

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fulvestrant Mylan 250 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena pilnšīrcē satur 250 mg fulvestranta (*fulvestrantum*) 5 ml šķīdumā.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību (5 ml):

Etilspirts, bezūdens (500 mg)

Benzilspirts (500 mg)

Benzoilbenzoāts (750 mg)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs, bezkrāsains līdz dzeltens viskozs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Fulvestrants indicēts:

- monoterapijai estrogēnreceptoru pozitīva, lokāli progresējoša vai metastātiska krūts vēža ārstēšanai sievietēm pēc menopauzes:
 - kuras iepriekš nav ārstētas ar endokrīno terapiju, vai
 - kurām ir slimības recidīvs adjuvantas antiestrogēnu terapijas laikā vai pēc tās, vai ja antiestrogēnu 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 vecākām sievietēm)

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

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

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

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss >30 ml/min) devas pielāgošana netiek ieteikta. Drošums un efektivitāte pacientiem, kuriem ir smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss <30 ml/min), nav pētīta, tāpēc šiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana netiek ieteikta. Tomēr, tā kā fulvestranta iedarbība var būt paaugstināta, šiem pacientiem fulvestrants jālieto piesardzīgi. Nav datu par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Nav noteikts fulvestranta drošums un efektivitāte bērniem no dzimšanas līdz 18 gadiem. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Fulvestrant Mylan jāievada kā divas secīgas 5 ml injekcijas, ievadot lēni (1–2 minūtes/injekcija) intramuskulāri, pa vienai katrā sēžas muskulī (gluteālā apvidū).

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

Detalizētu lietošanas instrukciju skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Fulvestrants piesardzīgi jālieto pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ir mazāks par 30 ml/min).

Intramuskulārā ievadīšanas veida dēļ fulvestrants piesardzīgi jālieto, ārstējot pacientus, kuriem ir hemorāģiska diatēze, trombocitopēnija, vai pacientus, kuri saņem antikoagulantu terapiju.

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

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

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

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

Ja fulvestrantu 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 izpildīt estradiola noteikšanas analīzes, kuru pamatā ir estradiola antivielu līmeņa noteikšana, un analīžu rezultāti var norādīt uz pseidopaaugstinātu estradiola līmeni.

Pediatriskā populācija

Fulvestrants nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, jo nav pietiekamas informācijas par drošumu un efektivitāti šajā pacientu grupā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Fulvestrant Mylan satur 10 tilp. % alkohola (etilspirta)

Šīs zāles satur 500 mg alkohola (etilspirta) katros 5 ml, kas ir līdzvērtīgi 10% w/v. Vienas zāļu devas (t.i., divu šļirču) daudzums ir līdzvērtīgs vai mazāks par 25 ml alus vai 10 ml vīna. Nelielais alkohola daudzums zālēs neizraisīs ievērojamu ietekmi.

Fulvestrant Mylan satur benzilspirtu

Šīs zāles satur 500 mg benzilspirta katros 5 ml, kas ir līdzvērtīgi 100 mg/ml (10 tilp. %). Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Fulvestrant Mylan satur benzilbenzoātu

Šīs zāles satur 750 mg benzilbenzoāta katros 5 ml, kas ir līdzvērtīgi 150 mg/ml (15 tilp. %). Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskās mijiedarbības pētījumā ar midazolāmu (CYP3A4 substrāts) tika konstatēts, ka fulvestrants neinhibē CYP3A4. Klīniskās mijiedarbības pētījumos ar rifampicīnu (CYP3A4 induktors) un ketokonazolu (CYP3A4 inhibitoru) netika konstatētas 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 barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

Fulvestranta 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 smagu fulvestranta izraisītu blakusparādību iespēju zīdaiņiem, lietošana, barojot ar krūti, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Fulvestranta ietekme uz cilvēku fertilitāti nav pētīta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Fulvestrants neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr, lietojot fulvestrantu, ļoti bieži ir ziņots par astēniju, tāpēc pacientiem, kuriem rodas šī nevēlamā blakusparādība, jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Monoterapija

Šajā apakšpunktā apkopota informācijā par visām nevēlamām blakusparādībām, kas reģistrētas klīniskajos pētījumos, pēcreģistrācijas pētījumos un spontānajos ziņojumos. Apvienotos datos par fulvestranta monoterapiju visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija reakcijas injekcijas vietā, astēnija, slikta dūša un paaugstināts aknu enzīmu līmenis (ALAT, ASAT, sārmainā fosfatāze).

1. tabulā aprakstītās zāļu izraisīto nevēlamo blakusparādību biežuma kategorijas ir aprēķinātas, pamatojoties uz fulvestranta 500 mg terapijas grupu apvienotajām drošuma analizēm no pētījumiem, kuros fulvestranta 500 mg devu lietošana tika salīdzināta ar fulvestranta 250 mg devu lietošanu (pētījumā CONFIRM jeb D6997C00002, FINDER 1 jeb D6997C00004, FINDER 2 jeb D6997C00006 un NEWEST jeb D6997C00003) vai tikai pētījuma FALCON (D699BC00001) analīzi, kurā tika salīdzināta fulvestranta 500 mg devu un anastrozola 1 mg devu lietošana. Ja pēc apvienotās drošuma analīzes un pēc pētījuma FALCON analīzes rezultātiem aprēķinātais biežums atšķiras, tiek 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.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk norādītās nevēlamās blakusparādības sagrupētas atbilstoši to sastopamības biežumam un orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK). Sastopamības biežuma klasifikācija ir noteikta saskaņā ar šādiem kritērijiem: ļoti bieži ($\geq 1/10$), 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. Zāļu nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri ārstēti ar fulvestranta monoterapiju

Nevēlamās blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam		
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Urīnceļu infekcijas
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Samazināts trombocītu skaits ^c
Imūnās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstinātas jutības reakcijas ^c
	Retāk	Anafilaktiskas reakcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Anoreksija ^a
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Karstuma viļņi ^c
	Bieži	Vēnu trombembolija ^a
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) ^a
	Bieži	Paaugstināts bilirubīna līmenis ^a
	Retāk	Aknu mazspēja ^{c,f} , hepatīts ^f , paaugstināts GGT (gamma glutamiltransferāzes) līmenis ^f
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi ^c
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Locītavu un skeleta muskuļu sāpes ^d
	Bieži	Muguras sāpes ^a
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži	Maksts asiņošana ^c
	Retāk	Vagināla moniliāze ^f , leukoreja ^f
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Astēnija ^a , reakcijas injekcijas vietā ^b
	Bieži	Perifēra neiropātija ^c , sēžas nerva iekaisums ^c
	Retāk	Hemorāģija injekcijas vietā ^f , hematoma injekcijas vietā ^f , neiralģija ^c

^a Ietver blakusparādības, kurām tiešu saistību ar fulvestrantu nevar novērtēt pamatslimības dēļ.

^b Uz reakcijām injekcijas vietā netiek attiecinātas hemorāģijas un hematomas injekcijas vietā, sēžas nerva iekaisums, neiralģija un perifēra neiropātija.

^c Šāda blakusparādība netika novērota 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".

^d Ietver: locītavu sāpes, retāk arī skeleta muskuļu sāpes, mialģija un sāpes ekstremitātēs.

^e Pēc apvienotās drošuma datu kopas un pēc pētījuma FALCON rezultātiem aprēķinātā biežuma kategorija atšķiras.

^f Pētījumā FALCON blakusparādība nav novērota.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Tālāk aprakstīto pamato drošuma analīzes datu kopa par 228 pacientiem, kuri pētījuma FALCON 3. fāzē saņēma vismaz vienu fulvestranta devu, un 232 pacientiem, kuri šī paša pētījuma laikā saņēma vismaz vienu anastrozola devu.

Locītavu un skeleta muskuļu sāpes

Pētījumā FALCON to pacientu, kuri sūdzējās par tādu nevēlamu blakusparādību kā locītavu un skeleta muskuļu sāpes, fulvestranta un anastrozola terapijas grupās bija attiecīgi 65 (31,2%) un 48 (24,1%). No 65 fulvestranta 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. Nevienš pacients nesūdzējās par vismaz 3. vai augstākās 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 termins ^a	Fulvestrants + palbociklibis (n = 345)		Fulvestrants + placebo (n = 172)	
	Jebkura pakāpe n (%)	≥ 3 . pakāpe n (%)	Jebkura pakāpe n (%)	≥ 3 . pakāpe n (%)
Infekcijas un infestācijas				
<i>Ļoti bieži</i>				
Infekcijas ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				
<i>Ļoti bieži</i>				
Neitropēnija ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leikopēnija ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anēmija ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombocitopēnija ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Retāk</i>				
Febrila neitropēnija	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Vielmaiņas un uztures traucējumi				
<i>Ļoti bieži</i>				
Vājāka ēstgriba	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Nervu sistēmas traucējumi				
<i>Bieži</i>				
Disgeizija	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0

Acu bojājumi				
<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
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				
<i>Bieži</i>				
Deguna asiņošana	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi				
<i>Ļoti bieži</i>				
Slikta dūša	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Stomatīts ^g	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)
Ādas un zemādas audu bojājumi				
<i>Ļoti bieži</i>				
Alopēcija	67 (19,4)	N/P	11 (6,4)	N/P
Izsitumi ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Bieži</i>				
Ādas sausums	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā				
<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)
Izmeklējumi				
<i>Ļoti bieži</i>				
Paaugstināts AsAT līmenis	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Bieži</i>				
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.

^a Ieteiktie termini (IT) uzskaitīti saskaņā ar *MedDRA* 17.1. apakšpunktu.

^b Infekcijas ir viss, kas saistīts ar orgānu sistēmu klasifikācijas sadaļu “Infekcijas un infestācijas”.

^c Neitropēniju aprakstošie IT ir “neitropēnija” un “samazināts neitrofilo leukocītu skaits”.

^d Leikopēniju aprakstošie IT ir “leikopēnija” un “samazināts leukocītu skaits”.

^e Leikopēniju aprakstošie IT ir “anēmija”, “pazemināts hemoglobīna līmenis” un “samazināts hematokrīts”.

^f Trombocitopēniju aprakstošie IT ir “trombocitopēnija” un “samazināts trombocītu skaits”.

^g 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”.

^h 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 neitropēniju nav ziņots.

Fulvestranta un palbocikliba kombināciju saņemušajiem 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 fulvestranta pārdozēšanu cilvēkiem. Pēc pārdozēšanas ir ieteicama simptomātiska un balst-terapija. Pētījumi dzīvniekiem liecina, ka, lietojot lielākas fulvestranta devas, nenovēro citas reakcijas, izņemot tās, kas ir tieši vai netieši saistītas ar antiestrogēnu darbību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: endokrīnās terapijas, antiestrogēnu līdzeklis, ATK kods: L02BA03

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 drošums progresējoša krūts vēža gadījumā

Monoterapija

3. fāzes klīniskais pētījums tika veikts 736 pēcmenopauzes vecuma sievietēm ar progresējošu krūts vēzi, kurām slimība bija recidivējusi adjuvanta endokrīnās terapijas laikā vai pēc tās, vai arī 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 patientes, kurām slimība bija recidivējusi vai progresējusi aromatāzes inhibitoru terapijas laikā (AI apakšgrupa). Šajā pētījuma tika salīdzināta fulvestranta 500 mg (n=362) un fulvestranta 250 mg (n=374) efektivitāte un drošums. Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (DzBP); galvenie sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji 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 kritērija (DzBP) un galveno sekundārās efektivitātes mērķa parametru rezultātu apkopojums CONFIRM pētījumā

Mainīgais lielums	Aprēķina metode; terapijas salīdzinājums	Fulvestrants 500 mg (N=362)	Fulvestrants 250 mg (N=374)	Grupu salīdzinājums (Fulvestrants 500 mg/fulvestrants 250 mg)		
				Riska attiecība	95% TI	p vērtība
DzBP	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) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
KDz^b	K-M mediāna mēnešos; riska attiecība					
Visi pacienti		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 ^c
– AE apakšgrupa (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 ^c
– AI apakšgrupa (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 ^c
Mainīgais lielums	Aprēķina metode; terapijas salīdzinājums	Fulvestrants 500 mg (N=362)	Fulvestrants 250 mg (N=374)	Grupu salīdzinājums (Fulvestrants 500 mg/fulvestrants 250 mg)		
				Absolūtā atšķirība, %	95% TI	
ORB^d	% 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) ^a		7,3	8,3	–1,0	–5,5; 9,8	
KIB^e	% 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) ^a		36,2	32,3	3,9	–6,1; 15,2	

^a Fulvestrants ir indicēts pacientēm, kuru slimība ir recidivējusi vai progresējusi pēc antiestrogēnu terapijas. AI apakšgrupas rezultāti ir nepārliciecināmi.

^b KDz novērtēta, veicot galīgās dzīvildzes analīzes, kad datu gatavības līmenis ir 75%.

^c Nominālā p vērtība, nepielāgojot to rezultātu daudzveidībai, kas veidojusies starp sākotnējām kopējās dzīvildzes analīzēm, kad datu gatavības līmenis ir 50%, un atjauninātām dzīvildzes analīzēm, kad datu gatavības līmenis ir 75%.

^d ORB tika vērtēts pacientēm, kurām reakcija bija vērtējama pētījuma sākumā (t.i., pacientes, kurām pētījuma sākumā bija novērtējama slimība: 240 pacientes fulvestranta 500 mg terapijas grupā un 261 paciente fulvestranta 250 mg terapijas grupā).

^e Pacienti ar labāko objektīvās atbildes reakciju pie pilnīgas atbildes, daļējas atbildes reakcijas vai stabilas slimības ≥ 24 nedēļas.

DzBP: dzīvildze bez slimības progresēšanas; ORB: objektīvas reakcijas biežums; OR: objektīva reakcija; KIB: klīniska ieguvuma biežums; KI: klīnisks ieguvums; KDz: kopējā dzīvildze; K-M: Kaplans-Meiers; TI: ticamības intervāls; AI: aromatāzes inhibitori; AE: antiestrogēns.

Ir veikts randomizēts, dubultmaskēts, dubulti slēpts 3. fāzes daudzcentru pētījums, lai salīdzinātu fulvestranta 500 mg un anastrozola 1 mg devu lietošanu sievietēm pēc menopauzes, kuras vēl nav saņēmušas nekādu hormonterapiju, 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 slimības ārstēšanai, kas progresējusi pēc iepriekš saņemtās ķīmijterapijas un kvantitatīvi raksturojamas slimības.

Primārais efektivitātes mērķa 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 mērķa 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 fulvestranta 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 fulvestranta 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.

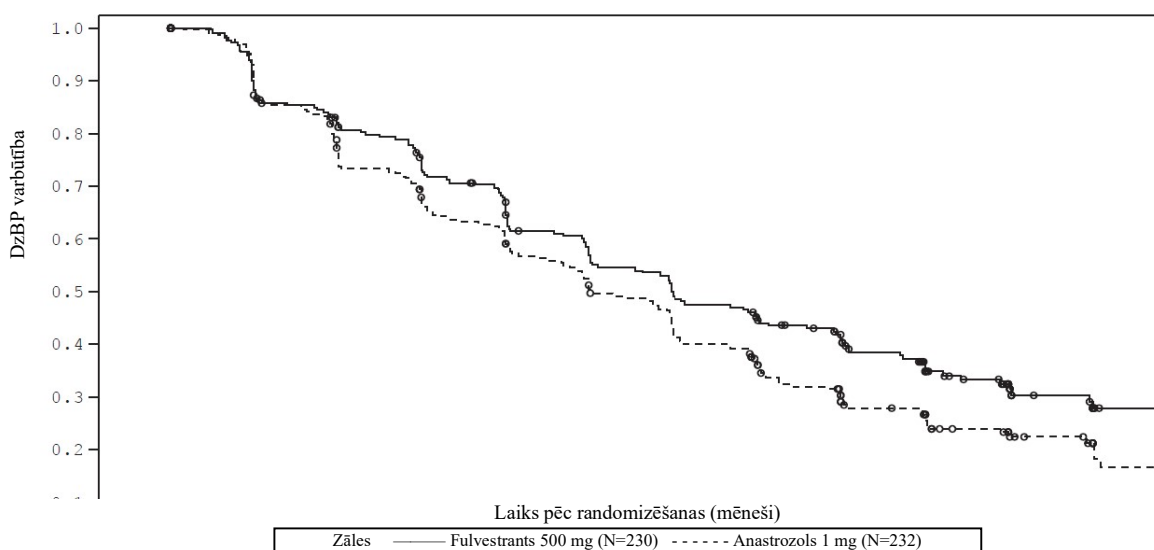
4. tabula. Ar primāro efektivitātes mērķa kritēriju (DzBP) un galvenajiem sekundārajiem efektivitātes mērķa kritērijiem saistīto pētījuma FALCON rezultātu apkopojums (saskaņā ar pētnieka vērtējumu attiecībā uz ārstējamo populāciju)

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

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

** Pacientēm ar kvantitatīvi raksturojamu slimību

1. attēls. Kaplana-Meiera diagramma, kas atspoguļo pētījumā FALCON novēroto dzīvildzi bez slimības progresēšanas saskaņā ar pētnieka vērtējumu attiecībā uz ārstējamo populāciju



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

Divus 3. fāzes klīniskos pētījumus kopumā pabeidza 851 pēcmenopauzes perioda sievietē 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. Šajos pētījumos salīdzināja drošumu un efektivitāti, lietojot fulvestrantu 250 mg reizi mēnesī un 1 mg anastrozolu (aromatāzes inhibitoru) reizi dienā. Kopumā fulvestranta 250 mg mēneša deva bija vismaz tikpat efektīva kā anastrozols attiecībā uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas, objektīvo atbildes reakciju un laiku līdz nāvei. Nevienam no šiem mērķa kritērijiem nekonstatēja statistiski nozīmīgu atšķirību starp abām ārstēšanas grupām. Primārais mērķa kritērijs bija laiks jeb dzīvildze bez slimības progresēšanas. Kombinēta abu pētījumu analīze liecina, ka slimība progresēja 83% pacientu, kas saņēma fulvestrantu, salīdzinot ar 85% pacientu, kas saņēma anastrozolu. Kombinēta abu pētījumu analīze liecina, ka riska attiecība fulvestrantam 250 mg un anastrozolam attiecībā uz dzīvildzi bez progresēšanas bija 0,95 (95% TI 0,82–1,10). Objektīvās atbildes reakcijas pakāpe, lietojot fulvestrantu 250 mg, bija 19,2%, salīdzinot ar 16,5%, lietojot anastrozolu. Mediānais laiks līdz nāvei bija 27,4 mēneši ar fulvestrantu ārstētām pacientēm un 27,6 mēneši ar anastrozolu ārstētām pacientēm. Fulvestranta 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 fulvestranta 500 mg devu un palbocikliba 125 mg devu kombinācijas un fulvestranta 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 sievietē 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 fulvestranta un palbocikliba kombinācijas vai fulvestranta 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 goserelīnu. 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 atsauksšanai – atkarībā no tā, kas notika vispirms. Pārejas starp terapijas grupām nebija atļautas.

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

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

	Atjauninātie analīzes rezultāti (datubāze slēgta 2015. gada 23. oktobrī)	
	Fulvestrants + palbociklibis (N = 347)	Fulvestrants + placebo (N = 174)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Mediāna [mēneši (95% TI)]	11,2 (9,5–12,9)	4,6 (3,5–5,6)
Riska attiecība (95% TI) un p vērtība	0,497 (0,398–0,620), $p < 0,000001$	
Sekundārie vērtēšanas kritēriji		
OR [% (95% TI)]	26,2 (21,7–31,2)	13,8 (9,0–19,8)
OR (kvantitatīvi raksturojamās slimības	33,7 (28,1–39,7)	17,4 (11,5–24,8)

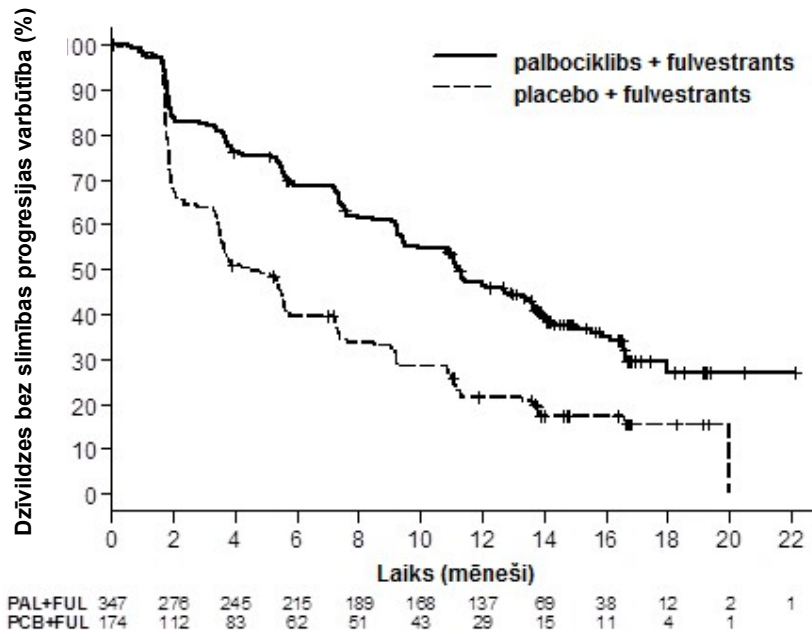
gadījumos) [% (95% TI)]		
KIB [% (95% TI)]	68,0 (62,8–72,9)	39,7 (32,3–47,3)
Galīgā kopējā dzīvildze (KDz) (datubāze slēgta 2018.gada 13.aprīlī)		
Notikumu skaits (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediāna [mēneši (95% TI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Riska attiecība (95% TI) un p vērtība [†]	0.814 (0,644, 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

KIB – klīniskā ieguvuma biežums; TI – ticamības intervāls; N – pacientu skaits; OR – objektīva reakcija
Sekundāros vērtēšanas kritērijus pamato apstiprināto un neapstiprināto atbildreakciju sastopamība saskaņā ar novērtējumu pēc RECIST 1.1. versijas.

* Nav statistiski nozīmīgs.

[†] Vienpusēja p vērtība no long-rank testa stratificēta pēc viscerālām metastāzēm un jutības pret saņemto endokrīno terapiju randomizācijā.

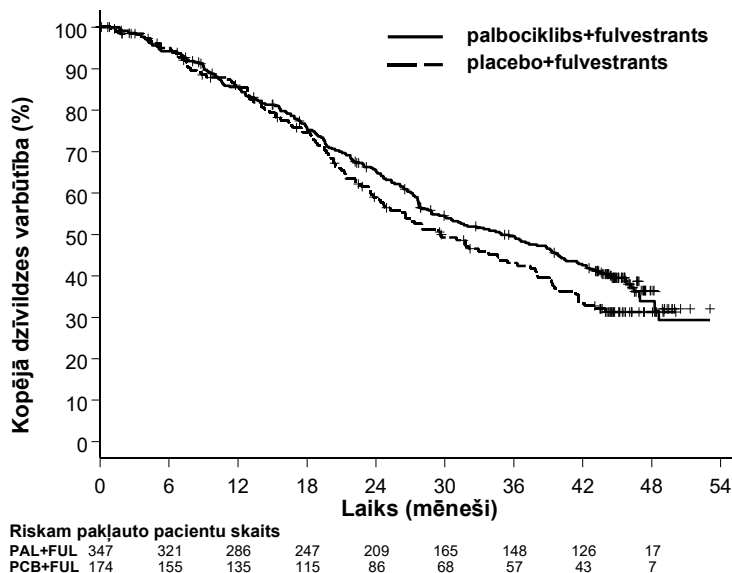
2. attēls. Kaplana-Meiera diagramma, kas raksturo pētījumā PALOMA-3 novēroto dzīvildzi bez slimības progresēšanas saskaņā ar pētnieka vērtējumu par ārstēto populāciju (datubāze slēgta 2015.gada 23.oktobrī)



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

Slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanās fulvestranta 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 ≥ 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=palbociklib; 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	
	Fulvestrants + palbociklib (N = 206)	Fulvestrants + placebo (N = 105)	Fulvestrants + palbociklib (N = 141)	Fulvestrants + placebo (N = 69)
RA [% (95 % TI)]	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* mediāna (diapazons mēnešos)	3,8 (3,5–16,7)	5,4 (3,5–16,7)	3,7 (1,9–13,7)	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 fulvestranta un palbocikliba kombinācijas grupas un 166 patientes no fulvestranta 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 fulvestranta un placebo kombinācijas lietošanu fulvestranta shēmas papildināšana ar palbociklibu 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 fulvestranta 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 fulvestrantu 500 mg vai fulvestrantu 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 nedēļa un 12 nedēļas) premenopauzes pacientēm ar labdabīgu ginekoloģisku slimību 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 fulvestrantu 500 mg vai fulvestrantu 250 mg neizraisīja klīniski nozīmīgas izmaiņas kaulu marķieru rādītājos serumā.

Pediatriskā populācija

Fulvestrants nav indicēts lietošanai bērniem. Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar fulvestrantu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās krūts vēža gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Atklātā 2. fāzes pētījumā tika noteikts fulvestranta drošums, efektivitāte un farmakokinētika 30 meitenēm vecumā no 1 līdz 8 gadiem ar progresējošu priekšlaicīgu pubertāti, kas saistīta ar Makīna-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 drošuma riskus, bet 5 gadu dati vēl nav pieejami.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc fulvestranta ilgstošas darbības intramuskulāras injekcijas fulvestrants uzsūcas lēnām, un maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta pēc aptuveni 5 dienām. Fulvestranta 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_{max} 25,1 [35,3%] ng/ml, C_{min} 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.

Izkliede

Fulvestrants tiek izkļiedēts plaši un ātri. Lielais šķietamais izkļiedes tilpums līdzsvara koncentrācijā (V_{dss}) (aptuveni 3–5 l/kg) liecina, ka savienojuma izkļiede ir galvenokārt ekstravaskulāra. Fulvestrants izteikti (99%) saistās ar plazmas olbaltumiem. Ļoti zema blīvuma lipoproteīnu (L_{ZBL}), zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) un augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) frakcijas ir galvenie

saistīšanās komponenti. Netika veikti mijiedarbības pētījumi par konkurējošu saistīšanos ar olbaltumiem. Dzimuhormonu saistošā globulīna (DHSG) 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 mazāk aktīvi vai tiem piemīt fulvestrantam līdzīga iedarbība antiestrogēnu modeļos. Pētījumi ar cilvēka aknu preparātiem un rekombinantiem cilvēka enzīmiem liecina, ka CYP3A4 ir vienīgais fulvestranta oksidēšanā iesaistītais P450 izoenzīms, tomēr *in vivo* vairāk dominē ceļi, kas nav P450. *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 klīrenss — $11 \pm 1,7$ 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 apmērā.

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) rādītājs bija līdz 2,5 reizes lielāks, salīdzinot ar veselīgiem pacientiem. Sagaidāms, ka pacienti, kuri saņem fulvestrantu šāda apjoma iedarbības paaugstināšanos panesīs labi. Sievietes ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Child-Pugh C klase) netika izvērtētas.

Pediatriskā populācija

Fulvestranta farmakokinētiku noteica klīniskā pētījumā 30 meitenēm ar progresējošu priekšlaicīgu pubertāti, kas saistīta ar Makkīna-Olbraitu (McCune Albright) sindromu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pediatrijas 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_{ss} bija attiecīgi 4,2 (0,9) ng/ml un 3680 (1020) ng.stunda/ml. Lai gan iegūtie dati bija ierobežoti, bērniem fulvestranta minimālās koncentrācijas līdzsvara stāvoklī ir līdzīgas kā pieaugušajiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Fulvestranta akūtā toksicitāte ir zema.

Fulvestranta šķīduma injekcijām 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 trūšiem 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), tādēļ tām ir ierobežota nozīme cilvēka drošumam, lietojot klīnisko devu.

Fulvestrantam genotoksiskas īpašības nekonstatēja.

Lietojošai 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 fulvestrantu trušiem, neizdevās saglabāt grūsnību. Novēroja placentas masas palielināšanos un augļu zudumu pēc implantācijas. Konstatēja palielinātu augļa pārmaiņu sastopamību trušiem (iegurnā joslas un 27. presakrālā mugurkaula skriemeļa novirze atpakaļ).

Divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā žurkām (ievadot fulvestrantu intramuskulāri) konstatēja palielinātu olnīcu granulozu 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. Līmenī bez ietekmes šīm atradnēm sistēmiskas iedarbības līmeņi (AUC) žurkām bija aptuveni 1,5 reizes lielāki nekā sievietēm paredzētie iedarbības līmeņi un 0,8 reizes lielāki nekā vīriešiem paredzētie iedarbības līmeņi, bet pelēm — aptuveni 0,8 reizes lielāki nekā sievietēm paredzētie iedarbības līmeņi. 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 ūdens vidi (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Benzilbenzoāts
Benzilspirts
Etilspirts, bezūdens
Rīcinēļa, attīrīta

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C – 8°C).

Jāierobežo temperatūras svārstības ārpus 2°C – 8°C diapazona un uzglabāšanas ilgums vietā, kur zāļu uzglabāšanas vidējā 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 Fulvestrant Mylan 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, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pilnšļirces iepakojuma lielumi ir:

Viena caurspīdīga 1. klases stikla pilnšļirce ar polipropilēna virzuļa stieni un aizzīmogotu aizdari, kas satur 5 ml Fulvestrant Mylan šķīdumu injekcijām. Iepakojumā ir arī drošības adata (BD SafetyGlide), lai pievienotu šļirces korpusam.

vai

Divas caurspīdīgas 1. klases stikla pilnšļirces ar polipropilēna virzuļa stieni un aizzīmogotu aizdari, kas katra satur 5 ml Fulvestrant Mylan šķīdumu injekcijām. Iepakojumā ir arī drošības adatas (BD SafetyGlide), lai pievienotu katram šļirces korpusam.

vai

Četras caurspīdīgas 1. klases stikla pilnšļirces ar polipropilēna virzuļa stieni un aizzīmogotu aizdari, kas katra satur 5 ml Fulvestrant Mylan šķīdumu injekcijām. Iepakojumā ir arī drošības adatas (BD SafetyGlide), lai pievienotu katram šļirces korpusam.

vai

Sešas caurspīdīgas 1. klases stikla pilnšļirces ar polipropilēna virzuļa stieni un aizzīmogotu aizdari, kas katra satur 5 ml Fulvestrant Mylan šķīdumu injekcijām. Iepakojumā ir arī drošības adatas (BD SafetyGlide), lai pievienotu katram 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.

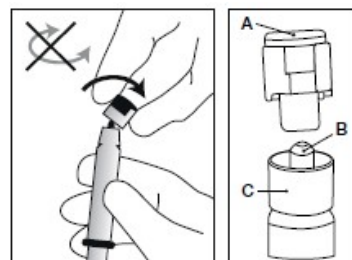
PIEZĪME: ja Fulvestrant Mylan tiek injicēts dorsogluteālā apvidū, dziļāk esošā sēžas nerva tuvuma dēļ jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Instrukcija katrai no abām šļircēm:

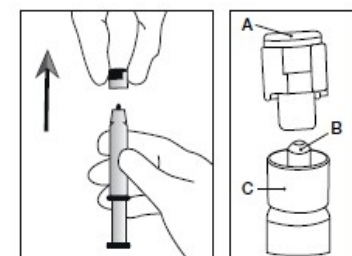
- Izņemiet stikla šļirces korpusu no paplātes un pārbaudiet, vai tas nav bojāts.
- Atpļēsiet drošības adatas (SafetyGlide) ārējo iepakojumu.
- Parenterālie šķīdumi pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda attiecībā uz daļiņu klātbūtni un krāsas pārmaiņām.
- Turiet šļirci vertikāli, satvertu aiz rievotās 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).

1. attēls



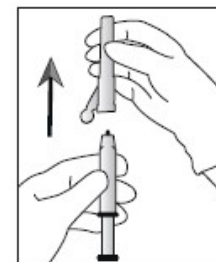
- Ar taisnu kustību uz augšu noņemiet vāciņu (A). Lai saglabātu sterilitāti, nepieskarieties šļirces uzgalim (B) (skatīt 2. attēlu).

2. attēls



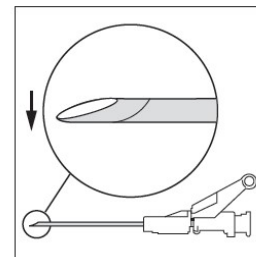
- Piestipriniet drošības adatu pie Luer-Lok un griežiet, līdz adata ir stingri piestiprināta (skatīt 3. attēlu).
- Pirms pavērst šļirci tā, ka tā vairs nav vertikāli, pārļiecinieties, ka šļirce ir cieši piestiprināta pie Luer savienotāja.
- Taisni novelciet no adatas uzgali, lai nesabojātu adatas galu.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

3. attēls



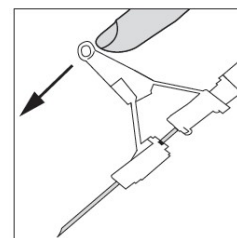
- Lēnām ievadiet intramuskulāri (1–2 minūtes injekcijai) sēžas muskulī (gluteālā apvidū). Lietotāja ērtībai adatas slīpi nošķeltais gals ir vērsts pret sviras plecu (skatīt 4. attēlu).

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 pārļiecinieties, ka adatas gals ir pilnībā pārklāts.

5. attēls



Likvidēšana

Pilnšļirces ir paredzētas **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

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 8. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Mylan Teoranta
Coill Rua
Inverin
Co. Galway
ĪRIJA

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības 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 atjauninātajos 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. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fulvestrant Mylan 250 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
fulvestrantum

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

Viena pilnšļircē satur 250 mg fulvestranta 5 ml šķīdumā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Benzilbenzoāts
Benzilspirts
Etilspirts, bezūdens
Rīcinellā, attīrīta

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām.

1 pilnšļircē (5 ml)
1 drošības adats
2 pilnšļircēs (5 ml katra)
2 drošības adatas
4 pilnšļircēs (5 ml katra)
4 drošības adatas
6 pilnšļircēs (5 ml katra)
6 drošības adatas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intramuskulārai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Sīkākus norādījumus par Fulvestrant Mylan un drošības adatas lietošanu skatīt pievienotajos -
Norādījumi lietošanai.
Lai saņemtu ieteikto mēneša devu 500 mg, jāievada divas šļircēs.

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 atdzesētu.

Uzglabāt pilnšļirci oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Informāciju 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

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Fulvestrant Mylan 250 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
fulvestrantum
i.m. lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

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

Fulvestrant Mylan 250 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē *fulvestrantum*

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 rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Fulvestrant Mylan un kādam nolūkam to lieto

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

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

2. Kas Jums jāzina pirms Fulvestrant Mylan lietošanas

Nelietojiet Fulvestrant Mylan šādos gadījumos:

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Fulvestrant Mylan lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja kāds no šiem gadījumiem ir attiecināms uz Jums:

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

Bērni un pusaudži

Fulvestrant Mylan nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Fulvestrant Mylan

Pastāstiet ārstam 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 barošana ar krūti

Nelietojiet Fulvestrant Mylan, ja esat grūtniece. Ja Jums var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā ar Fulvestrant Mylan un 2 gadus pēc pēdējās devas lietošanas Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Nebarojiet bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar Fulvestrant Mylan.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Fulvestrant Mylan neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, ja pēc ārstēšanas jūtat nogurumu, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

Fulvestrant Mylan satur 10 % w/v alkohola (etilspirta), t.i., 500 mg katros 5 ml, kas ir līdzvērtīgi vai mazāk nekā 25 ml alus vai 10 ml vīna vienā zāļu devā (t.i., divās šļircēs). Nelielais alkohola daudzums zālēs neizraisīs ievērojamu ietekmi.

Fulvestrant Mylan satur benzilspirtu

Šīs zāles satur 500 mg benzilspirta katros 5 ml, kas ir līdzvērtīgi 100 mg/ml (10 tilp. %). Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Fulvestrant Mylan satur benzoilbenzoātu

Šīs zāles satur 750 mg benzoilbenzoāta katros 5 ml, kas ir līdzvērtīgi 150 mg/ml (15 tilp. %).

3. Kā lietot Fulvestrant Mylan

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

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

Jūsu ārsts vai medmāsa lēnām ievadīs Jums Fulvestrant Mylan intramuskulāru injekciju, pa vienai katrā sēžas muskulī.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Ja novērojat kādu no šīm blakusparādībām, Jums var būt nepieciešama steidzama neatliekamā palīdzība:

- alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība), tostarp sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkums, kas var liecināt par anafilaktiskām reakcijām;
- trombembolija (paaugstināts asins trombu veidošanās risks)*;
- aknu iekaisums (hepatīts);
- aknu mazspēja.

Konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja novērojat kādu no tālāk minētajām blakusparādībām:

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

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

Citas blakusparādības:

Bieži sastopamas blakusparādības (var skart līdz 1 no 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).
- Pēkšņs kāju vājums, nejutīgums, tirpšana vai kustīguma zudums, īpaši vienā ķermeņa pusē, pēkšņi iešanas vai līdzsvara traucējumi (perifēra neiropātija).

Retāk sastopamas blakusparādības (var skart līdz 1 no 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.
- Anafilaktiskas reakcijas.

* Ietver blakusparādības, kurām tiešu saistību ar Fulvestrant Mylan nevar novērtēt pamatslimības dēļ.

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 kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Fulvestrant Mylan

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai šļirces etiķetes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C – 8°C).

Jāierobežo temperatūras svārstības ārpus 2°C – 8°C diapazona, un uzglabāšanas ilgums vietā, kur zāļu uzglabāšanas vidējā 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 Fulvestrant Mylan 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, lai pasargātu no gaismas.

Jūsu veselības aprūpes speciālists ir atbildīgs par pareizu Fulvestrant Mylan uzglabāšanu, lietošanu un iznīcināšanu.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Fulvestrant Mylan satur

- Aktīvā viela ir fulvestrants. Katra pilnšļirce (5 ml) satur 250 mg fulvestranta.
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir benzilbenzoāts (skatīt 2. punktu “Fulvestrant Mylan satur benzoilbenzoātu”), benzilspirts (skatīt 2. punktu “Fulvestrant Mylan satur benzilspirtu”), bezūdens etilspirts (skatīt 2. punktu “Fulvestrant Mylan satur 10 tilp. % alkohola (etilspirta)”)), attīrīta rīcineļļa.

Fulvestrant Mylan ārējais izskats un iepakojums

Fulvestrant Mylan ir dzidrs, bezkrāsains līdz dzeltens, viskozs šķīdums pilnšļircē ar aizzīmogotu aizdari, kas satur 5 ml šķīduma injekcijām.

Fulvestrant Mylan ir pieejams 4 veidu iepakojumos, kas satur 1 stikla pilnšļirci vai 2 stikla pilnšļirces vai 4 stikla pilnšļirces vai 6 stikla pilnšļirces. Iepakojumā ir arī drošības adatas (BD SafetyGlide), lai pievienotu katram šļirces korpusam.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Īrija

Ražotājs

MYLAN TEORANTA

Coill Rua

Inverin

Co. Galway

ĪRIJA

MYLAN GERMANY GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1

Bad Homburg v. d. Hoehe

Hessen, 61352

VĀCIJA

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tél: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Suomi/Finland

Viatriis OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Sverige

Viatriis 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Citi informācijas avoti

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Fulvestrant Mylan 500 mg (2 × 250 mg/5 ml šķīdums injekcijām) jāievada, izmantojot divas pilnšļirces (skatīt 3. punktu).

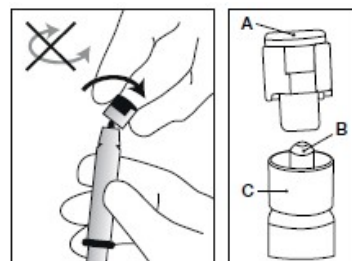
Norādījumi lietošanai

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

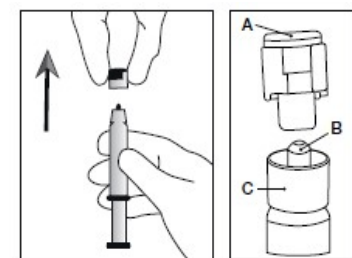
Instrukcija katrai no abām šļircēm:

- Izņemiet stikla šļirces korpusu no paplātes un pārbaudiet, vai tas nav bojāts.
- Atplēsiēt 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

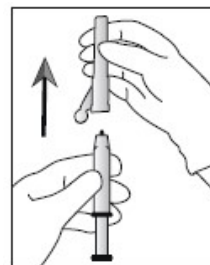


2. attēls



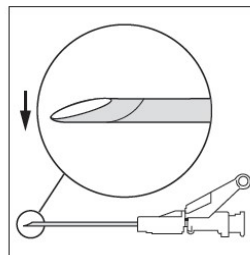
- Piestipriniet drošības adatu pie Luer-Lok un grieziet, līdz adata ir stingri piestiprināta (skatīt 3. attēlu).
- Pirms pavērst šļirci tā, ka tā vairs nav vertikāli, pārļiecinieties, ka šļirce ir cieši piestiprināta pie Luer savienotāja.
- Taisni novelciet no adatas uzgali, lai nesabojātu adatas galu.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

3. attēls



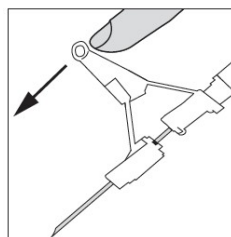
- Lēnām ievadiet intramuskulāri (1–2 minūtes injekcijai) sēžas muskulī (gluteālā apvidū). Lietotāja ērtībai adatas slīpi nošķeltas gals ir vērsts pret sviras plecu (skatīt 4. attēlu).

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 pārļiecinieties, ka adatas gals ir pilnībā pārklāts.

5. attēls



Likvidēšana

Pilnšļirces ir paredzētas **tikai** vienreizējai lietošanai.

Šīs zāles var apdraudēt ūdens vidi. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.