmat a kezelés első hónapjában, és a betegek 66,2%-a (43/65) jelentette a kezelés első három hónapjában. Egyetlen beteg sem jelentett olyan eseményt, amely a CTCAE alapján ≥ 3 súlyossági fokú volt vagy dóziscsökkentést, az adagolás megszakítását vagy a kezelés abbahagyását tette volna szükségessé a mellékhatások miatt.

Kombinációs terápia palbociklibbel

A fulvesztrant átfogó biztonságossági profilja palbociklibbel történő kombinációs alkalmazás esetén az 517 HR-pozitív, HER2-negatív előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákban szenvedő beteg bevonásával végzett PALOMA3 vizsgálaton alapul (lásd 5.1 pont). A leggyakoribb ($\geq 20\%$), bármilyen súlyosságúnak jelentett mellékhatás, amit a fulvesztrantot palbociklibbel együtt kapó betegeknél jelentettek, a neutropenia, leukopenia, fertőzések, kimerültség, émelygés, vérszegénység, stomatitis, hasmenés, thrombocytopenia és hányás voltak. A leggyakoribb ($\geq 2\%$) 3-as vagy annál súlyosabb fokú mellékhatások a neutropenia, leukopenia, fertőzések, anaemia, ASAT emelkedés, thrombocytopenia, és kimerültség voltak.

A 2. táblázat a PALOMA3-ban jelentett mellékhatásokat mutatja be.

A betegek fulvesztrant expozíciójának medián időtartama 11,2 hónap volt a fulvesztrant plusz palbociklib karon, és 4,8 hónap a fulvesztrant plusz placebo karon. A palbociklib expozíció medián időtartama a fulvesztrant plusz palbociklib karon 10,8 hónap volt.

2. táblázat A PALOMA3 vizsgálatban észlelt mellékhatások (n=517)

Szervrendszerek Gyakoriság Preferált szakkifejezések ^a	Faslodex + palbociklib (n=345)		Faslodex + placebo (n=172)	
	Minden súlyossági fokozat n (%)	Súlyossági fokozat ≥ 3 n (%)	Minden súlyossági fokozat n (%)	Súlyossági fokozat ≥ 3 n (%)
Fertőzőbetegségek és parazita-fertőzések				
<i>Nagyon gyakori</i>				
Fertőzések ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				
<i>Nagyon gyakori</i>				
Neutropenia ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leukopenia ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anaemia ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Thrombocytopenia ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Nem gyakori</i>				
Lázás neutropenia	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek				
<i>Nagyon gyakori</i>				
Csökkent étvágy	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Idegrendszeri tünetek és betegségek				
<i>Gyakori</i>				
Ízérvészavar	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Szem betegségei				
<i>Gyakori</i>				
Fokozott könnytermelés	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Homályos látás	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Száraz szem	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Respiratorikus, mellkasi és mediastinalis betegségek				
<i>Gyakori</i>				
Orrvérzés	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
<i>Nagyon gyakori</i>				
Émelygés	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Stomatitis ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Hasmenés	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Hányás	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Bőr és bőralatti szövet betegségei és tünetei				
<i>Nagyon gyakori</i>				
Alopecia	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
Kiütés ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Gyakori</i>				
Száraz bőr	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
<i>Nagyon gyakori</i>				
Kimerültség	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Pyrexia	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Gyakori</i>				
Asthenia	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Vizsgálatok				
<i>Nagyon gyakori</i>				
Emelkedett ASAT szint	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Gyakori</i>				
Emelkedett ALAT szint	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALAT=alanin aminotranszferáz; ASAT= aszpártát-amino-transzferáz; N/n=betegszám; NA=nem alkalmazható

^a Preferált kifejezések (PT) a MedDRA 17.1. alapján kerültek listázásra.

^b A Fertőző betegségek és parazitaferőzések magában foglal minden preferált szakkifejezést, amely az azonos elnevezésű Szervrendszer-Osztály körbe tartozik.

^c Neutropenia a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: neutropenia, csökkent neutrofil-sejtszám.

^d Leukopenia a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: leukopenia, csökkent fehérvérsejtszám.

^e Anaemia a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: anaemia, csökkent haemoglobin, csökkent haematocrit.

^f Thrombocytopenia a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: thrombocytopenia, csökkent vérlemezkeszám.

^g Stomatitis a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: aftás stomatitis, cheilitis, nyelvgyulladás, nyelvfájdalom, száj fekélyesedése, nyálkahártya-gyulladás, szájfájdalom, oropharyngealis diszkomfort, oropharyngealis fájdalom, stomatitis.

^h Kiütés a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: kiütés, makulo-papularis kiütés, viszkető kiütés, erythematosis kiütés, papularis kiütés, dermatitis, akneszerű kiütés, exanthema.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Neutropenia

A PALOMA3 vizsgálatban fulvesztrantot palbociklibbel kombinációban kapó betegek körében bármely súlyosságú neutropéniát 290 beteg (84,1%) jelentett; 3-as súlyossági fokozatú neutropéniát 200 beteg (58,0%), és 4-es súlyossági fokozatú neutropéniát 40 beteg (11,6%) jelentett. A fulvesztrant plusz placebo karon (n=172) bármely súlyosságú neutropéniát 6 beteg (3,5%) jelentett. Nem jelentettek 3-as és 4-es súlyossági fokozatú neutropéniát a fulvesztrant plusz placebo karon.

A fulvesztrantot palbociklibbel kombinációban kapó betegeknél a bármilyen súlyosságú neutropénia első megjelenéséig eltelt medián időtartam 15 nap volt (tartomány: 13-512), és a 3-as súlyossági fokozatú neutropénia esetében ez 16 nap volt. Lázas neutropéniát 3 (0,9%) fulvesztrantot palbociklibbel kombinációban kapó betegnél jelentettek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Egymástól független jelentések állnak rendelkezésre embernél történt Faslodex-túlادagolással kapcsolatban. Túlادagolás esetén tüneti szupportív kezelés javasolt. Állatkísérletek eredményei arra utalnak, hogy a magasabb dózisu fulvesztrant kezeléssel értelemszerűen együttjáró, az antiösztrógen aktivitáshoz közvetlenül vagy közvetve kapcsolódó hatásokon kívül egyéb effektus nem mutatkozik (lásd 5.3 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Endokrin terápia, Antiösztrogének, ATC kód: L02BA03

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A fulvesztrant egy kompetitív ösztrogénreceptor-antagonista, amely az ösztradiolhoz hasonló affinitással bír. A fulvesztrant blokkolja az ösztrogén trófikus hatását anélkül, hogy bármiféle részleges agonista (ösztrogénszerű) aktivitása lenne. A hatásmechanizmus az ösztrogénreceptor (ER) protein downregulációjával kapcsolatos.

Klinikai vizsgálatokban, posztmenopauzában lévő, primer emlőrákban szenvedő nőkben placebóval összehasonlítva ER (ösztrogénreceptor) pozitív daganatokban a fulvesztrant szignifikánsan downregulálja az ER proteint. A progeszteronreceptor expresszió is szignifikánsan csökkent, s ez összhangban van azzal, hogy nincs intrinsic ösztrogén agonista hatása. Szintén megmutatkozott, hogy posztmenopauzális emlőtumorok neoadjuváns kezelése során az 500 mg fulvesztrant jelentősebb mértékben downregulálja az ER-t és a Ki67 proliferációs markert, mint a 250 mg fulvesztrant.

Klinikai hatásosság és biztonságosság előrehaladott emlőrákban

Monoterápia

Végeztek egy fázis III vizsgálatot, amelyben 736 olyan, posztmenopauzában lévő, előrehaladott emlőrákban szenvedő nő vett részt, akiknek az adjuváns endokrin terápia alatt vagy után kiújult a betegsége, vagy akiknél az előrehaladott betegség miatt adott endokrin kezelést követően progresszió következett be. A vizsgálatban 423 olyan beteg vett részt, akinek antiösztrogén terápia alatt újult ki vagy progrediált a betegsége (AE alcsoport), és 313 olyan beteg, akinek aromatáz-inhibitor terápia alatt (AI alcsoport). A vizsgálat az 500 mg-os (n=362) és a 250 mg-os (n=374) Faslodex-kezelés hatásosságát és biztonságosságát hasonlította össze. Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés (PFS) volt, a fő másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott az objektív válaszarány (ORR – objective response rate), a kedvező klinikai hatás aránya (CBR – clinical benefit rate) és a teljes túlélés (OS – overall survival). A CONFIRM-vizsgálat hatásossági eredményeit a 3. táblázat foglalja össze.

3 . táblázat Az elsődleges hatásossági végpont (PFS) és a fő másodlagos hatásossági végpontok eredményeinek összefoglalása a CONFIRM vizsgálatban

Változó	A becslés típusa; kezelés összehasonlítás	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	A csoportok összehasonlítása (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Relatív hazard /esélyhányados	95% CI	p-érték
PFS	K-M medián hónapokban; relatív hazard					
Összes beteg		6,5	5,5	0,80	0,68, 0,94	0,006
-AE alcsoport (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62, 0,94	0,013
-AI alcsoport (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67, 1,08	0,195
OS^b	K-M medián hónapokban; relatív hazard					
Összes beteg		26,4	22,3	0,81	0,69, 0,96	0,016 ^c
-AE alcsoport (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63, 0,99	0,038 ^c
-AI alcsoport (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67, 1,11	0,241 ^c
Változó	Becslés típusa; kezelés összehasonlítás	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	A csoportok összehasonlítása (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Abszolút különbség %-ban	95% CI	
ORR^d	Objektív választ mutató betegek %-os aránya; abszolút különbség %-ban					
Összes beteg		13,8	14,6	-0,8	-5,8, 6,3	
-AE alcsoport (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2, 9,3	
-AI alcsoport (n=205) ^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5, 9,8	
CBR^e	Kedvező klinikai hatást mutató betegek %-os aránya; abszolút különbség %-ban					
Összes beteg		45,6	39,6	6,0	-1,1, 13,3	
-AE alcsoport (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2, 16,6	
-AI alcsoport (n=313) ^a		36,2	32,3	3,9	-6,1, 15,2	

^a Faslodex olyan betegek esetén javallt, akiknek a betegsége antiösztrogén terápia alatt kiújult vagy progrediált. Az AI alcsoportban kapott eredmények nem döntöek.

^b A teljes túlélés a végső túlélési elemzések során a vizsgálati adatok 75%-os feldolgozottsága mellett került bemutatásra.

- ^c Nominális, nem korrigált p-értéket képeztek a kiindulási (50%-os adatfeldolgozás melletti) és a frissített (75%-os adatfeldolgozás melletti) túlélési elemzések között.
- ^d Az objektív válaszarányt azoknál a betegeknél értékelték, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a kezelésre adott válasz értékelhető volt (azaz akiknek a vizsgálat megkezdésekor mérhető volt a betegsége: 540 beteg a Faslodex 500 mg csoportban és 261 beteg a Faslodex 250 mg csoportban)
- ^e A legjobb objektív választ mutató betegek a teljes választ, részleges választ vagy legalább 24 hónapig stabil betegséget mutató betegek közül.

PFS: progressziómentes túlélés (progression-free survival); ORR: objektív válaszarány (objective response rate); OR: objektív válasz (objective response); CBR: kedvező klinikai hatás aránya (clinical benefit rate); CB: kedvező klinikai hatás (clinical benefit); OS: teljes túlélés (overall survival); K-M: Kaplan-Meier; CI: konfidencia-intervallum (confidence interval); AI: aromatáz-inhibitor (aromatase inhibitor); AE: antiösztrogén (anti-estrogen)

Egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, kettős placebót alkalmazó, multicentrikus klinikai vizsgálatot végeztek a Faslodex 500 mg-os dózisának anasztrozol 1 mg-os dózisával történő összehasonlítására, ER-pozitív és/vagy PgR-pozitív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákban szenvedő, posztmenopauzában lévő olyan nők bevonásával, akik korábban nem részesültek hormonkezelésben. Összesen 462 beteget randomizáltak 1:1 arányban, hogy sorozatban kapjanak 500 mg fulvesztrant- vagy 1 mg anasztrozol-kezelést.

A randomizálást az alábbiak szerint rétegezték: a betegség stádiuma (lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus), előrehaladott betegségben alkalmazott korábbi kemoterápia és mérhető kiterjedésű betegség.

A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a vizsgáló által értékelt progressziómentes túlélés (PFS) volt, amit a RECIST (a válaszadást értékelő kritériumok szolid tumoros betegeknél) 1.1 változata alapján ítélték meg. A fő másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott a teljes túlélés (overall survival, OS) és az objektív válaszarány (objective response rate, ORR).

A vizsgálatba bevont betegek medián életkora 63 év (tartomány: 36-90) volt. A betegek többségének (87,0%) metasztatikus betegsége volt a vizsgálat kezdetén. A betegek 55,0%-ának visceralis metasztázisa volt a vizsgálat megkezdésekor. Összesen a betegek 17,1%-a kapott korábban kemoterápiás kezelést az előrehaladott betegségre. A betegek 84,2%-ának volt mérhető kiterjedésű a betegsége.

Egységes eredményeket figyeltek meg a betegek előre meghatározott alcsoportjainak többségénél. A nem visceralis metasztázisos betegségben szenvedő betegek alcsoportjánál (n = 208) a HR = 0,592 (95%-os CI: 0,419-0,837) volt a Faslodex karon az anasztrozol karhoz hasonlítva. A visceralis metasztázisban szenvedő betegek alcsoportjánál (n=254) a HR=0,993 (95%-os CI: 0,740-1,331) volt a Faslodex karon az anasztrozol karhoz hasonlítva. A FALCON vizsgálat hatásossági eredményeit a 4. táblázat és az 1. ábra szemlélteti.

4.táblázat A FALCON vizsgálat elsődleges hatásossági végpontjának (PFS) és fő másodlagos hatásossági végpontjainak (a vizsgáló szerinti értékelés, kezelni kívánt populáció) összefoglaló eredményei

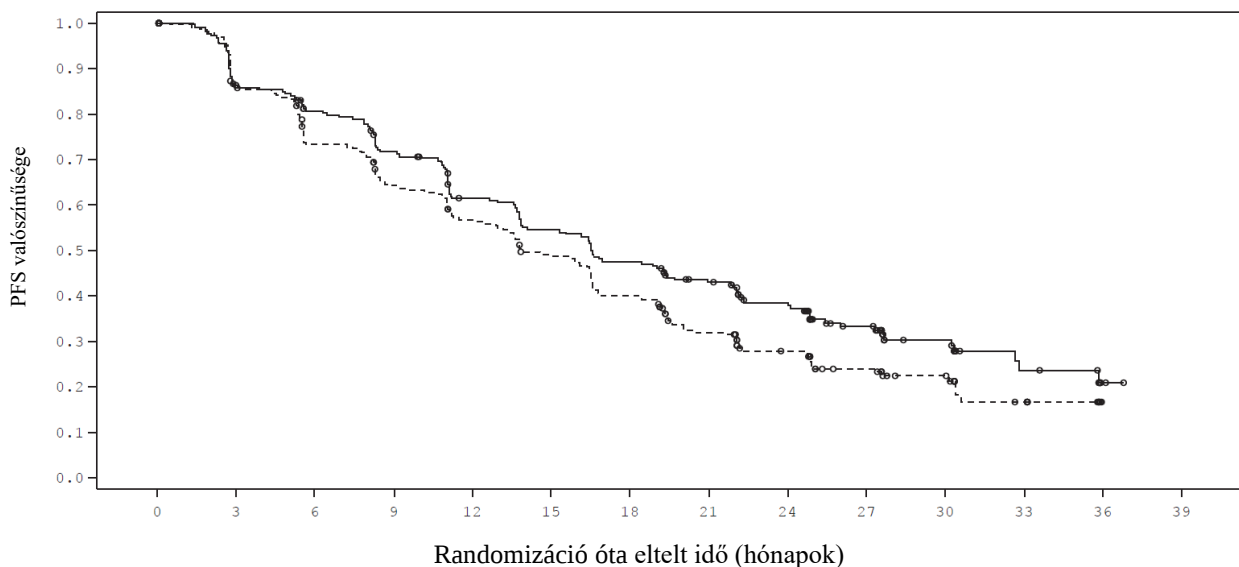
	Faslodex 500 mg (N=230)	Anasztrozol 1 mg (N=232)
Progressziómentes túlélés		
PFS események száma (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
PFS relatív kockázat (95% CI) és p-érték	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
PFS medián [hónap (95% CI)]	16,6 (13,8-21,0)	13,8 (12,0-16,6)
OS események száma*	67 (29,1%)	75 (32,3%)
OS relatív kockázat (95% CI) és p-érték	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1%)	88 (44,9%)

ORR esélyhányados (95% CI) és p-érték	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
A kezelésre adott válasz (DoR) median időtartama (hónap)	20,0	13,2
CBR	180 (78,3%)	172 (74,1%)
CBR esélyhányados (95% CI) és p-érték	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

*(31%-ban feldolgozott adatok) – nem végleges OS-analízis

**mérhető kiterjedésű betegségben szenvedő páciensekre vonatkozik

1. ábra A progressziómentes túlélés (a vizsgáló szerinti értékelés, kezelni kívánt populáció) Kaplan-Meier görbéje a FALCON vizsgálatban



Kezelés	———— Fulvestrant 500 mg (N=230)	----- Anasztrozol 1 mg (N=232)
---------	---------------------------------	--------------------------------

Veszélyeztetett betegek száma

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

Két Fázis III klinikai vizsgálatot végeztek összesen 851 posztmenopauzában lévő előrehaladott emlőrákban szenvedő nő bevonásával, akiknél a betegség kiújult az adjuváns endokrin kezelés alatt vagy azt követően, illetve az előrehaladott betegség endokrin terápiáját követően a betegség progrediált. A vizsgálatban résztvevő betegek 77%-ának ösztrogénreceptor pozitív emlőrákja volt. Ezekben a vizsgálatokban havi 250 mg Faslodex és napi 1 mg anasztrozol (aromatáz-inhibitor) biztonságosságát és hatékonyságát hasonlították össze.

Általánosságban, a havi 250 mg Faslodex legalább olyan hatékornak bizonyult, mint az anasztrozol, a progressziómentes túlélés, az objektív válaszreakció, és a halálozásig eltelt idő tekintetében. A két kezelési csoportban ezen végpontokban statisztikailag szignifikáns különbség nem mutatkozott. Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés volt. A két vizsgálat kombinált analízise szerint a Faslodex-kezelésben részesült betegek 83%-a progrediált, míg az anasztrozol csoportban ez az érték 85% volt. A két vizsgálat kombinált analízisében a 250 mg Faslodex-nek az anasztrozolra vonatkoztatott relatív kockázat (hazard ratio) értéke a progressziómentes túlélés tekintetében 0,95 (95% CI: 0,82 – 1,10) volt. Az objektív válaszreakció a 250 mg Faslodex-szel kezelt csoportban 19,2%, az anasztrozollal kezelt betegcsoportban 16,5% volt. A halálozásig eltelt idő középértéke 27,4 hónap volt a Faslodex-szel kezeltknél, míg 27,6 hónap az anasztrozol csoportban. A 250 mg Faslodex-nek az anasztrozolra vonatkoztatott relatív kockázat (hazard ratio) értéke a halálozásig eltelt idő tekintetében 1,01 (95 % CI: 0,86 – 1,19).

Kombinációs terápia palbociklibbel

A Faslodex 500 mg-os dózisát 125 mg palbociklibbel kombinációban adva értékelték a Faslodex 500 mg és placebo kombinációjához képest egy III. fázisú, nemzetközi, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos, multicentrikus vizsgálatban, amelyet olyan HR-pozitív, HER2-negatív, kuratív célú rezekcióra vagy sugárkezelésre alkalmatlan, lokálisan előrehaladott állapotú emlőrákos vagy metasztatikus emlőrákos nők körében végeztek, akiknél nem volt beválasztási szempont a menopauzális státusz, és akiknél a betegség a korábban (neo)adjuváns vagy metasztatikus állapotban adott endokrin kezelés után progrediált.

Összesen 521 olyan pre-/peri- és posztmenopauzában lévő nőt, akiknek az állapota adjuváns endokrin kezelés alatt vagy annak befejezését követően 12 hónapon belül progrediált, vagy korábban az előrehaladott betegségben adott endokrin kezelés alatt vagy annak befejezését követően 1 hónapon belül progrediált, randomizáltak 2:1 arányban a Faslodex plusz palbociklib, vagy Faslodex plusz placebo csoportba, és az alábbiak szerint rétegezték őket: dokumentált érzékenység a korábbi hormonkezelésre, menopauzális státusz a vizsgálatba való belépéskor (pre-/perimenopauzában lévő versus posztmenopauzában lévő) és visceralis metasztázisok jelenléte. A pre-/perimenopauzában lévő nők LHRH agonista gyógyszerrel kaptak. Azok a betegek, akiknél előrehaladott/metasztatikus, szimptomás, visceralis szétterjedés volt megfigyelhető, ami rövid időn belül életet veszélyeztető komplikációk kockázatát jelentette (ideértve azokat a betegeket, akiknek masszív, nem kontrollált - pleuralis, pericardialis, peritonealis - folyadékgyülemük, pulmonalis lymphangitisük, és 50% feletti májérintettségük volt), nem voltak bevonhatóak a vizsgálatba.

A betegek a betegség objektív progressziójáig, a tünetek rosszabbodásáig, elfogadhatatlan toxicitásig, halálig vagy a beleegyezés visszavonásáig kapták a kijelölt kezelést, amelyik hamarabb bekövetkezett. A kezelési karok között átjárás nem volt megengedett.

A kiindulási demográfiai és a prognosztikai jellemzők alapján a Faslodex plusz palbociklib kar és a Faslodex plusz placebo kar betegek hasonlóak voltak. A vizsgálatba bevont betegek medián életkora 57 év volt (tartomány: 29-88). A kezelési karok mindegyikén a betegek többsége fehér volt, a korábbi hormonkezelésre dokumentáltan érzékeny és posztmenopauzában lévő. A betegek körülbelül 20%-a volt pre-/perimenopauzában. Minden beteg kapott korábban szisztémás kezelést, és a legtöbb beteg mindegyik karon korábban kemoterápiás kezelésben részesült az elsődlegesen diagnosztizált betegségre. A betegek több mint felének (62%) az ECOG PS besorolása 0 volt, 60%-nak volt visceralis metasztázisa, és 60%-uk korábban 1-nél több hormonkezelés vonalat kapott az elsődlegesen diagnosztizált betegségre.

A vizsgálat elsődleges végpontja a vizsgáló értékelése szerinti, a RECIST 1.1 alapján megítélt PFS (progressziómentes túlélés) volt. Megerősítő PFS elemzéseket végeztek egy független központi radiológiai áttekintés alapján. A másodlagos végpontok közé tartozott az objektív válasz (OR), a kedvező klinikai hatás aránya (CBR), a teljes túlélés (OS), a biztonságosság és a fájdalom-végpontban a rosszabbodásig eltelt idő (time to deterioration - TTD).

A vizsgálat elérte az elsődleges végpontját, ami a vizsgáló értékelése szerinti PFS meghosszabbítását jelentette egy, a tervezett PFS-események 82%-ánál elvégzett interim elemzésnél. Az eredmények átlépték az előre meghatározott Haybittle–Peto hatásossági küszöböt ($\alpha=0,00135$), azt jelezve, hogy a PFS meghosszabbodása statisztikailag szignifikáns és a terápiás hatás klinikailag jelentős volt. A nagyobb mértékben feldolgozott, frissített hatásossági adatokat az 5. táblázat tartalmazza.

Egy 45 hónapos átlagos utánkövetési idő után 310 esemény (a randomizált betegek 60%-a) alapján elvégezték a végső OS elemzést. A palbociklib plusz fulvesztrant karon 6,9 hónap különbséget tapasztaltak az átlagos túlélésben a placebo plusz fulvesztrant karhoz képest; ez az eredmény nem volt statisztikailag szignifikáns az előre meghatározott 0,0235-ös (egyoldalú) szignifikanciaszint szerint. A placebo plusz fulvesztrant karon a randomizált betegek 15,5%-a kapott palbociklibet és egyéb CDK-inhibitort a progressziót követő kezelésként.

A vizsgáló értékelése szerinti PFS és végső OS adatokat a PALOMA3 vizsgálatból az 5. táblázat foglalja össze. A vonatkozó Kaplan-Meier görbéket a 2. illetve a 3. ábra mutatja be.

5.táblázat A PALOMA3 vizsgálat hatásossági eredményei (a vizsgáló szerinti értékelés, kezelni kívánt populáció)

	Frissített elemzés (Adatlezárás: 2015. október 23.)	
	Faslodex + palbociklib (n=347)	Faslodex + placebo (n=174)
Progressziómentes túlélés		
Medián [hónap (95%-os CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Relatív kockázat (95%-os CI) és p-érték	0,497 (0,398; 0,620), p <0,000001	
Másodlagos végpontok		
OR [% (95%-os CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (mérhető betegség) [% (95%-os CI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95%-os CI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Végző teljes túlélés (OS) (2018. április 13-i adatlezárás)		
Események száma (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Medián [hónap (95%-os CI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Relatív kockázat (95%-os CI) és p-érték [†]	0,814 (0,644, 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

CBR=kedvező klinikai hatás aránya; CI= konfidencia intervallum; N= betegszám; OR= objektív válasz

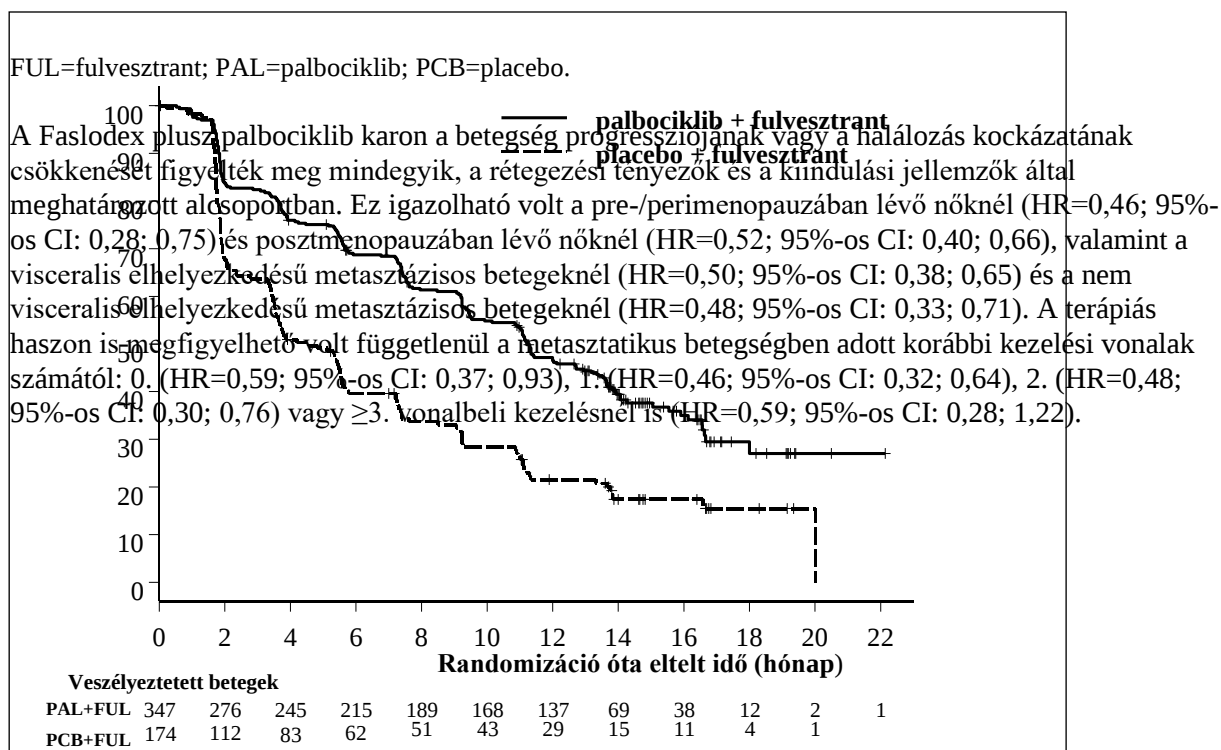
A másodlagos végpont eredmények a RECIST 1.1 szerint igazolt és nem igazolt válaszokon alapulnak.

*Statisztikailag nem szignifikáns

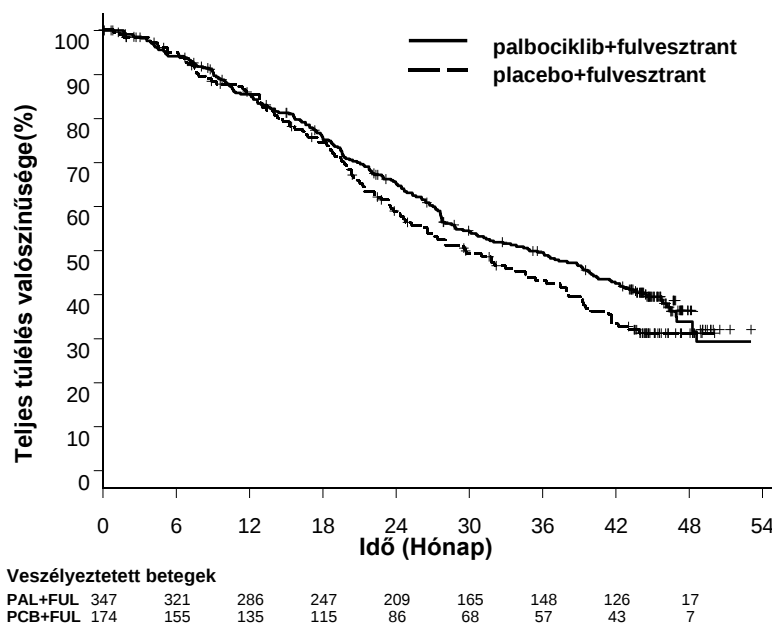
[†] A log-rank-teszt egyoldali p-értéke a visceralis metasztázisok jelenléte és korábbi endokrin-terápiával szembeni érzékenység szerint randomizáció szerint rétegezve.

2. ábra A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier görbéje (a vizsgáló szerinti értékelés, kezelni kívánt populáció) – PALOMA3 vizsgálat (2015. október 23-i adatlezárás)

Progressziómentes túlélés valószínűsége (%)



3. ábra A teljes túlélés Kaplan–Meier görbéje (kezelni kívánt populáció) – PALOMA3 vizsgálat (2018. április 13-i adatlezárás)



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

A további hatásossági eredményeket (objektív válasz és az első tumorválaszig eltelt idő), amelyeket visceralis és nem visceralis betegségben szenvedő betegek al csoportjainál értékelték a 6. táblázat mutatja be.

6.táblázat A PALOMA3 vizsgálat hatásossági eredményei visceralis és nem visceralis betegségben (kezelni kívánt populáció)

	Visceralis betegség		Nem visceralis betegség	
	Faslodex + palbociklib (n=206)	Faslodex + placebo (n=105)	Faslodex + palbociklib (n=141)	Faslodex + placebo (n=69)
OR [% (95% CI)]	28,0 (21,7-34,3)	6,7 (2,7-13,3)	11,3 (6,6-17,8)	11,6 (5,1-21,6)
TTR*, medián [hónap (tartomány)]	3,8 (3,5-14,0)	3,6 (3,5-7,4)	3,7 (1,9-5,7)	3,6 (3,4-3,7)

*A válaszra vonatkozó végpontok igazolt és nem igazolt terápiás válaszokon alapultak.

N=betegszám; CI=konfidencia intervallum; OR=objektív válasz; TTR=az első tumorválaszig eltelt idő.

A betegek által jelentett tüneteket az Európai Rákkutatási és -kezelési Szervezet (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) C30 jelű életminőség-kérdőíve (QLQ) szerint, valamint annak emlőrák modulja (EORTC QLQ-BR23) segítségével értékelték. A Faslodex plusz palbociklib karon összesen 335 beteg, a Faslodex-et plusz placebo karon összesen 166 beteg töltötte ki a kérdőívet a vizsgálat megkezdésekor és még legalább egy viziten a vizsgálat megkezdése után.

A rosszabbodásig eltelt időt előre meghatározták, úgy mint a kiindulási érték és a kiindulás értékhez képest az első, ≥ 10 pontos emelkedés előfordulása között eltelt idő a fájdalom tüneteit mérő skálákon. A palbociklib Faslodex-szel együtt történő adása a tünetek szempontjából előnnyel járt, mivel szignifikánsan meghosszabbította a fájdalom tüneteinek rosszabbodásáig eltelt időt a Faslodex +

placebo kombinációhoz képest (medián 8,0 hónap versus 2,8 hónap); HR=0,64; 95%-os CI: 0,49-0,85; $p<0,001$).

A posztmenopauzális endometriumra kifejtett hatás

A preklinikai adatok nem utalnak arra, hogy a fulvesztrantnak stimuláló hatása van a posztmenopauzális endometriumra (lásd 5.3 pont). Egy kéthetes vizsgálatban, amelyben egészséges, posztmenopauzában lévő önkénteseket kezeltek napi 20 µg etinilösztradiollal, a 250 mg Faslodex előkezelést kapott egyének esetén az endometrium stimulációja (ultrahanggal mért endometrium-vastagsággal igazolva) szignifikánsan csökkent a placebóval előkezelt csoporthoz képest.

Emlőrákos betegek legfeljebb 16 hétig tartó neoadjuváns kezelése során sem a Faslodex 250 mg, sem a Faslodex 500 mg nem eredményezett klinikailag jelentős változást az endometrium vastagságában, az agonista hatás hiányát jelezve. Nincs bizonyíték az endometriumra kifejtett kedvezőtlen hatásra a vizsgált emlőrákos betegek esetén. Szintén nincs adat az endometrium morfológiájára vonatkozóan.

Két rövidtávú (1 és 12 hetes) vizsgálatban, melyben premenopauzás, jóindulatú nőgyógyászati betegségekben szenvedő betegeket vizsgáltak, a fulvesztrant- és placebo-csoport között nem mutatkozott szignifikáns különbség az endometrium vastagságában (ultrahanggal mérve).

A csontra kifejtett hatás

Nem áll rendelkezésre adat a fulvesztrantnak a csontra gyakorolt hosszú távú hatásait illetően. Emlőrákos betegek legfeljebb 16 hétig tartó neoadjuváns kezelése során sem a Faslodex 250 mg, sem a Faslodex 500 mg nem eredményezett klinikailag jelentős változást a szérumszint-turnover markerekben.

Gyermekek és serdülők

A Faslodex alkalmazása gyermekeknél nem javallt.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Faslodex emlőrákban végzett vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Egy II. fázisú, nyílt vizsgálatban tanulmányozták a fulvesztrant biztonságosságát, hatásosságát és farmakokinetikáját 30, 1 és 8 év közötti, McCune-Albright szindrómával (MAS) társult progresszív pubertas praecox-ban szenvedő leánynál. A gyermekek havi 4 mg/ttkg fulvesztrantot kaptak intramuscularisan. Ez a 12 hónapos vizsgálat a MAS-végpontok sorozatát vizsgálta és csökkenést mutatott ki a hüvelyi vérzések gyakoriságában és a csontéletkor előrehaladásának ütemében. Ebben a vizsgálatban a fulvesztrant egyensúlyi állapotú minimális koncentrációi gyermekeknél megegyeztek a felnőtteknél tapasztaltakkal (lásd 5.2 pont). Ebben a kis vizsgálatban új biztonságossági aggály nem merült föl, de az ötéves adatok még nem állnak rendelkezésre.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A Faslodex elhúzódó hatású intramusculáris injekció beadását követően a fulvesztrant lassan szívódik fel, és a maximális plazmakoncentráció (C_{max}) körülbelül 5 nap után alakul ki. A Faslodex 500 mg-os adag alkalmazása már egy hónapon belül dinamikus egyensúlyi állapotú vagy ahhoz közeli vérszintet biztosít (átlag [CV]: AUC 475 [33,4%] ng•nap/ml, C_{max} 25,1 [35,3%] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9%] ng/ml, sorrendben). Az egyensúlyi állapotban a fulvesztrant plazmakoncentrációja meglehetősen szűk sávban marad, megközelítőleg 3-szoros különbséggel a maximális és a legalacsonyabb plazmakoncentráció értékek között. Intramuscularis adagolást követően, a gyógyszerexpozíció az 50-500 mg-ig terjedő dózistartományban a dózissal megközelítőleg arányosan változik.

Eloszlás

A fulvesztrant disztribúciója extenzív és gyors. Az egyensúlyi állapot elérése utáni nagy, megközelítőleg 3-5 liter/kg látszólagos megoszlási térfogat azt jelzi, hogy a disztribúció főleg

extravascularis. A fulvesztrant nagymértékben kötődik a plazma proteinhez (99%). A kötődés főbb pontjai a VLDL (very low density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein) és a HDL (high density lipoprotein) frakciók. A kompetitív proteinkötődésre vonatkozóan nem történtek interakciós vizsgálatok. A nemi hormon kötő globulin (SHBG) szerepe nem meghatározott.

Biotranszformáció

A fulvesztrant metabolizmusát nem vizsgálták minden részletre kiterjedően, több lehetséges biotranszformációs út kombinációjával valósul meg, az endogén szteroidokhoz hasonlóan. Antiösztrogén vizsgálatokban a beazonosított metabolitok (17-keeton, szulfon, 3-szulfát, 3- és 17-glükuronid metabolitok) vagy csökkent, vagy a fulvesztranthoz hasonló aktivitást mutattak. Humán májpreparátumokkal és rekombináns humán enzimekkel folytatott vizsgálat szerint a CYP 3A4 az egyetlen P450 izoenzim, amely részt vesz a fulvesztrant oxidációjában, jöllehet *in vivo* más, nem a P450-en zajló transzformációs út szerepe meghatározóbbnak tűnik. *In vitro* adatok azt valószínűsítik, hogy a fulvesztrant nem gátolja a CYP450 izoenzimeket.

Elimináció

A fulvesztrant főleg metabolizmus útján eliminálódik a szervezetből. Nagyobb részt a széklettel távozik, és kevesebb mint 1%-a ürül a vizelettel. A fulvesztrant clearance értéke magas, $11 \pm 1,7$ ml/perc/kg, amely a májban történő nagymértékű kiválasztásra utal. A terminális felezési időt ($t_{1/2}$) az abszorpció aránya szabja meg, becslések szerint 50 nap.

Speciális betegpopulációk

Fázis III. vizsgálatok adatait felhasználó, a populációk farmakokinetikájára vonatkozó analízis alapján a fulvesztrant farmakokinetikai profilja a kor (33-89 év), a testsúly (40-127 kg), és a népcsoportbeli hovatartozás tekintetében nem mutatott eltérést.

Vesekárosodás

Az enyhe és közepes mértékű vesekárosodás klinikai szempontból jelentősen nem befolyásolta a fulvesztrant farmakokinetikáját.

Májkárosodás

A fulvesztrant farmakokinetikáját egyszeri dózisú klinikai vizsgálatban vizsgálták enyhe és közepesen súlyos („Child-Pugh” A és B stádiumú) májkárosodásban szenvedő nőknél. Egy rövidebb hatástartamú, intramuscularis injekciós formát alkalmaztak nagy dózisban. Májkárosodásban szenvedő nőknél a görbe alatti terület (AUC) kb. 2,5-szeresére növekedett az egészséges egyénekéhez képest. A Faslodex-szel kezelt betegeknek az ilyen mértékű expozíció-növekedés várhatóan jól tolerálható. Súlyos májkárosodásban szenvedő („Child-Pugh” C stádiumú) nőket nem vizsgáltak.

Gyermekek és serdülők

A fulvesztrant farmakokinetikáját egy 30, McCune-Albright szindrómával társult progresszív pubertás praecox-ban szenvedő leány bevonásával végzett klinikai vizsgálatban értékelték (lásd 5.1 pont). A gyermekek 1 és 8 év közöttiek voltak és havi 4 mg/ttkg fulvesztrant adagot kaptak intramuscularisan. Az egyensúlyi állapotú minimális koncentráció ($C_{min,ss}$) mértani középértéke és az AUC_{ss} 4,2 (standard deviáció 0,9) ng/ml illetve 3680 (standard deviáció 1020) ng.hr/ml volt. Bár az összegyűjtött adatok mennyisége korlátozott, a fulvesztrant egyensúlyi állapotú koncentrációi gyermekeknek a felnőttekével megegyezőnek mutatkoznak.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A fulvesztrant akut toxikus hatása alacsony.

Ismételt dózisú vizsgálatokban minden állatfaj jól tolerálta a Faslodex-et és az egyéb formulációban adagolt fulvesztrantot. Az injekció beadásának helyén jelentkező lokális reakciókat, mint pl. izomgyulladás, granulomák, a vívőanyagnak tulajdonították, de nyulakban az izomgyulladás súlyosabb formában jelentkezett a fulvesztrant csoportban, mint a sóoldattal kezelt kontroll-csoportban. A fulvesztrant intramuscularis adagját többször is adva toxicitási vizsgálatokban

patkányoknak és kutyáknak, az észlelt hatások nagyrészt az antiösztrogén hatás következményei voltak. Ez főleg a nőstények reproduktív rendszerében mutatkozott meg, de mindkét nem egyéb szerveiben is, melyek a nemi hormonokra érzékenyen reagálnak. Több különböző szövetet érintő arteritist figyeltek meg néhány kutyánál tartós (12 hónapos) adagolás után.

Kutyákkal végzett vizsgálatokban orális és intravénás adagolást követően kardiovaszkuláris hatásokat (az EKG vizsgálatban az S-T szakasz enyhe emelkedése [orális adagolás] és egy kutyában szinusz megállást [intravénás adagolás]) tapasztaltak. Ezek a tünetek akkor jelentkeztek, amikor a fulvesztrant expozíció mértéke meghaladta a betegek estében mért értékeket ($C_{max} > 15$ -ször), ezért ennek jelentősége humán biztonságossági szempontból terápiás dózisban történő alkalmazás esetén valószínűleg nem számottevő.

A fulvesztrant genotoxikus hatást nem mutatott.

Terápiás dózishoz hasonlatos adagolás esetén, a szaporodásra és az embrió/magzat fejlődésére a fulvesztrant az antiösztrogén aktivitásának megfelelő hatást fejtett ki. Patkányokban reverzibilisen csökkent a nőstények termékenysége, az embrió életképessége, valamint abnormális, nehéz ellést, és a magzati fejlődési rendellenességek incidenciájának növekedését, mint pl. tarsalis flexura, tapasztaltak. Nyulakban fulvesztrant adagolása mellett vetélés következett be. A placenta tömegének megnövekedését, a beágyazódott embrió gyakoribb kilökődését tapasztalták. Nyulakban a magzati eltérések incidenciája megnőtt (a medenceöv és a 27-es praesacralis csigolya hátrahelyeződése).

Patkányokban végzett kétéves onkogenitási vizsgálatban (intramuscularis Faslodex) magas, 10 mg/patkány/15 nap dózis adásakor, nőstény patkányokban a petefészekben jóindulatú granulosa sejtes tumor, a hím egyedekben pedig a testicularis Leydig-sejtes tumor megnövekedett incidenciáját tapasztalták. Egy kétéves, egerekkel végzett onkogenitási vizsgálatban (mindennapos per os alkalmazás) 150 és 500 mg/ttkg/nap adagok mellett megemelkedett a petefészek ivarléc stroma eredetű tumorainak (jó- és rosszindulatúak egyaránt) incidenciája. Az ezekre a vizsgálati eredményekre vonatkozó, hatást még nem okozó szintnél a szisztémás expozíció (AUC) patkányokban kb. 1,5-szerese a várható humán expozíciós szintnek nőstényeknél és 0,8-szerese hímeknél; egereknél pedig a várható humán expozíciós szint 0,8-szerese mind a hímeknél, mind a nőstényeknél. Az ilyen daganatok indukciója összeegyeztethető a gonadotropin-szintben bekövetkező, farmakológiai eredetű endokrin feedback változással, amit a menstruációs ciklussal bíró állatoknál az anti-ösztrogének idéznek elő. Ezért ezen vizsgálati eredmények nem tekinthetők relevánsnak a fulvesztrant posztmenopauzális, előrehaladott emlőrákban szenvedő nőknél történő alkalmazása vonatkozásában.

Környezeti kockázatbecslés

Környezeti kockázatbecslő tanulmányok azt mutatták, hogy a fulvesztrant potenciálisan káros hatással lehet a vízi környezetre (lásd 6.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

etanol (96 százalékos)
benzil-alkohol
benzil-benzoát
finomított ricinusolaj

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a készítmény nem keverhető más gyógyszerkészítménnyel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó és szállítandó.

A 2 - 8°C-tól eltérő hőmérsékleten történő tárolást korlátozni kell. Ez magában foglalja, hogy kerülni kell a 30°C-ot meghaladó hőmérsékleten történő tárolást, valamint, hogy a 25°C alatti (de 2 – 8°C fölötti) átlagos tárolási hőmérséklet nem haladhatja meg a 28 napos időszakot. Az előírttól eltérő hőmérsékleten történő tárolás után a gyógyszert azonnal vissza kell helyezni az ajánlott tárolási körülmények közé (hűtőszekrényben tárolandó és szállítandó, 2°C – 8°C). A tárolási körülményektől való eltéréseknek a készítmény minőségére gyakorolt hatása összeadódik, és a 28 napos időszakot a Faslodex 4 éves felhasználhatósági időtartama alatt nem szabad túllépni (lásd 6.3 pont). A 2°C alatti hőmérséklet nem fogja a készítmény károsodását okozni, amennyiben biztosított, hogy nem tárolják -20°C-nál alacsonyabb hőmérsékleten.

Az előretöltött fecskendő a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az előretöltött fecskendő kiszerelés a következőket tartalmazza:

5 ml Faslodex oldatos injekciót tartalmazó, áttetsző, I. típusú üvegből készült előretöltött fecskendő, polisztrén dugattyúval és a megbontást bizonyító záróelemmel.

A csomagolás egy a fecskendőhöz rögzítendő biztonsági injekciós tűt (BD SafetyGlide – biztonsági csúszka) is tartalmaz.

Vagy

2 db, 5 ml Faslodex oldatos injekciót tartalmazó, áttetsző, I. típusú üvegből készült előretöltött fecskendő, polisztrén dugattyúval és a megbontást bizonyító záróelemmel.

A csomagolás a fecskendőkhöz rögzítendő biztonsági injekciós tűket (BD SafetyGlide – biztonsági csúszka) is tartalmazza.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A készítmény alkalmazására vonatkozó útmutató

A nagy térfogatú intramuscularis injekciók beadására vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően alkalmazza az injekciót.

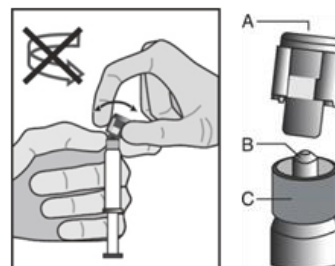
MEGJEGYZÉS: A mögöttes ülőideg közelsége miatt elővigyázatosan kell eljárni, ha a Faslodex-et a dorsoglutealis oldalon injekciózzák (lásd 4.4 pont).

Figyelmeztetés – Felhasználás előtt ne autoklávozza a biztonsági tűt (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle). A keze az alkalmazás alatt, illetve a használt fecskendő eldobásakor mindig a tű mögött helyezkedjen el.

A két fecskendő mindegyike esetén:

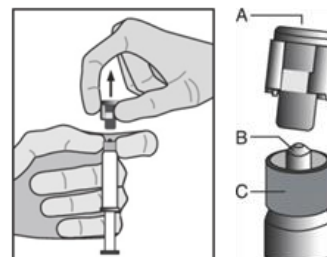
- Vegye ki a tálcából az üvegfecskendő hengerét és ellenőrizze le, hogy nem sérült-e.
- Bontsa ki a biztonsági tűt (SafetyGlide) külső csomagolását.
- A parenterális készítményeket alkalmazásuk előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaznak-e részecskéket és hogy nincsenek-e elszíneződve

1. ábra



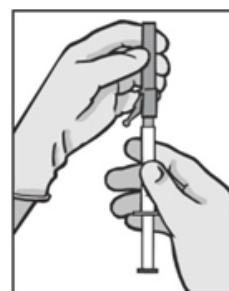
- Tartsa a fecskendőt függőlegesen a bordázott részénél (C) fogva. Másik kezével fogja meg a kupakot (A) és óvatosan mozgassa előre-hátra, míg a kupak leválik és levehető nem lesz. Ne csavarja a kupakot (lásd 1. ábra).
- Távolítsa el a kupakot (A) egyenesen felfelé. A sterilitás megtartása érdekében ne érjen a fecskendő csúcsához (B) (lásd 2. ábra).

2. ábra



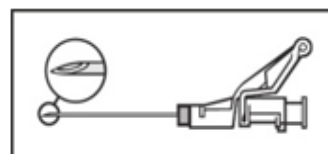
- Csatlakoztassa a biztonsági tűt a fecskendő Luer csatlakozójára és csavarja addig, amíg szorosan nem illeszkedik (lásd 3. ábra).
- Ellenőrizze, hogy a tű a Luer csatlakozójában van, mielőtt kimozdítja a függőleges síkból.
- A tű hegye sérülésének elkerülésének érdekében a tűvédőt egyenesen húzza le.
- Az előretöltött fecskendőt vigye a beadás helyéhez.
- Távolítsa el a tűvédőt.
- A felesleges gázt távolítsa el a fecskendőből.

3. ábra



- Lassan (1-2 perc/injekció) intramuscularisan adja be a farizomba (glutealis terület). A használat megkönnyítése érdekében a tű metszett vége az emelőkar irányába néz (lásd 4. ábra).

4. ábra



- Rögtön a beadás után lökje meg egy ujjal az aktiválható emelőkart, hogy működésbe hozza a tűvédő szerkezetet (lásd 5. ábra).
FIGYELEM: Saját magától és másoktól eltartva hozza működésbe a tűvédő szerkezetet. Figyeljen a kattánásra, és nézze meg, hogy a tű hegye el van takarva.

5. ábra



Megsemmisítés

Az előretöltött fecskendő **csak** egyszer használható.

Ez a gyógyszerkészítmény kockázatot jelenthet a vízi környezetre. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB
SE-151-85 Södertälje
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/269/001 1 db fecskendő

EU/1/03/269/002 2 db fecskendő

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. március 10.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. december 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

AstraZeneca AB
Karlebyhusentrén
Astraallén
SE-152 57 Södertälje
Svédország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Faslodex 250 mg oldatos injekció
fulvesztrant

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg fulvesztrant 5 ml oldatban, előretöltött fecskendőben

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Etanol (96 százalékos), benzil-alkohol, benzil-benzoát, finomított ricinusolaj. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

1 előretöltött fecskendő (5 ml)
1 biztonsági tű
2 előretöltött fecskendő (egyenként 5 ml)
2 biztonsági tű

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt tájékoztatót!
Intramuscularis alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri használatra.
A Faslodex beadására és a biztonsági tű alkalmazására vonatkozó részletes használati utasítást a készítmény alkalmazására vonatkozó mellékelt útmutató tartalmazza.
Két fecskendőt kell alkalmazni az ajánlott havi 500 mg adaghoz.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó és szállítandó. Az előretöltött fecskendő a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Az előírtól eltérő hőmérsékleten történő tárolásra vonatkozóan lásd a betegtájékoztatót.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/269/001 1 db fecskendő
EU/1/03/269/002 2 db fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:

NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
--

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)
--

Faslodex 250 mg oldatos injekció
fulvesztrant
IM alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA
--

5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Faslodex 250 mg oldatos injekció fulvesztrant

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Faslodex és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Faslodex alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Faslodex-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Faslodex-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Faslodex és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Faslodex hatóanyaga a fulvesztrant, amely az ösztrogén-blokkolók csoportjába tartozik. Az ösztrogén, amely a női nemi hormonok egy fajtája, esetenként szerepet játszhat az emlőrák növekedésében.

A Faslodex-et a következő állapotokban alkalmazzák:

- vagy önmagában, az egyik emlőrák fajta, az úgynevezett ösztrogénreceptor pozitív, helyileg előrehaladott vagy a test más részébe is kiterjedt (metasztatikus) emlőrák kezelésére a posztmenopauzában lévő nőknél;
- vagy palbociklibbel kombinációban az úgynevezett hormonreceptor - pozitív, humán epidermális növekedési faktor receptor 2–negatív típusú emlőrák kezelésére, amely helyileg előrehaladott vagy a test más részébe kiterjedt (metasztatikus). Azok a nők, akik még nem léptek be a menopauzába, emellé úgynevezett luteinizáló hormon-felszabadító hormon (LHRH) agonista kezelést is kapnak.

Amikor a Faslodex-et palbociklibbel kombinálva alkalmazzák, fontos, hogy Ön a palbociklib betegájékoztatóját is elolvassa. Ha kérdése van a palbociklibbel kapcsolatban kérjük, forduljon kezelőorvosához.

2. Tudnivalók a Faslodex alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Faslodex-et:

- ha allergiás a fulvesztrant-ra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha terhes vagy szoptat
- ha súlyos májbetegsége van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Faslodex alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbiak valamelyike fennáll Önél:

- vese- vagy májbetegség
- alacsony vérlemezke-szám (a vérlemezkek a véralvadást segítik), vagy vérzési rendellenességek
- korábbi véralvadási problémák
- csontritkulás (csont ásványi anyagvesztés)
- alkoholbetegség.

Gyermekek és serdülők

A Faslodex alkalmazása nem javallt 18 éves kor alatt (gyermekeknél és serdülőknél).

Egyéb gyógyszerek és a Faslodex

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha véralvadásgátló gyógyszert szed.

Terhesség és szoptatás

Ne alkalmazza a Faslodex-et, ha terhes. Ha Ön teherbe eshet, a Faslodex-kezelés ideje alatt és az utolsó adagot követően még 2 évig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

A Faslodex-kezelés alatt tilos szoptatni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Faslodex várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban ha a kezelés után fáradtságot érez, ne vezessen és ne kezeljen gépeket.

A Faslodex 10 térfogat % etanolt (alkohol) tartalmaz (legfeljebb 500 mg injekciónként, ami megfelel 12 ml sörnek vagy 5 ml bornak).

Alkoholbetegség esetén a készítmény ártalmas.

Magas rizikófaktorú betegcsoportoknál, mint például májbetegségben szenvedő vagy epilepsziás betegeknél a készítmény alkalmazása megfontolandó.

A Faslodex 500 mg benzil-alkoholt tartalmaz injekciónként, ami megfelel 100 mg/ml-nek.

A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.

A Faslodex 750 mg benzil-benzoátot tartalmaz injekciónként, ami megfelel 150 mg/ml-nek.

3. Hogyan kell alkalmazni a Faslodex-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja 500 mg fulvesztrant havonta (két 250 mg/5 ml-es injekció) egyszer, és egy további 500 mg-os adag két héttel az első adag után.

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek a Faslodex injekciót. Mindkét farizomba egy-egy injekciót adnak be, lassan.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnali orvosi kezelésre lehet szüksége, ha a következő mellékhatások valamelyikét tapasztalja:

- allergiás (túlérzékenységi) reakciók, beleértve az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a torok duzzanatát, amelyek az anafilaxiás reakció tünetei lehetnek
- tromboembólia (vérrögzépződés fokozott veszélye)*
- májgyulladás (hepatitisz)
- májelégtelenség

Értesítse kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következő mellékhatások valamelyikét észleli:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 ember közül több mint 1-et érinthet):

- az injekció beadásának helyén fellépő reakciók, például fájdalom és/vagy gyulladás
- kóros májenzim-értékek (laboratóriumi vérvizsgálat során észlelhető)*
- émelygés (hányinger)
- gyengeség, fáradtság*
- ízületi és csont- és izomrendszeri fájdalom
- hőhullámok
- kiütések
- allergiás (túlérzékenységi) reakciók, beleértve az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a torok duzzanatát is

További mellékhatások:

Gyakori mellékhatások (10 ember közül legfeljebb 1-et érinthet):

- fejfájás
- hányás, hasmenés, vagy étvágytalanság*
- húgyúti fertőzések
- hátfájdalom*
- a bilirubinszint emelkedése (a máj által termelt epefesték)
- tromboembólia (vérrögzépződés fokozott veszélye)*
- csökkent vérlemezkeszám (trombocitopénia)
- hüvelyi vérzés
- derékfájdalom, amely egyik oldalon a lábba sugárzik (isiász)
- hirtelen jelentkező gyengeség, zsibbadás, bizsergés, vagy a lábmozgatás képességének elvesztése, amely különösen testének egyik oldalán jelentkezik, hirtelen fellépő problémák a járás során vagy az egyensúlyozásban (perifériás neuropátia)

Nem gyakori mellékhatások (100 ember közül legfeljebb 1-et érinthet):

- sűrű, fehéres hüvelyi folyás és gombás (kandida) fertőzés
- véraláfutás és vérzés az injekció beadásának helyén
- a gamma-GT szint emelkedése – májenzim, a vérvizsgálati eredményben látható
- májgyulladás (hepatitisz)
- májelégtelenség
- zsibbadás, bizsergés és fájdalom
- anafilaxiás reakció

*Azokat a mellékhatásokat is tartalmazza, amelyeknél a Faslodex pontos szerepe az alapbetegség miatt nem ítéltető meg.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen

lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatáság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Faslodex-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon vagy a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.

A 2 - 8°C-tól eltérő hőmérsékleten történő tárolást korlátozni kell. Ez magában foglalja, hogy kerülni kell a 30°C-ot meghaladó hőmérsékleten történő tárolást, valamint, hogy a 25°C alatti (de 2 – 8°C fölötti) átlagos tárolási hőmérséklet nem haladhatja meg a 28 napot. Az előírtól eltérő hőmérsékleten történő tárolás után a gyógyszert azonnal vissza kell helyezni az ajánlott tárolási körülmények közé (hűtőszekrényben tárolandó és szállítandó, 2°C – 8°C). A tárolási körülményektől való eltéréseknek a készítmény minőségére gyakorolt hatása összeadódik, és a 28 napos időszakot a Faslodex 4 éves felhasználhatósági időtartama alatt nem szabad túllépni. A 2°C alatti hőmérséklet nem fogja a készítmény károsodását okozni, amennyiben biztosított, hogy nem tárolják -20°C-nál alacsonyabb hőmérsékleten.

Az előretöltött fecskendő a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A Faslodex helyes tárolása, felhasználása és a fel nem használt gyógyszer megsemmisítése egészségügyi szakember feladata.

Ez a gyógyszerkészítmény kockázatot jelenthet a vízi környezetre. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Faslodex?

- A készítmény hatóanyaga a fulvesztrant. Minden egyes előretöltött fecskendő (5 ml) 250 mg fulvesztrantot tartalmaz.
- Egyéb összetevők (segédanyagok): etanol (96 százalékos), benzil-alkohol, benzil-benzoát, finomított ricinusolaj.

Milyen a Faslodex külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Tiszta, színtelen vagy sárga viszkózus oldat, megbontást bizonyító záróelemmel ellátott előretöltött fecskendőben, amely 5 ml injekciós oldatot tartalmaz. Két fecskendőt kell alkalmazni az ajánlott havi 500 mg adaghoz.

A Faslodex-nek 2 kiserelése van, 1 vagy 2, üvegből készült előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolás.

A csomagolás a fecskendőkhöz rögzítendő biztonsági injekciós tűket (SafetyGlide – biztonsági csúszka) is tartalmazza.

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

Gyártó

AstraZeneca AB
Karlebyhusentrén
Astraallén
SE-152 57 Södertälje
Svédország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca SA/N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel.: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca SA/N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft
Tel: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: + 33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

România

AstraZeneca SRL

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: + 353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: + 40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel.: + 421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: + 358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Faslodex 500 mg-ot (2 x 250 mg/5 ml oldatos injekció) kell beadni, és ehhez két előretöltött fecskendőt kell alkalmazni, lásd a 3. pontot.

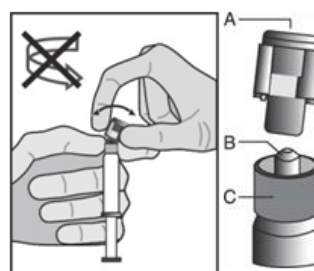
A készítmény alkalmazására vonatkozó útmutatások

Figyelmeztetés - Felhasználás előtt ne autoklávozza a biztonsági tűt (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle). A keze az alkalmazás alatt, illetve a használt fecskendő eldobásakor mindig a tű mögött helyezkedjen el.

A két fecskendő mindegyike esetén:

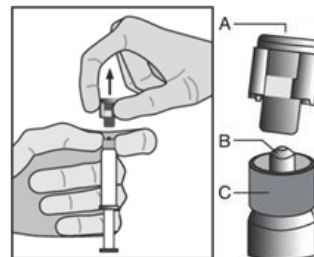
- Vegye ki a tálcából az üvegfecskendő hengerét és ellenőrizze le, hogy nem sérült-e.
- Bontsa ki a biztonsági tűt (SafetyGlide) külső csomagolását.
- A parenterális készítményeket alkalmazásuk előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaznak-e részecskéket és hogy nincsenek-e elszíneződve.
- Tartsa a fecskendőt függőlegesen a bordázott részénél (C) fogva. Másik kezével fogja meg a kupakot (A) és óvatosan mozgassa előre-hátra, míg a kupak leválik és levehető nem lesz. Ne csavarja a kupakot (lásd 1. ábra).

1. ábra



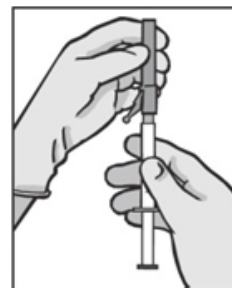
- Távolítsa el a kupakot (A) egyenesen felfelé. A sterilitás megtartása érdekében ne érjen a fecskendő csúcsához (B) (lásd 2. ábra).

2. ábra



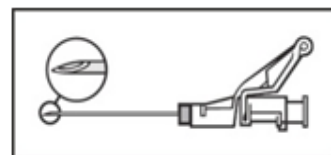
- Csatlakoztassa a biztonsági tűt a fecskendő Luer csatlakozójára és csavarja addig, amíg szorosan nem illeszkedik (lásd 3. ábra).
- Ellenőrizze, hogy a tű a Luer csatlakozójában van, mielőtt kimozdítja a függőleges síkból.
- A tű hegye sérülésének elkerülése érdekében a tűvédő tokot egyenesen húzza le.
- Az előretöltött fecskendőt vigye a beadás helyéhez.
- Távolítsa el a tűvédőt.
- A felesleges gázt távolítsa el a fecskendőből.

3. ábra



- Lassan (1-2 perc/injekció) intramuscularisan adja be a farizomba. A használat megkönnyítése érdekében a tű metszett vége az emelőkar irányába néz (lásd 4. ábra).

4. ábra



- Rögtön a beadás után lökje meg egy ujjal az aktiválható emelőkart, hogy működésbe hozza a tűvédő szerkezetet (lásd 5. ábra).
FIGYELEM: Saját magától és másoktól eltartva hozza működésbe a tűvédő szerkezetet. Figyeljen a kattánásra és nézze meg, hogy a tű hegye el van takarva.

5. ábra



Megsemmisítés

Az előretöltött fecskendő **csak** egyszer használható.

Ez a gyógyszerkészítmény kockázatot jelenthet a vízi környezetre. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.