

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Faslodex 250 mg injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename užpildytame švirkšte (5 ml tirpalo) yra 250 mg fulvestranto.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas (5 ml):

Etanolis (96 %, 500 mg)

Benzilo alkoholis (500 mg)

Benzilbenzoatas (750 mg)

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus, nuo bespalvio iki geltonos spalvos, klampus tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Faslodex vartojamas:

- monoterapijai: estrogenų receptoriams teigiamam lokaliai progresavusiam arba metastazavusiam moterų po menopauzės krūties vėžiui gydyti, jeigu jis:
 - dar nebuvo gydytas endokrininiais vaistiniais preparatais;
 - atsinaujino adjuvantinio gydymo antiestrogenais metu ar po jo arba progresavo gydant antiestrogenais;
- kartu su palbociklibu: hormonų receptoriams (HR) teigiamam, žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriams Nr. 2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*, toliau – HER2) neigiamam lokaliai progresavusiam arba metastazavusiam krūties vėžiui gydyti moterims, jau gydytoms endokrininiais vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių).

Moteris iki menopauzės ir perimenopauzės laikotarpiu gydant deriniu su palbociklibu, kartu reikia vartoti liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHAH) agonistą.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusioms moterims (įskaitant senyvas)

Rekomenduojama vartoti 500 mg kas 1 mėn. Be to, praėjus 2 savaitėms po pradinės dozės vartojama papildoma 500 mg dozė.

Apie Faslodex vartojimą kartu su palbociklibu taip pat žr. palbociklibo Preparato charakteristikų santrauką.

Moterys, kurioms yra premenopauzė arba perimenopauzė, prieš pradėdant gydymą Faslodex ir palbociklibo deriniu bei visą gydymo juo laikotarpį turi kartu vartoti LHAH agonistų vietinėje klinikoje praktikoje įprasta tvarka.

Ypatingos populiacijos

Inkstų nepakankamumas

Lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas 30 ml/min. arba didesnis) sergančioms pacientėms dozės koreguoti nereikia. Sunkių inkstų nepakankamumu sergančioms pacientėms (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.) šio vaisto saugumas ir veiksmingumas netirtas, todėl joms jo skiriama atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų nepakankamumas

Pacientėms, sergančioms lengvu arba vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu, dozės koreguoti nerekomenduojama, tačiau joms fulvestranto ekspozicija gali būti didesnė, todėl Faslodex skiriama atsargiai. Duomenų apie vartojimą sunkiu kepenų nepakankamumu sergančioms pacientėms nėra (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Faslodex saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų nebuvo nustatytas. Šiuo metu turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Faslodex reikia vartoti dvi 5 ml injekcijas vieną po kitos lėtai (per 1-2 min.) suleidžiant į abiejų pusių sėdmenų raumenis.

Švirkšti Faslodex į nugarinę sėdmens dalį reikia atsargiai, kadangi arti yra sėdimasis nervas.

Išsami vartojimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nėštumas ir žindymas (žr. 4.6 skyrių).

Sunkus kepenų nepakankamumas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientėms, sergančioms lengvu arba vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu, Faslodex skiriama atsargiai (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Pacientėms, sergančioms sunkiu inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.), Faslodex skiriama atsargiai.

Faslodex vartojamas į raumenis, todėl jo atsargiai skiriama pacientėms, sergančioms hemoragine diateze arba trombocitopenija, taip pat vartojančioms antikoagulantus.

Progresavusiu krūties vėžiu sergančioms pacientėms dažnai pasireiškia tromboembolija, jos atvejų užfiksuota ir klinikinių tyrimų metu vartojant Faslodex (žr. 4.8 skyrių). Į tai reikia atsižvelgti skiriant Faslodex pacientėms, kurioms yra šios komplikacijos rizikos veiksniai.

Gauta pranešimų apie pasireiškusių injekcijos vietos reiškinius suleidus Faslodex (išialgiją, neuralgiją, neuropatinį skausmą ir periferinę neuropatiją). Švirkšti Faslodex į nugarinę sėdmens dalį reikia atsargiai, kadangi arti yra sėdimasis nervas (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Fulvestranto poveikio kaulams ilgalaikio stebėjimo duomenų nėra. Dėl veikimo mechanizmo šis vaistas gali kelti osteoporozės pavojų.

Faslodex monoterapijos ir derinio su palbociklibu veiksmingumas ir saugumas netirtas pacientėms, kurioms yra kritinis vidaus organų pažeidimas.

Apie Faslodex vartojimą kartu su palbociklibu taip pat žr. palbociklibo Preparato charakteristikų santrauką.

Itaka antikūnais pagrįstų estradiolio tyrimų rezultatams

Dėl struktūros panašumo į estradiolį fulvestrantas gali iškreipti antikūnais pagrįstų estradiolio nustatymo tyrimų duomenis (gali būti klaidingai nustatyta padidėjusi estradiolio koncentracija).

Etanolis

Falsodex sudėtyje yra 10 tūrio % pagalbinės medžiagos – etanolio (alkoholio), t. y. iki 500 mg vienoje injekcijoje (atitinka 10 ml alaus arba 4 ml vyno). Tai gali būti kenksminga sergantiems alkoholizmu. Būtina atsižvelgti didelės rizikos grupės (pvz., sergantiems kepenų ligomis ar epilepsija) pacientams.

Benzilo alkoholis

Faslodex sudėtyje yra pagalbinės medžiagos – benzilo alkoholio. Jis gali sukelti alerginių reakcijų.

Vaikų populiacija

Faslodex vaikams ir paaugliams vartoti nerekomenduojama, kadangi saugumas ir veiksmingumas šiai pacientų grupei neištirti (žr. 5.1 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos su CYP3A4 substratu midazolamu klinikinis tyrimas parodė, kad fulvestrantas neslopina CYP3A4. Klinikiniai sąveikos su rifampicinu (CYP3A4 induktoriumi) ir ketokonazoliu (CYP3A4 inhibitoriumi) tyrimai reikšmingų fulvestranto klirenso pokyčių neparodė, todėl kartu su CYP3A4 inhibitoriais arba induktoriais vartojamo fulvestranto dozės koreguoti nereikia.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingoms pacientėms reikia taikyti veiksmingą kontracepciją vartojant Faslodex ir 2 metus po paskutinės jo dozės.

Nėštumas

Nėštumo laikotarpiu Faslodex vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Nustatyta, kad suleidus vieną fulvestranto dozę žiurkei ar triušiu į raumenis, vaisto patenka per placentos barjerą. Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį reprodukcijai (daugiau vaisių apsigimė ir žuvo, žr. 5.3 skyrių). Jei Faslodex vartojanti moteris pastoja, ją būtina informuoti apie galimą pavojų vaisiui ir galimą savaiminio persileidimo pavojų.

Žindymo laikotarpis

Faslodex vartojimo laikotarpiui žindymą būtina nutraukti. Laktacijos metu fulvestranto išskiriama su žiurkių pienu. Ar fulvestranto išskiriama su žmogaus pienu, nežinoma. Žindomam kūdikiui gali pasireikšti sunkių fulvestranto nepageidaujamų reakcijų, todėl žindyvėms šio vaistinio preparato vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Faslodex poveikis žmonių vaisingumui netirtas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Faslodex gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto vartojant Faslodex labai dažnai pasireiškia astenija. Pasireiškus tokiai nepageidaujamai reakcijai, vairuoti ir valdyti mechanizmus reikėtų atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Monoterapija

Šiame skyriuje pateikiama informacija pagrįsta visais pranešimais apie nepageidaujamas reakcijas klinikinių ir peregistracinių tyrimų metu, taip pat spontaniniais. Bendrais fulvestranto monoterapijos duomenimis, dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo reakcijos injekcijos vietoje, astenija, pykinimas ir padidėjęs kepenų fermentų (ALT, AST, šarminės fosfatazės) aktyvumas.

1 lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) priskirtos atitinkamoms dažnio kategorijoms remiantis 500 mg Faslodex bendros saugumo analizės duomenimis, kurie gauti lyginant Faslodex 500 mg ir Faslodex 250 mg poveikį tyrimų CONFIRM (D6997C00002), FINDER 1 (D6997C00004), FINDER 2 (D6997C00006) ir NEWEST (D6997C00003) metu, arba vien FALCON (D699BC00001) tyrimo duomenimis (jo metu lygintas 500 mg Faslodex ir 1 mg anastrozolo poveikis). Kai dažnis bendros saugumo analizės ir FALCON duomenimis yra skirtingas, tai nurodytas didžiausias. 1 lentelėje nurodyti dažniai apskaičiuoti remiantis visais gautais pranešimais apie nepageidaujamas reakcijas į vaistą, neatsižvelgiant į tyrėjo pateiktą priežastinio ryšio vertinimą. Fulvestranto 500 mg dozės vartojimo trukmės mediana bendrais (įskaitant aukščiau minėtus tyrimus ir FALCON) duomenimis buvo 6,5 mėn.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėse

Žemiau išvardytos nepageidaujamos reakcijos suklasifikuotos pagal dažnį ir organų sistemų grupes. Dažnio apibūdinimai: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą taikant Faslodex monoterapiją

Nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų grupes ir dažnį		
Infekcijos ir infestacijos	dažni	šlapimo takų infekcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	dažni	sumažėjęs trombocitų kiekis ^e
Imuninės sistemos sutrikimai	labai dažni	padidėjusio jautrumo reakcijos ^e
	nedažni	anafilaksinės reakcijos
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	dažni	anoreksija ^a
Nervų sistemos sutrikimai	dažni	galvos skausmas
Kraujagyslių sutrikimai	labai dažni	karščio pylimas ^e
	dažni	venų tromboembolija ^a
Virškinimo trakto sutrikimai	labai dažni	pykinimas
	dažni	vėmimas, viduriavimas
Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai	labai dažni	padidėjęs kepenų fermentų (ALT, AST, šarminės fosfatazės) aktyvumas ^a
	dažni	padidėjęs bilirubino kiekis ^a
	nedažni	kepenų nepakankamumas ^{c,f} , hepatitas ^f , padidėjęs gama-GT aktyvumas ^f
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	labai dažni	išbėrimas ^e
Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai	labai dažni	sąnarių ir griaučių raumenų skausmas ^d
	dažni	nugaros skausmas ^a
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	dažni	kraujavimas iš makšties ^e
	nedažni	makšties kandidozė ^f , leukorėja ^f
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	labai dažni	astenija ^a , reakcijos injekcijos vietoje ^b
	dažni	periferinė neuropatija ^e , išialgija ^e
	nedažnai	kraujavimas injekcijos vietoje ^f , hematoma injekcijos vietoje ^f , neuralgija ^{c,f}

^a Nepageidaujamos reakcijos į vaistą, kurių ryšio su Faslodex vartojimu tiksliai įvertinti nebuvo galimybės dėl pacientės ligos.

- ^b Reakcijų injekcijos vietoje terminas neapima kraujavimo injekcijos vietoje, hematomos injekcijos vietoje, išialgijos, neuralgijos ir periferinės neuropatijos.
- ^c Pagrindinių klinikinių tyrimų (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST) metu šio reiškinio nenustatyta. Jo dažnis apskaičiuotas naudojant viršutinę 95% vertinamojo rodiklio pasikliautino intervalo ribą. Apskaičiuotus gauta 3/560 (pagrindiniuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavo 560 pacienčių) – tai atitinka kategoriją „nedažnai“.
- ^d Tai artralgija bei (rečiau) griaučių raumenų skausmas, mialgija ir galūnės skausmas.
- ^e Dažnio kategorijos bendrais saugumo analizės ir FALCON tyrimo duomenimis yra skirtingos.
- ^f NRV neužfiksuota FALCON tyrimo metu.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Žemiau pateikiami aprašymai pagrįsti 3 fazės FALCON tyrimo duomenimis (228 bent vieną fulvestranto dozę pavartojusių ir 232 bent vieną anastrozolo dozę pavartojusių pacienčių).

Sąnarių ir griaučių raumenų skausmas

FALCON tyrimo metu sąnarių ar griaučių raumenų skausmas kaip nepageidaujama reakcija užfiksuota 65 (31,2 %) fulvestranto ir 48 (24,1 %) anastrozolo grupės pacientėms. 40 % (26 iš 65) Faslodex grupės pacienčių sąnarių ar griaučių raumenų skausmas užfiksuotas per pirmąjį gydymo mėnesį, 66,2 % (43 iš 65) – per pirmuosius 3 gydymo mėnesius. CTCAE \geq 3 laipsnio nepageidaujamų reakcijų arba tokių, dėl kurių teko sumažinti dozę arba laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą, neužfiksuota.

Gydymas deriniu su palbociklibu

Bendras fulvestranto derinio su palbociklibu saugumo vertinimas yra pagrįstas duomenimis 517 pacienčių, sirgusių HR teigiamu, HER-2 neigiamu progresavusiu arba metastazavusiu krūties vėžiu ir dalyvavusių randomizuotame PALOMA3 tyrime (žr. 5.1 skyrių). Dažniausios (\geq 20 %) bet kurio laipsnio nepageidaujamos reakcijos, užfiksuotos fulvestrantą kartu su palbociklibu vartojusioms pacientėms, buvo neutropenija, leukopenija, infekcijos, nuovargis, pykinimas, anemija, stomatitas, viduriavimas, trombocitopenija ir vėmimas. Dažniausios (\geq 2 %) \geq 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija, leukopenija, infekcijos, anemija, padidėjusi AST koncentracija, trombocitopenija ir nuovargis.

2 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos, užfiksuotos PALOMA3 tyrimo metu.

Fulvestranto vartojimo trukmės mediana fulvestranto ir palbociklibo derinio grupės pacientėms buvo 11,2 mėn., fulvestranto ir placebo derinio – 4,8 mėn. Palbociklibo vartojimo trukmės mediana fulvestranto ir palbociklibo derinio grupės pacientėms buvo 10,8 mėn.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos PALOMA3 tyrimo duomenimis (N = 517)

Organų sistemų grupė Dažnis Pasirinktinis terminas ^a	Faslodex + palbociklibas (N = 345)		Faslodex + placebo (N = 172)	
	Visų laipsnių n (%)	\geq 3 laipsnio n (%)	Visų laipsnių n (%)	\geq 3 laipsnio n (%)
Infekcijos ir infestacijos				
<i>Labai dažni</i>				
Infekcijos ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
<i>Labai dažni</i>				
Neutropenija ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leukopenija ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anemija ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombocitopenija ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0

<i>Nedažni</i>				
Febrilinė neutropenija	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				
<i>Labai dažni</i>				
Sumažėjęs apetitas	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Nervų sistemos sutrikimai				
<i>Dažni</i>				
Disgeuzija	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Akių sutrikimai				
<i>Dažni</i>				
Padidėjęs ašarojimas	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Neryškus matymas	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Sausa akis	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				
<i>Dažni</i>				
Epistaksė	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Virškinimo trakto sutrikimai				
<i>Labai dažni</i>				
Pykinimas	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Stomatitas ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Viduriavimas	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Vėmimas	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai				
<i>Labai dažni</i>				
Alopecija	67 (19,4)	NT	11 (6,4)	NT
Išbėrimas ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Dažni</i>				
Sausa oda	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai				
<i>Labai dažni</i>				
Nuovargis	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Karščiavimas	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Dažni</i>				
Astenija	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Tyrimai				
<i>Labai dažni</i>				
Padidėjęs AST aktyvumas	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Dažni</i>				
Padidėjęs ALT aktyvumas	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALT – alanino aminotransferazė, AST – aspartato aminotransferazė, N/n – pacientų skaičius, NT – netaikoma

^a Pasirinkti terminai (PT) išvardyti pagal MedDRA 17.1.

^b Infekcijos apima visus PT, nurodytus infekcijų ir infestacijų organų sistemų grupėje.

^c Neutropenija apima šiuos PT: neutropenija, sumažėjęs neutrofilų kiekis.

^d Leukopenija apima šiuos PT: leukopenija, sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis.

^e Anemija apima šiuos PT: anemija, sumažėjusi hemoglobino koncentracija, sumažėjęs hematokritas.

^f Trombocitopenija apima šiuos PT: trombocitopenija, sumažėjęs trombocitų kiekis.

^g Stomatitas apima šiuos PT: aftinis stomatitas, cheilitas, glositas, glosodinija, išopėjusi burnos ertmė, gleivinės uždegimas, burnos ertmės skausmas, burnos ertmės ir ryklės diskomfortas, burnos ertmės ir ryklės skausmas, stomatitas.

^h Išbėrimas apima šiuos PT: išbėrimas, išbėrimas dėmelėmis ir mazgeliais, niežtintis išbėrimas, eriteminis išbėrimas, išbėrimas mazgeliais, dermatitas, spuoginis dermatitas, toksinis odos išbėrimas.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Neutropenija

PALOMA3 tyrimo metu bet kurio laipsnio neutropenija užfiksuota 290 (84,1 %), 3 laipsnio neutropenija – 200 (58,0 %), 4 laipsnio neutropenija – 40 (11,6 %) fulvestrantą kartu su palbociklibu vartojusių pacienčių. Fulvestranto ir placebo derinio grupėje (n = 172) bet kurio laipsnio neutropenija užfiksuota 6 (3,5 %) pacienčių, 3 ir 4 laipsnio neutropenijos atvejų neužfiksuota.

Pacientėms, vartojusioms fulvestrantą kartu su palbociklibu, laikotarpio iki pirmo bet kurio laipsnio neutropenijos epizodo trukmės mediana buvo 15 dienų (diapazonas – nuo 13 iki 512), o ≥ 3 laipsnio neutropenijos trukmės mediana buvo 16 dienų. Febrilinė neutropenija užfiksuota 3 (0,9 %) fulvestrantą kartu su palbociklibu vartojusių pacienčių.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Gauta atskirų pranešimų apie Faslodex perdozavimą žmonėms. Perdozavus rekomenduojamas simptominis palaikomasis gydymas. Tyrimai su gyvūnais neparodė didesnių fulvestranto dozių sukeltų poveikių, išskyrus tiesiogiai arba netiesiogiai susijusius su antiestrogeniniu aktyvumu (žr. 5.3 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė- endokrininis gydymas, antiestrogenai. ATC kodas- LO2BA03.

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminiai poveikiai

Fulvestrantas yra konkurencinio veikimo estrogenų receptorių (ER) antagonistas, kurio afinitetas panašus į estradiolio. Fulvestrantas blokuoja trofinius estrogenų poveikius, o pats dalinio agonistinio (panašaus į estrogenų) aktyvumo neturi. Šio vaisto veikimo mechanizmas yra susijęs su ER baltymo kiekio sumažėjimu.

Klinikiniai tyrimai, atlikti su pirminiu krūties vėžiu sergančiomis moterimis po menopauzės, parodė, kad fulvestrantas reikšmingai mažina ER baltymo jautrumą ER teigiamuose navikuose (palyginus su placebo). Taip pat nustatytas reikšmingas progesterono receptorių ekspresijos sumažėjimas (tai atitinka duomenis, pagal kuriuos fulvestrantas neturi vidinio agonistinio estrogeninio poveikio). Taip pat nustatyta, kad fulvestranto 500 mg dozė sumažina moterų po menopauzės, kurioms taikomas neoadjuvantinis gydymas, ER ir proliferacijos žymens Ki67 kiekį krūties navikuose labiau negu 250 mg dozė.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas progresavusiu krūties vėžiu sergančioms pacientėms

Monoterapija

3 fazės klinikinį tyrimą baigė 736 moterys po menopauzės, sirgusios progresavusiu krūties vėžiu, kuris atsinaujino taikant adjuvantinį endokrininį gydymą ar po jo arba toliau progresavo po progresavusio vėžio endokrininio gydymo. Tyrime dalyvavo 423 pacientės, kurių liga atsinaujino arba progresavo vartojant antiestrogeną (AE pogrupis), ir 313 pacienčių, kurių liga atsinaujino arba progresavo vartojant aromatazės inhibitorių (AI pogrupis). Šio tyrimo metu buvo lyginami Faslodex 500 mg (n =

362) bei 250 mg dozių (n = 374) veiksmingumas ir saugumas. Pagrindinis rodiklis buvo neprogresuojant ligai išgyventas laikotarpis (PFS), svarbiausi antriniai veiksmingumo rodikliai buvo objektyvaus atsako dažnis (ORR), klinikinės naudos pasireiškimo dažnis (CBR) ir bendras išgyvenimas (OS). CONFIRM tyrimo metu gauti veiksmingumo duomenys visoms pacientėms bendrai ir atskirai jų pogrupiams, į kuriuos įtrauktų pacienčių ankstesnis gydymas antiestrogenų arba aromatazės inhibitoriumi buvo neveiksmingas, apibendrinami 3 lentelėje.

3 lentelė. CONFIRM tyrimo metu gautų pagrindinio veiksmingumo rodiklio (PFS) ir svarbiausių antrinių veiksmingumo rodiklių duomenų santrauka

Kintamasis	Vertinimo objektas; lygintas rodiklis	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Grupių palyginimas (Faslodex 500 mg ir Faslodex 250 mg)		
				Santykinė rizika	95 % PI	p reikšmė
PFS	K-M mediana mėnesiais; santykinė rizika					
Visos pacientės		6,5	5,5	0,80	0,68; 0,94	0,006
- AE pogrupis (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62; 0,94	0,013
- AI pogrupis (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
OS^b	K-M mediana mėnesiais; santykinė rizika					
Visos pacientės		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 ^c
- AE pogrupis (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 ^c
- AI pogrupis (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 ^c
Kintamasis	Vertinimo objektas; lygintas rodiklis	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Grupių palyginimas (Faslodex 500 mg ir Faslodex 250 mg)		
				Absoliutus skirtumas %	95 % PI	
ORR^d	% pacienčių, patyrusių OR; absoliutus skirtumas %					
Visos pacientės		13,8	14,6	-0,8	-5,8; 6,3	
- AE pogrupis (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2; 9,3	
- AI pogrupis (n=205) ^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8	
CBR^c	% pacienčių; patyrusių CB; absoliutus skirtumas %					
Visos pacientės		45,6	39,6	6,0	-1,1; 13,3	
- AE pogrupis (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2; 16,6	
- AI pogrupis (n=313) ^a		36,2	32,3	3,9	-6,1; 15,2	

^a Faslodex skiriama pacientėms, kurių liga atsinaujino arba progresavo vartojant antiestrogenus. Pagal AI pogrupis duomenis išvadų daryti negalima.

^b OS pateikiamas pagal galutinio išgyvenimo analizės duomenis esant 75% užbaigtumui.

^c Nominali p reikšmė, nekoreguota atsižvelgiant į įvairių veiksmų įtaką laikotarpiu tarp pradinės išgyvenimo analizės esant 50% užbaigtumui ir atnaujintos išgyvenimo analizės esant 75% užbaigtumui.

^d ORR buvo vertinamas pacientėms, kurioms pasireiškusių atsaką buvo galima įvertinti, t.y. kurioms iki gydymo buvo nustatyta įvertinamų ligos požymių (tokios buvo 240 pacienčių Faslodex 500 mg grupėje ir 261 – Faslodex 250 mg grupėje).

^e Pacientės, kurioms objektyviai nustatytas geriausias pilnutinis ar dalinis atsakas arba 24 savaites ar ilgiau trukęs ligos stabilizavimasis.

PFS – neprogresuojant ligai išgyventas laikotarpis, ORR – objektyvaus atsako dažnis, OR – objektyvus atsakas, CBR – klinikinės naudos dažnis, CB – klinikinė nauda, OS – bendras išgyvenimas, K-M – Kaplan-Meier, PI – pasikliautinis intervalas; AI – aromatazės inhibitorius, AE – antiestrogenas.

3 fazės randomizuoto dvigubai koduoto dviejų placebų daugelyje centrų atlikto tyrimo metu lygintas Faslodex 500 mg ir anastrozolo 1 mg poveikis moterims po menopauzės, sergančioms ER teigiamu ir (arba) PgR teigiamu lokaliai progresavusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, dėl kurio anksčiau netaikytas joks hormoninis gydymas. Iš viso 462 pacientės buvo nuosekliai santykiu 1:1 randomizuotos vartoti 500 mg fulvestranto arba 1 mg anastrozolo. Randomizacija buvo stratifikuota pagal naviko būklę (lokaliai progresavęs ar metastazavęs), ankstesnę chemoterapiją dėl progresavusio naviko ir galimybę išmatuoti naviką.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis šio tyrimo metu buvo neprogresuojant ligai išgyventas laikotarpis (angl. *progression-free survival*, PFS), nustatytas tyrėjo pagal RECIST 1.1 (solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus, angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Pagrindinės antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo bendras išgyventas laikotarpis (angl. *overall survival*, OS) ir objektyvaus atsako dažnis (angl. *objective response rate*, ORR).

Į šį tyrimą įtrauktų pacienčių amžiaus mediana buvo 63 metai (diapazonas – 36-90 metai). Daugumos (87 %) pacienčių navikai įtraukimo metu buvo metastazavę, 55 % pacienčių – į visceralinius organus. 17,1 % pacienčių anksčiau buvo taikyta progresavusio naviko chemoterapija, 84,2 % pacienčių naviką buvo galima išmatuoti.

Daugumoje iš anksto numatytų pacienčių pogrupių gauti išmatuojami duomenys. Palyginus Faslodex ir anastrozolo grupes, visceralinių metastazių neturėjusių pacienčių (n = 208) pogrupio HR buvo 0,592 (95 % PI – nuo 0,419 iki 0,837). Jų turėjusių pacienčių (n = 254) pogrupio HR, palyginus Faslodex ir anastrozolo grupes, buvo 0,993 (95 % PI – nuo 0,740 iki 1,331). FALCON tyrimo metu gauti veiksmingumo duomenys pateikiami 4 lentelėje ir 1 pav.

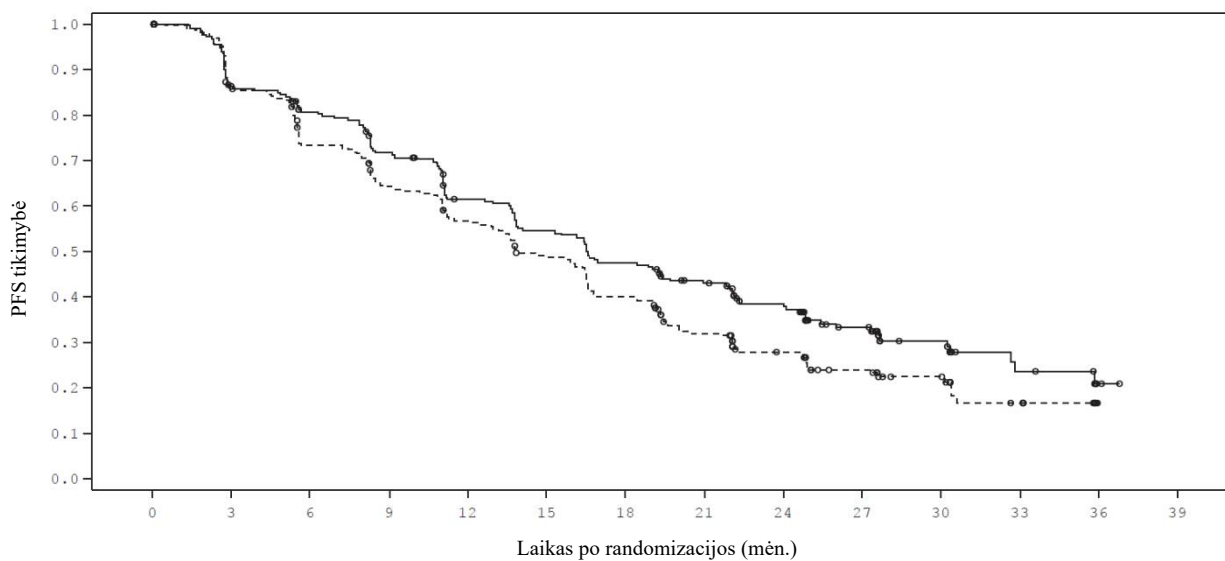
4 lentelė. Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigties (PFS) tyrėjo vertinimu ir svarbiausių antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių duomenų santrauka numatytai gydyti populiacijai (FALCON tyrimas)

	Faslodex 500 mg (N = 230)	Anastrozolas 1 mg (N = 232)
Neprogresuojant ligai išgyventas laikotarpis		
PFS atvejų skaičius (%)	143 (62,2 %)	166 (71,6 %)
PFS HR (95 % PI) ir p reikšmė	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
PFS mediana, mėn. (95 % PI)	16,6 (13,8, 21,0)	13,8 (12,0, 16,6)
OS atvejų skaičius *	67 (29,1 %)	75 (32,3 %)
OS HR (95 % PI) ir p reikšmė	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1 %)	88 (44,9 %)
ORR šansų (<i>Odds</i>) santykis (95 % PI) ir p reikšmė	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
DoR mediana (mėn.)	20,0	13,2
CBR	180 (78,3 %)	172 (74,1 %)
CBR šansų (<i>Odds</i>) santykis (95 % PI) ir p reikšmė	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

*(31% branda) – negalutinės OS analizės duomenys

** pacientėms, kurių navikus buvo galima išmatuoti

1 pav. Neprogresuojant ligai išgyvento laikotarpio (tyrėjo vertinimu) Kaplan-Meier kreivės numatytai gydyti populiacijai FALCON tyrimo duomenimis



Pacienčių su rizika skaičius		Gydymas: — fulvestrantas 500 mg (N = 230), - - - - - anastrozolas 1 mg (N = 232)													
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	

Dviejuose 3 fazės klinikiniuose tyrimuose dalyvavo 851 moteris po menopauzės, sirgusi progresavusiu krūties vėžiu, atsinaujinusių adjuvantinės endokrininės terapijos metu ar po jos arba progresavusiu endokrininės terapijos metu (77% tyrimo dalyvių krūties vėžys buvo estrogenų receptoriams teigiamas). Šių tyrimų metu lygintas Faslodex (250 mg kas mėnesį) ir aromatazės inhibitoriaus anastrozolio (1 mg per parą) saugumas ir veiksmingumas. Apskritai Faslodex (250 mg 1 kartą per mėnesį) veiksmingumas buvo bent ne mažesnis už anastrozolo (remiantis neprogresuojant ligai išgyvento laikotarpio trukme, objektyviu atsaku ir išgyvento laikotarpio trukme). Nė vienas iš šių gydymo veiksmingumo rodiklių tarp fulvestranto ir anastrozolo grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Pagrindinis gydymo veiksmingumo rodiklis buvo neprogresuojant ligai išgyventas laikotarpis. Abiejų tyrimų bendra analizė parodė, kad progresavo 83% Faslodex ir 85% anastrozolą vartojusių pacienčių liga. Kombinuota abiejų tyrimų rezultatų analizė parodė, kad pagal neprogresuojant ligai išgyventą laikotarpį apskaičiuota santykinė rizika, palyginus Faslodex 250 mg dozę ir anastrozolą vartojusias pacientes, buvo 0,95 (95% PI – 0,82-1,1). Objektyvus atsakas nustatytas 19,2% Faslodex 250 mg dozę ir 16,5% anastrozolą vartojusių pacienčių. Faslodex vartojusių pacienčių iki mirties išgyvento laikotarpio trukmės mediana buvo 27,4 mėn., vartojusių anastrozolą – 27,6 mėn. Pagal išgyventą laikotarpį apskaičiuota santykinė rizika, palyginus Faslodex 250 mg dozę ir anastrozolą vartojusias pacientes, buvo 1,01 (95% PI – 0,86-1,19).

Sudėtinis gydymas su palbociklibu

3 fazės tarptautinio randomizuoto dvigubai aklo lygiagrečių grupių daugelyje centrų atlikto tyrimo metu lygintas 500 mg Faslodex plus 125 mg palbociklibo ir 500 mg Faslodex plus placebo poveikis moterims (nepriklausomai nuo menopauzės), sergančioms HR teigiamu, HER2 neigiamu lokaliai progresavusiu krūties vėžiu, kurio negalima išoperuoti arba išgyti spinduliais, arba metastazavusiu krūties vėžiu, progresavusiu po ankstesnio endokrininio gydymo ([neo]adjuvantinio arba esant metastazių).

Iš viso įtraukta 521 moteris (iki menopauzės ar perimenopauzės laikotarpiu arba po menopauzės), kurios liga progresavo adjuvantinio hormoninio gydymo metu, per 12 mėn. po jo arba per 1 mėn. po ankstesnio progresavusios ligos endokrininio gydymo. Tiriamosios buvo randomizuotos santykiu 2:1 vartoti Faslodex plus palbociklibą arba Faslodex plus placebo bei stratifikuotos pagal dokumentuotą jautrumą ankstesniam hormoniniam gydymui, menopauzės buvimą įtraukiant į tyrimą (iki menopauzės ar perimenopauzės laikotarpiu plg. su po menopauzės) ir visceralinių metastazių buvimą. Moterys iki menopauzės ir perimenopauzės laikotarpiu dar vartojo LHRH agonistą gosereliną. Progresavusiu ar

metastazavusiu, simptominiu, turėjusių visceralinių metastazių vėžiu sirgusių pacienčių nebuvo leidžiama įtraukti į šį tyrimą, jei buvo gyvybei pavojingų komplikacijų rizika trumpuoju laikotarpiu esant didelių nekontroliuojamų efuzijų (pleuroje, perikarde ar pilvaplovėje), plaučių limfangitui arba daugiau kaip 50 % pažeistoms kepenims.

Paskirtas gydymas taikytas iki pirmojo iš šių įvykių: objektyvaus ligos progresavimo, simptomų pasunkėjimo, nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo, mirties arba sutikimo dalyvauti atšaukimo. Pacienčių perkėlimas iš vienos grupės į kitą buvo neleidžiamas.

Faslodex plus palbociklibo ir Faslodex plus placebo grupių pacienčių pradinės demografinės ir prognozinės savybės gerai atitiko. Į šį tyrimą įtrauktų pacienčių amžiaus mediana buvo 57 metai (diapazonas – nuo 29 iki 88 metų). Dauguma abiejų grupių pacienčių buvo baltaodės, įtrauktos po menopauzės ir turėjo dokumentuotą jautrumą ankstesniam hormoniniam gydymui. Maždaug 20 % pacienčių įtrauktos iki menopauzės arba perimenopauzės laikotarpiu. Visoms joms anksčiau taikytas sisteminis gydymas, daugumai kiekvienos grupės pacienčių – chemoterapija dėl pagrindinės diagnozės. Daugiau kaip pusės (62 %) pacienčių fizinė būklė pagal ECOG įvertinta 0 balų, 60 % turėjo visceralinių metastazių, 60 % anksčiau taikytas daugiau kaip 1 hormoninis gydymas dėl pagrindinės ligos.

Pagrindinė šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo tyrėjo nustatytas PFS pagal RECIST 1.1. Papildomos PFS analizės atliktos remiantis nepriklausomais centralizuotais radiologiniais vertinimais (angl. *Independent Central Radiology Review*). Antrinės vertinamosios baigtys buvo OR, CBR, bendras išgyvenimas (angl. *overall survival*, OS), saugumas ir laikas iki skausmo sustiprėjimo (angl. *time-to-deterioration*, TTD).

Šio tyrimo metu atlikus tarpinę analizę (po 82 % planuotų PFS atvejų), įrodytas veiksmingumas pagal pagrindinę vertinamąją baigtį – tyrėjo nustatytą PFS pailgėjimą. Duomenys peržengė iš anksto numatytą *Haybittle-Peto* veiksmingumo ribą ($\alpha = 0,00135$) – tai rodo statistikai reikšmingai pailgėjusį PFS ir kliniškai reikšmingą gydomąjį poveikį. Atnaujinti (labiau subrendę) veiksmingumo duomenys pateikiami 5 lentelėje.

Po stebėjimo, kurio trukmės mediana buvo 45 mėn., atlikta galutinė OS analizė remiantis 310 įvykių (60 % randomizuotų pacienčių). Palbociklibo ir fulvestranto derinio grupės pacienčių OS mediana skyrėsi 6,9 mėn. nuo placebo ir fulvestranto derinio grupės, tačiau šis skirtumas nesiekė pasirinkto statistinio reikšmingumo lygmens 0,0235 (vienpusio). 15,5 % į placebo ir fulvestranto derinio grupę randomizuotų pacienčių vartojo palbociklibą ir kitų CDK inhibitorių vėlesniam gydymui pasireiškus ligos progresavimui.

PALOMA3 tyrimo PFS (tyrėjo vertinimu) ir galutiniai OS duomenys pateikiami 5 lentelėje. Atitinkamos Kaplan-Meier kreivės pateikiamos 2 ir 3 pav.

5 lentelė. Veiksmingumo duomenys, gauti PALOMA-3 tyrimo metu (tyrėjo vertinimu – numatytai gydyti populiacijai)

	Atnaujinti analizės duomenys (iki 2015 m. spalio 23 d.)	
	Faslodex plus palbociklibas (N = 347)	Faslodex plus placebo (N = 174)
Neprogresuojant ligai išgyventas laikotarpis		
Mediana, mėn. (95 % PI)	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Santykinė rizika (95 % PI) ir p reikšmė	0,497 (0,398, 0,620), p < 0,000001	
Antrinės vertinamosios baigtys		
OR, % (95 % PI)	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (kai naviką buvo galima išmatuoti), % (95 % PI)	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
CBR, % (95 % PI)	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)

Galutiniai bendro išgyvenimo (OS) duomenys (rinkti iki 2018 m. balandžio 13 d.)		
Atvejų skaičius (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana (mėn. su 95 % PI)	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Rizikos santykis (95 % PI) ir p reikšmė †	0,814 (0,644, 1,029) p = 0,0429 ^{†*}	

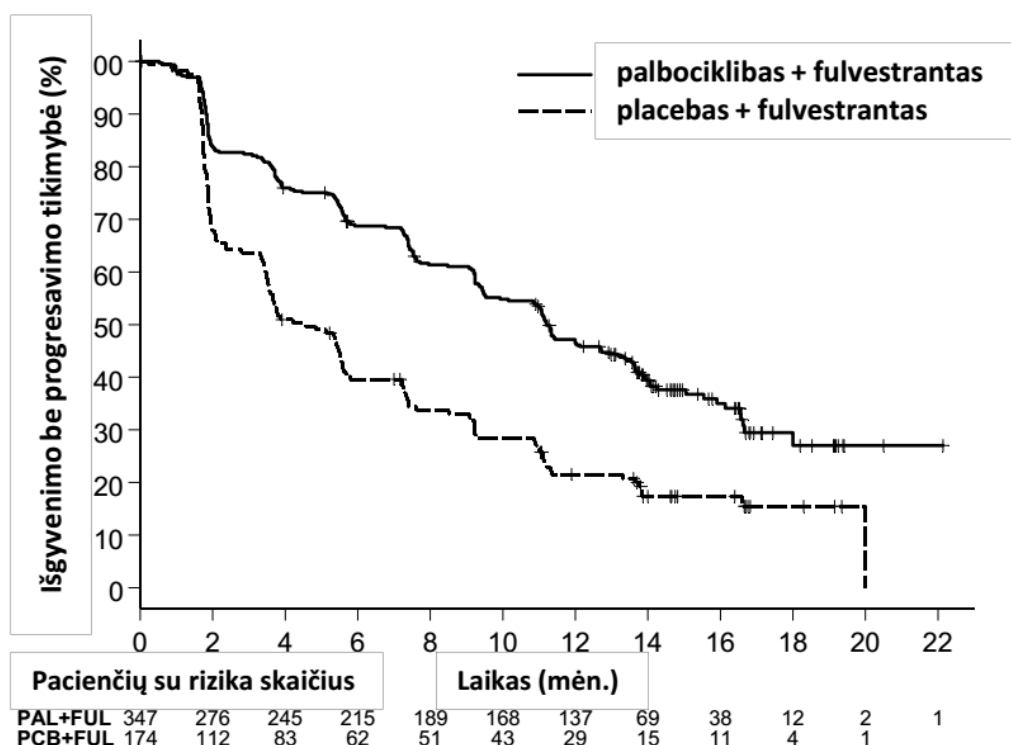
CBR (angl. *clinical benefit response*) – klinikinę naudą rodantis atsakas, PI – pasikliautinas intervalas, N – pacienčių skaičius, OR (angl. *objective response*) – objektyvus atsakas.

Antrinių vertinamųjų baigčių duomenys pagrįsti patirtintais ir nepatvirtintais atsakais pagal RECIST 1.1 kriterijus.

* Statistiškai nereikšminga.

† Vienpusė p reikšmė, gauta logaritminio rango testo būdu, stratifikuota pagal visceralinių metastazių buvimą ir jautrumą anksčiau taikytam endokriniam gydymui (randomizacijos metu gauti duomenys).

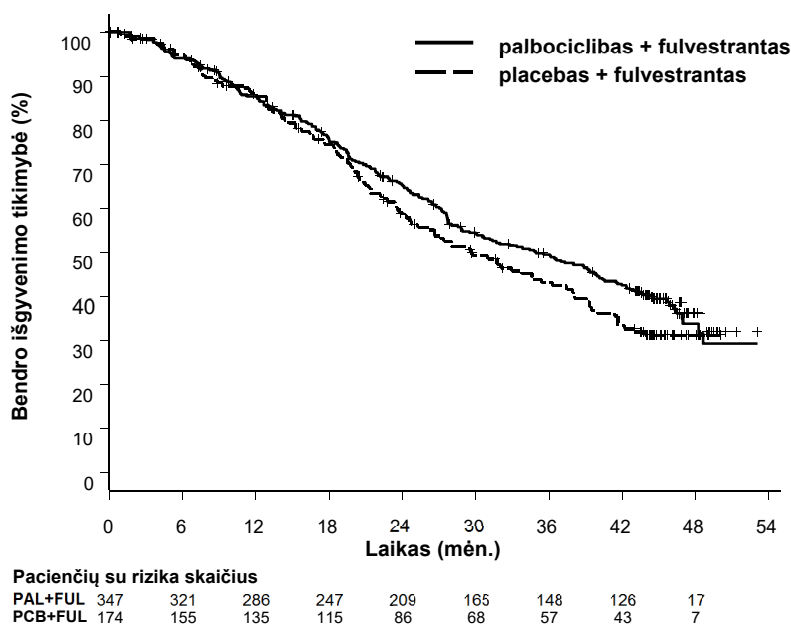
2 pav. Išgyvenimo neprogresuojant ligai Kaplan-Meier kreivės (tyrėjo vertinimu, numatytai gydyti populiacijai) PALOMA3 tyrimo duomenimis (jie baigti rinkti 2015 m. spalio 23 d.)



FUL – fulvestrantas, PAL – palbociclibas, PCB – placebo

Sumažėjusi ligos progresavimo ir mirties rizika nustatyta visų atskirų Faslodex plus palbociclibo grupės pogrupių, sudarytų pagal stratifikavimo faktorius ir pradines savybes, pacientėms, t.y. iki menopauzės ir perimenopauzės laikotarpiu (HR – 0,46, 95 % PI – nuo 0,28 iki 0,75) bei po menopauzės (HR – 0,52, 95 % PI – nuo 0,40 iki 0,66), esant visceralinių metastazių (HR – 0,50, 95 % PI – nuo 0,38 iki 0,65) bei esant nevisceralinių metastazių (HR – 0,48, 95 % PI – nuo 0,33 iki 0,71). Nauda nustatyta nepriklausomai nuo to, kelių eilių metastazavusio vėžio gydymas taikytas anksčiau, t.y. jei jų buvo 0 (HR – 0,59, 95 % PI – nuo 0,37 iki 0,93), 1 (HR – 0,46, 95 % PI – nuo 0,32 iki 0,64), 2 (HR – 0,48, 95 % PI – nuo 0,30 iki 0,76) ar ≥ 3 (HR – 0,59, 95 % PI – nuo 0,28 iki 1,22).

3 pav. Kaplan-Meier bendro išgyvenimo kreivės PALOMA3 tyrimo duomenimis numatyta gydyti populiacijai (duomenys rinkti iki 2018 m. balandžio 13 d.)



FUL – fulvestrantas, PAL – palbociclibas, PCB – placebo

Papildomi veiksmingumo rodikliai (OR ir TTR) visceralinių metastazių turėjusių ir neturėjusių pacienčių pogrupiuose pateikiami 6 lentelėje.

6 lentelė. Veiksmingumo duomenys esant visceralinių ir nesant visceralinių metastazių, gauti PALOMA-3 tyrimo metu (numatyta gydyti populiacijai)

	Su visceralinėmis metastazėmis		Be visceralinių metastazių	
	Faslodex plus palbociclibas (N = 206)	Faslodex plus placebo (N = 105)	Faslodex plus palbociclibas (N = 141)	Faslodex plus placebo (N = 69)
OR % (95 % PI)	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
TTR* mediana ir diapazonas (mėn.)	3,8 (3,5, 16,7)	5,4 (3,5, 16,7)	3,7 (1,9, 13,7)	3,6 (3,4, 3,7)

* Patvirtintų ir nepatvirtintų atsakų duomenys

N – pacienčių skaičius, PI – pasikliautinis intervalas, OR (angl. *objective response*) – objektyvus atsakas, TTR (angl. *time to first tumor response*) – laikas iki naviko pirmojo atsako

Pacienčių užfiksuoti simptomai buvo vertinami pagal Europos vėžio tyrimo ir gydymo organizacijos (angl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC*) gyvenimo kokybės klausimyną (angl. *quality of life questionnaire, QLQ*)-C30 ir jo krūties vėžio modulį (EORTC QLQ-BR23). Pradinio ir bent vieno vėlesnio vizito metu klausimyną užpildė 335 Faslodex plus palbociclibo ir 166 Faslodex plus placebo grupės pacientės.

Iš anksto buvo numatyta, kad laikas iki skausmo sustiprėjimo skaičiuojamas nuo įtraukimo į tyrimą iki pirmojo 10 balų ar daugiau sustiprėjusio skausmo rodiklio užfiksavimo atveju. Kartu su Faslodex vartojant palbociclibą, nustatytas simptominis pagerėjimas, t.y. reikšmingai ilgesnis laikotarpis iki skausmo sustiprėjimo negu vartojant Faslodex plus placebo (jo mediana buvo atitinkamai 8,0 mėn. ir 2,8 mėn., HR – 0,64, 95 % PI – 0,49, 0,85, $p < 0,001$).

Poveikis gimdos gleivinei po menopauzės

Ikiklinikinių tyrimų duomenimis, fulvestrantas neturėtų stimuliuoti gimdos gleivinės po menopauzės (žr. 5.3 skyrių). Su sveikomis savanorėmis po menopauzės atlikto 2 savaičių trukmės tyrimo metu 250 mg Faslodex, vartoto prieš etinilestradiolį (20 mikrogramų per parą), reikšmingai labiau negu prieš jį vartotas placebo sumažino gimdos gleivinės po menopauzės stimuliaciją (ultragarsu matuotas gimdos gleivinės storis).

Krūties vėžiu sergančių pacienčių neoadjuvantinis gydymas Faslodex 500 mg arba 250 mg doze, kuris truko iki 16 savaičių, kliniškai reikšmingų gimdos gleivinės storio pokyčių nesukėlė (tai rodo agonistinio poveikio jai nebuvimą). Nepageidaujamą poveikį tirtų pacienčių, sirgusių krūties vėžiu, gimdos gleivinei rodančių duomenų negauta. Taip pat nėra duomenų apie gimdos gleivinės morfologijos pokyčius.

Du trumpalaikiai (1 ir 12 savaičių) tyrimai, kuriuose dalyvavo gerybinėmis ginekologinėmis ligomis sergančios pacientės iki menopauzės, gimdos gleivinės storio skirtumo tarp fulvestranto ir placebo grupių neparodė (matuota ultragarsu).

Poveikis kaulams

Fulvestranto poveikio kaulams ilgalaikio stebėjimo duomenų nėra. Iki 16 savaičių trukmės neoadjuvantinis krūties vėžio gydymas Faslodex 250 mg ar 500 mg doze kliniškai reikšmingų kaulų apykaitos žymenų serume pokyčių nesukėlė.

Vaikų populiacija

Faslodex vaikams neskiriama. Europos vaistų agentūra nereikalauja išipareigoti pateikti rezultatų tyrimų, atliktų su Faslodex visuose vaikų pogrupiuose krūties vėžio indikacijai (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams).

Atviro 2 fazės tyrimo metu tirtas fulvestranto saugumas, veiksmingumas ir farmakokinetika 30 mergaičių nuo 1 iki 8 metų, turėjusių progresuojantį priešlaikinį brendimą, susijusį su McCune Albright sindromu, organizme. Joms kas mėnesį buvo leidžiama po 4 mg/kg fulvestranto į raumenis. Šio 12 mėn. trukmės tyrimo metu ištyrus įvairias McCune Albright sindromo vertinamąsias baigtis, nustatytas retesnis kraujavimas iš makšties ir lėtesnis kaulų amžiaus didėjimas. Minimalios pusiausvyrinės fulvestranto koncentracijos vaikų plazmoje šio tyrimo metu atitiko nustatytas suaugusiesiems (žr. 5.2 skyrių). Naujų abejonių dėl preparato saugumo šis nedidelės apimties tyrimas nesukėlė, tačiau 5 metų stebėjimo duomenų dar nėra.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Suleidus ilgai veikiančio Faslodex į raumenis, fulvestrantas rezorbuojamas lėtai, didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) susidaro po maždaug 5 dienų. Vartojant Faslodex 500 mg dozėmis, pusiausvyrinė ar jai artima koncentracija susidaro per pirmąjį mėnesį (vidutinis AUC 475 ng×paros/ml [variacijos koeficientas – 33,4%], vidutinė C_{max} – 25,1 ng/ml [variacijos koeficientas – 35,3%], vidutinė C_{min} – 16,3 ng/ml [variacijos koeficientas – 25,9%]). Pusiausvyrinė fulvestranto koncentracija plazmoje svyruoja palyginus siaurose ribose (didžiausia ir mažiausia skiriasi iki 3 kartų). Į raumenis suleidus 50-500 mg fulvestranto, jo ekspozicija būna maždaug proporcinga dozei.

Pasiskirstymas

Fulvestrantas pasiskirsto ekstensyviai ir greitai. Didelis šio vaisto tariamasis pusiausvyrinis pasiskirstymo tūris (V_{dss} yra maždaug 3-5 l/kg) rodo didelės jo dalies pasiskirstymą už kraujagyslių ribų. Daug (99%) fulvestranto būna prisijungusio prie plazmos baltymų, daugiausiai – prie labai mažo tankio lipoproteinų (LMTL), mažo tankio lipoproteinų (MTL) ir didelio tankio lipoproteinų (DTL) frakcijų. Su konkurenciniu prisijungimu prie baltymų susijusios sąveikos su kitais vaistais tyrimų neatlikta. Lytinius hormonus prijungiančio globulino (SHBG) vaidmuo nenustatytas.

Biotransformacija

Fulvestranto metabolizmas pilnutinai neištirtas, tačiau nustatyta, kad jam būdingas įvairių galimų biotransformacijos būdų, tokių pačių kaip endogeninių steroidų, derinys. Modeliais antiestrogenų

poveikiui tirti nustatyta, kad identifikuotų metabolitų (17-ketonų, sulfonų, 3-sulfatų, 3- ir 17-glukuronidų) aktyvumas yra panašus į nepakitusio fulvestranto arba mažesnis. Su žmogaus kepenų preparatais ir rekombinaciniais žmogaus fermentais atlikti tyrimai rodo, kad fulvestranto oksidacijoje dalyvauja tik vienas P450 sistemos izofermentas – CYP3A4, tačiau metabolizme *in vivo* dominuoja su P450 nesusiję būdai. Tyrimų *in vitro* duomenimis, citochromo CYP450 izofermentų fulvestrantas neslopina.

Eliminacija

Daugiausia fulvestranto eliminuojama metabolizuoto. Pagrindinis fulvestranto ekskrecijos būdas yra šalinimas su išmatomis, mažiau kaip 1% vaisto išskiriama su šlapimu. Fulvestranto klirensas yra didelis ($11 \pm 1,7$ ml/min./kg), o tai leidžia numanyti didelį šio vaisto kepeninės ekstrakcijos santykį. Terminalinį pusinį laiką ($t_{1/2}$) po injekcijos į raumenis apsprendžia rezorbcijos greitis (apskaičiavimo duomenimis jis lygus 50 dienų).

Ypatingos populiacijos

3 fazės tyrimų metu gautų farmakokinetikos duomenų populiacinė analizė su amžiumi (33-89 metų), svoriu (40-127 kg) ar rase susijusių fulvestranto farmakokinetikos pobūdžio skirtumų neparodė.

Inkstų nepakankamumas

Lengvo ar vidutinio laipsnio inkstų nepakankamumas kliniškai reikšmingos įtakos fulvestranto farmakokinetikai neturėjo.

Kepenų nepakankamumas

Klinikinio tyrimo metu tirta vienos fulvestranto dozės farmakokinetika Child-Pugh A ir B klasės lengvu kepenų nepakankamumu sergančių moterų organizme. Vartota didelė trumpesnio veikimo farmacinės formos, švirkščiamos į raumenis, dozė. Kepenų nepakankamumu sergančių moterų AUC buvo maždaug iki 2,5 karto didesnis negu sveikų. Tikėtina, kad Faslodex vartojančios pacientės tokį ekspozicijos padidėjimą turėtų toleruoti gerai. Tyrimų su sunkiu (Child-Pugh C klasės) kepenų nepakankamumu sergančiomis moterimis neatlikta.

Vaikų populiacija

Fulvestranto farmakokinetika tirta atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 30 mergaičių, turėjusių progresuojantį prieššlaikinį brendimą, susijusį su McCune Albright sindromu (žr. 5.1 skyrių). Šioms vaikiško (nuo 1 iki 8 metų) amžiaus pacientėms kas mėnesį buvo leidžiama po 4 mg/kg fulvestranto į raumenis. Minimalios pusiausvyrinės koncentracijos ($C_{min,ss}$) geometrinis vidurkis (standartinis nuokrypis) buvo 4,2 (0,9) ng/ml, pusiausvyrinio AUC (AUC_{ss}) – 3680 (1020) ng*val./ml. Nors duomenų gauta nedaug, tačiau jie rodo, kad fulvestranto minimalios pusiausvyrinės koncentracijos vaikams atitinka nustatytas suaugusiesiems

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Fulvestranto ūminis toksiškumas yra mažas.

Gyvūnai gerai toleravo Faslodex ir kitų fulvestranto formų daugkartines dozes. Lokalios reakcijos (miozitas ir granulomos injekcijos vietoje) buvo susijusios su pagalbėmis medžiagomis, tačiau triušiams fulvestrantas sukėlė sunkesnę miozitą negu kontrolinis natrio chlorido tirpalas. Tiriant daug kartų į raumenis švirkščiamo fulvestranto toksiškumą žiurkėms ir šunims, daugumą pastebėtų poveikių (labiausiai – patelių lytinei sistemai, bet taip pat kitiems hormonams jautriems abiejų lyčių organams) lėmė šio vaisto antiestrogeninis aktyvumas. Ilgai (12 mėn.) davus šio vaistinio preparato kai kuriems šunims rastas įvairių audinių arteritas.

Tyrimų metu skiriant fulvestranto *per* burną ir į veną, pastebėta poveikių šunų širdies ir kraujagyslių sistemai: nežymus ST segmento EKG pakilimas (*per os*) bei (vienam šuniui) sinusinio mazgo sustojimas (į veną). Šių sutrikimų gyvūnams pasireiškė tada, kai fulvestranto ekspozicija buvo didesnė negu pacientėms (C_{max} – daugiau kaip 15 kartų), todėl jų reikšmė šio vaisto klinikiniam saugumui turėtų būti nedidelė.

Potencialaus genotoksinio fulvestranto poveikio nenustatyta.

Panašiomis į terapinę dozę duotas fulvestrantas veikė reprodukciją ir embriono (vaisiaus) vystymąsi taip, kaip ir reikėtų tikėtis žinant apie jo antiestrogeninį aktyvumą. Žiurkėms pastebėtas laikinas patelių vaisingumo sumažėjimas, embrionų išgyvenamumo sumažėjimas, distocija, vaisiaus apsigimimų (čiurnos linkio) padažnėjimas. Duodant fulvestranto žiurkių patelėms, nutrūkdavo nėštumas. Padidėjo placentų svoris, padažnėjo embrionų žuvimas po implantacijos. Triušių vaisiams padaugėjo anatominių variacijų (dubens lanko pasislinkimas atgal, 27 presakraliniai slanksteliai).

2 metų trukmės onkogeninio poveikio žiurkėms tyrimas, kurio metu Faslodex švirkšta į raumenis, parodė kiaušidžių granulozinių ląstelių gerybinių navikų padažnėjimą didelės dozės (10 mg kas 15 dienų) grupės patelėms ir sėklidžių Leidigo ląstelių navikų padažnėjimą patinams. 2 metų onkogeninio poveikio tyrimo metu kasdien duodant šio vaistinio preparato pelėms per burną, 150 mg/kg ir 500 mg/kg paros dozių grupėse padažnėjo kiaušidžių stromos gerybiniai ir piktybiniai navikai. Esant poveikio (šių navikų padažnėjimo) nesukeliančioms koncentracijoms, sisteminė ekspozicija (AUC) žiurkėms atitiko maždaug 1,5 tikėtinos moterų ekspozicijos ir maždaug 80% tikėtinos vyrų ekspozicijos, o pelėms – maždaug 80% tikėtinos vyrų ir moterų ekspozicijos. Šių navikų padažnėjimas atitinka antiestrogenų sukeltus farmakologinius endokrininio grįžtamojo ryšio pokyčius, gyvūnams pasireiškiančius pakitusiomis gonadotropinų koncentracijomis ciklo metu. Dėl to laikoma, kad klinikinės reikšmės fulvestranto vartojimui progresavusiu krūties vėžiu sergančioms moterims po menopauzės šie duomenys neturi.

Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)

Pavojaus aplinkai vertinimo tyrimai parodė, kad fulvestrantas galėtų sukelti nepageidaujamą poveikį aplinkai (vandeniui) (žr. 6.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Etanolis (96%)
Benzilo alkoholis
Benzilbenzoatas
Rafinuotas ricinos aliejus

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ir transportuoti šaldytuve (2°C – 8°C).

Temperatūros nukrypimai už rekomenduojamų 2°C – 8°C ribų turi būti riboti, o tai reiškia, kad būtina vengti aukštesnės kaip 30°C laikymo temperatūros. Rekomenduojamas laikas ne ilgesnis kaip 28 dienos, per kurį vidutinė preparato laikymo temperatūra gali būti žemesnė kaip 25°C (bet aukštesnė kaip 2°C – 8°C). Po temperatūros nukrypimo preparatą reikia nedelsiant grąžinti į rekomenduojamas laikymo sąlygas (laikyti ir transportuoti šaldytuve, t.y. 2°C – 8°C). Saugojimo temperatūros nukrypimai įtakoja preparato kokybę. todėl nurodytas 28 dienų laiko tarpas negali būti viršytas per visą 4 metų Faslodex tinkamumo laiką (žr. 6.3 skyrių). Žemesnė kaip 2°C temperatūra preparatui nekenkia, jeigu laikymo metu nėra žemesnė kaip -20°C.

Užpildytą švirkštą reikia laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Užpildyto švirkšto pakuotę sudaro:

- vienas skaidraus 1 tipo stiklo užpildytas švirkštas (jame yra 5 ml Faslodex injekcinio tirpalo) su polistireniniu stūmokliu ir pirmojo atidarymo kontrolės uždoriu bei kartu pateikiama saugi adata (BD SafetyGlide), kuri tvirtinama prie korpuso;

arba

- du skaidraus 1 tipo stiklo užpildyti švirkštai (juose yra po 5 ml Faslodex injekcinio tirpalo) su polistireniniu stūmokliu ir pirmojo atidarymo kontrolės uždoriu bei kartu pateikiamos saugios adatos (BD SafetyGlide), kurios tvirtinamos prie kiekvieno švirkšto korpuso.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vartojimo instrukcija

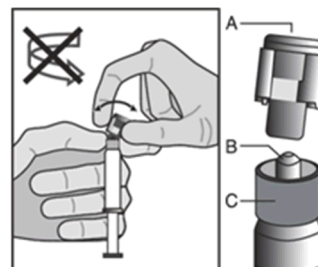
Švirkškite kaip rekomenduoja vietinės didelių tūrių injekcijų į raumenis metodikos.

PASTABA: švirkšti Faslodex į nugarinę sėdmens dalį reikia atsargiai, kadangi arti yra sėdimasis nervas (žr. 4.4 skyrių).

Įspėjimas: prieš vartojimą saugiosios adatos (BD SafetyGlide poodinės adatos su apsauginiu mechanizmu) autoklavuoti negalima. Naudojant ir išmetant adatą, rankos visada turi būti už jos.

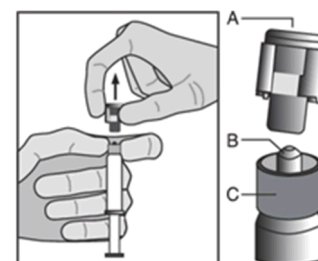
Abiem švirkštams

- Išimkite stiklinį švirkšto korpusą iš dėklo ir patikrinkite, ar jis nepažeistas. 1 pav.
- Atpleškite saugiosios adatos (SafetyGlide) išorinę pakuotę.
- Prieš vartojant parenterinius tirpalus būtina apžiūrėti ir įsitikinti, ar nėra dalelių, ar nepakitusi spalva.
- Laikykite švirkštą vertikaliai, paėmę už rantištos vietos (C). Paėmę dangtelį kita ranka (A), atsargiai judinkite jį pirmyn ir atgal, kol jis atsikabins ir bus galima nutraukti (bet jo nesukite) (žr. 1 pav.).



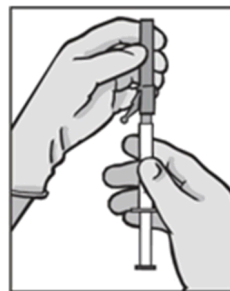
- Nuimkite dangtelį (A), traukdami jį tiesiai aukštyn. Kad liktų steriliu, nelieskite švirkšto viršūnės (B) (žr. 2 pav.).

2 pav.



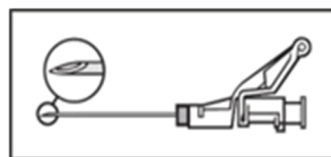
- Prijunkite saugią adatą prie *Luer-Lok* mechanizmo ir pasukite, kol tvirtai užsifiksuos (žr. 3 pav.).
- Patikrinkite, ar adata prisirakinusi prie *Luer* jungties, prieš pakeisdami vertikalią padėtį.
- Numaukite adatos gaubtelį, traukdami jį tiesiai, kad nepažeistumėte adatos smaigalio.
- Užpildytą švirkštą nuneškite prie injekcijos vietos.
- Nuimkite adatos makštį.
- Iš švirkšto išstumkite dujų perteklių.

3 pav.



- Suleiskite lėtai (per 1-2 min.) į sėdmens raumenį. Kad adata būtų patogiau naudotis, jos smaigalio nuožulnuma yra toje pačioje pusėje kaip svirtelė (4 pav.).

4 pav.



- Baigę švirkšti, tuoj pat suaktyvinkite adatos apsaugos mechanizmą – vienu pirštu spragtelėkite aktyvavimo svirtelę (žr. 5 pav.).
PASTABA: suaktyvinkite atitraukę nuo savęs ir kitų žmonių. Įsiklausykite spragtelėjimo ir apžiūrėkite, ar visai uždengta adatos viršūnė.

5 pav.



Atliekų tvarkymas

Užpildyti švirkštai yra skirti **tik** vienkartiniam vartojimui.

Šis vaistas gali kelti pavojų aplinkai (vandeniui). Nesuvardotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų (žr. 5.3 skyrių).

7. REGISTRUOTOJAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/03/269/001 – 1 švirkštas

EU/1/03/269/002 – 2 švirkštai

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2004 m. kovo 10 d.

Paskutinio perregistravimo data 2009 m. kovo 10 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO
VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

AstraZeneca AB
Karlebyhusentrén
Astraallén
SE-152 57 Södertälje
Švedija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo).

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Faslodex 250 mg injekcinis tirpalas
Fulvestrantas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename užpildytame švirkšte (5 ml tirpalo) yra 250 mg fulvestranto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Etanolis (96%), benzilo alkoholis, benzilbenzoatas ir rafinuotas ricinos aliejus. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

1 užpildytas švirkštas (5 ml)
1 saugi adata
2 užpildyti švirkštai po 5 ml
2 saugios adatos

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į raumenis.
Tik vienkartiniam vartojimui.
Visi nurodymai kaip vartoti Faslodex ir kaip naudoti saugią adatą pateiki pakuotėje esančioje vartojimo instrukcijoje.
Kad susidarytų rekomenduojama 500 mg mėnesio dozė, reikia suvartoti dviejų švirkštų turinį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti šaldytuve.

Užpildytą švirkštą reikia laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Informaciją apie temperatūros nukrypimus žr. pakuotės lapelyje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/03/269/001 – 1 švirkštas

EU/1/03/269/002 – 2 švirkštai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Faslodex 250 mg injekcinis tirpalas
Fulvestrantas
Leisti į raumenis

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Faslodex 250 mg injekcinis tirpalas fulvestrantas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją (žr. 4 skyrių).

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Faslodex ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Faslodex
3. Kaip vartoti Faslodex
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Faslodex
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Faslodex ir kam jis vartojamas

Faslodex sudėtyje yra veikliosios medžiagos fulvestranto, kuri priklauso estrogenų receptorių blokuojančių vaistų grupei. Estrogenai yra moteriški lytiniai hormonai, kurie kai kuriais atvejais gali skatinti krūties vėžio augimą.

Faslodex vartojamas:

- vienas: gydyti moterims po menopauzės, sergančioms tam tikru (estrogenų receptoriams teigiamu) krūties vėžiu, kuris yra lokaliai progresavęs ar išplitęs į kitas organizmo vietas (metastazavęs) arba
- kartu su palbociklibu: gydyti moterims, sergančioms tam tikru (hormonų receptoriams teigiamu, žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriams Nr. 2 neigiamu) krūties vėžiu, kuris yra lokaliai progresavęs arba išplitęs į kitas organizmo vietas (metastazavęs). Moterims, kurioms dar nėra menopauzės, kartu skiriama vaisto, vadinamo liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHAH) agonistu.

Vartojant Faslodex kartu su palbociklibu, svarbu taip pat perskaityti palbociklibo pakuotės lapelį. Jei kiltų klausimų dėl palbociklibo, klauskite gydytojo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Faslodex

Faslodex vartoti negalima:

- jeigu yra alergija fulvestrantui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- nėščiosioms ir žindydėms;
- sunkiomis kepenų ligomis sergančioms pacientėms.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja prieš pradėdami vartoti Faslodex, jeigu:

- nesveiki Jūsų inkstai arba kepenys;
- kraujyje mažai trombocitų (jie svarbūs kraujo krešėjimui) arba sergate kraujavimu pasireiškiančia liga;
- yra buvę trombozės (kraujagyslės užsikimšimo kraujo krešuliu) atvejų;

- sergate osteoporoze (sumažėjęs kaulų tankis);
- sergate alkoholizmu.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams iki 18 metų Faslodex neskiriama.

Kiti vaistai ir Faslodex

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate antikoaguliantus (vaistus nuo kraujagyslių užsikimšimo kraujo krešuliais).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo laikotarpiu Faslodex vartoti negalima. Jeigu yra tikimybė pastoti, tai vartojant Faslodex ir 2 metus po paskutinės jo dozės reikia taikyti veiksmingą kontracepciją.

Vartojant Faslodex žindyti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus Faslodex neturėtų veikti, tačiau jeigu, vartodama šį vaistą, jaučiate nuovargį, tai nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Faslodex sudėtyje yra 10 svorio tūryje procentų etanolio (alkoholio), t.y. iki 500 mg dozėje (atitinka 10 ml alaus arba 4 ml vyno). Kenksmingas sergantiems alkoholizmu. Būtina atsižvelgti didelės rizikos grupių (pvz., sergantiems kepenų ligomis ar epilepsija) pacientams.

Faslodex injekcijoje yra 500 mg benzilo alkoholio (atitinka 100 mg/ml).

Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Faslodex injekcijoje yra 750 mg benzilbenzoato (atitinka 150 mg/ml).

3. Kaip vartoti Faslodex

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra 500 mg fulvestranto (dvi injekcijos po 250 mg/5 ml) 1 kartą per mėnesį. Be to, praėjus 2 savaitėms po pradinės dozės vartojama papildoma 500 mg dozė.

Gydytojas arba slaugytoja lėtai suleis po vieną Faslodex injekciją į abu sėdmens raumenis.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jums gali prireikti skubios gydytojo pagalbos, jeigu pasireikštų kuris nors iš šių šalutinių poveikių:

- alerginė (padidėjusio jautrumo) reakcija: veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas - tai gali būti anafilaksinių reakcijų požymiai;
- tromboembolija (padidėjusi kraujo krešulių rizika) *;
- kepenų uždegimas (hepatitas);
- kepenų nepakankamumas.

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai, jeigu pasireikštų kuris nors iš šių šalutinių poveikių:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- reakcijos injekcijos vietoje, pvz., skausmas ir (arba) uždegimas;
- pakitęs kepenų fermentų aktyvumas (nustatomas tiriant kraują) *;
- pykinimas;
- silpnumas, nuovargis *;
- sąnarių ir griaučių raumenų skausmas;
- karščio pylimai;
- odos išbėrimas;
- alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos: veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas.

Visi kiti šalutiniai poveikiai

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- galvos skausmas;
- vėmimas, viduriavimas, apetito stoka *;
- šlapimo takų infekcijos;
- nugaros skausmas *;
- padidėjęs bilirubino (kepenų gaminamo tulžies pigmento) kiekis;
- tromboembolija (kraujo krešulių susidarymo pavojaus padidėjimas) *;
- sumažėjęs trombocitų kiekis (trombocitopenija);
- kraujavimas iš makšties;
- skausmas nugaros apačioje, kuris vienoje pusėje plinta į koją (sėdmens nervo skausmai);
- staiga pasireiškę kojos silpnumas, nejautra, dilgčiojimas arba negalėjimas pajudinti (ypač vienoje kūno pusėje), staiga sutrikę ėjimas ar pusiausvyra (periferinė neuropatija).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- tirštos balkšvos išskyros iš makšties ir pienligė (infekcija);
- kraujosruvos ir kraujavimas injekcijos vietoje;
- padidėjęs gama-GT (kepenų fermento) aktyvumas (nustatomas tiriant kraują);
- kepenų uždegimas (hepatitas);
- kepenų nepakankamumas;
- nejautra, dilgčiojimas ir skausmas;
- anafilaksinės reakcijos.

* Nurodytas ir toks šalutinis poveikis, kurio pasireiškimui Faslodex įtaka tiksliai negali būti įvertinta dėl pacientės ligos.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Faslodex

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės arba švirkšto etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ir transportuoti šaldytuve (2°C – 8°C).

Temperatūros nukrypimai už rekomenduojamų 2°C – 8°C ribų turi būti riboti, o tai reiškia, kad būtina vengti aukštesnės kaip 30°C laikymo temperatūros. Rekomenduojamas laikas ne ilgesnis kaip 28 dienos, per kurį vidutinė preparato laikymo temperatūra gali būti žemesnė kaip 25°C (bet aukštesnė kaip 2°C – 8°C). Po temperatūros nukrypimo preparatą reikia nedelsiant grąžinti į rekomenduojamas laikymo sąlygas (laikyti ir transportuoti šaldytuve, t.y. 2°C – 8°C). Saugojimo temperatūros nukrypimai įtakoja preparato kokybę, todėl nurodytas 28 dienų laiko tarpas negali būti viršytas per visą 4 metų Faslodex tinkamumo laiką. Žemesnė kaip 2°C temperatūra preparatui nekenkia, jeigu laikymo metu nėra žemesnė kaip -20°C.

Užpildytą švirkštą laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Tinkamu Faslodex laikymu, vartojimu ir sunaikinimu pasirūpins medicinos personalas.

Šis vaistas gali kelti pavojų aplinkai (vandeniui). Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Faslodex sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra fulvestrantas. Kiekviename užpildytame švirkšte (5 ml) yra 250 mg fulvestranto.
- Pagalbinės medžiagos yra etanolis (96%), benzilo alkoholis, benzilbenzoatas ir rafinuotas ricinos aliejus.

Faslodex išvaizda ir kiekis pakuotėje

Faslodex yra skaidrus, nuo bespalvio iki geltonos spalvos, klampus tirpalas užpildytame švirkšte (5 ml injekcinio tirpalo) su pirmojo atidarymo kontrolės uždoriu. Kad susidarytų rekomenduojama 500 mg mėnesio dozė, reikia suvartoti dviejų švirkštų turinį.

Faslodex tiekiamas dvejopose pakuotėse: pakuotėje yra 1 arba 2 stikliniai užpildyti švirkštai ir kartu pateikiamos saugios adatos (BD SafetyGlide), kurios tvirtinamos prie kiekvieno švirkšto korpuso.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

Gamintojas

AstraZeneca AB
Karlebyhusentrén
Astraallén
SE-152 57 Södertälje
Švedija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
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 Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft
Tel: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
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

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>.

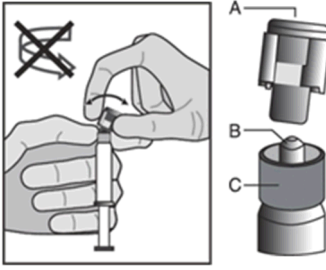
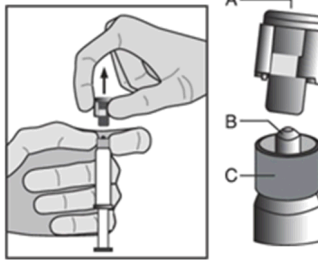
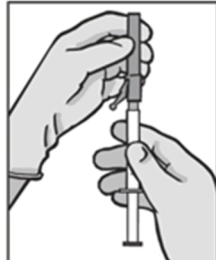
Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

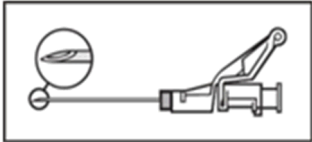

Faslodex 500 mg (2 x 250 mg/5 ml injekcinį tirpalą) reikia vartoti naudojant du užpildytus švirkštus, žr. 3 skyrių.

Vartojimo instrukcija

Įspėjimas: prieš vartojimą saugiosios adatos (BD SafetyGlide poodinės adatos su apsauginiu mechanizmu) autoklavuoti negalima. Naudojant ir išmetant adatą, rankos visada turi būti už jos.

Abiem švirkštams

<ul style="list-style-type: none">Išimkite stiklinį švirkšto korpusą iš dėklo ir patikrinkite, ar jis nepažeistas.Atplėškite saugiosios adatos (SafetyGlide) išorinę pakuotę.Prieš vartojant parenterinius tirpalus būtina apžiūrėti ir įsitikinti, ar nėra dalelių, ar nepakitusi spalva.Laikykite švirkštą vertikaliai, paėmę už rantytos vietos (C). Paėmę dangtelį kita ranka (A), atsargiai judinkite jį pirmyn ir atgal, kol jis atsikabins ir bus galima nutraukti (bet jo nesukite) (žr. 1 pav.).	<p>1 pav.</p> 
<ul style="list-style-type: none">Nuimkite dangtelį (A), traukdami jį tiesiai aukštyn. Kad liktų sterilu, nelieskite švirkšto viršūnės (B) (žr. 2 pav.).	<p>2 pav.</p> 
<ul style="list-style-type: none">Prijunkite saugią adatą prie <i>Luer-Lok</i> mechanizmo ir pasukite, kol tvirtai užsifiksuos (žr. 3 pav.).Patikrinkite, ar adata prisirakinusi prie <i>Luer</i> jungties, prieš pakeisdami vertikalią padėtį.Numaukite adatos gaubtelį, traukdami jį tiesiai, kad nepažeistumėte adatos smaigalio.Užpildytą švirkštą nuneškite prie injekcijos vietos.Nuimkite adatos makštį.Iš švirkšto išstumkite dujų perteklių.	<p>3 pav.</p> 

<ul style="list-style-type: none"> Suleiskite lėtai (per 1-2 min.) į sėdmens raumenį. Kad adata būtų patogiau naudotis, jos smaigalio nuožulnuma yra toje pačioje pusėje kaip svirtelė (4 pav.). 	<p>4 pav.</p> 
<ul style="list-style-type: none"> Baigę švirkšti, tuoj pat suaktyvinkite adatos apsaugos mechanizmą – vienu pirštu spragtelėkite aktyvavimo svirtelę (žr. 5 pav.). PASTABA: suaktyvinkite atitraukę nuo savęs ir kitų žmonių. Įsiklausykite spragtelėjimo ir apžiūrėkite, ar visai uždengta adatos viršūnė. 	<p>5 pav.</p> 

Atliekų tvarkymas

Užpildyti švirkštai yra skirti **tik** vienkartiniam vartojimui.

Šis vaistas gali kelti pavojų aplinkai (vandeniui). Nesuvartotą vaistinių preparatų ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.