

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fulvestrant Mylan 250 mg/5 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg fulvestrant előretöltött fecskendőnként, 5 ml oldatban.

Ismert hatású segédanyagok (5 ml-ben)

Vízmentes etanol (500 mg)

Benzil-alkohol (500 mg)

Benzil-benzoát (750 mg)

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

Tiszta, színtelen vagy sárga, viszkózus oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A fulvestrant a következő állapotokban javallt:

- monoterápiában ösztrogénreceptor pozitív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákkezelésére 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-fel szabadító hormon (LHRH) agonistával kell kombinálni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőtt korú nők (beleértve az időskorúakat is)

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

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

A fulvestrant 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

Vesekárosodás

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 betegeknel 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 fulvesztrantot esetükben óatosan kell alkalmazni. Súlyos májelégtelenségben szenvedő betegekre vonatkozóan nincsenek adatok (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A fulvesztrant 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

A Fulvestrant Mylan két egymást követő 5 ml-es injekcióban 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 Fulvestrant Mylan-t 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 fulvesztrant elővigyázatossággal alkalmazandó enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban (lásd 4.2, 4.3, 5.2 pont).

A fulvesztrant elővigyázatossággal alkalmazandó súlyos vesekárosodásban (a kreatinin clearance kisebb, mint 30 ml/perc).

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

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

Az injekció beadása helyén jelentkező isiászról, neuralgiáról, neuropathiás fájdalomról és perifériás neuropathiáról számoltak be a fulvesztrant injekcióval kapcsolatban. A mögöttes ülőideg közelsége miatt elővigyázatosan kell eljárni, ha a fulvesztrantot a dorsoglutealis oldalon injekciózzák (lásd 4.2 és 4.8 pont).

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

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

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

Interferencia az ösztradiol antitestek vizsgálataival

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

Gyermekek és serdülők

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

A Fulvestrant Mylan 10% m/v alkoholt (etanol) tartalmaz

Ez a gyógyszer segédanyagként 10 m/v alkoholt (etanol) tartalmaz, azaz mintegy 500 mg-ot 5 ml-ként. Egy kezelés adagja (azaz két injekció) kevesebb, mint 25 ml sörnek vagy 10 ml bornak felel meg. A gyógyszer kismennyiségű alkoholtartalma nem gyakorol észrevehető hatást.

A Fulvestrant Mylan benzil-alkoholt tartalmaz

Ez a gyógyszer 5 ml-enként 500 mg benzil-alkoholt tartalmaz, amely 100 mg/ml-nek (10 m/v) felel meg. A benzil-alkohol allergiás reakciókat válthat ki.

A Fulvestrant Mylan benzil-benzoátot tartalmaz

Ez a gyógyszer 5 ml-enként 750 mg benzil-benzoátot tartalmaz, amely 150 mg/ml-nek (15 m/v) felel meg.

4.5 Gyógyszerköölcsönhatások és egyéb interakciók

Egy midazolámmal (a CYP3A4 szubsztrátja) végzett klinikai interakciós vizsgálat azt mutatta, hogy a fulvesztrant nem gátolja a CYP3A4 működését. Rifampicinnel (CYP3A4-induktor), valamint ketokonazzal (CYP3A4-inhibitor) végzett klinikai interakciós vizsgálatban a fulvesztrant-clearance klinikailag releváns mértékben nem változott. Ezért dózismódosítás nem szükséges azon betegeken, akik fulvesztranttal egyidejűleg valamely CYP3A4-et gátló vagy indukáló gyógyszert kapnak.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes betegeknél azt kell tanácsolni, hogy hatékony fogamzásgátlást alkalmazzanak a Fulvestrant Mylan-kezelés alatt és az utolsó adagot követően még 2 évig.

Terhesség

A fulvesztrant ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont). A fulvesztranttról kimutatták, hogy patkányokban és nyulakban egyszeri intramuscularis adagok keresztüljutnak a placentán. Állatkísérletekben a fulvesztrant reprodukció toxicitást mutatott, mely a magzati fejlődési rendellenesség és elhalás incidenciájának megnövekedésében nyilvánult meg (lásd 5.3 pont).

Amennyiben a beteg a fulvesztrant terápia ideje alatt teherbe esik, tájékoztatni kell a magzatot fenyegető potenciális veszélyről, valamint a terhesség megszakadásának lehetséges kockázatáról.

Szojtatás

A fulvesztrant-kezelés ideje alatt a sojtatást fel kell függeszteni. A fulvesztrant kiválasztódik a sojtatós patkányok tejébe. Nem ismeretes, hogy a fulvesztrant humán anyatejbe is kiválasztódik-e. Figyelembe véve a fulvesztrant okozta súlyos mellékhatások lehetőségét a sojtatott újszülöttnél, alkalmazása a sojtatás alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A fulvesztrant hatását a humán termékenységre nem vizsgálták.

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

A fulvesztrant nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetői, illetve a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban, mivel a fulvesztrant 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 reakciók, asthenia, émelygés és a májenzimek (ALAT, ASAT, ALP) szintjének emelkedése voltak.

Az 1. táblázatban a mellékhatások következő gyakorisági kategóriáit számították ki a fulvesztrant 500 mg-os kezelési csoportjára kapott adatok alapján, amelyek a fulvesztrant 500 mg-os kezelést a fulvesztrant 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 fulvesztrant 500 mg-os adagját hasonlították össze az 1 mg-os anasztrozol kezeléssel. Ahol az összevont biztonságossági értékelés és a FALCON vizsgálat gyakorisági adatai eltérőek, ott a legnagyobb gyakoriság kerül bemutatásra. Az 1. táblázatban található gyakoriságok minden bejelentett eseményt figyelembevettek, 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 súlyossági sorrendben kerültek felsorolásra.

1. táblázat A fulvesztrant monoterápiával kezelt betegek esetén jelentett mellékhatások

Mellékhatások szervrendszerek és gyakoriság szerint		
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Gyakori	Húgyúti fertőzések
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Csökkent vérlemezkeszám ^c
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Túlérzékenységi reakciók ^c

Mellékhatások szervrendszerek és gyakoriság szerint		
	Nem gyakori	Anaphylaxiás reakciók
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Anorexia ^a
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hőhullámok ^c
	Gyakori	Vénás thromboembolia ^a ,
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hányinger
	Gyakori	Hányás, hasmenés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori	Emelkedett májenzim szintek (ALAT, ASAT, ALP) ^a
	Gyakori	A bilirubinszint emelkedése ^a
	Nem gyakori	Májelégtelenség ^{c,f} , hepatitis ^f , a emelkedett gamma-GT-szint ^f
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Bőrkiütés ^c
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Ízületi- és musculoskeletális fájdalom ^d
	Gyakori	Hátfájás ^a
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori	Hüvelyi vérzés ^e
	Nem gyakori	Hüvelyi moniliázis ^f , leukorrhoea ^f
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Asthenia ^a , az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók ^b
	Gyakori	Perifériás neuropathia ^c , isiász ^c
	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 fulvesztrant közreműködésének pontos mértéke az alapbetegség miatt nem ítéltető meg.

^b Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók megnevezése nem foglalja magában az injekció beadásának helyén kialakuló vérzést, haematomát, isiászt, neuralgiát és 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 musculoskeletális 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 musculoskeletális fájdalom

A FALCON vizsgálatban a fulvesztrant karon 65 beteg (31,2%), az anasztrozol karon 48 beteg (24,1%) jelentett ízületi és musculoskeletális fájdalmat, mint mellékhatást. A fulvesztrant karon lévő 65 betegből 40%-uk (26/65) jelentette az ízületi és musculoskeletális 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 betegeknek 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 palbociklib karon, és 4,8 hónap a fulvesztrant plusz placebo karon. A palbociklib expozíció medián időtartama a fulvesztrant palbociklib karon 10,8 hónap volt.

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

Szervrendszerek Gyakoriság Preferált szakkifejezések ^a	Fulvesztrant + palbociklib (n=345)		Fulvesztrant + placebo (n=172)	
	Minden súlyossági fokozat n (%)	Súlyossági fokozat ≥ 3 n (%)	Minden súlyossági fokozat n (%)	Súlyossági fokozat ≥ 3 n (%)
Fertőzőbetegségek és parazitaferőzések				
<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>				
Ízérzészavar	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 aminosztransferáz; ASAT= aszpartát-amino-transzferáz; N/n=betegszám; NA=nem alkalmazható

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

^b A Fertőző betegségek és parazitafertőzések 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, nyelv fájdalom, száj fekélyesedése, nyálkahártya-gyulladás, szájfájdalom, oropharyngealis diszkomfort, oropharyngealis fájdalom, stomatitis.

^h Kiütés a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: kiütés, makulo-papularis kiütés, viszkető kiütés, erythematous 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, 3-as súlyossági fokozatú neutropéniát 1 beteg (0,6%) 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. Lázás neutropeniát 3 (0,9%) a fulvesztrantot palbociklibbel kombinációban kapó betegeknel 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 fulvesztrant túlادagolással kapcsolatban. Túlادagolás esetén tüneti szupportív kezelés javasolt. Állatkísérletek eredményei arra utalnak, hogy a magasabb dózisú 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, Antiösztrógenek, ATC kód: L02BA03

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A fulvesztrant egy kompetitív ösztrogénreceptor (ER)-antagonista, amely az ösztradiolhoz hasonló affinitással bír. A fulvesztrant blokkolja az ösztrogének trófikus hatását anélkül, hogy bármiféle részleges agonista (ösztrogénszerű) aktivitása lenne. A hatásmechanizmus az ösztrogénreceptor 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 emlőtumorer 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 antiösztrógen 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) fulvesztrant-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	fulvesztrant 500 mg (N=362)	fulvesztrant 250 mg (N=374)	A csoportok összehasonlítása (fulvesztrant 500 mg/fulvesztrant 250 mg)		
				Relatív	95% CI	p-érték
PFS	K-M medián hónapokban; relatív hazárd					
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 hazárd					
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	A becslés típusa kezelés összehasonlítás	Fulvesztrant 500 mg (N=362)	Fulvesztrant 250 mg (N=374)	A csoportok összehasonlítása (fulvesztrant 500 mg/fulvesztrant 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 A fulvesztrant 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 mellett) és a frissített (75%-os adatfeldolgozás mellett) 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: 240 beteg a fulvesztrant 500 mg csoportban és 261 beteg a fulvesztrant 250 mg csoportban).

^e A legjobb objektív választ mutató betegek a teljes választ, részleges választ vagy legalább 24 hétig 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: aromataz-inhibitor (aromatase inhibitor); AE: antiösztrogén (anti-estrogen).

Egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, kettős placebót alkalmazó, multicentrikus klinikai vizsgálatot végeztek a fulvesztrant 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 betegségeire. 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 fulvesztrant 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 fulvesztrant karon az anasztrozol karhoz hasonlítva.

A FALCON vizsgálat hatásossági eredményeit a 4. táblázat és az 1. ábra szemlélteti.

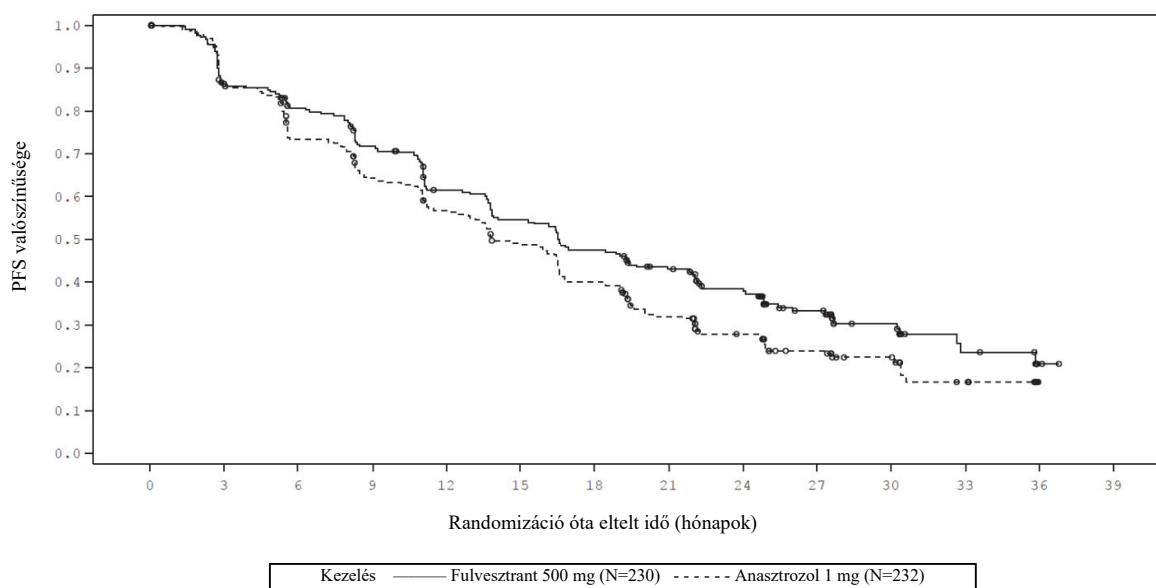
4.táblázat A FALCON vizsgálat elsődleges hatásossági végpontjának (PFS) és fő másodlagos hatásossági végpontjainak (a vizsgáló szerinti értékelés, kezelni kívánt populáció) összefoglaló eredményei

	Fulvestrant 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**



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 fulvesztrant és napi 1 mg anasztrozol (aromatáz-inhibitor) biztonságosságát és hatékonyságát hasonlították össze. Általánosságban, a havi 250 mg fulvesztrant legalább olyan hatékonynak 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 fulvesztrant-kezelésben részesült betegek 83%-a progrediált, míg az anasztrozol csoportban ez az érték 85% volt. A két vizsgálat kombinált analízisében a 250 mg fulvesztrantnak 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 fulvesztranttal kezelt csoportban 19,2%, az anasztrozollal kezelt betegcsoportban 16,5% volt. A halálozásig eltelt idő középértéke 27,4 hónap volt a fulvesztranttal kezeltéknél, míg 27,6 hónap az anasztrozol csoportban. A 250 mg fulvesztrantnak 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 fulvestrant 500 mg-os dózisát 125 mg palbociklibbel kombinációban adva értékelték a fulvesztrant 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 bevásztási 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 fulvestrant plusz palbociklib vagy fulvestrant 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 metasztatikus 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 fulvestrant plusz palbociklib kar és a fulvestrant 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 betegségeire. A betegek több mint felének (62%) az ECOG PS besorolása 0 volt, 60%-nak volt visceralis metasztatizisa, és 60%-uk korábban 1-nél több hormonkezelés vonalat kapott az elsődlegesen diagnosztizált betegségeire.

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 fulvestrant karon 6,9 hónap különbséget tapasztaltak az átlagos túlélésben a placebo plusz fulvestrant karhoz képest; ez az eredmény nem volt statisztikailag szignifikáns az előre meghatározott 0,0235-ös (egyoldalú) szignifikanciaszint szerint. A placebo plusz fulvestrant 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 görbék a 2. illetve a 3. ábra mutatja be.

5.táblázat A PALOMA-3 vizsgálat hatásossági eredményei (a vizsgáló szerinti értékelés, kezelni kívánt populáció)

	Frissített elemzés (Adatlezárás: 2015. október 23.)	
	Fulvestrant plusz palbociklib (n=347)	Fulvestrant plusz 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 ^{†*}	

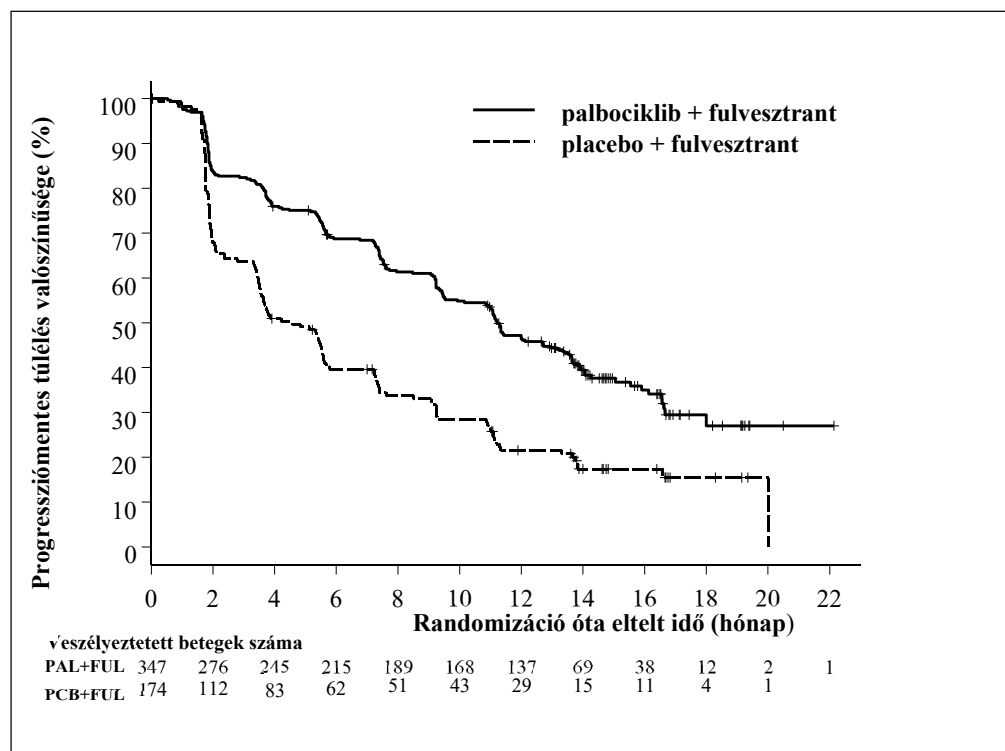
CBR=kedvező klinikai hatás aránya; CI= konfidencia intervallum; N= betegszám; OR= objektív válasz

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

*Statistikailag nem szignifikáns

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

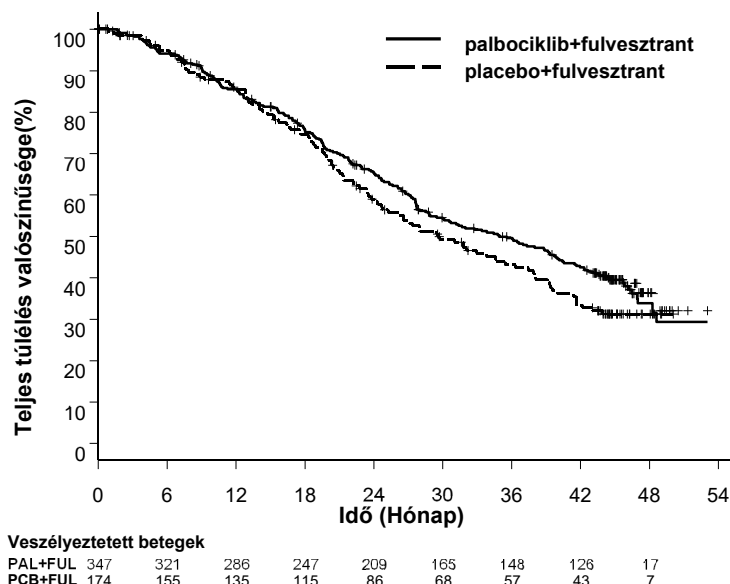
2. ábra A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier görbéje (a vizsgáló szerinti értékelés, kezelni kívánt populáció) – PALOMA-3 vizsgálat (2015. október 23-i adatlezárás)



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

A fulvesztrant plusz palbociklib karon a betegség progressziójának vagy a halálozás kockázatának csökkenését figyelték meg mindegyik, a rétegezési tényezők és a kiindulási jellemzők által meghatározott alcsoportban. Ez igazolható volt a pre-/perimenopauzában lévő nőknél (HR=0,46; 95%-os CI: 0,28; 0,75) és posztmenopauzában lévő nőknél (HR=0,52; 95%-os CI: 0,40; 0,66), valamint a visceralis elhelyezkedésű metasztázisos betegeknél (HR=0,50; 95%-os CI: 0,38; 0,65) és a nem visceralis elhelyezkedésű metasztázisos betegeknél (HR=0,48; 95%-os CI: 0,33; 0,71). A terápiás haszon is megfigyelhető volt függetlenül a metasztatikus betegségben adott korábbi kezelési vonalak számától: 0. (HR=0,59; 95%-os CI: 0,37; 0,93), 1. (HR=0,46; 95%-os CI: 0,32; 0,64), 2. (HR=0,48; 95%-os CI: 0,30; 0,76) vagy ≥ 3 . vonalbeli kezelésnél is (HR=0,59; 95%-os CI: 0,28; 1,22).

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



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 alcsoportjainál 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	
	Fulvestrant plus+ palbociklib (n=206)	Fulvestrant plus+ placebo (n=105)	Fulvestrant plus+ palbociklib (n=141)	Fulvestrant plus+ 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 fulvestrant plusz palbociklib karon összesen 335 beteg, a fulvestrant 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 skálakon. A palbociklib fulvestrant-al együtt történő adása a tünetek szempontjából előnnyel járt, mivel szignifikánsan meghosszabbította a fájdalom tüneteinek rosszabbodásig eltelt időt a fulvestrant plusz+ 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 mcg etinilösztadiollal, a 250 mg fulvesztrant előkezelést kapott egyének esetén az endometrium stimulációja (ultrahanggal mért endometrium vastagsággal igazolva) szignifikánsan csökkent a placeboval előkezelt csoporthoz képest.

Emlőrákos betegek legfeljebb 16 hétig tartó neoadjuváns kezelése során sem a fulvesztrant 500 mg, sem a fulvesztrant 250 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 fulvesztrant 250 mg, sem a fulvesztrant 500 mg nem eredményezett klinikailag jelentős változást a szérumszint-turnover markerekben.

Gyermekek és serdülők

A fulvesztrant alkalmazása gyermekeknél nem javallt. Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a fulvesztrant tartalmú referenciakészítmény emlőrák esetében végzett vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk)

Egy fázis II., nyílt vizsgálatban tanulmányozták a fulvesztrant biztonságosságát, hatásosságát és farmakokinetikáját 30, 1 és 8 év közötti, McCune-Albright szindrómával (MAS) társult progresszív pubertas praecoxban szenvedő lánynál. 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 dinamikus 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 öt éves adatok még nem állnak rendelkezésre.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A fulvesztrant elhúzó hatású intramuscularis injekció beadását követően a fulvesztrant lassan szívódik fel, és a maximális plazmakoncentráció (C_{max}) körülbelül 5 nap után alakul ki. A fulvesztrant 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). A dinamikus 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 gyógyszer-expozíció az 50-500 mg-ig terjedő dózistartományban a dózissal megközelítőleg arányosan változik.

Eloszlás

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

extravasculáris. A fulvesztrant nagymértékben kötődik a plazmaproteinekhez (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 nemihormon-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-keton, 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 CYP3A4 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 székklettel 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. Intramuscularis beadást követően 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 dózisz klinikai vizsgálatban vizsgálták enyhe és közepesen súlyos (Child-Pugh A és B stádiumú) májkárosodásban szenvedő nőnél. 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 fulvesztranttal kezelt betegeknél 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 pubertas praecoxban 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. A dinamikus 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*óra/ml volt. Bár az összegyűjtött adatok mennyisége korlátozott, a fulvesztrant egyensúlyi állapotú koncentrációi gyermekeknél a felnőttekével megegyezőnek mutatkoznak.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A fulvesztrant akut toxikus hatása alacsony.

Ismételt dózisz vizsgálatokban minden állatfaj jól tolerálta a fulvesztrant oldatos injekciót és az egyéb formulációkban adagolt fulvesztrantot. Az injekció beadásának helyén jelentkező lokális reakciókat, mint pl. izomgyulladás, granulomák, a vivőanyagoknak 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 reprodukzív 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 emelkedését [orális adagolás], és egy kutyában szinusz megállást [intravénás adagolás]) tapasztaltak. Ezek a tünetek akkor jelentkeztek, amikor a fulvesztrant expozíció mértéke meghaladta a betegek esetében mért értékeket ($C_{max} > 15$ -szőr), 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 fulvesztrant) 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 antiösztrogének idéznek elő. Ezért ezen vizsgálati eredmények nem tekinthetők relevánsnak a fulvesztrant posztmenopauzás, 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

benzil-benzoát
benzil-alkohol
vízmentes etanol
finomított ricinusolaj

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtve (2°C-8°C) tárolandó és szállítandó.

A 2°C-8°C-tól eltérő hőmérsékleten történő tárolást korlátozni kell. Ez magában foglalja, hogy kerülni kell a 25°C-ot meghaladó hőmérsékleten történő tárolást, valamint hogy a 25°C alatti (de 2°C-8°C fölötti) átlagos tárolási hőmérséklet nem haladhatja meg a 28 napos időszakot. Az előírtól eltérő hőmérsékleten történő tárolás után a gyógyszert azonnal vissza kell helyezni az ajánlott tárolási körülmények közé (hűtve tárolandó és szállítandó, 2°C-8°C).

A tárolási körülményektől való eltéréseknek a készítmény minőségére gyakorolt hatása összeadódik, és a 28 napos időszakot a Fulvestrant Mylan 2 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:

Egy db, 5 ml Fulvestrant Mylan oldatos injekciót tartalmazó színtelen, 1. típusú üvegből készült előretöltött fecskendő, polipropilén dugattyúval és garanciazárral ellátva.

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

Két db, 5 ml Fulvestrant Mylan oldatos injekciót tartalmazó színtelen, 1. típusú üvegből készült előretöltött fecskendő, polipropilén dugattyúval és garanciazárral ellátva. A csomagolás a fecskendőkhez rögzítendő biztonsági injekciós tűket (BD SafetyGlide) is tartalmazza. vagy

Négy db, 5 ml Fulvestrant Mylan oldatos injekciót tartalmazó színtelen, 1. típusú üvegből készült előretöltött fecskendő, polipropilén dugattyúval és garanciazárral ellátva. A csomagolás a fecskendőkhez rögzítendő biztonsági injekciós tűket (BD SafetyGlide) is tartalmazza. vagy

Hat db, 5 ml Fulvestrant Mylan oldatos injekciót tartalmazó színtelen, 1. típusú üvegből készült előretöltött fecskendő, polipropilén dugattyúval és garanciazárral ellátva. A csomagolás a fecskendőkhez rögzítendő biztonsági injekciós tűket (BD SafetyGlide) 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 Fulvestrant Mylan-t a dorsoglutealis oldalon injekciózzák (lásd 4.4 pont).

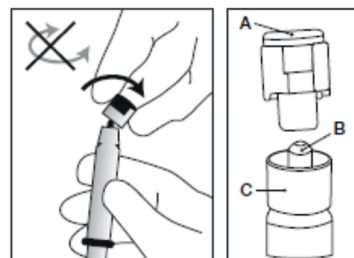
Figyelmeztetés– Felhasználás előtt ne autoklávozza a biztonsági tűt!

A keze az alkalmazás alatt, illetve a használt fecskendő eldobásakor mindig a tű mögött helyezkedjen el.

A két fecskendő mindegyike esetén:

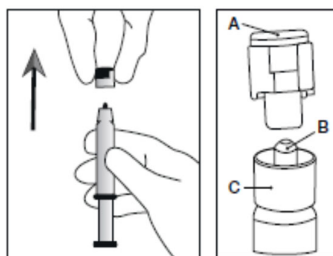
- Vegye ki a tálcából az üvegfecskendő hengerét és ellenőrizze, hogy nem sérült-e.
- Bontsa ki a biztonsági tű (SafetyGlide) külső csomagolását.
- A parenterális készítményeket alkalmazásuk előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaznak-e részecskéket és hogy nem színeződtek-e el.
- Tartsa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



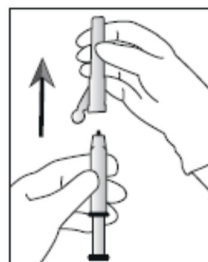
- Távolítsa el a kupakot (A) egyenesen felfelé. A sterilitás megtartása érdekében ne érjen a fecskendő csúcsához (B) (lásd 2. ábra).

2. ábra



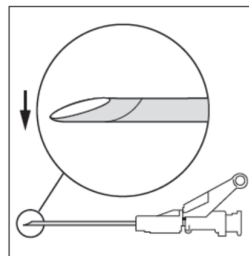
- Csatlakoztassa a biztonsági tűt a fecskendő Luer csatlakozójára és csavarja addig, amíg szorosan nem illeszkedik (lásd 3. ábra).
- Ellenőrizze, hogy a tű a Luer csatlakozóban van, mielőtt kimozdítja a függőleges síkból.
- Hogy a tű hegyének sérülését elkerülje, a tűvédő tokot egyenesen húzza le.
- Az előretöltött fecskendőt vigye a beadás helyéhez.
- Távolítsa el a tűvédőt.
- Engedje ki a felesleges gázt a fecskendőből.

3. ábra



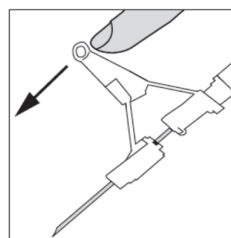
- Lassan (1-2 perc/injekció) intramuscularisan adja be a farizomba (glutealis terület). A használat megkönnyítése érdekében a tű metszett vége az emelőkar irányába néz (lásd 4. ábra).

4. ábra



- Közvetlenül 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 ellenőrizze, hogy a tű hegye teljesen el legyen 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.(lásd 5.3 pont).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ireland

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018 január 8.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023 január 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- 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(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Mylan Teoranta
Coill Rua
Inverin
Co. Galway
Írország

Viatri Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

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 kell 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 farmakovigilanciái 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 KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fulvestrant Mylan 250 mg/5 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
fulvesztrant

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg fulvesztrant előretöltött fecskendőnként, 5 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Benzil-benzoát
Benzil-alkohol
Vízmentes etanol
Finomított ricinusolaj

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött fecskendő (5 ml)
1 db biztonsági tű
2 db előretöltött fecskendő (egyenként 5 ml)
2 db biztonsági tű
4 db előretöltött fecskendő (egyenként 5 ml)
4 db biztonsági tű
6 db előretöltött fecskendő (egyenként 5 ml)
6 db biztonsági tű

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intramuscularis alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

A Fulvestrant Mylan és a biztonsági tű alkalmazásával kapcsolatos teljeskörű utasításokért lásd a készítmény alkalmazására vonatkozó, mellékelt útmutatót.

Két fecskendőt kell felhasználni az ajánlott 500 mg havi adag beadásához.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL 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

Hűtve tárolandó és szállítandó.

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

Az előírttól 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

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ireland

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1253/001

EU/1/17/1253/002

EU/1/17/1253/003

EU/1/17/1253/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

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 FECSEKENDŐ

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

Fulvestrant Mylan 250 mg/5 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
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

Fulvestrant Mylan 250 mg/5 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben fulvesztrant

Mielőtt elkezdi 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, gyógyszerészehez 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 Önénél 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 Fulvestrant Mylan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Fulvestrant Mylan alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Fulvestrant Mylan-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Fulvestrant Mylan-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A Fulvestrant Mylan 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 Fulvestrant Mylan-t 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 fulvesztrant-ot palbociklibbel kombinálva alkalmazzák, fontos, hogy Ön a palbociklib betegájékoztatóját is elolvassa. Ha kérdése van a palbociklibbel kapcsolatban kérjük, forduljon kezelőorvosához.

2. Tudnivalók a Fulvestrant Mylan alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Fulvestrant Mylan-t:

- ha allergiás a fulvesztrant-ra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha terhes vagy szoptat (lásd „Terhesség, szoptatás és termékenység” c. pont).
- ha súlyos májbetegsége van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Fulvestrant Mylan alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbiak valamelyike fennáll Önnél:

- vese- vagy májbetegség
- alacsony vérlemezkeszám (a vérlemezkek a véralvadást segítik), vagy vérzési rendellenességek
- korábbi véralvadási problémák
- csonttritkulás (a csontok ásványianyag-vesztése)
- alkoholizmus

Gyermekek és serdülők

A Fulvestrant Mylan alkalmazása 18 év alatti gyermekeknek és serdülőknek nem javallt.

Egyéb gyógyszerek és a Fulvestrant Mylan

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

Különösképpen tájékoztassa kezelőorvosát, ha véralvadásgátló gyógyszert (úgynevezett antikoaguláns gyógyszert, amely megakadályozza a vérrögződést) szed.

Terhesség, szoptatás és termékenység

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

A Fulvestrant Mylan-kezelés alatt tilos szoptatni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Fulvestrant Mylan 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 Fulvestrant Mylan 10% m/v alkoholt (etanol) tartalmaz, legfeljebb 500 mg-ot 5 ml-ként, ami kevesebb, mint 25 ml sörrel vagy 10 ml borral megegyező kezelési adag (azaz két injekció). A gyógyszer kismennyiségű alkoholtartalma nem gyakorol észrevehető hatást.

A Fulvestrant Mylan benzil-alkoholt tartalmaz

Ez a gyógyszer 5 ml-enként 750 mg benzil-alkoholt tartalmaz, amely 100g/ml-nek (10% m/v) felel meg. A benzil-alkohol reakciókat válthat ki.

A Fulvestrant Mylan benzil-benzoátot tartalmaz

Ez a gyógyszer 5 ml-enként 750 mg benzil-benzoátot tartalmaz, amely 150 mg/ml-nek (15 m/v) felel meg.

3. Hogyan kell alkalmazni a Fulvestrant Mylan-t?

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 Fulvestrant Mylan-t lassú, izomba adott (intramuszkuláris) injekció formájában, mindkét farizomba egyet-egyet.

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 ajak, a nyelv és/vagy a torok vizenyős 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 (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

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

További mellékhatások:

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget 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 (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

* Azokat a mellékhatásokat is tartalmazza, amelyeknél a Fulvestrant Mylan pontos szerepe az alapteregség miatt nem ítéhető meg.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság 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 Fulvestrant Mylan-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon vagy a fecskendő címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:/Felh.:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtve (2°C-8°C) tárolandó és szállítandó.

A 2°C-8°C-tól eltérő hőmérsékleten történő tárolást korlátozni kell, és a 25°C alatti (de 2°C-8°C fölötti) átlagos tárolási hőmérséklet nem haladhatja meg a 28 napot. Az előírttól eltérő hőmérsékleten történő tárolás után a gyógyszert azonnal vissza kell helyezni az ajánlott tárolási körülmények közé (hűtve tárolandó és szállítandó, 2°C-8°C). A tárolási körülményektől való eltéréseknek a készítmény minőségére gyakorolt hatása összeadódik, és a 28 napos időszakot a Fulvestrant Mylan 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 Fulvestrant Mylan 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 Fulvestrant Mylan?

- A készítmény hatóanyaga a fulvesztrant. 250 mg fulvesztrant (5 ml-es) előretöltött fecskendőnként.
- Egyéb összetevők (segédanyagok): benzil-benzoát (lásd 2. pont 'A Fulvestrant Mylan benzil-benzoátot tartalmaz'), benzil-alkohol (lásd 2. pont 'A Fulvestrant Mylan benzil-alkoholt tartalmaz'), vízmentes etanol (lásd 2. pont 'A Fulvestrant Mylan 10% m/v alkoholt (etanol) tartalmaz') és finomított ricinusolaj.

Milyen a Fulvestrant Mylan külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Fulvestrant Mylan tiszta, színtelen vagy sárga viszkózus oldat garanciazárral ellátott, előretöltött fecskendőben, amely 5 ml oldatos injekciót tartalmaz. Két fecskendőt kell alkalmazni a javasolt 500 mg-os havi adag eléréséhez.

A Fulvestrant Mylan-nak 4 csomagolási formája van amely vagy 1 db üvegből készült előretöltött fecskendő vagy 2 db üvegből készült előretöltött fecskendő vagy 4 db üvegből készült előretöltött fecskendő vagy 6 db üvegből készült előretöltött fecskendőt tartalmaz. A csomagolás mindkét fecskendőhöz illeszthető biztonsági tűt (BD SafetyGlide) is tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Ireland

Gyártó

MYLAN TEORANTA

Inverin

Co. Galway

IRELAND

Viatis Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1

Bad Homburg v. d. Hoehe

Hessen, 61352,

Németország

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

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatri OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatri Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatri Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: + 357 22863100

Latvija

Viatri SIA

Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatri AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatri Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ/HH}.

Egyéb információforrások

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

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

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

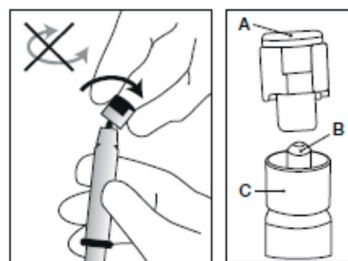
Az alkalmazásra vonatkozó útmutatások

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:

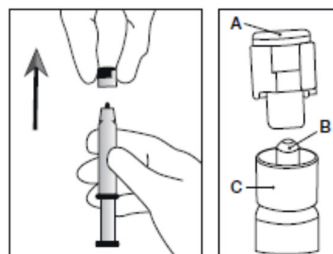
- Vegye ki a tálcából az üvegfecskendő hengerét és ellenőrizze, hogy nem sérülte.
- Bontsa ki a biztonsági tű (SafetyGlide) külső csomagolását.
- A parenterális készítményeket alkalmazásuk előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaznak részecskéket és hogy nem színeződtek-e el.
- Tartsa a fecskendőt 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



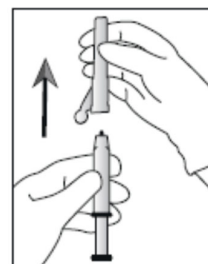
- Távolítsa el a kupakot (A) egyenesen felfelé. A sterilitás megtartása érdekében ne érjen a fecskendő csúcsához (B) (lásd 2. ábra).

2. ábra



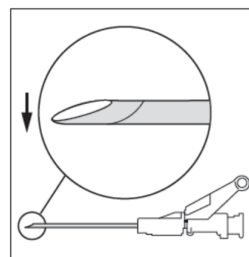
- Csatlakoztassa a biztonsági tűt a fecskendő Luer csatlakozójára és csavarja addig, amíg szorosan nem illeszkedik (lásd 3. ábra).
- Ellenőrizze, hogy a tű a Luer csatlakozóban van, mielőtt kimozdítja a függőleges síkból.
- Hogy a tű hegyének sérülését elkerülje, a tűvédő tokot egyenesen húzza le.
- Az előretöltött fecskendőt vigye a beadás helyéhez.
- Távolítsa el a tűvédőt.
- Engedje ki a felesleges gázt a fecskendőből.

3. ábra



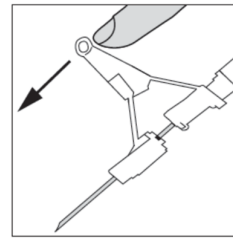
- Lassan (1-2 perc/injekció) intramuscularisan adja be a farizomba (glutealis terület). A használat megkönnyítése érdekében a tű metszett vége az emelőkar irányába néz (lásd 4. ábra).

4. ábra



- Közvetlenül 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 ellenőrizze, hogy a tű hegye teljesen el legyen 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.