

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Fulvestrant Mylan 250 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Užpildytame švirkšte (5 ml tirpalo) yra 250 mg fulvestranto (*fulvestrantum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas (5 ml)

Bevandenis etanolis (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

Fulvestrantas 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 kartą per mėnesį. Be to, praėjus 2 savaitėms po pradinės dozės vartojama papildoma 500 mg dozė.

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

Moterys, kurioms yra premenopauzė arba perimenopauzė, prieš pradedant gydymą fulvestranto ir palbociklilio deriniu bei visą gydymo juo laikotarpį turi kartu vartoti LHAH agonistų vietinėje klinikinėje praktikoje įprasta tvarka.

Ypatingos populiacijos

Pacientėms, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientėms, kurioms yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30 ml/min. arba didesnis), dozės koreguoti nereikia. Pacientėms, kurioms yra sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.), šio vaisto saugumas ir veiksmingumas netirtas, todėl joms jo skiriama atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Pacientėms, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientėms, kurioms yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Vis dėlto, kadangi fulvestranto ekspozicija gali padidėti, fulvestrantą šioms pacientėms reikia vartoti atsargiai. Duomenų apie vartojimą pacientėms, kurims nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Fulvestranto 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

Fulvestrant Mylan turi būti vartojamas kaip dvi 5 ml injekcijos, vieną po kitos lėtai (per 1 – 2 min.) suleidžiant į abiejų pusių sėdmenis (sėdmeninėje srityje).

Reikia atsargiai leisti Fulvestrant Mylan į nugarinę sėdmens dalį, 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, kurioms yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, fulvestranto skiriama atsargiai (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Pacientėms, kurioms yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.), fulvestranto skiriama atsargiai.

Fulvestrantas 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 atveju užfiksuota ir klinikinių tyrimų metu vartojant fulvestrantą (žr. 4.8 skyrių). Į tai reikia atsižvelgti skiriant fulvestrantą pacientėms, kurioms yra šios komplikacijos rizikos veiksnių.

Gauta pranešimų apie pasireiškusių injekcijos vietos reiškinius suleidus fulvestranto (išialgiją, neuralgiją, neuropatinį skausmą ir periferinę neuropatiją). Švirkšti fulvestrantą 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.

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

Apie fulvestranto 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).

Vaikų populiacija

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

Fulvestrant Mylan sudėtyje yra 10 svorio tūryje procentų alkoholio (etanolio)

Kiekvienoje šio vaistinio preparato 5 ml yra 500 mg alkoholio (etanolio), tai atitinka 10 % m/V. Toks šio vaistinio preparato gydomojoje dozėje (t. y. dviejuose švirkštuose) esantis alkoholio kiekis atitinka mažiau kaip 25 ml alaus ar 10 ml vyno. Mažas alkoholio kiekis, esantis šio vaistinio preparato sudėtyje, nesukelia pastebimo poveikio.

Fulvestrant Mylan sudėtyje yra benzilo alkoholio

Šio vaistinio preparato kiekvienoje 5 ml yra 500 mg benzilo alkoholio, tai atitinka 100 mg/ml (10 % m/V). Benzilo alkoholis gali sukelti alergines reakcijas.

Fulvestrant Mylan sudėtyje yra benzilbenzoato

Šio vaistinio preparato kiekvienoje 5 ml yra 750 mg benzilbenzoato, tai atitinka 150 mg/ml (15 % m/V).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Klinikinės sąveikos su midazolamu (CYP3A4 substratu) tyrimas parodė, kad fulvestrantas neslopina CYP3A4. Klinikiniai sąveikos su rifampicinu (CYP3A4 induktoriumi) ir ketokonazolu (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 Fulvestrant Mylan ir 2 metus po paskutinės jo dozės.

Nėštumas

Nėštumo laikotarpiu fulvestranto vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Nustatyta, kad suleidus vieną fulvestranto dozę žiurkei ar triušiai į raumenis, fulvestrantas prasiskverbia per placentos barjerą. Tyrimai su gyvūnais parodė toksišią poveikį reprodukcijai, įskaitant vaisiaus apsigimimų ir žuvimo atvejų atvejų (žr. 5.3 skyrių). Jei fulvestranto vartojanti moteris pastoja, ją būtina informuoti apie galimą pavojų vaisiui ir galimą savaiminio persileidimo pavojų.

Žindymo laikotarpis

Fulvestranto vartojimo laikotarpiui žindymą būtina nutraukti. Žindančioms žiurkėms fulvestranto išsiskiria su pienu. Nežinoma ar fulvestranto išsiskiria su žmogaus pienu. Žindomam kūdikiui gali pasireikšti sunkių fulvestranto nepageidaujamų reakcijų, todėl žindyvėms šio vaistinio preparato vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Fulvestranto poveikis žmonių vaisingumui netirtas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Fulvestrantas neturi arba turi nedidelę įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vis dėlto vartojant fulvestranto 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 remiantis visais pranešimais apie nepageidaujamas reakcijas klinikinių ir poregistracinių 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 fulvestranto dozę vartojusių pacienčių grupės duomenimis. Šie duomenys gauti atliekant bendrą saugumo duomenų, gautų lyginant fulvestranto 500 mg ir 250 mg dozių poveikį CONFIRM (tyrimas D6997C00002), FINDER 1 (tyrimas D6997C00004), FINDER 2 (tyrimas D6997C00006) ir NEWEST (tyrimas D6997C00003) tyrimų metu, bei FALCON (tyrimas D699BC00001) tyrimo, kuriame lyginamos 500 mg fulvestranto ir 1 mg anastroolio dozės, analizę. Kai dažnis bendros saugumo analizės ir FALCON duomenimis yra skirtingas, tai nurodomas didžiausias dažnis. 1 lentelėje nurodyti dažniai apskaičiuoti remiantis visais gautais pranešimais apie nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą, neatsižvelgiant į tyrėjo pateiktą priežastinio ryšio įvertinimą. 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 klases. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą taikant fulvestranto monoterapiją

Nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų grupes ir dažnį		
Infekcijos ir infestacijos	dažnas	šlapimo takų infekcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	dažnas	sumažėjęs trombocitų kiekis ^e
Imuninės sistemos sutrikimai	Labai dažnos	padidėjusio jautrumo reakcijos ^e
	nedažnas	anafilsinės reakcijos
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	dažnas	anoreksija ^a

Nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų grupes ir dažnį		
Nervų sistemos sutrikimai	dažnas	galvos skausmas
Kraujagyslių sutrikimai	labai dažnas	karščio pylimas ^e
	dažnas	venų trombembolija ^a
Virškinimo trakto sutrikimai	labai dažnas	pykinimas
	dažnas	vėmimas, viduriavimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	labai dažnas	padidėjęs kepenų fermentų (ALT, AST, šarminės fosfatazės) aktyvumas ^a
	dažnas	padidėjęs bilirubino kiekis ^a
	nedažnas	kepenų nepakankamumas ^{c,f} , hepatitas ^f , padidėjęs gama-GT aktyvumas ^f
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	labai dažnas	Išbėrimas ^e
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Skeleto ir raumenų skausmas ^d
	dažnas	Nugaros skausmas ^a
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	dažnas	kraujavimas iš makšties ^e
	nedažnas	makšties moniliazė ^f , leukorėja ^f
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	labai dažnas	astenija ^a , reakcijos injekcijos vietoje ^b
	dažnas	periferinė neuropatija ^e , išialgija ^e
	nedažnas	kraujavimas injekcijos vietoje ^f , hematoma injekcijos vietoje ^f , neuralgija

- ^a Įskaitant nepageidaujamas reakcijas į vaistą, kurių ryšio su fulvestranto vartojimu tiksliai įvertinti nebuvo galimybės dėl pagrindinės 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. Apskaičiuotas gauta 3/560 (pagrindiniuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavo 560 pacienčių) – tai atitinka kategoriją „nedažnas“.
- ^d Įskaitant artralgią ir retesnius kaulų ir raumenų skausmus, tokius kaip mialgija ir skausmas galūnėse.
- ^e Dažnis skiriasi bendrais saugumo analizės ir FALCON tyrimo duomenimis.
- ^f NRV nenustatyta FALCON tyrimo metu.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Žemiau pateikti aprašymai yra pagrįsti 3 fazės FALCON tyrimo saugumo duomenimis (228 bent vieną (1) fulvestranto dozę pavartojusių ir 232 bent vieną (1) anastrozolo dozę pavartojusių pacienčių).

Skeleto, raumenų ir sąnarių skausmas

FALCON tyrimo metu sąnarių ar griaučių raumenų skausmas kaip nepageidaujama reakcija užfiksuota 65 (31,2 %) fulvestranto ir 48 (24,1 %) anastrozolo grupės pacienėms. Iš 65 pacientų, vartojusių fulvestrantą, per pirmą gydymosi mėnesį apie sąnarių ar griaučių raumenų skausmus pranešė 40 % (26/65) pacientai, o per pirmuosius 3 mėnesius – 66,2 % (43/65). Nebuvo gauta pranešimų apie įvykius, kurių CTCAE laipsnis būtų ≥ 3 , ar kad dėl šios nepageidaujamos reakcijos būtų reikėję mažinti dozę ar nutraukti gydymą.

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 (≥ 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 ($\geq 2\%$) ≥ 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	Fulvestrantas + palbociklibas (N = 345)		Fulvestrantas + placebo (N = 172)	
	Visų laipsnių n (%)	≥ 3 laipsnio n (%)	Visų laipsnių n (%)	≥ 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 aktyvumasa	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 Pasirinktinai 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%), 3-4 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

Yra atskirų pranešimų apie žmonių fulvestranto perdozavimo atvejus. 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: endokrininė terapija, antiestrogenai, ATC kodas - L02BA03.

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

III 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 taikant gydymą antiestrogenu (AE pogrupis), ir 313 pacienčių, kurių liga atsinaujino arba progresavo taikant gydymą aromatazės inhibitoriumi (AI pogrupis). Šio tyrimo metu buvo lyginami fulvestranto 500 mg (n = 362) bei 250 mg (n = 374) dozių veiksmingumas ir saugumas. Pirminė vertinamoni baigtis buvo neprogresuojant ligai išgyventas laikotarpis (angl.: *progression-free survival*, PFS), pagrindinės antraeilės vertinamosios baigtys buvo objektyvaus atsako dažnis (angl.: *objective response rate*, ORR), klinikinės naudos pasireiškimo dažnis (angl.: *clinical benefit rate*, CBR) ir bendras išgyvenimas (angl.: *overall survival*, OS). CONFIRM tyrimo metu gauti veiksmingumo duomenys visoms pacientėms bendrai ir atskirai jų pogrupiams, į kuriuos įtrauktų pacienčių ankstesnis gydymas antiestrogenu arba aromatazės inhibitoriumi buvo neveiksmingas, apibendrinami 3 lentelėje.

3 lentelė. CONFIRM tyrimo metu nustatytų pirminės veiksmingumo vertinamosios baigties (PFS) ir svarbiausių antrinių vertinamųjų baigčių duomenų santrauka

Kintamasis	Vertinimo objektas; lygintas rodiklis	Fulvestrantas 500 mg (N = 362)	Fulvestrantas 250 mg (N = 374)	Grupių palyginimas (Fulvestrantas 500 mg/ Fulvestrantas 250 mg)		
				Santykinė rizika	95 % PI	<i>p</i> reikšmė
PFS	KM mediana mėnesiai; 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	KM mediana mėnesiai; 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	Fulvestrantas 500 mg (N = 362)	Fulvestrantas 250 mg (N = 374)	Grupių palyginimas (Fulvestrantas 500 mg/Fulvestrantas 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 ^e	% 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 Fulvestranto skiriama pacientėms, kurių liga atsinaujino arba progresavo vartojant antiestrogenus. Pagal AI pogrupio 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 (240 pacienčių 500 mg fulvestranto grupėje ir 261 – 250 mg fulvestranto grupėje).

- ° 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 išgyvenamumas, K-M – *Kaplan-Meier*, PI – pasikliautinis intervalas; AI – aromatazės inhibitorius, AE – antiestrogenas.

3 fazės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas dviejų placebų, daugecentrinis tyrimo metu lygintas 500 mg fulvestranto ir 1 mg anastrozolio poveikis moterims po menopauzės, sergančioms ER teigiamu ir /arba PgR teigiamu lokaliai progresavusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, dėl kurio anksčiau nebuvo taikyta hormoninė terapija. Iš viso 462 pacientės buvo nuosekliai santykiu 1:1 randomizuotos vartoti 500 mg fulvestranto arba 1 mg anastrozolo. Randomizacija buvo suskirstyta pagal naviko būklę (lokaliai progresavęs arba 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 fulvestranto 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 fulvestranto 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.

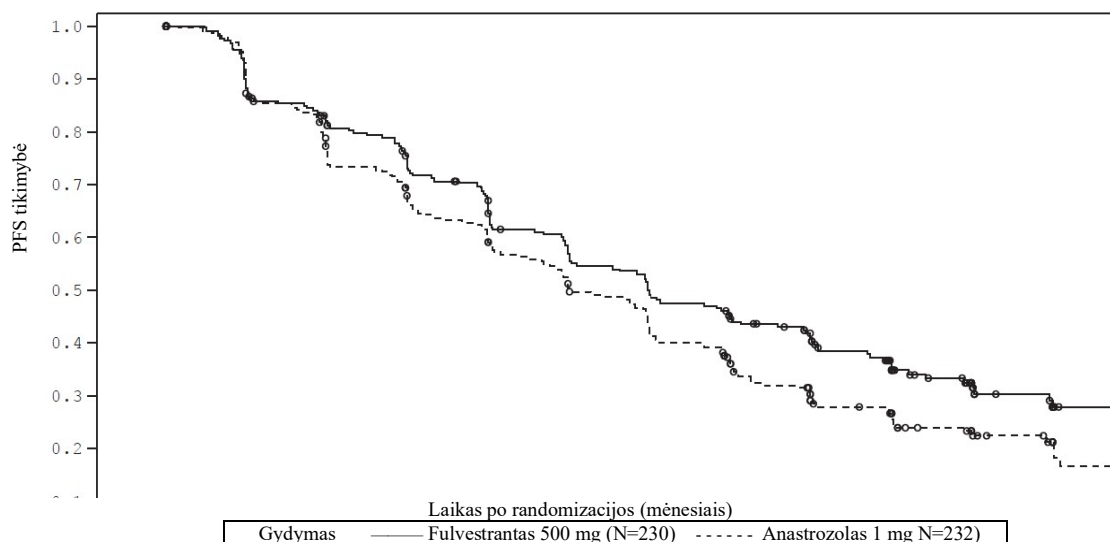
4 lentelė. Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigties (PFS) tyrėjo vertinimu ir svarbiausių antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių duomenų santrauka numatyti gydyti populiacijai (FALCON tyrimas)

	Fulvestrantas 500 mg (N=230)	Anastrozolis 1 mg (N=232)
Neprogresuojant ligai išgyventas laikotarpis		
PFS atvejų skaičius (%)	143 (62.2%)	166 (71.6%)
PFS santykinė rizika (HR) (95% PI) ir p-reikšmė	HR 0.797 (0.637 - 0.999) p = 0.0486	
PFS mediana [mėnesiai (95% PI)]	16.6 (13.8, 21.0)	13.8 (12.0, 16.6)
OS atvejų skaičius*	67 (29.1%)	75 (32.3%)
OS santykinė reikšmė (95% PI) ir p-reikšmė	HR 0.875 (0.629 – 1.217) p = 0.4277	
ORR**	89 (46.1%)	88 (44.9%)
ORR šansų (Odds) santykis (95% PI) ir p-reikšmė	OR 1.074 (0.716 – 1.614) p = 0.7290	
Vidutinė DoR (mėnesiai)	20.0	13.2
CBR	180 (78.3%)	172 (74.1%)
CBR šansų (Odds) 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 paveikslas. Neprogresuojant ligai išgyvento laikotarpio (tyrėjo vertinimu) Kaplan-Meier kreivės numatyti gydyti populiacijai FALCON tyrimo duomenimis



Pacientų su rizika skaičius

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, sirgusios progresavusiu krūties vėžiu, atsinaujinusių adjuvantinės endokrininės terapijos metu arba po jos arba progresavo po pažengusio vėžio endokrininio gydymo. 77 % tyrimo dalyvių krūties vėžys buvo teigiamas estrogenų receptorių atžvilgiu. Šių tyrimų metu lygintas fulvestranto (250 mg kas mėnesį) ir

aromatazės inhibitoriaus anastrozolio (1 mg per parą) saugumas ir veiksmingumas. Apskritai fulvestranto (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. Gydymo veiksmingumo pirminė vertinamoji baigtis buvo neprogresuojant ligai išgyventas laikotarpis. Abiejų tyrimų bendra analizė parodė, kad progresavo 83 % fulvestrantą ir 85 % anastrozolą vartojusių pacienčių liga. Kombinuota abiejų tyrimų rezultatų analizė parodė, kad pagal neprogresuojant ligai išgyventą laikotarpį apskaičiuota santykinė rizika, palyginus fulvestranto 250 mg dozę ir anastrozolą vartojusias pacientės, buvo 0,95 (95 % PI – 0,82 – 1,10). Objektyvus atsakas nustatytas 19,2 % fulvestranto 250 mg dozę ir 16,5 % anastrozolą vartojusių pacienčių. Fulvestranto vartojusių pacienčių iki mirties išgyvento laikotarpio trukmės mediana buvo 27,4 mėn., vartojusių anastrozolo – 27,6 mėn. Pagal išgyventą laikotarpį apskaičiuota santykinė rizika, palyginus 250 mg fulvestranto dozę ir anastrozolo vartojusias pacientės, 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 fulvestranto plius 125 mg palbociklibo ir 500 mg fulvestranto plius 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 fulvestrantą plius palbociklibą arba fulvestrantą plius 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, turėjusiu 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 pilvaplėvėje), 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.

Fulvestranto plius palbociklibo ir fulvestranto plius 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 baltos odės, 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.)	
	Fulvestrantas plius palbociklibas (N = 347)	Fulvestrantas plius 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) $p = 0,0429^{†*}$	

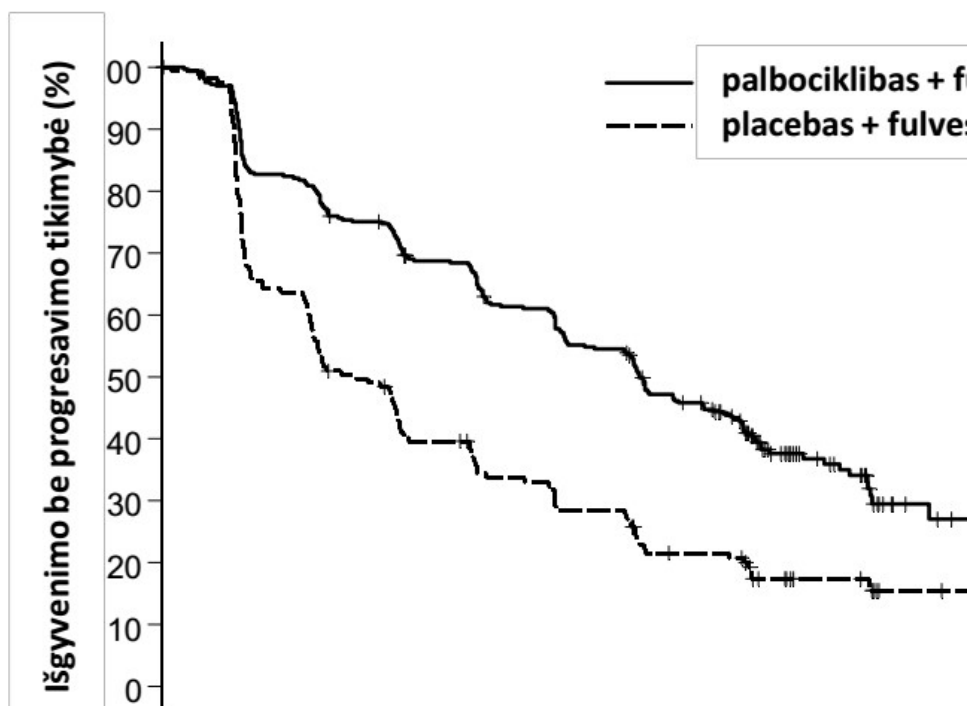
CBR (angl. *clinical benefit response*) – klinikinę naudą rodantis atsakas, PI – pasikliautinas intervalas
N – pacienčių skaičius, OR (angl. *objective response*) – objektyvus atsakas

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 endokrininiam gydymui (randomizacijos metu gauti duomenys).

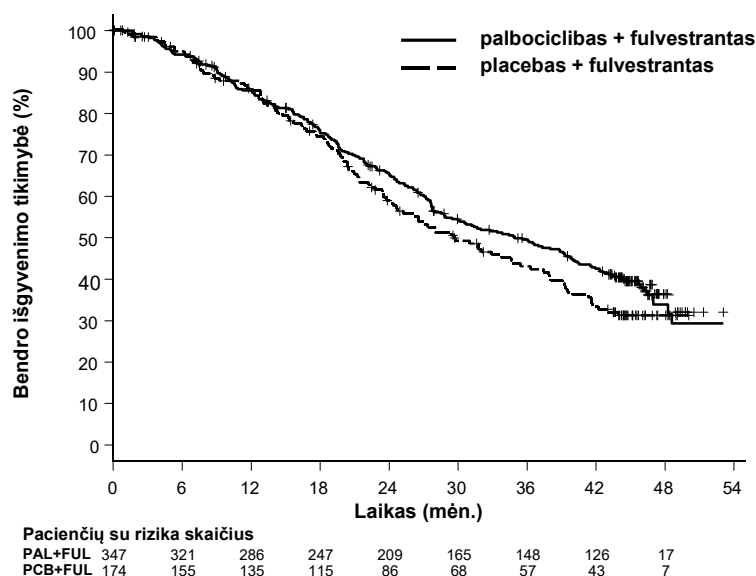
2 pav. Išgyvenimo neprogresuojant ligai Kaplan-Meier kreivės (tyrėjo vertinimu, numatytai gydyti populiacijai) PALOMA3 tyrimo duomenimis (jie baigti rinkti 2015 m. spalio 23 d.)



FUL – fulvestrantas, PAL – palbociklibas, PCB – placebo

Sumažėjusi ligos progresavimo ir mirties rizika nustatyta visų atskirų fulvestranto plus palbociklibo grupės pogrupių, sudarytų pagal stratifikavimo faktorius ir pradines savybes, pacientams, 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 numatytai gydyti populiacijai (duomenys rinkti iki 2018 m. balandžio 13 d.)



FUL – fulvestrantas, PAL – palbociklibas, 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 (numatytai gydyti populiacijai)

	Su visceralinėmis metastazėmis		Be visceralinių metastazių	
	Fulvestrantas plus palbociklibas (N = 206)	Fulvestrantas plus placebo (N = 105)	Fulvestrantas plus palbociklibas (N = 141)	Fulvestrantas 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 fulvestranto plus palbociklibo ir 166 fulvestranto 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 atvejo. Kartu su fulvestrantu vartojant palbociklibą, nustatytas simptominis pagerėjimas, t.y. reikšmingai ilgesnis laikotarpis iki skausmo sustiprėjimo negu vartojant fulvestrantą 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

Iš klinikinių 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 fulvestranto, 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 pacientų neoadjuvantinis gydymas fulvestrantu 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 pacientų, 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, reikšmingo 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 250 mg ar 500 mg fulvestranto doze kliniškai reikšmingų kaulų apykaitos žymenų serume pokyčių nesukėlė.

Vaikų populiacija

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

Atviro II fazės tyrimo metu tirtas fulvestranto saugumas, veiksmingumas ir farmakokinetika 30 mergaičių nuo 1 iki 8 metų, kurioms buvo nustatytas progresuojantis priešlaikinis brendimas, susijęs 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. Šio tyrimo metu minimalios pusiausvyrinės fulvestranto koncentracijos vaikų kraujo plazmoje 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

Absorbicija

Suleidus ilgai veikiančio fulvestranto į raumenis, fulvestrantas rezorbuojamas lėtai, didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) nusistovi po maždaug 5 dienų. Vartojant 500 mg fulvestranto dozėmis, pusiausvyrinė ar jai artima ekspozicija nusistovi per pirmąjį mėnesį (vidutinis AUC 475 [33,4 %] ng·paros/ml, C_{max} 25,1 [35,3 %] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9 %] ng/ml). 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 lipoproteino (LMTL), mažo tankio lipoproteino (MTL) ir didelio tankio lipoproteino (DTL) frakcijų. Su konkurenciniu prisijungimu prie baltymų susijusios sąveikos su kitais vaistais tyrimų

neatlikta. Lytinius hormonus prijungiančio globulino (angl. *sex hormone binding globuline*, 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 (17ketonų, sulfonų, 3sulfatų, 3 ir 17glukuronidų) 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. Didelis fulvestranto klirensas ($11 \pm 1,7$ ml/min./kg) rodo didelę ekstrakcijos kepenyse proporciją. Terminalinį pusinį laiką ($t_{1/2}$) po injekcijos į raumenis apsprendžia rezorbcijos greitis (nustatyta, kad 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.

Sutrikusi inkstų funkcija

Lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas jokia kliniškai reikšmingos įtakos fulvestranto farmakokinetikai neturėjo.

Sutrikusi kepenų funkcija

Klinikinio tyrimo metu tirta vienos fulvestranto dozės farmakokinetika moterų su lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų (Child-Pugh A ir B klasės) sutrikimu organizme. Vartota didelė trumpesnio veikimo farmacinės formos, leidžiamos į raumenis, dozė. Moterų, kurioms yra kepenų funkcijos sutrikimų, AUC buvo maždaug iki 2,5 karto didesnis negu sveikų. Tikėtina, kad fulvestrantą vartojančios pacientės tokį ekspozicijos padidėjimą turėtų toleruoti gerai. Tyrimų su moterimis, turinčiomis sunkius (Child-Pugh C klasės) kepenų funkcijos sutrikimus, neatlikta.

Vaikų populiacija

Fulvestranto farmakokinetika tirta atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 30 mergaičių, kurioms buvo nustatytas progresuojantis priešlaikinis brendimas, susijęs 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.

Tyrimų metu gyvūnai gerai toleravo fulvestranto injekcinio tirpalo ir kitų fulvestranto formų daugkartines dozes. Lokalios reakcijos (miozitas ir granulomos injekcijos vietoje) buvo susijusios su pagalbinėmis medžiagomis, tačiau triušiams fulvestrantas sukėlė sunkesnę miozită 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 pacientams (C_{max} – daugiau kaip 15 kartų), todėl jų reikšmė šio vaisto klinikiniam saugumui turėtų būti nedidelė.

Potencialaus genotoksinio fulvestranto poveikio nenustatyta.

Panašiomis į terapinę dozėmis 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 placento svoris, padažnėjo embrionų žuvimas po implantacijos. Triušių vaisiams padaugėjo anatominų variacijų (dubens lanko pasislinkimas atgal, 27 presakraliniai slanksteliai).

2 metų trukmės onkogeninio poveikio žiurkėms tyrimas, kurio metu fulvestranto 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 sukeliamus farmakologinius endokrininio grįžamojo 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

Benzilbenzoatas
Benzilo alkoholis
Etanolis, bevandenis
Rafinuotas ricinos aliejus

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialiosios laikymo sąlygos

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

Temperatūros nuokrypis nuo 2 °C – 8 °C temperatūros ribų turėtų būti ribojamas ir negali viršyti 28 parų, kai vidutinė vaistinio preparato laikymo temperatūra yra žemesnė nei 25 °C (tačiau aukštesnė nei 2 °C – 8 °C). Po temperatūros nukrypimo preparatą reikia nedelsiant grąžinti į rekomenduojamas laikymo sąlygas (laikyti ir transportuoti šaltai, t.y. 2 °C – 8 °C).

Saugojimo temperatūros nukrypimai turi suminį poveikį preparato kokybei, todėl nurodytas 28 dienų laiko tarpas negali būti viršytas per visą Fulvestrant Mylan tinkamumo laiką (žr. 6.3 skyrių). Žemesnė kaip 2 °C temperatūra preparatui nekenkia, jeigu laikymo metu ji nėra žemesnė kaip –20 °C.

Užpildytus švirkštus laikykite gamintojo pakuotėje, kad vaistinis 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 Fulvestrant Mylan injekcinio tirpalo) su polipropileniniu 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 Fulvestrant Mylan injekcinio tirpalo) su polipropileniniu stūmokliu ir pirmojo atidarymo kontrolės uždoriu bei kartu pateikiamos saugios adatos (*BD SafetyGlide*), kurios tvirtinamos prie kiekvieno švirkšto korpuso;

arba

keturi skaidraus 1 tipo stiklo užpildyti švirkštai (juose yra po 5 ml Fulvestrant Mylan injekcinio tirpalo) su polipropileniniu stūmokliu ir pirmojo atidarymo kontrolės uždoriu bei kartu pateikiamos saugios adatos (*BD SafetyGlide*), kurios tvirtinamos prie kiekvieno švirkšto korpuso;

arba

šeši skaidraus 1 tipo stiklo užpildyti švirkštai (juose yra po 5 ml Fulvestrant Mylan injekcinio tirpalo) su polipropileniniu 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.

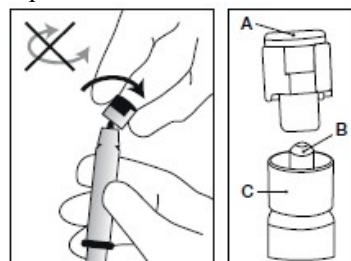
PASTABA: leisti Fulvestrant Mylan į nugarinę sėdmens dalį reikia atsargiai, kadangi arti yra sėdimasis nervas (žr. 4.4 skyrių).

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

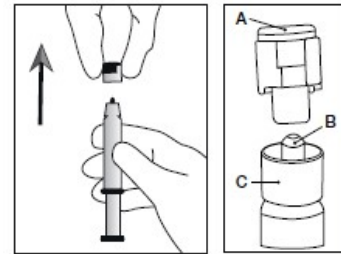
- Išimkite stiklinį švirkšto korpusą iš dėklo ir patikrinkite, ar jis nepažeistas.
- Atplėškite saugiosios adatos (*SafetyGlide*) išorinę pakuotę.
- Prieš vartojant parenterinius tirpalus būtina apžiūrėti ir įsitikinti, ar nėra dalelių, ar nepakitusi spalva.
- Laikykite švirkštą vertikaliai, paėmę už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

1 pav.



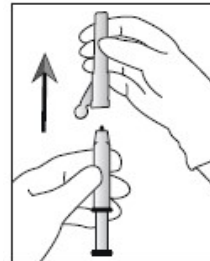
- Nuimkite dangtelį (A), traukdami jį tiesiai aukštyn. Kad liktų sterilu, neliaskite švirkšto viršūnės (B) (žr. 2 pav.).

2 pav.



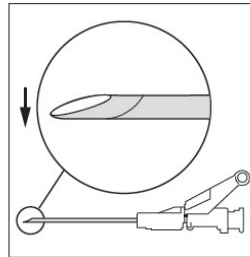
- Prijunkite saugią adatą prie *Luer-Lok* mechanizmo ir sukite, kol tvirtai užsifikuos (žr. 3 pav.).
- Patikrinkite, ar adata užfiksuota prie *Luer* jungties, prieš pakeisdami vertikalią padėtį.
- Numaukite adatos dangtelį, traukdami jį tiesiai, kad nepažeistumėte adatos smaigalio.
- Užpildytą švirkštą nuneškite prie injekcijos vietos.
- Nuimkite adatos apsaugą.
- Iš švirkšto išstumkite orą.

3 pav.



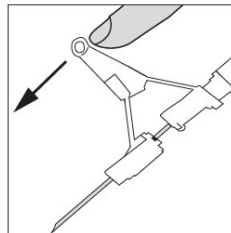
- Suleiskite lėtai (per 1 – 2 min.) į sėdmens raumenį (sėdmeninėje srityje). Kad adata būtų patogiau naudotis, jos smaigalio nuožulnuma yra toje pačioje pusėje kaip svirtelė (4 pav.).

4 pav.



- Baigę leisti, 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 vaistinis preparatas gali kelti pavojų aplinkai (vandeniui). Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų (žr. 5.3 skyrių).

7. REGISTRUOTOJAS

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1253/001

EU/1/17/1253/002

EU/1/17/1253/003

EU/1/17/1253/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2018 m. sausio 08 d.

Paskutinio perregistravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) 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 (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Mylan Teoranta
Coill Rua
Inverin
Co. Galway
AIRIJA

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
VOKIETIJA

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

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) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Fulvestrant Mylan 250 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
fulvestrantum

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

Viename užpildytame švirkšte esančiuose 5 ml tirpalo yra 250 mg fulvestranto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Benzilbenzoatas
Benzilo alkoholis
Bevandenis etanolis
Rafinuotas ricinos aliejus

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į raumenis.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Visi nurodymai kaip vartoti Fulvestrant Mylan 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 šaltai.

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. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

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)

Fulvestrant Mylan 250 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
fulvestrantum
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

Fulvestrant Mylan 250 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte Fulvestrantas (*fulvestrantum*)

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, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Jame pateikimi bet kokie galimi šalutiniai poveikiai, neišvardyti šiame lapelyje. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Fulvestrant Mylan ir kam jis vartojamas

Fulvestrant Mylan 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.

Fulvestrant Mylan 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 fulvestrantą kartu su palbociklibu, svarbu taip pat perskaityti palbociklibo pakuotės lapelį. Jei kiltų klausimų dėl palbociklibo, klauskite gydytojo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Fulvestrant Mylan

Fulvestrant Mylan 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.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

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

- turite problemų su inkstais ar kepenimis;
- kraujyje mažai trombocitų (jie svarbūs kraujo krešėjimui) arba yra kraujavimo sutrikimų;
- anksčiau yra buvę sutrikimų dėl kraujo krešulių;
- sergate osteoporoze (sumažėjęs kaulų tankis);
- sergate alkoholizmu.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams iki 18 metų Fulvestrant Mylan neskiriama.

Kiti vaistai ir Fulvestrant Mylan

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, skirtus išvengti kraujo krešulių).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo laikotarpiu Fulvestrant Mylan vartoti negalima. Jeigu galite pastoti, tai vartojant Fulvestrant Mylan ir 2 metus po paskutinės jo dozės reikia taikyti veiksmingą kontracepciją.

Vartojant Fulvestrant Mylan žindyti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jūsų gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus Fulvestrant Mylan neturėtų paveikti. Vis dėlto, jeigu po gydymo jaučiate nuovargį, atsisakykite vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Fulvestrant Mylan sudėtyje yra 10 svorio tūryje procentų alkoholio (etanolio), t.y. 500 mg 5 ml vienoje gydomojoje dozėje (t.y. dviejuose švirkštuose), tai atitinka mažiau kaip 25 ml alaus arba 10 ml vyno. Mažas alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, nesukelia pastebimo poveikio.

Fulvestrant Mylan sudėtyje yra benzilo alkoholio

Šio vaisto kiekvienuose 5 ml yra 500 mg benzilo alkoholio, tai atitinka 100 mg/ml (10 % m/V). Benzilo alkoholis gali sukelti alergines reakcijas.

Fulvestrant Mylan sudėtyje yra benzilbenzoato

Šio vaisto kiekvienuose 5 ml yra 750 mg benzilbenzoato, tai atitinka 150 mg/ml (15 % m/V).

3. Kaip vartoti Fulvestrant Mylan

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 Fulvestrant Mylan 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 medicinos pagalbos, jeigu pasireikštų kuris nors iš šių šalutinių poveikių:

- alerginė (padidėjusio jautrumo) reakcija: veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas – tai gali būti anafilaksinio reakcijų požymiai;
- tromboembolija (kraujo krešulių susidarymo pavojaus padidėjimas)*;
- 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*;
- kaulų, raumenų ar sąnarių skausmas;
- karščio pylimas;
- išbėrimas;
- alerginė (padidėjusio jautrumo) reakcija, įskaitant veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimą.

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 pačioje, 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 kandidozė (infekcija);
- kraujosruvos ir kraujavimas injekcijos vietoje;
- padidėjęs gama-GT (kepenų fermento) aktyvumas (nustatomas tiriant kraują);
- kepenų uždegimas (hepatitas);
- kepenų nepakankamumas;
- nejautra, dilgčiojimas ir skausmas;
- anafilasinės reakcijos.

* Nurodytas ir toks šalutinis poveikis, kurio pasireiškimui Fulvestrant Mylan įtaka tiksliai negali būti įvertinta dėl pagrindinės ligos.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Jame pateikiami bet kokie galimi šalutiniai poveikiai, neišvardyti šiame lapelyje. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta

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

5. Kaip laikyti Fulvestrant Mylan

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 šaltai (2 °C – 8 °C).

Reikia vengti temperatūros nukrypimų už 2 °C – 8 °C ribų ir neturi viršyti 28 parų, kai vidutinė vaisto laikymo temperatūra yra žemesnė kaip 25 °C (tačiau aukštesnė kaip 2 °C – 8 °C). Po temperatūros nukrypimo vaistą reikia nedelsiant grąžinti į rekomenduojamas laikymo sąlygas (laikyti ir transportuoti šaltai, t.y. 2 °C – 8 °C). Saugojimo temperatūros nukrypimai turi suminį poveikį vaisto kokybei, todėl nurodytas 28 parų laiko tarpas negali būti viršytas per visą Fulvestrant Mylan tinkamumo laiką. Žemesnė kaip 2 °C temperatūra vaistui nekenkia, jeigu laikymo metu ji nėra žemesnė kaip –20 °C.

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

Tinkamu Fulvestrant Mylan 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

Fulvestrant Mylan sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra fulvestrantas. Kiekviename užpildytame švirkšte (5 ml) yra 250 mg fulvestranto.
- Pagalbinės medžiagos yra: benzilbenzoatas (žr. 2 skyrių „Fulvestrant Mylan sudėtyje yra benzilbenzoato“), benzilo alkoholis (žr. 2 skyrių „Fulvestrant Mylan sudėtyje yra benzilo alkoholio“), bevandenis etanolis (žr. 2 skyrių „Fulvestrant Mylan sudėtyje yra 10 svorio tūryje procentų alkoholio (etanolio)“), rafinuotas ricinos aliejus.

Fulvestrant Mylan išvaizda ir kiekis pakuotėje

Fulvestrant Mylan yra skaidrus, nuo bespalvio iki geltonos spalvos, klampus tirpalas užpildytame švirkšte (5 ml injekcinio tirpalo) su pirmojo atidarymo kontrolės uždoriu.

Galimos 4 Fulvestrant Mylan pakuočių formos: pakuotė, kurioje yra 1 užpildytas stiklinis švirkštas, arba pakuotė, kurioje yra 2 stikliniai užpildyti švirkštai, arba pakuotė, kurioje yra 2 stikliniai užpildyti švirkštai, arba pakuotė, kurioje yra 6 stikliniai užpildyti švirkštai. Kartu pateikiamos saugios adatos (*BD SafetyGlide*), kurios tvirtinamos prie kiekvieno švirkšto korpuso.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Airija

Gamintojas
MYLAN TEORANTA
Coill Rua
Inverin
Co. Galway
AIRIA

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
VOKIETIJA

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

België/Belgique/Belgien
Mylan bvba/sprl
Tel/Tél: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva
Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България
Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg
Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország
Mylan EPD Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta
V.J.Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti
BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα
Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

Polska
Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatris Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: + 40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatris d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Slovenská republika

Viatris Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Mylan Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

Suomi/Finland

Viatris Oy

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: + 357 2220 7700

Sverige

Viatris AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MM/GGGG}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Fulvestrant Mylan 500 mg (2 × 250 mg/5 ml injekcinio tirpalo) reikia vartoti naudojant du užpildytus švirkštus, žr. 3 skyrių.

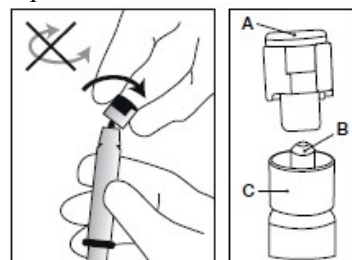
Vartojimo instrukcija

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:

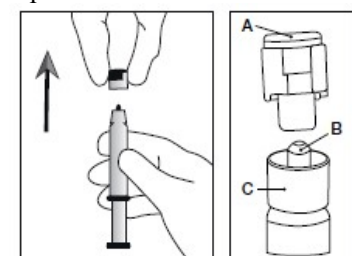
- Išimkite stiklinį švirkšto korpusą iš dėklo ir patikrinkite, ar jis nepažeistas.
- Atplėškite saugiosios adatos (*SafetyGlide*) išorinę pakuotę.
- Prieš vartojant parenterinius tirpalus būtina apžiūrėti ir įsitikinti, ar nėra dalelių, ar nepakitusi spalva.
- Laikykite švirkštą vertikaliai, paėmę už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

1 pav.



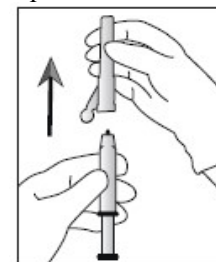
- Nuimkite dangtelį (A), traukdami jį tiesiai aukštyn. Kad liktų sterilu, nelieskite švirkšto viršūnės (B) (žr. 2 pav.).

2 pav.



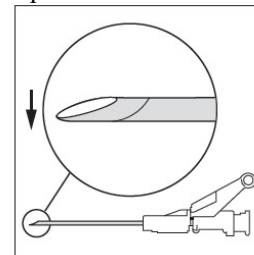
- Prijunkite saugią adatą prie *Luer-Lok* mechanizmo ir sukite, kol tvirtai užsifiksuos (žr. 3 pav.).
- Patikrinkite, ar adata užfiksuota prie *Luer* jungties, prieš pakeisdami vertikalią padėtį.
- Numaukite adatos dangtelį, traukdami jį tiesiai, kad nepažeistumėte adatos smaigalio.
- Užpildytą švirkštą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

3 pav.



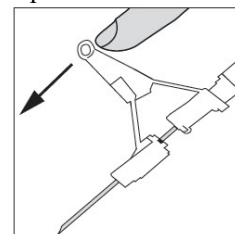
- Suleiskite lėtai (per 1 – 2 min.) į sėdmens raumenį (sėdmeninėje srityje). Kad adata būtų patogiau naudotis, jos smaigalio nuožulnuma yra toje pačioje pusėje kaip svirtelė (4 pav.).

4 pav.



- Baigę leisti, 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). Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.