

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Faslodex 250 mg šķīdums injekcijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena pilnšļirce satur 250 mg fulvestranta (fulvestrant) 5 ml šķīduma.

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību (5 ml):

Etilspirts (96%, 500 mg)

Benzilspirts (500 mg)

Benzoilbenzoāts (750 mg)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs, bezkrāsains vai dzeltens viskozs šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Faslodex indicēts:

- monoterapijai estrogēnreceptoru pozitīva, lokāli progresējoša vai metastātiska krūts vēža gadījumā sievietēm pēc menopauzes:
  - kuras iepriekš nav saņēmušas endokrīno terapiju, vai
  - kurām ir slimības recidīvs adjuvantas pretestrogēnu terapijas laikā vai pēc tās, vai ja pretestrogēnu terapijas laikā slimība ir progresējusi;
- kombinācijā ar palbociklibu, ārstējot hormonreceptoru (HR) pozitīvu, attiecībā uz cilvēka epidermas augšanas faktora receptoriem-2 (HER-2) negatīvu lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi sievietēm pēc endokrīnas terapijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Sievietēm pirms menopauzes vai tās laikā kombinētas palbocikliba shēmas jāpapildina ar luteinizējošo hormonu atbrīvojošā hormona (LHRH) agonistu.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

*Pieaugušām sievietēm (tostarp gados vecākiem cilvēkiem)*

Ieteicamā deva ir 500 mg ik pēc viena mēneša, ar papildus 500 mg devas ievadīšanu divas nedēļas pēc sākotnējās devas.

Ja Faslodex tiek lietoto kombinācijā ar palbociklibu, skatīt arī palbocikliba zāļu aprakstu.

Pirms uzsākt ārstēšanu ar Faslodex un palbocikliba kombināciju, kā arī visā ārstēšanas laikā sievietes pirms menopauzes vai tās laikā saskaņā ar vietējo klīnisko praksi jāārstē ar LHRH agonistiem.

#### Īpašas populācijas

*Pie nieru darbības traucējumiem*

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss >30

ml/min) devas pielāgošana netiek ieteikta. Drošība un efektivitāte pacientiem, kuriem ir smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss <30 ml/min), nav pētīta, tāpēc jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Tomēr, tā kā fulvestranta iedarbība var būt paaugstināta, šiem pacientiem Faslodex jālieto ar piesardzību. Nav datu par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Nav noteikta Faslodex drošība un efektivitāte bērniem no dzimšanas līdz 18 gadiem. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktos, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

#### Lietošanas veids

Faslodex jāievada kā divas sekojošas 5 ml injekcijas, ievadot lēni (1 - 2 minūtes/injekcija) intramuskulāri vienā no sēžas muskuļiem (gluteālā apvidū).

Ja Faslodex tiek injicēts dorsogluteālā (muguras-sēžas) apvidū, dziļāk esošā sēžas nerva tuvuma dēļ jāievēro piesardzība.

Detalizētāku lietošanas instrukciju skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Grūtniecība un zīdīšanas periods (skatīt 4.6. apakšpunktu). Smagi aknu darbības traucējumi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Faslodex uzmanīgi jālieto pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Faslodex uzmanīgi jālieto pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).

Intramuskulārā ievadīšanas veida dēļ Faslodex uzmanīgi jālieto, ārstējot pacientus, kuriem ir hemorāģiska diatēze, trombocitopēnija, vai tiem, kuri saņem antikoagulantu terapiju.

Trombembolijas gadījumi parasti novēroti sievietēm ar progresējošu krūts vēzi, un tie ir novēroti klīniskajos pētījumos ar Faslodex (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tas jāņem vērā, izrakstot Faslodex riska pacientēm.

Saistībā ar Faslodex injekcijām ir ziņots par reakcijām injekcijas vietā, arī par sēžas nerva iekaisumu, neiralģiju, neiropātiskām sāpēm un perifēru neiropātiju. Kad Faslodex tiek injicēts dorsogluteālā apvidū, dziļāk esošā sēžas nerva tuvuma dēļ jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Nav ilgtermiņa pētījumu datu par fulvestranta ietekmi uz kauliem. Ņemot vērā fulvestranta darbības mehānismu, pastāv potenciāls osteoporozes risks.

Faslodex efektivitāte un drošums (gan monoterapijā, gan kombinācijā ar palbociklibu) nav pētīts pacientiem ar nopietnām viscerālām slimībām.

Ja Faslodex lieto kombinācijā ar palbociklibu, skatīt arī palbocikliba zāļu aprakstu.

#### *Traucējoša ietekme uz analīzēm estradiola antivielu noteikšanai*

Tā kā fulvestranta ķīmiskā struktūra ir līdzīga estradiola struktūrai, fulvestrants var traucēt izdarīt estradiola noteikšanas analīzes, kuru pamatā ir estradiola antivielu līmeņa noteikšana, un analīžu rezultāti var norādīt uz pseidopaaugstinātu estradiola līmeni.

#### *Etilspirts*

Faslodex kā palīgvielu satur 10% etilspirtu, kas atbilst līdz 500 mg vienā injekcijā, kas vienāds ar 10 ml alus vai 4 ml vīna. Tas var kaitēt cilvēkiem, kuri cieš no alkoholisma, kas jāņem vērā kā augsta riska grupas pacienti ar aknu darbības traucējumiem un epilepsiju.

#### *Benzilspirts*

Faslodex kā palīgvielu satur benzilspirtu, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

#### Pediātriskā populācija

Faslodex nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, jo nav pietiekamas informācijas par drošību un efektivitāti šai pacientu grupai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Klīniskās mijiedarbības pētījums ar midazolāmu (CYP3A4 substrāts) parāda, ka fulvestrants neinhibē CYP3A4. Klīniskās mijiedarbības pētījumos ar rifampicīnu (CYP3A4 induktors) un ketokonazolu (CYP3A4 inhibitoru) nekonstatēja klīniski nozīmīgas fulvestranta klīrensa pārmaiņas. Tādēļ pacientiem, kuri vienlaikus lieto fulvestrantu un CYP3A4 inhibitorus vai induktorus, devas pielāgošana nav nepieciešama.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods**

#### Sievietes reproduktīvā vecumā

Pacientēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā ar Faslodex un 2 gadus pēc pēdējās devas lietošanas, jālieto efektīva kontracepcijas metode.

#### Grūtniecība

Faslodex ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pierādīts, ka pēc vienreizējas intramuskulāras devas ievadīšanas žurkām un trušiem fulvestrants šķērso placentu. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta toksiska ietekme uz vairošanos, tostarp palielināta augļa anomāliju un nāves gadījumu sastopamība (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja Faslodex lietošanas laikā iestājas grūtniecība, paciente jāinformē par iespējamo risku auglim un iespējamo grūtniecības pārtraukšanās risku.

#### Barošana ar krūti

Faslodex lietošanas laikā barošana ar krūti jāpārtrauc. Fulvestrants izdalās ar pienu žurku mātītēm zīdīšanas laikā. Nav zināms, vai fulvestrants izdalās ar mātes pienu cilvēkam. Ņemot vērā nopietnu fulvestranta izraisītu blakusparādību iespēju zīdaiņiem, lietošana barošanas ar krūti laikā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### Fertilitāte

Faslodex ietekme uz cilvēku fertilitāti nav pētīta.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Faslodex neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tā kā lietojot Faslodex ļoti bieži ziņots par astēniju, pacientiem, kuriem rodas šī blakusparādība jābūt piesardzīgiem, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Kopsavilkums par lietošanas drošumu

#### Monoterapija

Šajā apakšpunktā apkopota informācija par visām blakusparādībām, kas reģistrētas klīniskajos

pētījumos, pēcreģistrācijas pētījumos un spontānajos ziņojumos. Apvienotos datos par fulvestranta monoterapiju visbiežāk novērotās blakusparādības bija reakcijas injekcijas vietā, astēnija, slikta dūša un paaugstināts aknu enzīmu līmenis (ALAT, AsAT sārmainā fosfatāze).

1. tabulā aprakstītās zāļu izraisīto nevēlamo reakciju biežuma kategorijas ir aprēķinātas, pamatojoties uz Faslodex 500 mg grupu apvienotajām drošuma analīzēm par pētījumiem, kuros Faslodex 500 mg devu lietošana tika salīdzināta ar Faslodex 250 mg devu lietošanu (pētījumā CONFIRM jeb D6997C00002, FINDER 1 jeb D6997C00004, FINDER 2 jeb D6997C00006 un NEWEST jeb D6997C00003), vai tikai pētījuma FALCON jeb D699BC00001 analīzi, kurā tika salīdzināta Faslodex 500 mg devu un anastrozola 1 mg devu lietošana. Kad pēc apvienotās drošuma analīzes un pēc pētījuma FALCON analīzes rezultātiem aprēķinātais biežums atšķiras, ir parādīts lielākais biežums. 1. tabulā minētais blakusparādību sastopamības biežums tika noteikts, ņemot vērā visus ziņotos gadījumus, neatkarīgi no pētnieka cēloņsakarību novērtējuma. Fulvestranta 500 mg lietošanas ilguma mediāna apvienotos datos (iekļaujot iepriekš minētos pētījumus un FALCON) bija 6,5 mēneši.

#### Blakusparādību apkopojums tabulās

Tālāk norādītās blakusparādības sagrupētas atbilstoši to sastopamības biežumam un orgānu sistēmu grupai (OSG). Blakusparādību biežums norādīts sekojoši: ļoti bieži (1/10), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

#### **1.tabula. Blakusparādību biežums pacientiem, kuri ārstēti ar Faslodex monoterapiju**

<b>Blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmu grupām un sastopamības biežumam</b>		
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Urīnceļu infekcijas
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Samazināts trombocītu skaits <sup>c</sup>
Imūnās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstinātas jutības reakcijas <sup>e</sup>
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Anoreksija <sup>a</sup>
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Karstuma viļņi <sup>c</sup>
	Bieži	Vēnu trombembolija <sup>a</sup>
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša
	Bieži	Vemšana, caureja
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis (ALAT, ASAT, sārmainā fosfatāze) <sup>a</sup>
	Bieži	Paaugstināts bilirubīna līmenis <sup>a</sup>
	Retāk	Aknu mazspēja <sup>c, f</sup> , hepatīts <sup>f</sup> , paaugstināts GGT (gamma glutamiltransferāzes) līmenis <sup>f</sup>
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi <sup>e</sup>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Locītavu un skeleta muskuļu sāpes <sup>d</sup>
	Bieži	Muguras sāpes <sup>a</sup>
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības	Bieži	Maksts asiņošana <sup>e</sup>
	Retāk	Vagināla moniliāze <sup>f</sup> , leukoreja <sup>f</sup>
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Astēnija <sup>a</sup> , reakcijas injekcijas vietā <sup>b</sup>
	Bieži	Perifēra neiropātija <sup>e</sup> , sēžas nerva iekaisums <sup>e</sup>

	Retāk	Hemorāģijas injekcijas vietā <sup>f</sup> , hematomas injekcijas vietā <sup>f</sup> , neiralģija <sup>c, f</sup>
--	-------	--

<sup>a</sup> Ieskaitot blakusparādības, kurām tiešu saistību ar Faslodex nevar izvērtēt sakarā ar pamatā esošu slimību.

<sup>b</sup> Pie reakcijas injekcijas vietā neietilpst hemorāģijas injekcijas vietā un asins izplūdumi/ hematomas injekcijas vietā, sēžas nerva iekaisums, neiralģija un perifēra neiropatija.

<sup>c</sup> Šāds notikums nav novērots būtiskākajos klīniskajos pētījumos (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Biežums aprēķināts, izmantojot punkta aplēses 95% ticamības intervāla augšējo robežvērtību. Tas ir aprēķināts kā 3/560 (kur 560 ir pacientu skaits būtiskākajos klīniskajos pētījumos), kas atbilst biežuma kategorijai "retāk".

<sup>d</sup> Izpausmes ir locītavu sāpes, retāk arī skeleta muskuļu sāpes, mialģija un sāpes ekstremitātēs.

<sup>e</sup> Pēc apvienotās drošuma datu kopas un pēc pētījuma FALCON rezultātiem aprēķinātā biežuma kategorija atšķiras.

<sup>f</sup> Pētījumā FALCON blakusparādība nav novērota.

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Tālāk aprakstīto pamato drošuma analīzes datu kopa par 228 pacientiem, kuri pētījumā FALCON bija saņēmuši vismaz vienu fulvestranta devu, un 232 pacientiem, kuri šī paša pētījuma laikā bija saņēmuši vismaz vienu anastrozola devu.

#### *Locītavu un skeleta muskuļu sāpes*

Pētījumā FALCON to pacientu, kuri sūdzējās par tādu nevēlamu reakciju kā locītavu un skeleta muskuļu sāpes, skaits fulvestranta un anastrozola grupās bija attiecīgi 65 (31,2%) un 48 (24,1%). No 65 Faslodex grupas pacientiem 40% pacientu (26 no 65 pacientiem) par locītavu un skeleta muskuļu sāpēm sūdzējās terapijas pirmajā mēnesī, un 66,2% pacientu (43 no 65 pacientiem) par tām sūdzējās terapijas pirmajos trijos mēnešos. Neviens pacients nesūdzējās par vismaz 3. pakāpes blakusparādībām pēc CTCAE klasifikācijas, un nevienam pacientam nevēlamo blakusparādību dēļ nebija jāsamazina deva vai uz laiku vai pilnībā jāpārtrauc zāļu lietošana.

#### *Kombinēta terapija ar palbociklibu*

Kombinācijā ar palbociklibu lietota fulvestranta kopējās drošuma īpašības pamato randomizētajā pētījumā PALOMA3 iegūtie dati par 517 pacientiem ar HR pozitīvu, HER negatīvu, progresējošu vai metastātisku krūts vēzi (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ziņots, ka fulvestranta un palbocikliba kombināciju saņēmušajiem pacientiem visbiežākās nevēlamās blakusparādības ( $\geq 20\%$ ) bija neitropēnija, leukopēnija, infekcijas, nespēks, slikta dūša, anēmija, stomatīts, caureja, trombocitopēnija un vemšana. Visbiežākās vismaz 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības ( $\geq 2\%$ ) bija neitropēnija, leukopēnija, infekcijas, anēmija, paaugstināts AsAT līmenis, trombocitopēnija un nespēks.

Pētījumā PALOMA3 novērotās nevēlamās blakusparādības ir norādītas 2. tabulā.

Fulvestranta iedarbības ilguma mediāna fulvestranta un palbocikliba kombinācijas grupā bija 11,2 mēneši, bet fulvestranta un placebo kombinācijas grupā – 4,8 mēneši. Palbocikliba iedarbības ilguma mediāna fulvestranta un palbocikliba kombinācijas grupā bija 10,8 mēneši.

### **2. tabula. Pētījumā PALOMA3 novērotās nevēlamās blakusparādības (n = 517)**

Orgānu sistēma Biežums Ieteiktais termiņš <sup>a</sup>	Faslodex + palbociklibis (n = 345)		Faslodex + placebo (n = 172)	
	Jebkura pakāpe n (%)	$\geq 3.$ pakāpe n (%)	Jebkura pakāpe n (%)	$\geq 3.$ pakāpe n (%)
<b>Infekcijas un infestācijas</b>				
<i>Ļoti bieži</i>				
Infekcijas <sup>b</sup>	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)

<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>				
<i>Ļoti bieži</i>				
Neitropēnija <sup>c</sup>	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leikopēnija <sup>d</sup>	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anēmija <sup>e</sup>	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombocitopēnija <sup>f</sup>	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Retāk</i>				
Febrila neitropēnija	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>				
<i>Ļoti bieži</i>				
Vājāka ēstgriba	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>				
<i>Bieži</i>				
Disgeizija	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
<b>Acu bojājumi</b>				
<i>Bieži</i>				
Pastiprināta asarošana	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Redzes miglošanās	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Acu sausums	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>				
<i>Bieži</i>				
Deguna asiņošana	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>				
<i>Ļoti bieži</i>				
Slikta dūša	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Stomatīts <sup>g</sup>	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Caureja	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Vemšana	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>				
<i>Ļoti bieži</i>				
Alopēcija	67 (19,4)	N/P	11 (6,4)	N/P
Izsitumi <sup>h</sup>	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Bieži</i>				
Ādas sausums	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>				
<i>Ļoti bieži</i>				
Nespēks	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Pireksija	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Bieži</i>				
Astēnija	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
<b>Izmeklējumi</b>				
<i>Bieži</i>				
Paaugstināts AsAT līmenis	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
Paaugstināts ALAT līmenis	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALAT – alanīnaminotransferāze; AsAT – aspartāminotransferāze; N/n – pacientu skaits; N/P – nav piemērojams.

<sup>a</sup> Ieteiktie termini (IT) uzskaitīti saskaņā ar *MedDRA* 17.1. apakšpunktu.

<sup>b</sup> Infekcijas ir viss, kas saistīts ar orgānu sistēmu klasifikācijas sadaļu "Infekcijas un infestācijas".

<sup>c</sup> Neitropēņu aprakstošie IT ir "neitropēnija" un "samazināts neitrofilo leukocītu skaits".

<sup>d</sup> Leikopēņu aprakstošie IT ir "leikopēnija" un "samazināts leukocītu skaits".

<sup>e</sup> Leikopēņu aprakstošie IT ir "anēmija", "pazemināts hemoglobīna līmenis" un "samazināts hematokrīts".

<sup>f</sup> Trombocitopēņu aprakstošie IT ir "trombocitopēnija" un "samazināts trombocītu skaits".

<sup>g</sup> Stomatītu aprakstošie IT ir "aftozs stomatīts", "heilīts", "glosīts", "glosodīnija", "čūlas mutē", "gļotādu iekaisums", "sāpes mutē", "diskomforts mutē un rīklē", "sāpes mutē un rīklē" un "stomatīts".

<sup>h</sup> Izsitumus aprakstošie IT ir "izsitumi", "makulopapulāri izsitumi", "niezoši izsitumi", "eritematozi izsitumi", "papulāri izsitumi", "dermatīts", "aknei līdzīgs dermatīts" un "toksiski ādas izsitumi".

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

#### *Neitropēnija*

Ziņots, ka starp pacientiem, kas pētījumā PALOMA3 saņēma fulvestranta un palbocikliba kombināciju, jebkuras pakāpes neitropēnija tika novērota 290 pacientiem (84,1%), 3. pakāpes neitropēnija tika novērota 200 pacientam (58,0%), un 4. pakāpes neitropēnija tika novērota 40 pacientiem (11,6%). Fulvestranta un placebo kombinācijas grupā (n = 172) jebkuras pakāpes neitropēnija bija 6 pacientiem (3,5%). Fulvestranta un placebo kombinācijas grupā par 3. un 4. pakāpes neitropēņu nav ziņots.

Fulvestranta un palbocikliba kombināciju saņēmušajiem pacientiem laika mediāna līdz pirmajam jebkuras pakāpes neitropēnijas gadījumam bija 15 dienas (13–512 dienas), un vismaz 3. pakāpes neitropēnijas ilguma mediāna bija 16 dienas. Ziņots, ka febrila neitropēnija ir bijusi 3 pacientiem (0,9%), kuri saņēma fulvestranta un palbocikliba kombināciju.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Saņemti atsevišķi ziņojumi par Faslodex pārdozēšanu cilvēkiem. Pēc pārdozēšanas ir ieteicama simptomātiska un uzturoša terapija. Pētījumi dzīvniekiem liecina, ka, lietojot lielākas fulvestranta devas, nenovēro citas reakcijas, izņemot tās, kas ir tieši vai netieši saistīta ar pretestrogēnu darbību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: endokrīnās terapijas, pretestrogēnu līdzeklis, ATĶ kods: LO2BA03.

#### Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Fulvestrants ir konkurējošs estrogēnu receptoru (ER) antagonists ar līdzīgu afinitāti kā estradiolam. Fulvestrants bloķē estrogēnu trofisko iedarbību, nedarbojoties daļēji agonistiski (līdzīgi estrogēniem). Darbības mehānisms ir saistīts ar estrogēnu receptoru olbaltuma daļas nomākšanu.

Klīniskos pētījumos pēcmenopauzes perioda sievietēm ar primāru krūts vēzi pierādīja, ka fulvestrants nozīmīgi nomāc ER olbaltumu ER pozitīvos audzējos, salīdzinot ar placebo. Novēroja arī stipru progesterona receptoru ekspresijas mazināšanos, kā arī iekšējas estrogēniem agonistiskas iedarbības iztrūkumu. Tāpat arī pierādījās, ka neoadjuvanta fulvestranta 500 mg lietošana nomāc ER un proliferācijas marķieri Ki67 lielākā mērā nekā fulvestrants 250 mg pēcmenopauzes krūts vēža gadījumā.

#### Klīniskā efektivitāte un drošība pie progresējoša krūts vēža



### Monoterapija

3. fāzes klīniskais pētījums tika veikts 736 pēcmenopauzes vecuma sievietēm ar progresējošu krūts vēzi, kurām slimība bija recidivējusi adjuvantas endokrīnās terapijas laikā vai pēc tās, vai slimība bija progresējusi pēc progresējušas slimības endokrīnās terapijas. Pētījumā piedalījās 423 patientes, kurām slimība bija recidivējusi vai progresējusi antiestrogēnu terapijas laikā (AE apakšgrupa) un 313, kurām slimība bija recidivējusi vai progresējusi aromatāzes inhibitoru terapijas laikā (AI apakšgrupa). Šajā pētījumā tika salīdzināta Faslodex 500 mg (n=362) un Faslodex 250 mg (n=374) efektivitāte un lietošanas drošums. Primārais vērtētais raksturlielums bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (DzBP), galvenie sekundārie efektivitātes vērtētie raksturlielumi bija objektīvas reakcijas biežums (ORB), klīniskā ieguvuma biežums (KIB) un kopējā dzīvildze (KDz).CONFIRM pētījuma efektivitātes rezultāti apkopoti 3.tabulā.

**3. tabula. Primārā efektivitātes mērķa parametra (DzBP) un galveno sekundārās efektivitātes mērķa parametru rezultātu apkopojums CONFIRM pētījumā**

Mainīgais lielums	Aprēķina metode; salīdzinājuma veids	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Grupu salīdzinājums (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Riska attiecība	95% TI	p-vērtība
<b>DzBP</b>	K-M mediāna mēnešos; riska attiecība					
Visi pacienti		6,5	5,5	0,80	0,68; 0,94	0,006
- AE apakšgrupa (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62; 0,94	0,013
- AI apakšgrupa (n=313) <sup>a</sup>		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
<b>KDz<sup>b</sup></b>	K-M mediāna mēnešos; riska attiecība					
Visi pacienti		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 <sup>c</sup>
- AE apakšgrupa (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 <sup>c</sup>
- AI apakšgrupa (n=313) <sup>a</sup>		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 <sup>c</sup>
Mainīgais lielums	Aprēķina metode; salīdzinājuma veids	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Grupu salīdzinājums (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Absolūtā atšķirība %	95% TI	
<b>ORB<sup>d</sup></b>	% pacienšu, kam bija OR, absolūtā atšķirība %					
Visi pacienti		13,8	14,6	-0,8	-5,8; 6,3	
- AE apakšgrupa (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2; 9,3	
- AI apakšgrupa (n=205) <sup>a</sup>		7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8	
<b>KIB<sup>e</sup></b>	% pacienšu, kam bija KI; absolūtā atšķirība %					
Visi pacienti		45,6	39,6	6,0	-1,1; 13,3	
- AE apakšgrupa (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2; 16,6	
- AI apakšgrupa (n=313) <sup>a</sup>		36,2	32,3	3,9	-6,1; 15,2	

<sup>a</sup> Faslodex ir indicēts pacientēm, kuru slimība ir recidivējusi vai progresējusi pēc anti-estrogēnu terapijas. AI apakšgrupas rezultāti ir nepārliecinoši.

<sup>b</sup> KDz novērtēta, veicot galīgās dzīvildzes analīzes, kad datu gatavības līmenis ir 75 %.

<sup>c</sup> Nominālā p vērtība, nepielāgojot to rezultātu daudzveidībai, kas veidojusies starp sākotnējam kopējās dzīvildzes analīzēm, kad datu gatavības līmenis ir 50 %, un atjauninātām dzīvildzes analīzēm, kad datu gatavības līmenis ir 75 %.

<sup>d</sup> ORB tika vērtēts pacientēm, kurām reakcija bija vērtējama pētījuma sākumā (t.i., pacientes, kurām pētījuma sākumā bija novērtējama slimība: 240 pacientes Faslodex 500 mg grupā un 261 paciente Faslodex 250 mg grupā).

<sup>e</sup> Pacienti ar labāko objektīvās atbildes reakciju pie pilnīgas atbildes, daļējas atbildes reakcijas vai stabilas slimības  $\geq 24$  nedēļas.

DzBP: dzīvildze bez slimības progresēšanas; ORB: objektīvas reakcijas biežums; OR: objektīva reakcija; KIB: klīniska ieguvuma biežums; KI: klīniskais ieguvums; KDz: kopējā dzīvildze; K M: Kaplana-Meiera; TI: ticamības intervāls; AI: aromatāzes inhibitoru terapija; AE: antiestrogēnu terapija.

Ir veikts randomizēts, dubultmaskēts, dubulti slēpts 3. fāzes daudzcentru pētījums, lai salīdzinātu Faslodex 500 mg un anastrozola 1 mg devu lietošanu nekādu hormonterapiju vēl nesaņēmušām sievietēm pēc menopauzes, kurām ir ER pozitīvs un (vai) PgR pozitīvs lokāli progresējošs vai metastātisks krūts vēzis. 462 pacientes attiecībā 1:1 tika secīgi randomizētas fulvestranta 500 mg vai anastrozola 1 mg devu saņemšanai.

Randomizēšana tika stratificēta pēc slimības tipa (lokāli progresējošas vai metastātiskas slimības), jau saņemtās ķīmijterapijas progresējošas slimības ārstēšanai un kvantitatīvi raksturojamas slimības.

Primārais efektivitāti raksturojošais vērtēšanas kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (DzBP) saskaņā ar pētnieka novērtējumu pēc RECIST (norobežoto audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriju) 1.1. versijas. Galvenie sekundārie efektivitātes vērtēšanas kritēriji bija kopējā dzīvildze (KDz) un objektīvās reakcijas biežums (ORB).

Šajā pētījumā iekļauto pacientu vecuma mediāna bija 63 gadi (pacientes bija 36–90 gadus vecas). Vairumam (87,0%) pacientu pētījuma sākumā bija metastātiska slimība. 55,0% pacientu pētījuma sākumā bija metastāzes iekšējos orgānos. 17,1% pacientu jau bija saņēmušas ķīmijterapijas shēmu progresējošas slimības ārstēšanai, un 84,2% pacientu bija kvantitatīvi raksturojama slimība.

Vairumā definēto pacientu apakšgrupu tika novēroti līdzīgi rezultāti. To Faslodex grupas pacientu apakšgrupā (n = 208), kuru slimība izpaudās ar ne-viscerālām metastāzēm, RA bija 0,592 (95% TI 0,419–0,837; salīdzinājumā ar anastrozola grupu). To Faslodex grupas pacientu apakšgrupā (n = 254), kurām bija metastāzes iekšējos orgānos, RA bija 0,993 (95% TI 0,740–1,331; salīdzinājumā ar anastrozola grupu). Pētījumā FALCON iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti ir parādīti 4. tabulā un 1. attēlā.

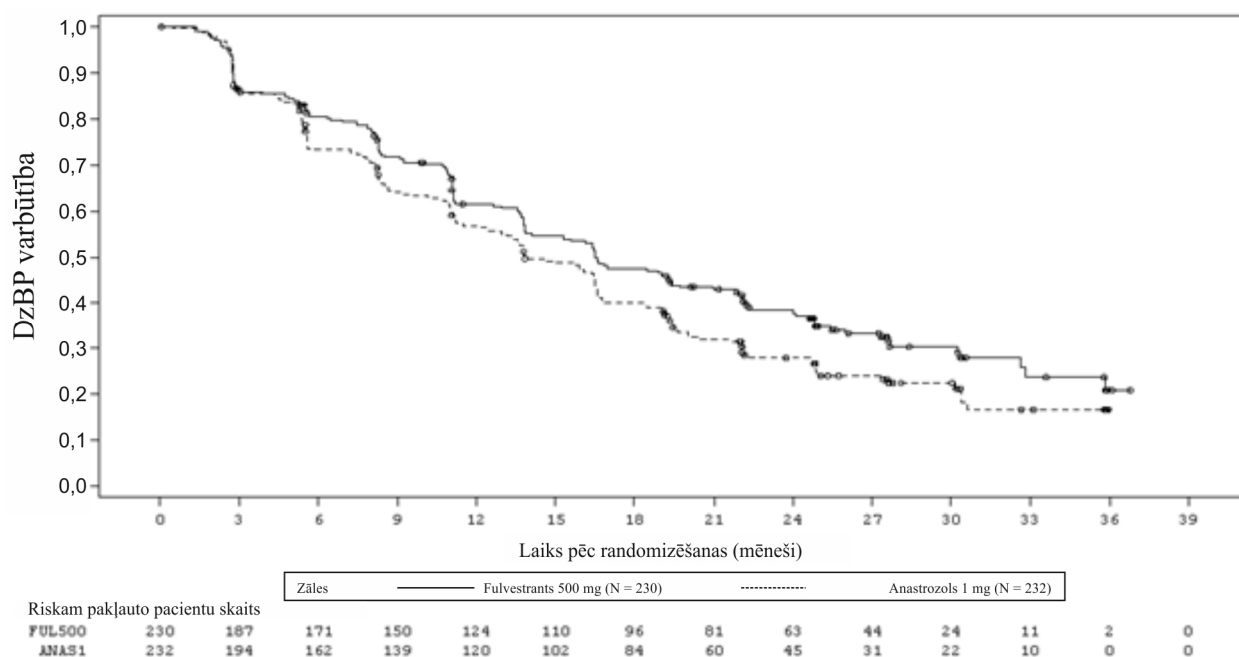
**4. tabula. Ar primāro efektivitāti raksturojošo vērtēšanas kritēriju (DzBP) un galvenajiem sekundārajiem efektivitāti raksturojošajiem vērtēšanas kritērijiem saistīto pētījuma FALCON rezultātu apkopojums (saskaņā ar pētnieka vērtējumu par ārstēto populāciju)**

	Faslodex 500 mg (N = 230)	Anastrozols 1 mg (N = 232)
<b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas</b>		
<b>DzBP gadījumu skaits (%)</b>	<b>143 (62,2%)</b>	<b>166 (71,6%)</b>
<b>DzBP riska attiecība (95% TI) un p vērtība</b>	<b>RA = 0,797 (0,637–0,999) p = 0,0486</b>	
<b>DzBP mediāna [mēneši (95% TI)]</b>	<b>16,6 (13,8–21,0)</b>	<b>13,8 (12,0–16,6)</b>
<b>KDz gadījumu skaits*</b>	<b>67 (29,1%)</b>	<b>75 (32,3%)</b>
<b>KDz riska attiecība (95% TI) un p vērtība</b>	<b>RA = 0,875 (0,629–1,217) p = 0,4277</b>	
<b>ORB**</b>	<b>89 (46,1%)</b>	<b>88 (44,9%)</b>
<b>ORB riska attiecība (95% TI) un p vērtība</b>	<b>OR = 1,074 (0,716–1,614) p = 0,7290</b>	
<b>DoR mediāna (mēneši)</b>	<b>20,0</b>	<b>13,2</b>
<b>KIB</b>	<b>180 (78,3%)</b>	<b>172 (74,1%)</b>
<b>KIB riska attiecība (95% TI) un p vērtība</b>	<b>OR = 1,253 (0,815–1,932) p = 0,3045</b>	

\* Apkopots 31% datu, un tie nav galīgie KDz analīzes rezultāti

\*\* Pacientēm ar kvantitatīvi raksturojamu slimību

**1. attēls. Kaplana-Meieradiagramma, kas raksturo pētījumā FALCON novēroto dzīvildzi bez slimības progresēšanas saskaņā ar pētnieka vērtējumu par ārstēto populāciju**



Divus 3. fāzes klīniskos pētījumus kopumā pabeidza 851 pēcmenopauzes perioda sievietes ar progresējošu krūts vēzi, kurām slimība bija recidivējusi adjuvantas endokrīnas terapijas laikā vai pēc tās vai progresējusi pēc endokrīnas terapijas progresējošas slimības gadījumā. 77% no pētījuma populācijas bija estrogēnu receptoru pozitīvs krūts vēzis. Šais pētījumos salīdzināja drošību un efektivitāti, lietojot Faslodex 250 mg reizi mēnesī salīdzinot ar 1 mg anastrozolu (aromatāzes inhibitoru) reizi dienā. Kopumā Faslodex 250 mg mēneša deva bija vismaz tikpat efektīva kā anastrozols attiecībā uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas, objektīvo atbildreakciju un laiku līdz nāvei. Nevienam no šiem mērķa parametriem nekonstatēja statistiski nozīmīgu atšķirību starp abām ārstēšanas grupām. Primārais mērķa parametrs bija laiks jeb dzīvildze bez slimības progresēšanas. Kombinēta abu pētījumu analīze liecina, ka slimība progresēja 83% pacienšu, kuras saņēma Faslodex, salīdzinot ar 85% pacienšu, kuras saņēma anastrozolu. Kombinēta abu pētījumu analīze liecina, ka riska attiecība Faslodex 250 mg pret anastrozolu attiecībā uz dzīvildzi bez progresēšanas bija 0,95 (95% TI 0,82 – 1,10). Objektīvās atbildreakcijas pakāpe, lietojot Faslodex 250 mg, bija 19,2%, salīdzinot ar 16,5%, lietojot anastrozolu. Vidējais laiks līdz nāvei bija 27,4 mēneši ar Faslodex ārstētām pacientēm un 27,6 mēneši ar anastrozolu ārstētām pacientēm. Faslodex 250 mg un anastrozola riska attiecība, vērtējot laiku līdz nāvei, bija 1,01 (95% TI 0,86 – 1,19).

*Kombinēta terapija ar palbociklibu*

Ir veikts starptautisks randomizēts dubultmaskēts 3. fāzes daudzcentru pētījums ar paralēlām grupām, lai salīdzinātu Faslodex 500 mg devu un palbocikliba 125 mg devu kombinācijas un Faslodex 500 mg devu un placebo kombinācijas lietošanu sievietēm ar HR pozitīvu, HER2 negatīvu lokāli progresējošu nerezecējamu vai ar staru terapiju neārstējamu vai metastātisku krūts vēzi neatkarīgi no menopauzes statusa, kuru slimība ir progresējusi pēc saņemtas (neo) adjuvantas endokrīnas terapijas vai metastāžu rašanās.

521 sieviete pirms menopauzes vai tās laikā, kurām adjuvantas endokrīnas terapijas laikā vai 12 mēnešu laikā pēc tās pabeigšanas, vai viena mēneša laikā pēc iepriekš saņemtas endokrīnas terapijas progresējošas slimības ārstēšanai attiecībā 2:1 tika randomizētas Faslodex un palbocikliba kombinācijas vai Faslodex un placebo kombinācijas lietošanai, stratificējot pēc dokumentētas jutības pret saņemto hormonterapiju, menopauzes statusa, iesaistoties pētījumā (pirms menopauzes/menopauzes laikā salīdzinājumā ar pēcmenopauzi) un metastāžu klātbūtnes iekšējos orgānos. Sievietes pirms menopauzes vai tās laikā saņēma LHRH agonistu gosereļīnu. Iekļaušanai pētījumā nebija piemērotas pacientes ar progresējošu/metastātisku simptomātisku slimības izplatīšanos iekšējos orgānos, kurām bija īstermiņā dzīvībai bīstamas komplikācijas (tai skaitā pacientes ar

masīviem nekontrolētiem [pleirāliem, perikardiāliem, peritoneāliem] izsvīdumiem, pulmonālu limfangītu un par vairāk nekā 50% skartām aknām).

Pacientes nozīmēto zāļu lietošanu turpināja līdz objektīvai slimības progresēšanai, simptomātiskam stāvokļa pasliktinājumam, nepieņemamai toksicitātei, nāvei vai piekrišanas atsaukšanai – atkarībā no tā, kas notika vispirms. Pārejas starp terapijas grupām nebija atļautas.

Faslodex un palbocikliba kombinācijas un Faslodex un placebo kombinācijas grupas pacientes pēc demogrāfiskajiem un prognostiskajiem rādītājiem bija ļoti līdzīgas. Šajā pētījumā iekļauto pacienšu vecuma mediāna bija 57 gadi (viņas bija 29–88 gadus vecas). Abās terapijas grupās lielākā daļa pacienšu bija baltādainas, ar dokumentētu jutību pret saņemto hormonterapiju, un viņām bija beigusies menopauze.

Aptuveni 20% pacienšu bija pirms menopauzes vai menopauze. Visas pacientes jau bija saņēmušas sistēmisku terapiju, un vairums abu terapijas grupu pacienšu primārās diagnozes dēļ jau bija saņēmušas ķīmijterapijas shēmu. Vairāk nekā pusei pacienšu (62%) funkcionālo spēju statuss pēc ECOG klasifikācijas bija 0, 60% pacienšu bija viscerālas metastāzes un 60% pacienšu primārās diagnozes dēļ jau bija saņēmušas vairāk nekā vienu hormonterapijas shēmu.

Pētījumā primārais vērtēšanas kritērijs bija pētnieka vērtētā DzBP (saskaņā ar RECIST 1.1. versiju). Pamatojošo DzBP analīžu pamatā bija neatkarīgas centrālās radioloģijas laboratorijas pārskats. Sekundārie vērtēšanas kritēriji bija OR, KIB, kopējā dzīvildze (KDz) drošums un laiks līdz stāvokļa pasliktinājumam (*TTD; time-to-deterioration*), vērtējot pēc sāpēm.

Pētījumā tika sasniegts primārais rezultāts jeb DzBP pagarināšanās saskaņā ar pētnieka vērtējumu un starpanalīzes rezultātiem par 82% plānoto DzBP gadījumu. Šie rezultāti bija labāki par Haibitla-Peto (*Haybittle-Peto*) definēto robežvērtību ( $\alpha = 0,00135$ ), kā arī pierādīja statistiski nozīmīgu DzBP pagarināšanos un klīniski nozīmīgu ārstēšanas efektu. Pilnvērtīgāk atjauninātie efektivitātes dati ir parādīti 5. tabulā.

Pēc 45 mēnešu novērošanas laika mediānas, galīgā kopējās dzīvildzes analīze tika veikta, balstoties uz 310 notikumiem (60% randomizētu pacientu). Tika novērota 6,9 mēnešu atšķirība kopējās dzīvildzes mediānā palbocikliba un fulvestranta kombinācijas grupā salīdzinājumā ar placebo un fulvestranta kombinācijas grupu; šis rezultāts nebija statistiski nozīmīgs iepriekš noteiktajā ticamības līmenī 0,0235 (vienpusējs). Placebo un fulvestranta kombinācijas grupā 15,5% randomizēto pacientu saņēma palbociklibu un citi saņēma CDK inhibitorus kā pēc-progresēšanas turpmāko ārstēšanu.

Rezultāti no pētnieka vērtētā DzBP un galīgās kopējās dzīvildzes PALOMA-3 pētījumā ir parādīti 5. tabulā. Attiecīgās Kaplana-Meiera diagrammas ir parādītas atbilstoši 2. un 3. attēlā.

**5. tabula. Pētījuma PALOMA-3 iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti (saskaņā ar pētnieka vērtējumu par ārstēto populāciju)**

	<b>Atjauninātie analīzes rezultāti (datubāze slēgta 2015. gada 23. oktobrī)</b>	
	<b>Faslodex + palbociklībs (N = 347)</b>	<b>Faslodex + placebo (N = 174)</b>
<b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas</b>		
<b>Mediāna [mēneši (95% TI)]</b>	11,2 (9,5–12,9)	4,6 (3,5–5,6)
<b>Riska attiecība (95% TI) un p vērtība</b>	0,497 (0,398–0,620), p < 0,000001	
<b>Sekundārie vērtēšanas kritēriji</b>		
<b>OR [% (95% TI)]</b>	26,2 (21,7- 31,2)	13,8 (9,0-19,8)
<b>OR (kvantitatīvi raksturojamas slimības gadījumos) [% (95% TI)]</b>	33,7 (28,1–39,7)	17,4 (11,5–24,8)
<b>KIB [% (95% TI)]</b>	68,0 (62,8–71,9)	39,7 (32,3–47,3)
<b>Galīgā kopējā dzīvildze (KDz) (datubāze slēgta 2018.gada 13.aprīlī)</b>		
<b>Notikumu skaits (%)</b>	201 (57,9)	109 (62,6)
<b>Mediāna [mēneši (95% TI)]</b>	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
<b>Riska attiecība (95% TI) un p vērtība<sup>†</sup></b>	0.814 (0,644, 1,029) p=0,0429 <sup>†*</sup>	

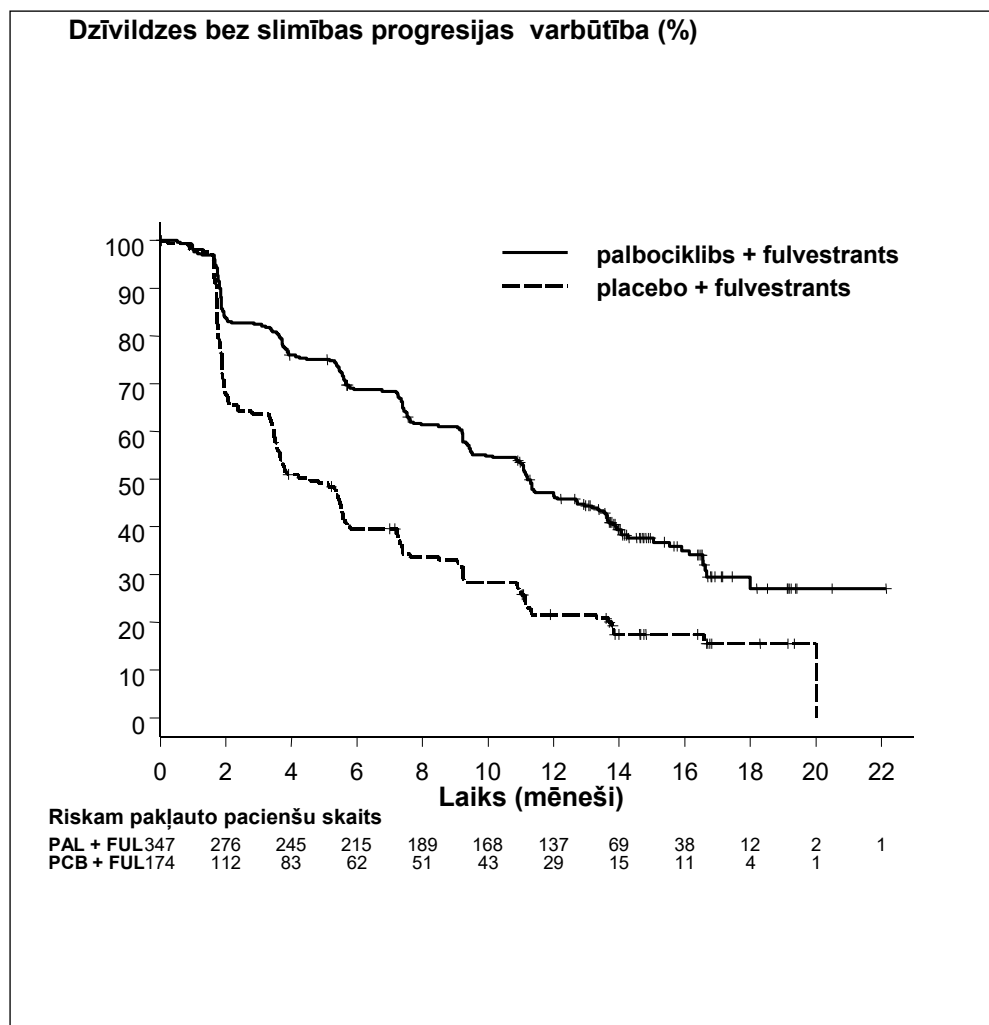
KIB – klīniskā ieguvuma biežums; TI – ticamības intervāls; N – pacientu skaits; NA – nav aprēķināms; OR – objektīva reakcija

Sekundāros vērtēšanas kritērijus pamato apstiprināto un neapstiprināto atbildreakciju sastopamība saskaņā ar novērtējumu pēc RECIST 1.1. versijas.

\* Nav statistiski nozīmīgs.

<sup>†</sup> Vienpusēja p vērtība no long-rank testa stratificēta pēc viscerālām metastāzēm un jutības pret saņemto endokrīno terapiju randomizācijā.

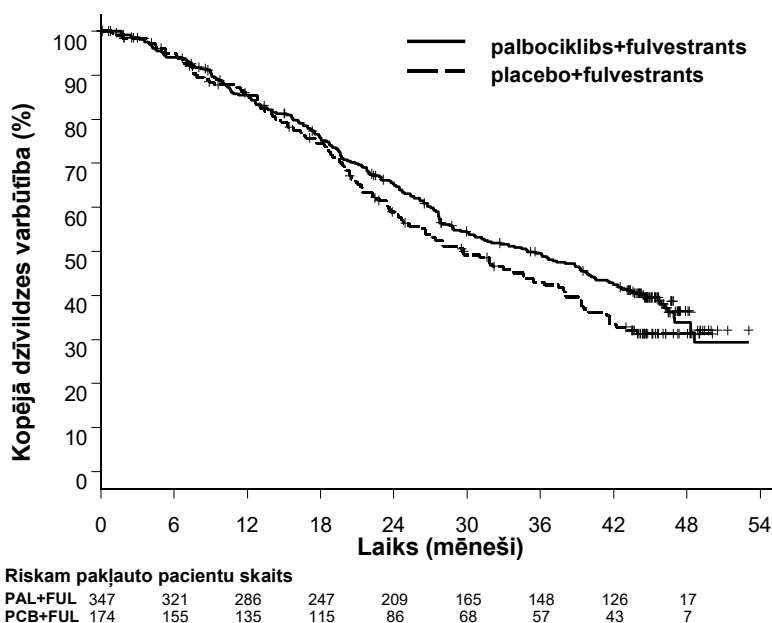
2. attēls. Kaplana-Meiera diagramma, kas raksturo pētījumā PALOMA-3 novēroto dzīvildzi bez slimības progresēšanas saskaņā ar pētnieka vērtējumu par ārstēto populāciju (datubāze slēgta 2015.gada 23.oktobrī)



FUL – fulvestrants; PAL – palbociklībs; PCB – placebo.

Slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanās Faslodex un palbociklība kombinācijas grupā tika novērota visās pēc stratificēšanas faktoriem un sākotnējiem rādītājiem definētajās atsevišķajās pacientu apakšgrupās. Tas bija novērojams sievietēm pirms menopauzes un menopauzes laikā (RA = 0,46 [95% TI 0,28–0,75]), sievietēm pēc menopauzes (RA = 0,52 [95% TI 0,40–0,66]), pacientēm ar metastāzēm iekšējos orgānos (RA = 0,50 [95% TI 0,38–0,65]) un pacientēm ar metastāzēm ārpus iekšējiem orgāniem (RA = 0,48 [95% TI 0,33–0,71]). Pacientēm ar metastāzēm ieguvums tika novērots arī neatkarīgi no jau saņemto terapijas līniju skaita – 0 (RA = 0,59 [95% TI 0,37–0,93]), 1 (RA = 0,46 [95% TI 0,32–0,64]), 2 (RA = 0,48 [95% TI 0,30–0,76]) vai  $\geq 3$  (RA = 0,59 [95% TI 0,28–1,22]).

**3.attēls Kaplan-Meiera diagramma, kas raksturo pētījumā PALOMA-3 novēroto kopējo dzīvildzi (ārstētā populācija) (datubāze slēgta 2018.gada 13.aprīlī)**



FUL=fulvestrants; PAL=palbociklis; PCB=placebo.

Citu pacienšu, kurām slimība bija vai nebija skārusi iekšējos orgānus, apakšgrupās vērtētie efektivitāti raksturojošie rezultāti (OR un *TTR*) ir parādīti 6. tabulā.

**6. tabula. Pētījuma PALOMA-3 ārstētajā populācijā iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti atkarībā no tā, vai slimība ir vai nav skārusi iekšējos orgānus**

	Slimība ir skārusi iekšējos orgānus		Slimība nav skārusi iekšējos orgānus	
	Faslodex + palbociklis (N = 206)	Faslodex + placebo (N = 105)	Faslodex + palbociklis (N = 141)	Faslodex + placebo (N = 69)
<b>RA [% (95 % TI)]</b>	28,0 (21,7–34,3)	6,7 (2,7–13,3)	11,3 (6,6–17,8)	11,6 (5,1–21,6)
<b><i>TTR</i>* mediāna (diapazons mēnešos)</b>	3,8 (3,5–14,0)	3,6 (3,5–7,4)	3,7 (1,9–5,7)	3,6 (3,4–3,7)

\* Ar atbildreakciju saistītos rezultātus pamato apstiprināto un neapstiprināto atbildreakciju sastopamība.

N – pacientu skaits; TI – ticamības intervāls; OR – objektīva reakcija; *TTR* (*time to first tumor response*) – laiks līdz audzēja pirmajai atbildreakcijai.

Pacientu sniegtā informācija par simptomiem tika analizēta, izmantojot Eiropas vēža pētījumu un ārstēšanas organizācijas (EORTC) dzīves kvalitātes vērtēšanas anketu (QLQ) C30 un tās krūts vēža vērtēšanas moduli (EORTC QLQ-BR23). Pētījuma sākumā un vismaz vienā vizītē pēc pētījuma sākuma anketu bija aizpildījušas 335 patientes no Faslodex un palbocikļa kombinācijas grupas un 166 patientes no Faslodex un placebo kombinācijas grupas.

Laiks līdz stāvokļa pasliktinājumam bija definēts kā laikposms starp pētījuma sākumu un brīdi, kad sāpju sākotnējais novērtējums pirmoreiz palielinājās par vismaz 10 vērtējumpunktiem. Salīdzinājumā ar Faslodex un placebo kombinācijas lietošanu Faslodex shēmas papildināšana ar palbocikli izraisīja simptomu vājināšanos un būtiski aizkavēja sāpju pastiprināšanos (laika mediāna bija 2,8 mēneši salīdzinājumā ar 8,0 mēnešiem, RA = 0,64 [95% TI 0,49–0,85],  $p < 0,001$ ).



### *Ietekme uz pēcmenopauzes endometriju*

Preklīniskie dati neliecina par fulvestranta stimulējošo ietekmi uz pēcmenopauzes endometriju (skatīt 5.3. apakšpunktu). 2 nedēļu pētījumā ar veselām pēcmenopauzes perioda brīvprātīgām sievietēm, kuras lietoja 20 µg etilestradiola dienā, konstatēja, ka iepriekšēja terapija ar Faslodex 250 mg nozīmīgi samazināja pēcmenopauzes endometrija stimulāciju, salīdzinot ar iepriekšēju placebo lietošanu, vērtējot pēc endometrija biezuma mērījumiem ar ultraskaņu.

Līdz 16 nedēļām ilgā neadjuvantis terapijas laikā krūts vēža pacientēm, kas ārstētas ar Faslodex 500 mg vai Faslodex 250 mg, klīniski nozīmīgas izmaiņas uz endometrija biezumu nenovēroja, kas norāda uz agonistu efekta trūkumu. Nav pietiekamu pētījumu par nevēlamo iedarbību uz endometriju krūts vēža pacientēm. Nav pieejami dati par endometrija morfoloģiju.

Divos īstermiņa pētījumos (1 un 12 nedēļas) premenopauzes pacientēm ar labdabīgu ginekoloģisku saslimšanu, nenovēroja nozīmīgu endometrija biezuma atšķirību (mērot ar ultraskaņu) starp fulvestranta un placebo grupām.

### *Ietekme uz kaulu sistēmu*

Nav ilgtermiņa datu par fulvestranta ietekmi uz kauliem. Līdz 16 nedēļām ilgā neadjuvantā terapija ar Faslodex 500 mg vai Faslodex 250 mg neizraisīja klīniski nozīmīgas izmaiņas kaulu marķieru rādītājos serumā.

### Pediatriiskā populācija

Faslodex nav indicēts lietošanai bērniem.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar Faslodex visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās krūts vēža gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Atklātā 2. fāzes pētījumā noteica fulvestranta drošumu, efektivitāti un farmakokinētiku 30 meitenēm vecumā no 1 līdz 8 gadiem ar progresējošu priekšlaicīgu pubertāti, kas saistīta ar Makkīna-Olbraita (*McCune Albright*) sindromu (MAS). Pediatrijas pacienti saņēma 4 mg/kg intramuskulāru fulvestranta devu reizi mēnesī. Šajā 12 mēnešu pētījumā noteica virkni MAS mērķa kritēriju un konstatēja asiņošanas no maksts biežuma samazināšanos un vecumam atbilstošas kaulu attīstības samazināšanos. Bērniem fulvestranta koncentrācijas līdzsvara stāvoklī šajā pētījumā bija līdzīgas kā pieaugušajiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šajā nelielajā pētījumā nekonstatēja jaunus drošības riskus, bet 5 gadu dati vēl nav pieejami.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Pēc Faslodex ilgstošas darbības intramuskulāras injekcijas fulvestrants uzsūcas lēnām, un maksimālā koncentrācija plazmā (C<sub>max</sub>) tiek sasniegta pēc aptuveni 5 dienām. Faslodex 500 mg shēmas izmantošanas gadījumā tiek sasniegta kopējā iedarbība, kas atbilst vai ir tuvu līdzsvara stāvoklim, pirmajā ārstēšanas mēnesī (vidējais [CV]: attiecīgi AUC 475 [33,4%] ng.dienas/ml, C<sub>max</sub> 25,1 [35,3%] ng/ml, C<sub>min</sub> 16,3 [25,9%] ng/ml). Līdzsvara stāvoklī fulvestranta koncentrācija plazmā saglabājas relatīvi šaurā robežā un atšķirība starp maksimālo un minimālo koncentrāciju ir aptuveni 3 reizes. Pēc intramuskulāras ievades, lietojot 50 – 500 mg devu, iedarbība ir aptuveni proporcionāla devai.

### Izplatība

Fulvestrants izplatās plaši un ātri. Lielais šķietamais izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā (V<sub>dss</sub>) (aptuveni 3 – 5 l/kg) liecina, ka savienojuma izplatība ir galvenokārt ekstravaskulāra. Fulvestrants izteikti (99%) saistās ar plazmas olbaltumiem. Ļoti zema blīvuma lipoproteīnu (LZBL), zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) un augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) frakcijas ir galvenie saistīšanās komponenti. Netika veikti mijiedarbības pētījumi par konkurējošu saistīšanos ar olbaltumiem. Dzimumhormonu saistošā globulīna (DHS)G) nozīme nav noteikta.

### Biotransformācija

Fulvestranta metabolisms nav pilnībā izvērtēts, bet ietver vairāku iespējamo biotransformācijas ceļu kombinācijas, kas ir tādas pašas kā endogēniskiem steroīdiem. Konstatētie metabolīti (ietver 17 ketona, sulfona, 3-sulfāta, 3- un 17-glikuronīda metabolītus) ir vai nu mazāk aktīvi, vai tiem piemīt fulvestrantam līdzīga iedarbība pretestrogēnu modeļos. Pētījumi ar cilvēka aknu preparātiem un rekombinantiem cilvēka enzīmiem liecina, ka CYP3A4 ir vienīgais fulvestranta oksidēšanā iesaistītais P-450 izoenzīms, tomēr *in vivo* vairāk dominē ne-P450 ceļi. *In vitro* dati liecina, ka fulvestrants neinhibē CYP450 izoenzīmus.

### Eliminācija

Fulvestrants tiek izvadīts galvenokārt metabolītu veidā. Galvenais izvadīšanas veids ir ar izkārnījumiem, mazāk nekā 1% zāļu izdalās ar urīnu. Fulvestrantam ir liels klīrens –  $11 \pm 1,7$  ml/min/kg, kas liecina par augstu izdalīšanās pakāpi caur aknām. Terminālo eliminācijas pusperiodu ( $t_{1/2}$ ) pēc intramuskulāras ievades nosaka pēc absorbcijas ātruma un tas ir 50-dienas.

### Īpašas pacientu grupas

Veicot 3. fāzes pētījumu datu populācijas farmakokinētikas analīzi, nekonstatēja fulvestranta farmakokinētisko īpašību atšķirību vecuma (33 - 89 gadi), ķermeņa masas (40- 127 kg) vai rases dēļ.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav ietekmes uz fulvestranta farmakokinētiku klīniski nozīmīgā apjomā.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Fulvestranta farmakokinētika ir izvērtēta vienas devas klīniskajā pētījumā sievietēm ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh A* un *B* klase). Tika lietota lielas devas īsākas darbības intramuskulāra injekcija. Sievietēm ar aknu darbības traucējumiem AUC (laukums zem līknes) bija līdz 2,5 reizes lielāks, salīdzinot ar veselīgiem pacientiem. Sagaidāms, ka pacienti, kuri saņem FASLODEX, šāda apjoma iedarbības paaugstināšanos panesīs labi. Sievietes ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh C* klase) netika vērtētas.

#### *Pediātriskā populācija*

Fulvestranta farmakokinētiku noteica klīniskā pētījumā 30 meitenēm ar progresējošu priekšlaicīgu pubertāti, kas saistīta ar Makkīna-Olbraita (*McCune Albright*) sindromu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pediātrijas pacienti bija vecumā no 1 līdz 8 gadiem un saņēma 4 mg/kg intramuskulāru fulvestranta devu reizi mēnesī. Ģeometriskā vidējā (standarta novirze) līdzsvara stāvokļa minimālā koncentrācija ( $C_{min,ss}$ ) un AUC<sub>ss</sub> bija attiecīgi 4,2 (0,9) ng/mL un 3680 (1020) ng\*hr/ml. Lai gan iegūtie dati bija ierobežoti, bērniem fulvestranta minimālās koncentrācijas līdzsvara stāvoklī ir līdzīgas kā pieaugušajiem.

## **5.3 Preklīniskie dati par drošību**

Fulvestranta akūtā toksicitāte ir zema.

Faslodex un citu fulvestranta zāļu formu panesamība vairāku devu pētījumos bija laba visām dzīvnieku sugām. Vietējas reakcijas, tostarp miozīts un granulomatu veidošanās injekcijas vietā, tika saistītas ar šķīdinātāju. Bet miozīta smaguma pakāpe trušiem palielinās, lietojot fulvestrantu, salīdzinot ar kontroles fizioloģiskā šķīduma lietošanu. Toksicitātes pētījumā, ievadot vairākas fulvestranta devas intramuskulāri žurkām un suņiem, fulvestranta pretestrogēnu iedarbība izraisīja vairumu novēroto reakciju, īpaši mātišu dzimumorgānos, kā arī citos pret hormoniem jutīgos orgānos abu dzimumu pārstāvjiem. Dažiem suņiem pēc ilgstošas (12 mēnešu ilgas) zāļu lietošanas novēroja artrīta attīstību dažādos audos.

Pētījumos ar suņiem pēc perorālas un intravenozas ievades novēroja ietekmi uz kardiovaskulāro sistēmu (nelielu ST segmenta pacēlumu EKG [lietojot iekšķīgi] un sinusa mezgla apstāšanos vienam sunim [pēc intravenozas ievades]). Šīs pārmaiņas radās pie augstākiem iedarbības līmeņiem nekā

izmantoja pacientiem ( $C_{max} > 15$  reizes lielāka) un tādēļ tām ir ierobežota nozīme cilvēka drošībai, lietojot klīnisko devu.

Fulvestrantam genotoksiskas īpašības nekonstatēja.

Lietojot klīniskai devai līdzīgu devu, fulvestranta ietekme uz vairošanos un embrija/augļa attīstību atbilda tā pretestrogēnu iedarbībai. Žurkām novēroja pārejošu mātišu auglības vājināšanos un embriju dzīvildzes samazināšanos, distociju un palielinātu augļa anomāliju, tostarp pēdas pamatnes izliekuma, sastopamību. Lietojot trušiem fulvestrantu, neizdevās saglabāt grūsnību. Novēroja placentas masas palielināšanos un augļu zudumu pēc implantācijas. Konstatēja palielinātu augļa pārmaiņu sastopamību trušiem (iegurņa joslas un 27. presakrālā mugurkaula skriemeļa novirze atpakaļ).

Divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā žurkām (ievadot Faslodex intramuskulāri) konstatēja palielinātu olnīcu granulozo šūnu labdabīgu audzēju sastopamību žurku mātītēm, lietojot lielu devu — 10 mg uz žurku 15 dienās — un palielinātu sēklinieku Lēdīga šūnu audzēju sastopamību tēviņiem. Divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā pelēm (lietojot zāles katru dienu perorāli) konstatēja palielinātu olnīcu dzimumšūnu un stromas audzēju (gan labdabīgu, gan ļaundabīgu) sastopamību, lietojot devas 150 un 500 mg/kg dienā. Devu līmenis, pie kāda nenovēroja šo ietekmi, bija 10 mg uz žurku 30 dienu laikā un 20 mg/kg dienā pelēm. Šādu audzēju indukcija atbilst no farmakoloģijas atkarīgām endokrīnās atpakaļsaistes izmaiņām gonadotropīna līmenī, ko izraisa antiestrogēni dzīvniekiem, kuri iziet pārošanās ciklu, tādēļ šīs atradnes nav uzskatāmas par būtiskām attiecībā uz fulvestranta lietošanu sievietēm pēc menopauzes iestāšanās, kurām ir progresējošs krūts vēzis.

#### Vides riska novērtējums (VRN)

Vides riska pētījumos ir novērots, ka fulvestrants var nevēlami ietekmēt vidi (skatīt 6.6. apakšpunktu).

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

Etilspirts (96 procentīgs)

Benzilspirts

Benzilbenzoāts

Attīrīta rīcinellā

### **6.2 Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem produktiem.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

4 gadi.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt un transportēt ledusskapī (2°C - 8°C).

Jāierobežo temperatūras svārstības ārpus 2°C - 8°C diapazona. Tas nozīmē, ka jāizvairās no uzglabāšanas temperatūrā virs 30°C un, ka uzglabāšanas ilgums vietā, kur vidējā zāļu uzglabāšanas temperatūra ir līdz 25°C (bet augstāka par 2°C - 8°C), nedrīkst pārsniegt 28 dienas. Pēc temperatūras svārstībām zāles nekavējoties jānogādā atpakaļ ieteicamos uzglabāšanas apstākļos (uzglabāt un transportēt ledusskapī 2°C - 8°C). Temperatūras svārstībām piemīt kumulatīva ietekme uz zāļu kvalitāti, un Faslodex četru gadu uzglabāšanas laikā temperatūras svārstību periods nedrīkst pārsniegt 28 dienas (skatīt 6.3. apakšpunktu). Temperatūra, kas zemāka par 2°C neizraisa zāļu bojājumu, ja vien tās netiek uzglabātas temperatūrā, kas zemāka par -20°C.

Uzglabāt pilnšļirci oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

## 6.5 Iepakojuma veids un saturs

Pilnšļirces iepakojumā ir:

Viena caurspīdīga 1. klases stikla tipa pilnšļirce ar polistirēna virzuļa stieni, slēgta ar atverot sabojājamu aizdari, kas satur Faslodex 5 ml šķīdumu injekcijai.

Iepakojumā ir arī drošības adata (*BD SafetyGlide*), lai pievienotu šļirces korpusam.

vai

Divas caurspīdīgas 1. klases stikla tipa pilnšļirces ar polistirēna virzuļa stieni, slēgtas ar atverot sabojājamu aizdari, kas katra satur Faslodex 5 ml šķīdumu injekcijām. Katrā iepakojumā ir drošības adata (*BD SafetyGlide*), lai pievienotu šļirces korpusam.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## 6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

### Norādījumi lietošanai

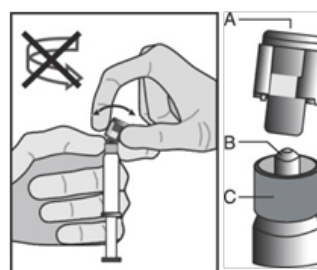
Injekcija jāizdara saskaņā ar vadlīnijām par intramuskulārām liela tilpuma injekcijām.

**PIEZĪME:** ja Faslodex tiek injicēts dorsogluteālā apvidū, dziļāk esošā sēžas nerva tuvuma dēļ jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

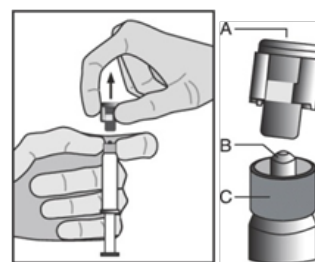
Brīdinājums – pirms lietošanas neievietojiet autoklāvā drošības adatas (*BD SafetyGlide* zemādas adatas ar aizsarguzmavu). Visu lietošanas un iznīcināšanas laiku ar rokām nedrīkst pieskarties adatai. Instrukcija katrai no šļircēm:

- Izņemiet stikla šļirces korpusu no paplātes un pārbaudiet vai tas nav bojāts.
- Atpļēsiet drošības adatas (*SafetyGlide™*) ārējo iepakojumu.
- Parenterālie šķīdumi pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda attiecībā uz daļiņu klātbūtni un krāsas pārmaiņām.
- Turiet šļirci vertikāli, satvertu aiz rievotās daļas (C). Ar otru roku satveriet vāciņu (A) un uzmanīgi palokiet atpakaļ un uz priekšu, līdz vāciņš atvienojas un ir noņemams, to nepagriežot (skatīt 1.attēlu).
- Ar taisnu kustību uz augšu noņemiet vāciņu (A). Lai saglabātu sterilitāti, nepieskarieties šļirces uzgalim (B) (skatīt 2.attēlu).

1.attēls

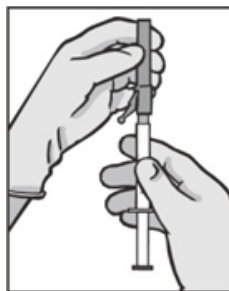


2.attēls



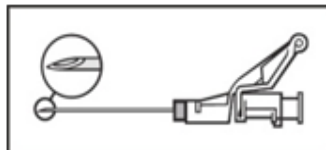
- Piestipriniet drošības adatu pie *Luer-Lok* un grieziet, līdz adata ir stingri piestiprināta (skatīt 3.attēlu).
- Pirms pavērst šļirci tā, ka vairs nav vertikāli, pārliedzinieties, ka šļirce ir cieši piestiprināta pie *Luer* savienotāja.
- Taisni novelciet no adatas uzgali, lai nesabojātu adatas galu.
- Pārnesiet piepildīto šļirci pie ievadīšanas vietas.
- Noņemiet adatas pārklājumu.
- Izspiediet no šļirces lieko gaisu.

3.attēls



- Lēnām ievadiet intramuskulāri (1-2 minūtes injekcijai) sēžas muskulī (gluteālā apvidū). Lietotāja ērtībai adatas slīpi nošķeltas gals ir vērsts pret sviras plecu (skatīt 4.attēlu).

4.attēls



- Pēc injekcijas nekavējoties ar vienu pirkstu piesitiet aktivācijas sviras plecam, lai aktivētu aizsargmehānismu (skatīt 5.attēlu).  
PIEZĪME: Aktivējiet, vēršot prom no sevis un citiem. Saklausiet klikšķi un pārliedzinieties, ka adatas gals ir pilnībā pārklāts.

5.attēls



### Likvidēšana

Pilnšļirces ir tikai **vienreizējai** lietošanai.

Šīs zāles var apdraudēt ūdens vidi. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

## 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zviedrija

## 8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/03/269/001 1 pilnšļirce  
EU/1/03/269/002 2 pilnšļirces

## 9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 10. marts  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 10. marts

## **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā  
<http://www.ema.europa.eu/>

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AstraZeneca AB  
Karlebyhusentrén  
Astraallén  
SE-152 57 Södertälje  
Zviedrija

## **B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSURs)**

Iesniegšanas prasības šo zāļu periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PSURs) ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.



### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**KARTONA KĀRBIŅA**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Faslodex 250 mg šķīdums injekcijām  
fulvestrant

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena pilnšļirce satur 250 mg fulvestranta 5 ml šķīduma.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Etilspirts (96 procenti),  
benzilspirts,  
benzilbenzoāts,  
attīrīta rīcineļļa.  
Skatīt lietošanas instrukciju papildus informācijai.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām pilnšļircē.

1 pilnšļirce (5 ml)  
1 drošības adata  
2 pilnšļirces (5 ml katra)  
2 drošības adatas

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intramuskulārai lietošanai.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Sīkākus norādījumus par Faslodex un drošības adatas lietošanu skatīt iepakojumā esošos - Norādījumi lietošanai.  
Divas šļirces jāievada, lai saņemtu 500 mg ieteikto mēneša devu.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt un transportēt ledusskapī.  
Uzglabāt pilnšļirci oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas. Vairāk informācijas par temperatūras svārstībām skatīt lietošanas instrukcijā.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zviedrija

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/03/269/001 1 pilnšļirce  
EU/1/03/269/002 2 pilnšļirces

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:

SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDAUZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PILNŠLIRCES ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Faslodex 250 mg šķīdums injekcijām  
fulvestrant  
i.m. lietošanai

**2. LIETOŠANAS METODE**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

5 ml

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Faslodex 250 mg šķīdums injekcijām fulvestrant

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Faslodex un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Faslodex lietošanas
3. Kā lietot Faslodex
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Faslodex
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Faslodex un kādam nolūkam tās lieto**

Faslodex satur aktīvo vielu fulvestrantu, kas pieder estrogēna blokatoru grupai. Estrogēns, kas ir sieviešu dzimumhormons, dažos gadījumos var būt iesaistīts krūts vēža augšanā.

Faslodex tiek lietots vai nu:

- atsevišķi, lai ārstētu sievietes pēc menopauzes, kurām ir krūts vēža forma, kas tiek saukta par estrogēnreceptoru pozitīvu krūts vēzi un progresē lokāli vai ir izplatījusies citās ķermeņa daļās (metastātiska); vai
- kombinācijā ar palbociklibu, lai ārstētu sievietes, kam ir krūts vēža forma, kas tiek saukta par hormonreceptoru pozitīvu un attiecībā uz cilvēka epidermas augšanas faktora receptoriem-2 negatīvu krūts vēzi un progresē lokāli vai ir izplatījusies citās ķermeņa daļās (metastātiska). Menopauzi nesasnējušas sievietes vienlaikus tiks ārstētas ar zālēm, kas tiek sauktas par luteinizējošo hormonu atbrīvojošā hormona (LHAH) agonistu.

Ja Faslodex lietojat vienlaikus ar palbociklibu, ir būtiski izlasīt arī palbocikliba lietošanas instrukciju. Ja Jums ir kādi jautājumi par palbociklibu, uzdodiet tos savam ārstam.

#### **2. Kas jāzina pirms Faslodex lietošanas**

**Nelietojiet Faslodex šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret fulvestrantu vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu
- ja esat grūtniece vai Jūs barojat bērnu ar krūti
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam vai medmāsai pirms Faslodex lietošanas, ja kāds no šiem gadījumiem ir attiecināms uz Jums:

- nieru vai aknu darbības traucējumi
- mazs trombocītu (veicina asins recēšanu) skaits asinīs vai asiņošanas
- bijuši sarežģījumi, ko izraisīja asins trombu veidošanās
- osteoporozē (kaulu blīvuma samazināšanās)
- alkoholisms.



## **Bērni un pusaudži**

Faslodex nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadiem.

## **Citas zāles un Faslodex**

Pastāstiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat antikoagulantus (zāles asins trombu veidošanās aizkavēšanai).

## **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

Nelietojiet Faslodex, ja Jums ir grūtniecība. Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā ar Faslodex un 2 gadus pēc pēdējās devas lietošanas.

Nebarojiet bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar Faslodex.

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Faslodex nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr, ja pēc ārstēšanas ar Faslodex Jūs jūtat nogurumu, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

**Faslodex satur 10 tilp.% etilspirta (alkohola)**, t.i., līdz 1000 mg devā, kas līdzinās 10 ml alus vai 4 ml vīna.

Kaitīgs alkoholiķiem.

Jāņem vērā paaugstināta riska grupām: pacientiem ar aknu slimību vai epilepsiju.

**Faslodex satur 500 mg benzilspirta katrā injekcijā**, kas vienāds ar 100 mg/ml.

Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

**Faslodex satur 750 mg benzoilbenzoāta katrā injekcijā**, kas vienāds ar 150 mg/ml.

## **3. Kā lietot Faslodex**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam,

Ieteicamā deva ir 500 mg fulvestranta (divas 250 mg/5 ml injekcijas) reizi mēnesī, ar papildus 500 mg devu 2 nedēļas pēc sākotnējās devas.

Jūsu ārsts vai medicīnas māsa veiks Jums Faslodex intramuskulāru injekciju lēnām ievadot vienā no sēžas muskuļiem.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Ja ievērojat kādas no tālāk minētajām nopietnajām blakusparādībām, Jums var būt nepieciešama steidzama neatliekamā palīdzība:**

- Alerģiskas reakcijas (hipersensitivitāte), ieskaitot sejas, lūpu, mēles un/vai kakla pietūkumu.
- Trombembolija (paaugstināts asins trombu veidošanās risks).\*
- Aknu iekaisums (hepatīts).
- Aknu mazspēja.

**Ja Jums parādās kaut kas no turpmāk minētā, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medicīnas māsu:**

**Ļoti bieži sastopamas blakusparādības** (skar vairāk nekā 1 no katriem 10 cilvēkiem)

- Reakcijas injekcijas vietā, tādas kā sāpes un/vai iekaisums.
- Izmaiņas aknu enzīmu līmenī (konstatē asins analīzē).\*
- Slikta dūša (slikta pašsajūta).
- Vājums, nogurums.\*
- Locītavu sāpes.
- Karstuma viļņi.
- Ādas izsitumi.
- Alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas, tai skaitā sejas, lūpu, mēles un (vai) rīkles tūska.

**Citas blakusparādības:**

**Bieži sastopamas blakusparādības** (skar mazāk nekā 1 no katriem 10 cilvēkiem)

- Galvassāpes.
- Vemšana, caureja vai apetītes zudums\*.
- Urīnceļu infekcijas.
- Muguras sāpes.\*
- Paaugstināts bilirubīna līmenis (aknu žults pigments).
- Trombembolija (paaugstināts asins trombu veidošanās risks)\*.
- Pazemināts trombocītu līmenis (trombocitopēnija).
- Maksts asiņošana.
- Muguras lejasdaļas sāpes, kas izstaro uz vienu kāju (sēžas nerva iekaisums).
- Pēkšņš kāju vājums, nejutīgums, tirpšana vai kustīguma zudums, īpaši vienā ķermeņa pusē, pēkšņi iešanas vai līdzsvara traucējumi (perifēra neiropātija).

**Retāk sastopamas blakusparādības** (skar mazāk nekā 1 no katriem 100 cilvēkiem)

- Biezi, bālgani izdalījumi no maksts un kandidoze (infekcija).
- Zilumi un asiņošana injekcijas vietā.
- Paaugstināts GGT (gamma glutamiltransferāze)- aknu enzīms asins analīzēs.
- Aknu iekaisums (hepatīts).
- Aknu mazspēja.
- Nejutīgums, tirpšana un sāpes.

\* Ietilpst blakusparādības, kuru izcelsmē Faslodex nozīmi nevar novērtēt sakarā ar pamatslimību.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Faslodex**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma vai šļircēs uzlīmes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt un transportēt ledusskapī (2°C-8°C).

Jāierobežo temperatūras svārstības ārpus 2°C - 8°C diapazona. Tas nozīmē, ka jāizvairās no uzglabāšanas temperatūrā virs 30°C un, ka uzglabāšanas ilgums vietā, kur vidējā zāļu uzglabāšanas temperatūra ir līdz 25°C (bet augstāka par 2°C - 8°C), nedrīkst pārsniegt 28 dienas. Pēc temperatūras svārstībām zāles nekavējoties jānogādā atpakaļ ieteicamos uzglabāšanas apstākļos (uzglabāt un transportēt ledusskapī 2°C - 8°C). Temperatūras svārstībām piemīt kumulatīva ietekme uz zāļu kvalitāti, un Faslodex četru gadu uzglabāšanas laikā temperatūras svārstību periods nedrīkst pārsniegt 28 dienas. Temperatūra, kas zemāka par 2°C, neizraisa zāļu bojājumu, ja vien tās netiek uzglabātas temperatūrā, kas zemāka par - 20°C.

Uzglabāt pilnšļirci oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Jūsu veselības aprūpes speciālisti ir atbildīgi par pareizu Faslodex uzglabāšanu, lietošanu un iznīcināšanu.

Šīs zāles var apdraudēt vidi. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko FASLODEX satur

- Aktīvā viela ir fulvestrants. Pilnšļirce (5 ml) satur 250 mg fulvestranta.
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir etilspirts (96 procentīgs), benzilspirts, benzilbenzoāts un attīrīta rīcineļļa.

### FASLODEX ārējais izskats un iepakojums

Faslodex ir dzidrs, bezkrāsains vai dzeltens viskozs šķīdums pilnšļircē, kas slēgta ar atverot sabojājamu aizdari un satur 5 ml šķīduma injekcijām.

Divas šļirces jāievada, lai saņemtu 500 mg ieteikto mēneša devu.

Faslodex pieejams divu veidu iepakojumos, kas satur 1 stikla pilnšļirci vai 2 stikla pilnšļirces. Katrā iepakojumā ir drošības adats (*BD SafetyGlide*), lai pievienotu šļirces korpusam.

Ne visi iepakojumi tirgū var būt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zviedrija

#### Ražotājs:

AstraZeneca AB  
Karlebyhusentrén  
Astraallén  
SE-152 57 Södertälje  
Zviedrija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### България

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 2 971 25 33

#### Magyarország

AstraZeneca Kft  
Tel: +36 1 883 6500

**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 2 106871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: + 33 1 41 29 40 00

**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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel.: +370 5 2660550

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā <http://www.ema.europa.eu/>

---

### Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes profesionāļiem:

Faslodex 500 mg (2 x 250 mg/5 ml šķīdums injekcijām) jāievada, izmantojot divas pilnšļirces, skatīt 3. apakšpunktu.

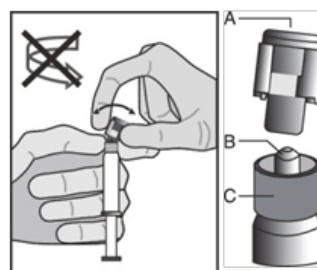
#### Norādījumi lietošanai

Brīdinājums – pirms lietošanas neievietojiet autoklāvā drošības adatas (*BD SafetyGlide* zemādas adatas ar aizsarguzmavu). Visu lietošanas un iznīcināšanas laiku ar rokām nedrīkst pieskarties adatai.

Instrukcija katrai no šļircēm:

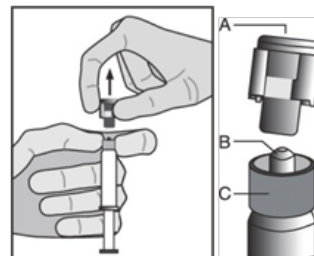
- Izņemiet stikla šļirces korpusu no paplātes un pārbaudiet vai tas nav bojāts.
- Atplēsiet drošības adatas (*SafetyGlide™*) ārējo iepakojumu.
- Parenterālie šķīdumi pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda attiecībā uz daļiņu klātbūtni un krāsas pārmaiņām.
- Turiet šļirci vertikāli, satvertu aiz rievotās daļas (C). Ar otru roku satveriet vāciņu (A) un uzmanīgi palokiet atpakaļ un uz priekšu, līdz vāciņš atvienojas un ir noņemams, to nepagriezot (skatīt 1.attēlu).

1.attēls



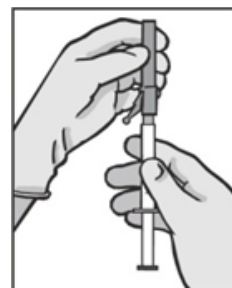
- Ar taisnu kustību uz augšu noņemiet vāciņu (A). Lai saglabātu sterilitāti, nepieskarieties šļirces uzgalim (B) (skatīt 2.attēlu).

2.attēls



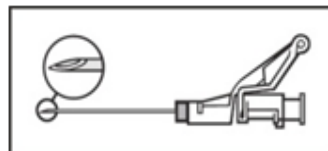
- Piestipriniet drošības adatu pie *Luer-Lok* un grieziet, līdz adata ir stingri piestiprināta (skatīt 3.attēlu).
- Pirms pavērst šļirci tā, ka vairs nav vertikāli, pārlicinieties, ka šļirce ir cieši piestiprināta pie *Luer* savienotāja.
- Taisni novelciet no adatas uzgali, lai nesabojātu adatas galu.
- Pārnēsiet piepildīto šļirci pie ievadīšanas vietas.
- Noņemiet adatas pārklājumu.
- Izspiediet no šļirces lieko gaisu.

3.attēls



- Lēnām ievadiet intramuskulāri (1-2 minūtes injekcijai) sēžas muskulī (gluteālā apvidū). Lietotāja ērtībai adatas slīpi nošķeltas gals ir vērsts pret sviras plecu (skatīt 4.attēlu).

4.attēls



- Pēc injekcijas nekavējoties ar vienu pirkstu piesitiet aktivācijas sviras plecam, lai aktivētu aizsargmehānismu (skatīt 5.attēlu).

PIEZĪME: Aktivējiet, vēršot prom no sevis un citiem. Saklausiet klikšķi un pārlicinieties, ka adatas gals ir pilnībā pārklāts.

5.attēls



### Likvidēšana

Pilnšļirces ir tikai **vienreizējai** lietošanai.

Šīs zāles var apdraudēt vidi. Neizmantotās zāles vai atkritumi jālikvidē atbilstoši vietējām prasībām.