

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Faslodex 250 mg soluzzjoni għall-injezzjoni.

2. GHAMLA KWALITTATIVA U KWANTITATTIVA

Siringa mimlija għal-lest b'250 mg fulvestrant f' soluzzjoni ta' 5 ml.

Eċċipjenti b'effett magħruf (f'kull 5 ml)

Ethanol (96%, 500 mg)

Benzyl alcohol (500 mg)

Benzyl benzoate (750 mg)

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Soluzzjoni ċara, bla kulur għal jagħti fl-isfar, viskuża

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Faslodex huwa indikat:

- bħala monoterapija għall-kura ta' kanċer tas-sider pożittiv għar-riċettur tal-estrogenu, lokalment avvanzat jew metastatiku fin-nisa li jkunu għaddew mill-menopawża:
 - li ma g'ewx ikkurati preċedement b'terapija endokrinali, jew
 - meta terġa' titfaċċa l-marda waqt jew wara terapija ta' sostenn b'anti-estrogenu, jew jekk il-marda marret għall-aġħar wara terapija b'anti-estrogenu.
- flimkien ma' palbociclib għall-kura ta' kanċer tas-sider pożittiv għar-riċettur tal-ormon (HR, hormone receptor), negattiv għar-riċettur 2 tal-fattur tat-tkabbir epidermali fil-bniedem (HER2, human epidermal growth factor receptor 2), lokalment avvanzat jew metastatiku fin-nisa li rċiew terapija endokrinali minn qabel (ara sezzjoni 5.1).

Fin-nisa ta' qabel jew ta' waqt il-menopawża, il-kura ta' kombinazzjoni b'palbociclib għandha tiġi kkombinata ma' agonista ta' ormon li jstimula l-produzzjoni tal-ormon ta' lutenizzazzjoni (LHRH, luteinizing hormone releasing hormone).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Nisa adulti (inkluz l-Anzjani)

Id-doża rakkomandata hi ta' 500 mg b'intervalli ta' xahar, b'doża addizzjonali ta' 500 mg li tingħata g'imagħtejn wara l-ewwel doża.

Meta Faslodex ħa jintuża flimkien ma' palbociclib, jekk jogħgbok irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' palbociclib.

Qabel il-bidu tal-kura bil-kombinazzjoni ta' Faslodex flimkien ma' palbociclib, u waqt id-durata tagħha, in-nisa ta' qabel jew ta' waqt il-menopawża għandhom jiġu kkurati b'agonisti ta' LHRH skont il-prattika klinika lokali.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi:

Ma huwa rakkomandat ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif jew moderat (livell ta' tneħħija ta' kreatinina ≥ 30 ml/min). Is-sigurta u l-effikaċja ma għewx evalwati f'pazjenti b'indeboliment serju tal-kliewi (livell ta' tneħħija ta' kreatinina < 30 ml/min). Għalhekk għandha tintuża l-kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied:

Ma huwa rakkomandat ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat.

Madankollu peress li l-espożizzjoni għal fulvestrant tista' tiżdied, Faslodex irid jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti. M'hemm l-ebda dejta fuq pazjenti b'indeboliment serju tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Faslodex fit-tfal mit-twelid sa 18-il sena ma għewx determinati s'issa. Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjonijiet 5.1 u 5.2, imma l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija ma tista' tingħata.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Faslodex għandu jingħata bħala żewġ injezzjonijiet ta' 5 ml konsekuttivi, bil-mod, fil-muskolu tal-warrani (1-2 minuti kull injezzjoni), waħda fuq kull naħa tal-warrani (żona gluteali).

Għandha tingħata kawtela jekk Faslodex jiġi injettat fis-sit dorsogluteali minħabba l-prossimità tan-nerv xjaticu sottostanti.

Għal struzzjonijiet dettaljati dwar kif għandu jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi wieħed mill-eċċipjenti elenkati f'sezzjoni 6.1.

Tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

Indeboliment serju tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Faslodex għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn ħafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 5.2).

Faslodex għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment serju tal-kliewi (tneħħija ta' kreatinina inqas minn 30 ml/min).

Minħabba li jingħata għewwa l-muskoli, Faslodex għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jbatu minn dijatesi mdejmija, tromboċitopenia jew dawk li jkunu qed jingħataw xi kura b'anti-koagulant.

Avvenimenti tromboemboliċi huma osservati ta' spiss f'nisa b'kanċer tas-sider avanzat u għew osservati fi studji kliniċi b'Faslodex (ara sezzjoni 4.8). Dan għandu jiġi ikkunsidrat meta Faslodex jiġi ordnat minn tabib lil pazjenti b'riskju.

Bl-injezzjoni ta' Faslodex ġew irrappurtati episodji relatati mas-sit tal-injezzjoni inklużi xjatika, newralġija, uġiġh newropatiku, u newropatija periferali. Għandha tinghata kawtela waqt li Faslodex jinghata fis-sit tal-injezzjoni dorsogluteali minhabba l-prossimità tan-nerv xjatiku sottostanti (ara sezżjonijiet 4.2 u 4.8).

M'hemm l-ebda dejta fuq l-effett fit-tul ta' fulvestrant fuq l-għadam. Minhabba l-mod ta' kif jaħdem fulvestrant hemm riskju potenzjali ta' osteoporozì.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Faslodex (jew bhala monoterapija jew flimkien ma' palbociclib) ma ġewx studjati f'pazjenti b'marda vixxerali kritiku.

Meta Faslodex ha jigi kkombinat ma' palbociclib, jekk jogħġbok irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' palbociclib.

Interferenza ma' assaġġi ta' antikorpi ta' estradiol

Minhabba s-similarità strutturali ta' fulvestrant u estradiol, fulvestrant jista' jinterferixxi ma' assaġġi ta' estradiol ibbażati fuq l-antikorpi u dan jista' jwassal għal livelli miżjuda b'mod falz ta' estradiol.

Ethanol

Faslodex fih 10% w/v etanol (alkoħol) bhala eċċipjent, jigiġifieri sa 500 mg għal kull injezzjoni, ekwivalenti għal 10 ml birra jew 4 ml inbid. Dan jista' jkun ta' ħsara għal dawġ li jbatu mill-alkoħoliżmu u dan il-fatt għandu jitqies fi gruppi ta' riskju kbir bħal pazjenti b'mard tal-fwied u epilessija.

Benzyl alcohol

Faslodex fih benzyl alcohol bhala eċċipjent li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Popolazzjoni pedjatrika

Faslodex mhux rakkomandat għall-użu fit-tfal u adolexxenti għax is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx stabbiliti f'dan il-grupp ta' pazjenti (ara sezżjoni 5.1).

4.5 Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Studju kliniku fuq l-interazzjoni ma' midazolam (substrat ta' CYP3A4) wera li fulvestrant ma jinibixxix is-CYP3A4. Riżultati li ħarġu minn studji kliniċi, fuq l-interazzjoni ma' rifampicin (iżid l-attività ta' CYP 3A4) u ma ketoconazole (inibitur potenti ta' CYP 3A4), ma wrew l-ebda evidenza ta' tibdil klinikament relevanti fit-tneħħija ta' fulvestrant. Aġġustar fid-doża mhux meħtieġ f'dawġ il-pazjenti li jinghataw fulvestrant flimkien ma mediċini li jinibixxu jew iżidu l-attività ta' CYP3A4.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Nisa f'eta li jista' jkollhom it-tfal

Pazjenti f'eta li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament b'Faslodex u għal sentejn wara l-aħħar doża.

Tqala

Faslodex huwa kontra-indikat waqt it-tqala (ara sezżjoni 4.3). Wara li ngħatat doża waħda ġol-muskoli fil-firien u l-fniek, intwera li Fulvestrant jgħaddi mill-plaċenta. Studji fuq animalali wrew evidenza ta' tossiċità fis-sistema riproduttiva li inkludew żieda fil-każi ta' anormalitajiet u mwiet tal-fetu (ara sezżjoni 5.3). Mara li tkun qed tieħu Faslodex li tinqabad tqila għandha tiġi informata bil-potenzjal tal-effetti ħżiena fuq il-fetu kif ukoll bir-riskju li tkorri t-tqala.

Treddigh

It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt kura b'Faslodex. Fulvestrant jiġi eliminat fil-halib fil-firien li jkunu qed ireddgħu. Mhux magħruf jekk fulvestrant jiġix eliminat fil-halib tal-bniedem. L-użu waqt it-treddigh huwa kontra-indikat minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji fi trabi li jkunu qed jirċievu l-halib tas-sider. (ara sezzjoni 4.3)

Fertilità

L-effetti ta' Faslodex fuq il-fertilità fin-nies ma ġewx studjati.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Faslodex m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Izda minhabba li astenja ġiet irrappurtata b'mod komuni ħafna b'Faslodex, il-pazjent li esperjenzaw din ir-reazzjoni avversa għandhom joqogħdu attenti waqt is-sewqan u t-thaddim ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Monoterapija

Din is-sezzjoni tipprovdi informazzjoni fuq ir-reazzjonijiet avversi kollha minn studji kliniċi, studji ta' wara t-tqegħid fis-suq u rapporti spontanji. Fis-sett tad-dejta miġbur ta' monoterapija ta' fulvestrant, ir-reazzjonijiet avversi irrappurtati l-aktar frekwenti kienu reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni, astenja, dardir u zieda fl-enżimi epatiċi (ALT, AST, ALP).

F'Tabella 1, il-frekwenzi li jmiss għall-kategoriji ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina ġew ikkalkolati fuq grupp ta' trattament ta' Faslodex 500 mg miġbura f'analizi ta' sigurtà ta' studji li qabblu Faslodex 500 mg ma' Faslodex 250 mg [CONFIRM (Studju D6997C00002), FINDER 1 (Studju D6997C00004), FINDER 2 (Studju D6997C00006), u NEWEST (Studju D6997C00003) studji], jew minn FALCON (Studju D699BC00001) waħdu li qabbel Faslodex 500 mg ma' anastrozole 1 mg. Meta l-frekwenzi bejn l-analizi tas-sigurtà miġbura u FALCON kienu differenti, tiġi pprezentata l-ogħla frekwenza. Il-frekwenzi f'Tabella 1 kienu bbażati fuq l-avvenimenti kollha li ġew irrappurtati, mingħajr kunsiderazzjoni għall-valutazzjoni tal-kawżalita tal-investigatur. Id-durata medjana ta' kura b'fulvestrant 500 mg fost is-sett tad-dejta miġbur (inkluż l-istudji msemmija hawn fuq flimkien ma' FALCON) kienet ta' 6.5 xhur.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati huma klassifikati skont il-frekwenza u s-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC). Il-gruppi tal-frekwenza huma definiti skont il-konvenzjoni li ġejja: Komuni ħafna (>1/10), Komuni (>1/100, <1/10), Mhux komuni (> 1/1000, < 1/100). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma rrapportati f'ordni fejn is-serjetà tagħhom dejjem tonqos.

Tabella 1 Reazzjonijiet Avversi tal-Medicina rrapportati f'pazjenti kkurati b'monoterapija b'Faslodex

Reazzjonijiet avversi skont il-klassi tal-organu tas-sistema		
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Infezzjonijiet fis-sistema tal-awrina
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni	Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits ^o

Disturbi fis-sistema immuni	Komuni hafna	Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva ^c
	Mhux komuni	Reazzjonijiet anafilattici
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Anoressija ^a
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Ugħigh ta' ras
Disturbi vaskulari	Komuni hafna	Fwawar ta' shana ^c
	Komuni	Tromboemboliżmu fil-vini ^a
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna	Dardir
	Komuni	Rimettar u dijarea
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni hafna	Enzimi epatici għoljin (ALT, AST, ALP) ^a
	Komuni	Bilirubin għoli ^a
	Mhux komuni	Insuffiċjenza epatika ^{c, f} , epatite ^f , gamma-GT għoli ^f
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni hafna	Raxx ^c
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna	Ugħigh fil-ġogi u fil-muskolu-skeletriċi ^d
	Komuni	Ugħigh fid-dahar ^a
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Komuni	Emorraġija vaġinali ^c
	Mhux komuni	Monilasi vaġinali ^f , leukorrhea ^f
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni hafna	Astenja ^a Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni ^b
	Komuni	Newroptaija periferali ^c , xjatika ^c
	Mhux komuni	Emorraġija fis-sit tal-injezzjoni ^f , ematoma fis-sit tal-injezzjoni ^f , nevralgija ^{c, f}

^a Jinkludu reazzjonijiet avversi tal-medicina li għalihom, il-kontribuzzjoni eżatta ta' Faslodex ma tistax tiġi assessjata minhabba mard iehor.

^b It-terminu reazzjoni fil-post tal-injezzjoni ma jinkludix it-termini emorraġija fil-post tal-injezzjoni, ematoma fil-post tal-injezzjoni, xjatika, nevralgija u newroptaija periferali.

^c L-avveniment ma deherx fl-istudji kliniċi maġġuri (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Il-frekwenza giet ikkalkulata permezz tal-limitu ta' fuq tal-intervall ta' fiduċja ta' 95% għall-estimi tal-punt. Dan huwa kkalkulat bħala 3/560 (fejn 560 huwa n-numru ta' pazjenti fl-istudji kliniċi maġġuri), li jinhadem għall-kategorija ta' frekwenza 'mhux komuni'.

- ^d Jinkludu: artralġja, u uġiġh muskolu-skelettriku inqas frekwenti, majalġja u uġiġh f'estremità.
^e Il-kategorija tal-frekwenza tvarja bejn sett ta' dejta ta' sigurtà miġbur u FALCON.
^f ADR ma ġietx osservata f'FALCON.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Id-deskrizzjonijiet inkluzi hawn taht huma bbażati fuq is-sett ta' analiżi tas-sigurtà ta' 228 pazjent li rċivew tal-inqas doża waħda (1) ta' fulvestrant u 232 pazjent li rċivew tal-inqas doża waħda (1) ta' anastrozole, rispettivament fl-istudju FALCON ta' Fażi 3.

Uġiġh fil-ġogi u fil-muskolu-skelettriċi

Fl-istudju FALCON, in-numru ta' pazjenti li rrapportaw reazzjoni avversa ta' uġiġh fil-ġogi u muskolu-skelettriku kien ta' 65 (31.2 %) u 48 (24.1 %) għal ferġhat ta' fulvestrant u anastrozole, rispettivament. Mill-65 pazjent fil-ferġha ta' Faslodex, 40 % (26/65) tal-pazjenti rrapportaw uġiġh fil-ġogi u uġiġh muskolu-skelettriku fl-ewwel xahar tal-kura, u 66.2 % (43/65) tal-pazjenti fl-ewwel 3 xhur tal-kura. L-ebda pazjent ma rrapporta avvenimenti li kienu ta' CTCAE Grad ≥ 3 jew li kienu jehtieġu tnaqqis fid-doża, interruzzjoni fid-doża, jew twaqqif tal-kura minhabba dawn ir-reazzjonijiet avversi.

Terapija kombinata ma' palbociclib

Il-profil tas-sigurtà globali ta' fulvestrant meta jintuża flimkien ma' palbociclib huwa bbażat fuq dejta minn 517-il pazjent b'kanċer tas-sider pozzittiv għall-HR, negattiv għall-HER avvanzat jew metastatiku fl-istudju randomizzat PALOMA3 (ara sezzjoni 5.1). Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni ($\geq 20\%$) ta' kwalunkwe grad irrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu fulvestrant flimkien ma' palbociclib kienu newtropsenja, lewkopenja, infezzjonijiet, għeja, dardir, anemija, stomatite, dijarea u tromboċitopenia. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni ($\geq 2\%$) ta' Grad ≥ 3 kienu newtropsenja, lewkopenja, anemija, infezzjonijiet, žieda fl-AST, tromboċitopenia u għeja.

Tabella 2 tirrapporta r-reazzjonijiet avversi minn PALOMA3.

Id-durata medjana tal-esponiment għal fulvestrant kienet ta' 11.2 xhur fil-ferġha ta' fulvestrant + palbociclib u 4.9 xhur fil-ferġha ta' fulvestrant + placebo. Id-durata medjana tal-esponiment għal palbociclib fil-ferġha ta' fulvestrant + palbociclib kienet 10.8 xhur.

Tabella 2 Reazzjonijiet avversi abbażi tal-istudju PALOMA3 (N=517)

Klassi tal-Organu tas-Sistema Frekwenza Terminu Ppreferut ^a	Faslodex + Palbociclib (N=345)		Faslodex + plaċebo (N=172)	
	Il-Gradi Kollha n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Il-Gradi Kollha n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet				
<i>Komuni ħafna</i>				
Infezzjonijiet ^b	163 (47.2)	11 (3.2)	54 (31.4)	5 (2.9)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika				
<i>Komuni ħafna</i>				
Newtropsenja ^c	287 (83.2)	228 (66.1)	7 (4.1)	1 (0.6)
Lewkopenja ^d	183 (53.0)	105 (30.4)	9 (5.2)	2 (1.2)
Anemija ^e	102 (29.6)	12 (3.5)	22 (12.8)	3 (1.7)
Tromboċitopenia ^f	78 (22.6)	8 (2.3)	0 (0.0)	0

<i>Mhux komuni</i>				
Newtropsenja bid-deni	3 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni				
<i>Komuni hafna</i>				
Nuqqas ta' aptit	55 (15.9)	3 (0.9)	14 (8.1)	1 (0.6)
Disturbi fis-sistema nervuza				
<i>Komuni</i>				
Diżgewżja	23 (6.7)	0	5 (2.9)	0
Disturbi fl-ghajnejn				
<i>Komuni</i>				
Żieda fil-lakrimazzjoni	22 (6.4)	0	2 (1.2)	0
Vista mčajpra	20 (5.8)	0	3 (1.7)	0
Għajn xotta	13 (3.8)	0	3 (1.7)	0
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali				
<i>Komuni</i>				
Epistassi	23 (6.7)	0	3 (1.7)	0
Disturbi gastro-intestinali				
<i>Komuni hafna</i>				
Dardir	117 (33.9)	0	48 (27.9)	1 (0.6)
Stomatite ^g	97 (28.1)	2 (0.6)	22 (12.8)	0
Dijarea	81 (23.5)	0	33 (19.2)	2 (1.2)
Remettar	65 (18.8)	2 (0.6)	26 (15.1)	1 (0.6)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda				
<i>Komuni hafna</i>				
Alopeċja	62 (18.0)	0	11 (6.4)	0
Raxx ^h	58 (16.8)	2 (0.6)	11 (6.4)	0
<i>Komuni</i>				
Ġilda xotta	21 (6.1)	0	2 (1.2)	0
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata				
<i>Komuni hafna</i>				
Gheja	142 (41.2)	8 (2.3)	50 (29.1)	2 (1.2)
Deni	44 (12.8)	1 (0.3)	9 (5.2)	0
<i>Komuni</i>				
Astenija	26 (7.5)	0	9 (5.2)	1 (0.6)
Investigazzjonijiet				
<i>Komuni</i>				
Żieda fl-AST	26 (7.5)	10 (2.9)	9 (5.2)	3 (1.7)
Żieda fl-ALT	20 (5.8)	6 (1.7)	6 (3.5)	0

ALT= alanina aminotransferazi; AST= aspartat aminotransferazi; N/n=numru ta' pazjenti; N/A=mhux applikabbli.

^a It-Termini Ppreferuti (PTs, Preferred Terms) huma mnizzla skont MedDRA 17.1.

^b L-infezzjonijiet jinkludu l-PTs kollha li huma parti mill-Klassi tal-Organu tas-Sistema Infezzjonijiet u infestazzjonijiet.

^c In-newtropsenja tinkludi l-PTs li ġejjin: Newtropsenja, Għadd imnaqqas tan-newtrofili.

^d Il-lewkopenja tinkludi l-PTs li ġejjin: Lewkopenja, Għadd imnaqqas taċ-ċelloli bojod tad-demem.

^e L-anemija tinkludi l-PTs li ġejjin: Anemija, Emoglobina mnaqqsa, Ematokrit imnaqqas.

^f It-tromboċitopenia tinkludi l-PTs li ġejjin: Tromboċitopenia, Għadd imnaqqas tal-plejtlits.

^g L-istomatite tinkludi l-PTs li ġejjin: Stomatite tal-ħalq, Kejlite, Glossite, Glossodinja, Ulċerazzjoni fil-ħalq, Infjamazzjoni mukuża, Uġiġħ orali, Skumdità orofaringeali, Uġiġħ orofaringeali, Stomatite.

^h Ir-raxx jinkludi l-PTs li ġejjin: Raxx, Raxx makulo-papulari, Raxx pruritku, Raxx eritematiku, Raxx papulari, Dermatite, Dermatite akneiforma, Eruzzjoni tossika tal-ġilda.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Newtropsenja

F'pazjenti li kienu qed jirċievu fulvestrant flimkien ma' palbociclib fl-istudju PALOMA3, ġiet irrappurtata newtropsenja ta' kwalunkwe grad f'287 (83.2%) pazjent, b'newtropsenja ta' Grad 3 li ġiet irrappurtata f'191 (55.4%) pazjent, u b'newtropsenja ta' Grad 4 li ġiet irrappurtata f'37 (10.7%) pazjent. Fil-fergħa ta' fulvestrant + placebo (n=172), ġiet irrappurtata newtropsenja ta' kwalunkwe grad f'7 (4.1%) pazjenti, b'newtropsenja ta' Grad 3 li ġiet irrappurtata f'pazjent 1 (0.6%). Ma kien hemm l-ebda rapport ta' newtropsenja ta' Grad 4 fil-fergħa ta' fulvestrant + placebo.

F'pazjenti li kienu qed jirċievu fulvestrant flimkien ma' palbociclib, iż-żmien medjan għall-ewwel episodju ta' newtropsenja ta' kwalunkwe grad kien ta' 15-il jum (medda: 13-317) u d-durata medjana ta' newtropsenja ta' Grad ≥ 3 kienet ta' 7 ijiem. Ġiet irrappurtata newtropsenja bid-deni f'0.9 % pazjenti li kienu qed jirċievu fulvestrant flimkien ma' palbociclib.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla** f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Hemm rapporti iżolati ta' doża eċċessiva b'Faslodex fil-bnedmin. F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat li tingħata kura ta' sostenn għas-sintomi. Studji li saru fuq l-annimali implikaw li l-ebda effett ma kien evidenti hlief dawk relatati direttament jew indirettament mal-attività antiestrogenika b'doži għolja ta' fulvestrant (ara sezzjoni 5.3).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Terapija endokrinali, Anti-estrogeni, Kodiċi ATC: L02BA03

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Fulvestrant huwa antagonista kompetittiv tar-riċettur tal-estrogeni u jeħel mar-riċetturi tal-estrogeni b'affinità li komparabbli ma' dik ta' estradiol. Fulvestrant jimblokka l-azzjonijiet trofiċi tal-estrogeni mingħajr xi attività agonista (simili għal estrogeni) parzjali.

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni huwa relatat ma' tnaqqis (*down-regulation*) tar-riċettur tal-proteina tal-estrogeni (ER).

Studji kliniċi li saru fuq nisa li għaddew mill-menopawża li kellhom tumor tas-sider primarju indikaw li fulvestrant inaqqas (*down-regulation*) b'mod sinifikanti l-proteina ER f'tumori li huma pożittivi għal ER meta mqabbel ma' placebo. Kien hemm ukoll nuqqas sinifikanti f'espressjonijiet tar-riċettur ta' progesterone konsistenti ma' nuqqas ta' effetti agonistiċi intrinsiċi estrogenali. Intwera wkoll li fulvestrant 500 mg inaqqas (*downregulates*) ir-riċettur tal-proteina ER u l-markatur

tal-proliferazzjoni Ki67, aktar minn fulvestrant 250 mg f'tumuri tas-sider f'kura miżjuda fil-bidu f'nisa ta' wara l-menopawża.

Effikaċja u sigurtà klinika f'kanċer tas-sider fi stat avvanzat

Monoterapija

Tlesta studju kliniku ta' Fażi 3 li fih kien hemm involut 736 mara li għaddew mill-menopawża u li kellhom kanċer tas-sider fi stat avvanzat u li reġgħet tfaċċat ilhom il-marda waqt jew wara t-terapija miżjuda endokrinali jew li l-marda aggravat wara t-terapija endokrinali għal marda avvanzata. L-istudju inkluda 423 pazjent li l-marda tagħhom reġgħet tfaċċat jew li aggravat waqt kura fuq antiestrogeni (AE sotto grupp) u 313-il pazjent li l-marda tagħhom reġgħet tfaċċat jew li aggravat waqt kura fuq impeditur aromatase (AI sotto grupp). Dan l-istudju qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' Faslodex 500 mg (n=362) ma' Faslodex 250 mg (n=374). Sopravivenza mingħajr il-marda (PFS) kien il-punt tat-tmiem primarju. Punti ta' tmiem sekondarji u importanti dwar l-effikaċja jinkludu r-rata oġġettiva tar-rispons (ORR), ir-rata ta' benefiċju kiniku (CBR) u s-sopravivenza totali (OS). Riżultati tal-effikaċja għal studju CONFIRM huma mogħtija fil-qosor f'Tabella 3.

Tabella 3 Sommarju tar-rizultati tal-punt tat-tmiem primarju tal-effikaċja (PFS) u punti ta' tmiem sekondarji importanti dwar l-effikaċja fl-istudju CONFIRM

Varjabli	Tip ta' stima; tqabbil tal-kura	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Tqabbil bejn gruppi (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Proporzjon ta' periklu	95% CI	valur-p
PFS	K-M medjan f'xuhur; proporzjon ta' periklu					
Il-pazjenti kollha		6.5	5.5	0.80	0.68, 0.94	0.006
-Sotto grupp ta' AE (n=423)		8.6	5.8	0.76	0.62, 0.94	0.013
-Sotto grupp ta' AI (n=313) ^a		5.4	4.1	0.85	0.67, 1.08	0.195
OS^b	K-M medjan f'xhur; proporzjon ta' periklu					
Il-pazjenti kollha		26.4	22.3	0.81	0.69, 0.96	0.016 ^c
-Sotto grupp ta' AE (n=423)		30.6	23.9	0.79	0.63, 0.99	0.038 ^c
-Sotto grupp ta' AI (n=313) ^a		24.1	20.8	0.86	0.67, 1.11	0.241 ^c
Varjabbli	Tip ta' stima; tqabbil tal-kura	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Tqabbil bejn gruppi (Faslodex 500 mg / Faslodex 250 mg)		
				Differenza assoluta f'%	95% CI	
ORR^d	% ta' pazjenti b' OR; differenza assoluta f'%					
Il-pazjenti kollha		13.8	14.6	-0.8	-5.8, 6.3	
-Sotto grupp ta' AE (n=296)		18.1	19.1	-1.0	-8.2, 9.3	
-Sotto grupp ta' AI (n=205) ^a		7.3	8.3	-1.0	-5.5, 9.8	
CBR^e	% ta' pazjenti b'CB; differenza assoluta f'%					
Il-pazjenti kollha		45.6	39.6	6.0	-1.1, 13.3	
-Sotto grupp ta' AE (n=423)		52.4	45.1	7.3	-2.2, 16.6	
-Sotto grupp ta' AI (n=313) ^a		36.2	32.3	3.9	-6.1, 15.2	

^a Faslodex huwa indikat f' pazjenti li l-marda regghet tfacċat jew aggravat meta kienu fuq kura b'anti-estrogenu. Ir-rizultati fis-sotto grupp AI mhumiex konklussivi.

- ^b OS hija pprezentata għall-analiżi tas-sopravivenza finali f'maturità ta' 75%.
- ^c Il-valur-p nominali mingħajr ebda aġġustament magħmul għall-multipliċità bejn l-analiżi tas-sopravivenza globali inizjali f'maturità ta' 50% u l-analiżi tas-sopravivenza aġġornata f'maturità ta' 75%
- ^d L-ORR gie vvalutat f'pazjenti li kienu evalwabbli għar-rispons mil-linja bażi (jigifieri dawk li kellhom il-marda titkejjel mil-linja bażi: 240 pazjent fil-grupp ta' Faslodex 500 mg u 261 pazjent fil-grupp ta' Faslodex 250 mg).
- ^e Pazjenti bl-aqwa rispons oġettiv ta' rispons komplet, rispons parzjali jew marda stabbli ≥ 24 ġimgha

PFS:Sopravivenza mingħajr il-marda; ORR:Rata oġettiva tar-ripons; OR:Rispons oġettiv; CBR:Rata ta' benefiċċju kliniku; CB:Benefiċċju kliniku; OS:Sopravivenza totali; K-M:Kaplan-Meier; CI:Interval ta' fiduċja; A1: Inibittur aromatase; AE:Antiestroġenu

Sar studju studju ta' Fazi 3, randomizzat, double-blind, double-dummy, multiċentriku ta' Faslodex 500 mg kontra anastrozole 1 mg fin-nisa li kienu għaddew mill-menopawża b'kanċer tas-sider pożittiv għal ER u/jew pożittiv għal PgR lokalment avanzat jew metastatiku li ma ġewx ikkurati preċedement b'xi terapija bl-ormoni. Total ta' 462 pazjent ġew randomizzati 1:1 sekwenzjalment sabiex jirċievu jew fulvestrant 500 mg jew anastrozole 1 mg.

Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata permezz tal-ambjent tal-marda (lokalment avanzat jew metastatik), qabel il-kimoterapija, għal mard avanzat, u mard li jista' jitkejjel.

Il-punt tat-tmien tal-effikaċja primarju tal-istudju kien is-sopravivenza mingħajr il-marda (PFS) ivvalutata mil-investigatur evalwata skont RECIST 1:1 (Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Reazzjoni f'Tumuri Solidi). Punti tat-tmiem sekondarji importanti dwar l-effikaċja kienu jinkludu s-sopravivenza totali (OS) u r-rata oġgettiva tar-rispons (ORR).

Il-pazjenti li rreġistraw f'dan l-istudju kellhom età medjana ta' 63 sena (firxa 36-90). Il-maġġoranza tal-pazjenti (87.0 %) kellhom marda metastatika fil-linja bażi. Hamsa u hamsin fil-mija (55.0 %) tal-pazjenti kellhom metastazi vixxerali fil-linja bażi. Total ta' 17.1 % tal-pazjenti rċievew reġimen ta' kimoterapija preċedenti għal marda avanzata; 84.2 % kellhom marda li tista' titkejjel.

Ġew osservati riżultati konsistenti fil-maġġoranza tas-sottogrupperi ta' pazjenti speċifikati minn qabel. Għas-sottogrupp tal-pazjenti bil-marda limitata għal metastazi mhux vixxerali (n=208), l-HR kien ta' 0.592 (95 % CI: 0.419, 0.837) għall-fergħa ta' Faslodex meta mqabbel mal-fergħa ta' anastrozole. Għas-sottogrupp ta' pazjenti b'metastazi vixxerali (n=254), l-HR kien ta' 0.993 (95 % CI: 0.740, 1.331) għall-fergħa ta' Faslodex meta mqabbel mal-fergħa ta' anastrozole. Ir-riżultati tal-effikaċja tal-istudju FALCON huma pprezentati f'Tabella 4 u f'Figura 1.

Tabella 4 Sommarju tar-riżultati tal-punt tat-tmien primarju tal-effikaċja u punti ta' tmiem sekondarji importanti dwar l-effikaċja fl-istudju (Valutazzjoni tal-Investigatur, Intenzjoni li Jikkura l-Popolazzjoni) – l-istudju FALCON

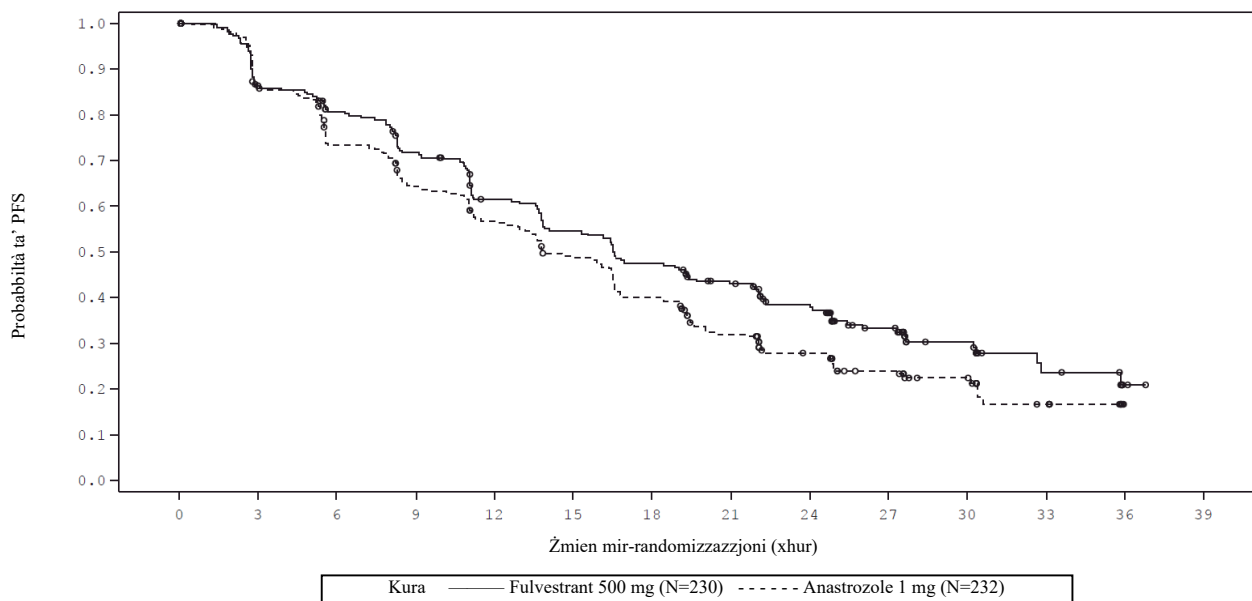
	Faslodex 500 mg (N=230)	Anastrozole 1 mg (N=232)
Sopravivenza mingħajr il-marda		
Numru ta' Avvenimenti PFS (%)	143 (62.2 %)	166 (71.6 %)
Proporzjon ta' Periklu PFS (95 % CI) u valur-p	HR 0.797 (0.637 - 0.999) p = 0.0486	
PFS Medjana [xhur (95 % CI)]	16.6 (13.8, 21.0)	13.8 (12.0, 16.6)

Numru ta' Avvenimenti OS*	67 (29.1 %)	75 (32.3 %)
Proporzjon ta' Periklu OS (95 % CI) u valur-p	HR 0.875 (0.629 – 1.217) p = 0.4277	
ORR**	89 (46.1%)	88 (44.9%)
Proporzjon ta' Probabilità ORR (95 % CI) u valur-p	OR 1.074 (0.716 – 1.614) p = 0.7290	
DoR medjana (xhur)	20.0	13.2
CBR	180 (78.3 %)	172 (74.1 %)
Proporzjon ta' Probabilità CBR (95 % CI) u valur-p	OR 1.253 (0.815 – 1.932) p = 0.3045	

*(31 % maturità)-mhux analiżi finali ta' OS

**ghal pazjenti b'marda li tista' titkejjel

Figura 1 Plott Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Minghajr il-Marda (Valuazzjoni tal-
Investigatur, Intenzjoni li Jikkura l-Popolazzjoni – l-istudju FALCON



Numru ta' pazjenti f'riskju:

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

Saru żewġ studji kliniċi ta' Fażi 3 fuq total ta' 851 mara li għaddew mill-menopawża u li kellhom kanċer tas-sider fi stat avanzat u li reġgħet qabdithom il-marda waqt jew wara t-terapija endrokinali miżjuda jew li l-marda tagħhom aggravat wara t-terapija endokrinale għal marda avanzata. Sebgha u sebghin fil-mija (77 %) tal-popolazzjoni fl-istudju kellhom kanċer tas-sider pożittiv għar-ricettur ormonali tal-estrogenu. Dawn l-istudji qabblu s-sigurtà u l-effikaċja tal-amministrazzjoni ta' 250 mg Faslodex kull xahar ma' anastrozole, (inibittur ta' aromatase) b'doża ta' 1 mg kuljum.

B'mod ġenerali, Faslodex b'doża ta' 250 mg kull xahar kellu mill-inqas l-istess effett bħal anastrozole fir-rigward tas-sopravivenza minghajr il-marda, rispons oġġettiv u għomor. Ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti bejn iż-żewġ metodi ta' kura fl-ebda wieħed minn dawn il-punti tat-tmiem. Sopravivenza minghajr il-marda kien il-punt tat-tmiem primarju. L-analiżi kkombinata taż-żewġ studji uriet li 83% tal-pazjenti li rċievew Faslodex avvanzaw, meta mqabbel ma' 85% tal-pazjenti li rċievew anastrozole. L-analiżi meħudin f'daqqa taż-żewġ studji wrew li l-

proporzjon ta' riskju ta' Faslodex 250 mg u anastrozole għal sopravivenza mingħajr il-marda kien ta' 0.95 (95% CI 0.82 għal 1.10). Ir-rata ta' rispons oġġettiv għal Faslodex 250 mg kienet ta' 19.2% meta mqabbla ma' 16.5% għal anastrozole. Iż-żmien medjan sal-mewt kien ta' 27.4 xahar għall-pazjenti kkurati b'Faslodex u 27.6 xahar għall-pazjenti kkurati b'anastrozole. Il-proporzjon ta' periklu ta' Faslodex 250 mg għal anastrozole għaż-żmien sal-mewt kien ta' 1.01 (95% CI 0.86 sa 1.19).

Terapija kkombinata ma' palbociclib

Sar studju ta' Fażi 3, internazzjonali, randomizzat, double-blind, ta' grupp parallel, multicentriku ta' Faslodex 500 mg flimkien ma' palbociclib 125 mg kontra Faslodex 500 mg flimkien mal-plaċebo f'nisa b'kanċer tas-sider pożittiv għall-HR, negattiv għall-HER, lokalment avanzat mhux amenabbli għal resezzjoni jew terapija b'radjazzjoni b'intenzjoni li tikkura jew b'kanċer tas-sider metastatiku, irrispettivament mill-istatus tal-menopawża tagħhom, li l-marda tagħhom avanzat wara terapija endokrinali fl-ambjent (neo) aġġuvanti jew metastatiku.

Total ta' 521 mara ta' qabel/waqt il-menopawża u li għaddew mill-menopawża li kienu għamlu progress fuq jew fi żmien 12-il xahar mit-tlestija tat-terpija endokrinali aġġuvanti jew fuq jew fi żmien xahar minn terapija endokrinali minn qabel għall-marda avanzata, ġew randomizzati 2:1 għal Faslodex flimkien ma' palbociclib jew Faslodex flimkien mal-plaċebo u ġew stratifikati permezz ta' sensitività dokumentata għal terapija ormonali minn qabel, status tal-menopawża meta daħlu fl-istudju (qabel/waqt il-menopawża kontral li għaddew mill-menopawża), u l-preżenza ta' metastasi vixxerali. In-nisa ta' qabel/waqt il-menopawża rċivew l-agonista ta' LHRH goserelin. Il-pazjenti b'firxa avanzata/metastatika, sintomatika, vixxerali, li kienu f'riskju ta' kumplikazzjonijiet ta' periklu għall-ħajja f'perjodu qasir (inkluż pazjenti b'effużjonijiet kbar mhux ikkontrollati [plewrali, perikardjali, peritoneali], limfangite pulmonari, u 'l fuq minn 50 % involviment tal-fwied), ma kinux eliġibbli għal reġistrazzjoni fl-istudju.

Il-pazjenti komplew jirċievu l-kura assenjata sa progressjoni tal-marda oġġettiva, deterjorazzjoni sintomatika, effett tossiku mhux aċċettabbli, mewt, jew twaqqif ta' kunsens, skont liema jseħħ l-ewwel. Il-qlib bejn il-fergħat ta' kura ma kienx permess.

Il-pazjenti tqabblu tajjeb għad-demografiċi tal-linja bażi u karatteristiċi ta' tbassir bejn il-fergħa ta' Faslodex u palbociclib u l-fergħa ta' Faslodex u l-plaċebo. L-età medjana tal-pazjenti li rreġistraw fl-istudju kienet ta' 57 sena (medda 29, 88). F'kull fergħa ta' kura, il-maġġoranza tal-pazjenti kienu Bojod, kellhom sensitività dokumentata għal terapija ormonali minn qabel, u kienu għaddew mill-menopawża. Madwar 20 % tal-pazjenti kienu fi żmien ta' qabel/waqt il-menopawża. Il-pazjenti kollha rċivew terapija sistemika minn qabel u ħafna mill-pazjenti f'kull fergħa ta' kura kellhom reġimen ta' kimoterapija preċedenti għad-dijanjożi primarja tagħhom. Aktar minn nofs (62%) kellhom ECOG PS ta' 0, 60% kellhom metastazi vixxerali, u 60% kienu rċivew aktar minn reġimen ormonali 1 minn qabel għad-dijanjożi primarja tagħhom.

L-end-point primarju tal-istudju kien il-PFS ivvalutata mill-investigatur evalwata skont RECIST 1.1. Analizijiet ta' PFS ta' sostenn kienu bbażati fuq Reviżjoni tar-Radjoloġija Ċentrali Indipendenti. L-end-points sekondarji inkludew OR, CBR, OS, is-sigurtà, u ż-żmien għad-deterjorazzjoni (TTD, time-to-deterioration) fl-end-point tal-uġiġħ.

L-istudju ssodisfa l-end-point primarju tiegħu li jtawwal il-PFS ivvalutata mill-investigatur fl-analiżi interim li saret fuq 82% tal-avvenimenti ppjanati ta' PFS; ir-riżultati għaddew il-konfini tal-effikaċja ta' Haybittle-Peto speċifikat minn qabel ($\alpha=0.00135$), li wrew titwil statistikament sinifikanti fil-PFS u effett ta' kura klinikament sinifikanti. Aġġornament aktar matur tad-dejta tal-effikaċja huwa rrapportat f'Tabella 5.

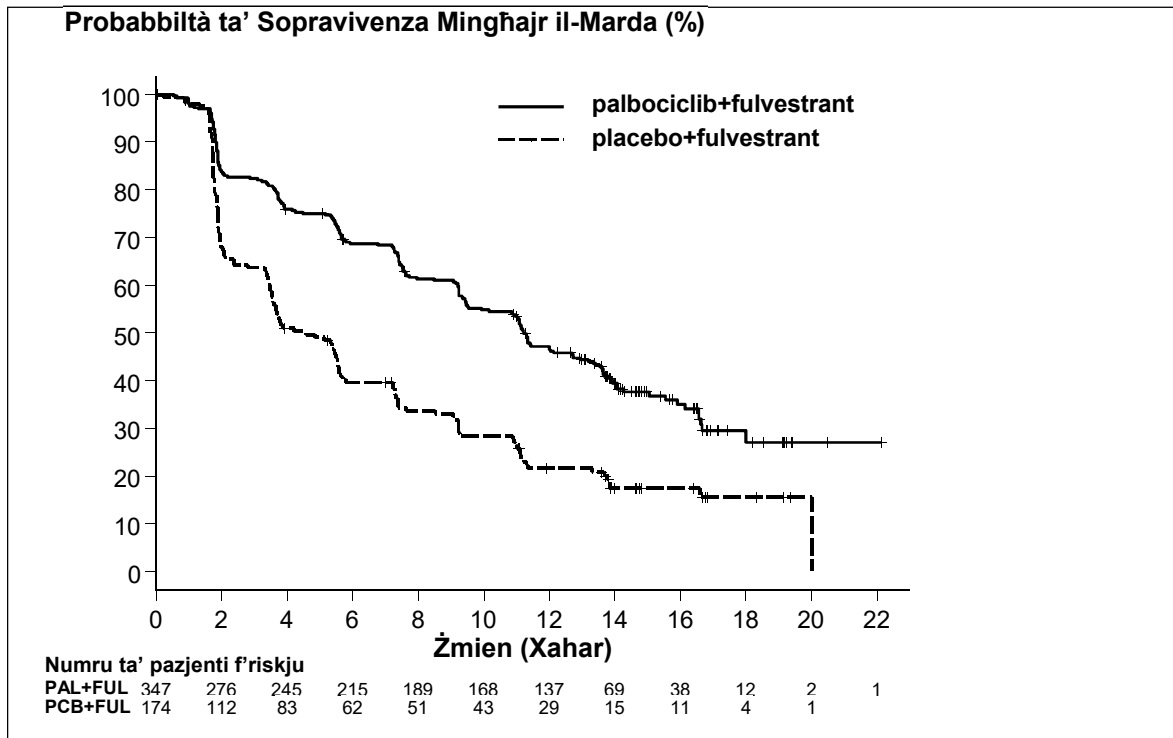
Tabella 5 Rizultati tal-effikaċja – studju PALOMA3 (Valutazzjoni mill-investigatur, popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi kkurata)

	Analizi Aġġornata (cut-off tat-23 ta' Ottubru 2015)	
	Faslodex u palbociclib (N=347)	Faslodex u l-plaċebo (N=174)
Sopravivenza Minghajr Progressjoni		
Medjana [xhur (CI ta' 95%)]	11.2 (9.5, 12.9)	4.6 (3.5, 5.6)
Proporzjon ta' riskju (CI ta' 95%) u valur-p	0.497 (0.398, 0.620), p <0.000001	
End-points sekondarji*		
OR [% (CI ta' 95%)]	26.2 (21.7, 31.2)	13.8 (9.0, 19.8)
OR (marda li titkejjel) [% (CI ta' 95%)]	33.7 (28.1, 39.7)	17.4 (11.5, 24.8)
CBR [% (CI ta' 95%)]	68.0 (62.8, 72.9)	39.7 (32.3, 47.3)

*L-end-points tar-rispons huma bbażati fuq rispons ikkonfermat u mhux ikkonfermat.

N=numru ta' pazjenti; CI=intervall ta' kunfidenza; OR=rисpons oġġettiv; CBR=rисpons ta' benefiċċju kliniku

Figura 2. Plott Kaplan-Meier ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (valutazzjoni mill-investigatur, popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi kkurata) – studju PALOMA3



FUL=fulvestrant; PAL=palbociclib; PCB=placebo.

Ġie osservat tnaqqis fir-riskju tal-progressjoni tal-marda jew mewt fil-fergħa ta' Faslodex u palbociclib fis-sottogruppi tal-pazjenti individwali kollha definit permezz ta' fatturi ta' stratifikazzjoni u karatteristiċi tal-linja bazi. Dan kien evidenti fin-nisa ta' qabel/waqt il-menopawża (HR ta' 0.46 [95% CI: 0.28, 0.75]) u fin-nisa li għadew mill-menopawża (HR ta' 0.52 [95% CI: 0.40, 0.66]) u f'pazjenti b'sit vixxerali ta' marda metastatika (HR ta' 0.50 [95% CI: 0.38, 0.65]) u b'sit mhux vixxerali ta' marda metastatika (HR ta' 0.48 [95% CI: 0.33, 0.71]). Ġie osservat ukoll benefiċċju irrISPettivament mil-linji ta' terapija minn qabel fl-ambjent metastatiku, sew jekk kien kinux 0 (HR ta' 0.59 [95% CI: 0.37, 0.93]), 1 (HR ta' 0.46 [95% CI: 0.32, 0.64]), 2 (HR ta' 0.48 [95% CI: 0.30, 0.76]), jew ≥ 3 linji (HR ta' 0.59 [95% CI: 0.28, 1.22]). Il-kejl tal-effikaċja addizzjonali (OR u TTR) ivvalutat fis-sottogruppi tal-pazjenti bi jew mingħajr mard vixxerali qed jidher f'Tabella 6.

Tabella 6 Riżultati tal-effikaċja f'mard vixxerali u mhux vixxerali fl-istudju PALOMA3 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi kkurata)

	Mard Vixxerali		Mard Mhux Vixxerali	
	Faslodex u palbociclib (N=206)	Faslodex u placebo (N=105)	Faslodex u palbociclib (N=141)	Faslodex u placebo (N=69)
OR [% (95% CI)]	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*, Medjan [xhur (medda)]	3.8 (3.5, 16.7)	5.4 (3.5, 16.7)	3.7 (1.9, 13.7)	3.6 (3.4, 3.7)

*Ir-riżultati tar-rispons huma bbażati fuq rispons ikkonfermat u mhux ikkonfermat.

N=numru ta' pazjenti; CI=intervall ta' fiduċja; OR= rispons oġġettiv; TTR=żmien għall-ewwel rispons tat-tumur.

Is-sintomi rrapportati mill-pazjenti ġew ivvalutati bl-użu tal-kwestjonarju dwar il-kwalità tal-ħajja (QLQ, quality of life questionnaire)-C30 tal-Organizzazzjoni Ewropea għar-Riċerka u l-Kura tal-Kanċer (EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer) u l-Modulu tal-Kanċer tas-Sider tagħha (EORTC QLQ-BR23). Total ta' 335 pazjenta fil-fergħa ta' Faslodex u palbociclib u 166 pazjenta fil-fergħa ta' Faslodex u l-plaċebo mlew il-kwestjonarju fil-linja bażi u tal-inqas żjara 1 wara l-linja bażi.

Iż-Żmien għad-Deterjorazzjoni ġie speċifikat minn qabel bħala ż-żmien bejn il-linja bażi u l-ewwel okkorrenza ta' żieda ta' ≥ 10 punti mil-linja bażi fil-punteġġi tas-sintomi tal-uġiġħ. Żieda ta' palbociclib għal Faslodex irriżultat f'benefiċċju tas-sintomi billi ż-Żmien għad-Deterjorazzjoni ġie ttardjat b'mod sinifikanti fis-sintomi tal-uġiġħ meta mqabbel ma' Faslodex u l-plaċebo (medjan 8.0 xhur kontra 2.8 xhur; HR ta' 0.64 [95% CI: 0.49, 0.85]; $p < 0.001$).

Effetti fuq l-endometriju fi żmien ta' wara l-menopawża

Dejta preklinika ma tindikax effett stimulant ta' fulvestrant fuq l-endometriju fi żmien ta' wara l-menopawża (ara sezzjoni 5.3) Studju ta' ġimagħtejn li sar fuq voluntiera b'saħħithom, ikkurati b'20 ug ethinylestradiol kuljum wera li kura minn qabel b'doża ta' 250 mg Faslodex, irriżultat f'effett ta' nuqqas sinifikanti ta' stimulu tal-endometriju postmenopawżali, meta mqabbel ma' oħrajn li ħadu plaċebo kif deher mill-ultrasound li kejjel il-ħxuna tal-endometriju.

Kura miżjuda fil-bidu sa 16-il ġimgħa f'pazjenti bil-kanċer tas-sider ikkurati jew b'Faslodex 500 mg jew b'Faslodex 250 mg ma rriżultax f'tibdil klinikament sinifikanti fil-ħxuna endometrijali, u dan jindika nuqqas ta' effett agonista. Ma hemm l-ebda evidenza tal-effetti endometrijali avversi fil-pazjenti b'kanċer tas-sider li ġew studjati. M'hemmx dejta rigward il-morfologija tal-endometriju.

F'żewġ studji qosra (1 u 12-il ġimgħa) f'pazjenti ta' qabel l-menopawża b'mard ġinekologiku beninn, ma ġewx osservati differenzi fil-ħxuna tal-endometriju imkejjel bl-ultrasound bejn il-grupp ta' fulvestrant u dak tal-plaċebo.

Effetti fuq l-għadam

M'hemmx dejta fuq l-effett fit-tul ta' fulvestrant fuq l-għadam. Kura miżjuda fil-bidu sa 16-il ġimgħa f'pazjenti bil-kanċer tas-sider b'jew Faslodex 500 mg jew Faslodex 250 mg ma rriżultax f'tibdil klinikament sinifikanti tal-markaturi għat-tibdil fl-għadam, fis-serum.

Popolazzjoni pedjatrika

Faslodex mhux indikat sabiex jintuża fit-tfal. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Faslodex f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika għal kanċer tas-sider (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku)

Studju ta' Fażi 2 open label investiga s-sigurtà, l-effikaċja u l-farmakokinetika ta' fulvestrant fi 30 tifla ta' età minn 1 sa 8 snin b'Pubertà Prekoċi Progressiva assoċjata mas-sindrome ta' McCune Albright (MAS). Il-pazjenti pedjatriċi rċivew doża ta' 4 mg/kg fulvestrant fil-muskolu fix-xahar. Dan l-istudju ta' 12-il xahar investiga firxa ta' punti finali ta' MAS u wera tnaqqis fil-frekwenza ta' tnixxija ta' demm mill-vaġina u tnaqqis fir-rata ta' avvanz fl-età tal-għadam. Il-konċentrazzjonijiet minimi ta' stat fiss ta' fulvestrant fit-tfal f'dan l-istudju kienu konsistenti ma dawk fl-adulti (ara sezzjoni 5.2). Ma kien hemm l-ebda tħassib ġdid dwar is-sigurtà mqajjem minn dan l-istudju żgħir, iżda għad ma hemmx dejta fuq 5 snin.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara li tinghata injezzjoni ta' Faslodex b'injezzjoni ġol-muskoli li taħdem fit-tul, fulvestrant jiġi assorbit bil-mod u l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma (C_{max}) tintlaħaq wara xi 5 t'ijiem. Meta jinghata Faslodex 500 mg, jintlaħqu livelli ta' esponiment daqs jew viċin ta' stat fiss mal-ewwel xahar ta' dożagġ (medja [CV]; AUC 475 [33.4%] ng.ġranet/ml, C_{max} 25.1 [35.3%] ng/ml, C_{min} 16.3 [25.9%] ng/ml, rispettivament). Fi stat fiss, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' fulvestrant jinżammu f'medda relattivament dejqa b'differenza ta' bejn wieħed u ieħor 3 darbiet iktar bejn l-ogħla u l-inqas livelli ta' konċentrazzjoni. Wara injezzjoni ġol-muskoli, l-espożizzjoni hija bejn wieħed u ieħor proporzjonali għad-doża fil-medda tad-doża ta' 50 sa 500 mg.

Distribuzzjoni

Fulvestrant huwa soġġett għal distribuzzjoni estensiva u ta' malajr. Il-volum kbir apparenti ta' distribuzzjoni fi stat fiss (Vd_{ss}) huwa bejn wieħed u ieħor minn 3 sa 5 l/kg, li jissuġġerixxi li d-distribuzzjoni komposta tas-sustanza hija fil-parti l-kbira tagħha ekstra-vaskulari. Fulvestrant jeħel hafna (99%) mal-proteini tal-plasma. Lipoproteini ta' densità żgħira hafna (VLDL), lipoproteini ta' densità żgħira (LDL) u lipoproteini ta' densità għolja (HDL) huma l-komponenti li l-aktar li jeħlu. Għalhekk ma sar l-ebda studju dwar l-interazzjoni tal-medicina meta tinghaqad mal-proteina b'mod kompetittiv. L-irwol tal-globulina li tehel mal-ormoni sesswali (SHBG) għadu ma ġiex determinat.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu ta' fulvestrant ma ġiex evalwat kompletament, iżda jinvolvi kombinazzjonijiet ta' mogħdijiet ta' bijotrasformazzjoni possibbli analogi għal dawk tal-isterojdi endoġini. Il-metaboliti identifikati (jinkludu metaboliti ta' 17-ketone, sulphone, 3-sulphate, 3 u 17-glucuronide) huma jew inqas attivi jew juru attivitajiet simili għal fulvestrant f'mudelli ta' antiestrogeni. Studji fejn intużaw preparazzjonijiet tal-fwied tal-bniedem u enzimi umani rikombinanti jindikaw li CYP3A4 huwa l-uniku isoeżima P450 involuta fl-ossidità ta' fulvestrant, madankollu, *in vivo*, rotot ta' mhux P450 jidhru li huma iktar dominanti. Dejta *in vitro* tissuġġerixxi li fulvestrant ma jimpedixxi l-isoenzimi CYP450.

Eliminazzjoni

Fulvestrant jiġi eliminat l-iktar forma metabolizzata. Il-mod prinċipali ta' eliminazzjoni huwa permezz tal-ippurgar u inqas minn 1% jiġi eliminat fl-awrina. Fulvestrant għandu eliminazzjoni qawwija, 11 ± 1.7 ml/min/kg li tissuġġerixxi proporzjon għoli ta' estrazzjoni epatika. Il-half-life terminali ($t_{1/2}$) jiġi regolat skont ir-rata ta' assorbiment u giet stmata li hi ta' madwar 50 jum .

Popolazzjonijiet speċjali

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn studji ta' Fażi 3, ma rriżultat ebda differenza fil-profil farmakokinetiku ta' fulvestrant fir-rigward tal-età (fil-medda ta' bejn 33 sa 89 sena), tal-piż (40-127kg) jew tar-razza.

Indeboliment renali

Indeboliment renali hafif sa moderat ma kellux influwenza klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' fulvestrant.

Indeboliment epatiku

Il-farmakokinteka ta' fulvestrant giet evalwata fi studju kliniku b'doża waħda li sar fuq nisa b'indeboliment epatiku hafif sa moderat (Child-Pugh klassi A u B). Intużat doża għolja ta' formulazzjoni ta' injezzjoni ġol-muskolu ta' żmien qasir. Kien hemm żieda fl-AUC ta' massimu ta' 2.5 drabi aktar f'nisa b'indeboliment epatiku meta mqabbla ma' suġġetti b'saħħithom. F'pazjenti li ngħataw Faslodex, żieda fl-espożizzjoni ta' dan il-kobor hi mistennija li tkun ittollerata tajjeb

minn pazjenti li jingħataw Faslodex. Nisa b'indeboliment epatiku qawwi (Child-Pugh klassi C) ma ġewx evalwati.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetiċi ta' fulvestrant ġew evalwati fi studju kliniku mwettaq fuq 30 tifla b'Pubertà Prekoċi Progressiva assoċjata mas-Sindromu ta' McCune Albright (ara sezzjoni 5.1). Il-pazjenti pedjatriċi kellhom bejn 1 sa 8 snin u rċivew doża ta' 4 mg/kg fil-muskolu fix-xahar ta' fulvestrant. Il-konċentrazzjoni minima fi stat fiss tal-medja ġeometrika (standard deviation) u tal-AUCs kienet ta' 4.2 (0.9) ng/mL u 3680 (1020) ng*hr/ml, rispettivament. Għalkemm id-dejta miġbura kienet limitata, il-konċentrazzjonijiet minimi fi stat fiss ta' fulvestrant fit-tfal jidhru li huma konsistenti ma' dawk fl-adulti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

It-tossiċità akuta ta' fulvestrant hija baxxa.

Faslodex u formulazzjonijiet oħra ta' fulvestrant ġew ittollerati tajjeb fi speċi tal-annimali użati fi studji b'doži multipli. Reazzjonijiet lokali, inkluż mijosite u granulomata fis-sit tal-injezzjoni ġew attribwiti għas-sustanzi mħallta mal-medicina, iżda, l-gravità tal-mijosite fil-fniek żdiedet b'fulvestrant meta mqabbla mal-kontrolli tas-salina. Fi studji fuq it-tossiċità li saru fuq firien u fi klieb, b'doži multipli ta' fulvestrant ġol-muskoli, l-attività antiestroġenika ta' fulvestrant kienet responsabbli għall-maġġoranza tal-effetti li ġew osservati, speċjalment fis-sistema riproduttiva tas-sess femminili, iżda wkoll f'organi oħra sensitivi għal ormoni fiż-żewġ sessi. Artrite li tinvolvi firxa ta' tessuti differenti dehret f'xi klieb wara dożagġ kroniku (12-il xahar).

Minn studji fuq klieb ġie osservat li doži li ngħataw kemm orali kif ukoll ġol-vina, kellhom effetti fuq is-sistema kardjovaskulari (żidiet h'ief fis-segment S-T ta' ECG [orali], u arrest tas-sinus fuq kelb wiehed [ġol-vina]). Dawn seħħew f'livelli ta' espożizzjoni oghla milli ħadu l-pazjenti ($C_{max} > 15$ il-darba) u huma probabbli li jkunu ta' sinifikat limitat għas-sigurtà tal-bniedem fid-doża klinika.

Fulvestrant ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku.

Fulvestrant wera effetti fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp tal-embriju/fetu konsistenti mal-azzjoni antiestroġenika tiegħu b'doži simili għal dik klinika. Fil-firien, ġie osservat tnaqqis reversibbli fil-fertilità fis-sess femminili u fis-sopravivenza embrijonika, distoċja u inċidenza oghla ta' anomalitajiet tal-fetu inkluż tagħwiġ fit-tarsu. Fniek li ngħataw fulvestrant ma żammewx it-tqala. Kien hemm żieda fil-piż tal-plaċenta u fl-ammont ta' telf tal-feti wara l-impjant. Kien hemm żieda fl-inċidenza ta' varjazzjonijiet fetali fil-fniek (iċ-ċintura pelvika u s-27 vertebra pre-sakrali resqu lura).

Studju tal-onkogeniċità ta' sentejn fil-firien, (Faslodex mogħti ġol-muskolu) wera żieda fl-inċidenza ta' tumuri beninni taċ-ċelluli granulożi tal-ovarji fil-firien nisa bid-doża l-għolja, 10 mg/far/15-il ġurnata u żdiedet ukoll l-inċidenza ta' tumuri testikulari taċ-ċelluli Leydig fil-firien irġiel. Fi studju tal-onkogeniċità ta' sentejn fil-ġrieden (amministrazzjoni mill-halq kuljum) kien hemm żieda fil-frekwenza ta' tumuri stromali tal-korda sesswali tal-ovarji (kemm bennini kif ukoll malinni) f'doži ta' 150 u 500 mg/kg/jum. Fil-livell fejn ma jkunx hemm effett għal dawn is-sejbiet, fil-firien, il-livelli ta' esponiment sistemiku (AUC) kienu madwar 1.5 darba l-livelli ta' esponiment mistenni fil-bnedmin fil-firien nisa u 0.8 drabi fil-firien irġiel, u fil-ġrieden, madwar 0.8 drabi l-livelli ta' esponiment mistennija fil-bniedem kemm fil-ġrieden irġiel kif ukoll f'dawk nisa. L-induzzjoni ta' dawn it-tumuri hija konsistenti ma' tibdil endokrinali relatat mal-farmakoloġija fil-livelli ta' gonadotrophin ikkawżati mill-antiestroġeni fl-annimali fiċ-ċiklu. Għalhekk, dawn l-

istudji mhumiex meqjusa li għandhom relevanza għall-użu ta' fulvestrant f'nisa li għaddew mill-menopawża b'kanċer tas-sider fi stat avanzat.

Stima tar-Riskju Ambjentali (ERA, Environmental Risk Assessment)

Studji dwar l-istima tar-riskju ambjentali wrew li fulvestrant jista' jkollu potenzjal li jikkawża effetti avversi għall-ambjent akwatiku (ara sezzjoni 6.6).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Ethanol 96%
Benzyl alcohol
Benzyl benzoate
Castor oil raffinat

6.2 Inkompatibilitajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen u ġorr fi friġġ (2°C - 8°C).

Id-drabi li l-prodott ma jinżammx f'temperatura ta' bejn 2°C u 8°C għandhom ikunu limitati. Dan jinkludi l-evitar tal-ħżin f'temperatura ta' aktar minn 30°C, u l-ħżin għal perjodu ta' aktar minn 28 jum fejn it-temperatura medja tal-ħżin għall-prodott tkun hija inqas minn 25°C (iżda aktar minn 2°C - 8°C). Meta ma jinżammx fi hdan it-temperaturi msemmija, il-prodott għandu jitpoġġa lura minnufih fil-kundizzjonijiet ta' ħżin rakkomandati (aħżen u ġorr fi friġġ 2°C - 8°C). Jekk il-prodott ma jinżammx fi hdan it-temperaturi speċifikati, dan ikollu effett kumulattiv fuq il-kwalità tal-prodott u l-perjodu ta' 28 jum ma għandux jinqabeż matul il-perjodu ta' ħżin ta' 4 snin ta' Faslodex (ara sezzjoni 6.3). L-espożizzjoni għal temperaturi inqas minn 2°C ma tagħmilx ħsara lill-prodott diment li dan ma jinżammx f'temperatura inqas minn -20°C.

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Il-prezentazzjoni tas-siringa mimlija għal-lest tikkonsisti minn:

Siringa tal-ħġieġ mimlija għal-lest, ċara, ta' tip 1 bi planger ta' polystyrene, magħluqa b'mod li tinduna jekk tiġi mbaġħsa, li fiha 5 mg Faslodex soluzzjoni għal injezzjoni.

Hemm ipprovdut ukoll labra tas-sigurtà (BD SafetyGlid) li tista' titwaħħal mas-siringa.
Jew

2 siringi tal-ħgieg, çari, ta' tip 1, mimlijin għal-lest li jkollhom planger ta' polystyrene, magħluqin b'mod li tinduna jekk jiġu mbaġħsa, b'kull waħda fiha 5 mg Faslodex soluzzjoni għal injezzjoni. Hemm ipprovdut ukoll labar tas-sigurtà (BD SafetyGlide) li jistgħu jitwaħħlu ma' kull siringa.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett huma għal skop ta' kummerç.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

Istruzzjonijiet għall-għoti

Agħti l-injezzjoni skont il-linji gwida lokali għall-għoti ta' injezzjonijiet intramuskolari ta' volum kbir.

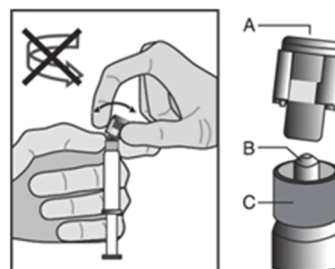
NOTA: Minhabba l-prossimità tan-nerv xjaticu sottostanti, għandha tingħata kawtela jekk Fasoldex jingħata fit-sit tal-injezzjoni dorsoglutejali (ara s-sezzjoni 4.4).

Twissija: Tisterilizzax il-labra tas-sigurtà (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) qabel l-użu. Dejjem żomm il-labra minn wara waqt l-użu u meta tkun qed tarmiha.

Għal kull waħda miż-żewġ siringi:

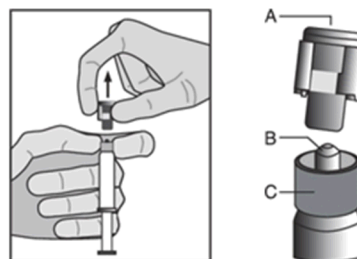
- Nehhi s-siringa tal-ħgieg mit-trej u ċċekkja li ma fihiex ħsara.
- Qaxxar u iftaħ il-pakkett ta' barra tal-labra tas-sigurtà (SafetyGlide).
- Qabel ma tuża soluzzjonijiet parenterali, iċċekkja li ma jkunx hemm tibdil fil-kulur u ma jkunx hemm frak fihom.
- Żomm is-siringa wieqfa fuq il-parti rrigata (C). Bl-id l-oħra, aqbad it-tapp (A) u b'reqqa ċaqilqu 'l quddiem u lura sakemm t-tapp jiġi skonnettjat u jkun jista' jingibed, tgħawwiġx it-tapp (ara Fig. 1).

Figura 1



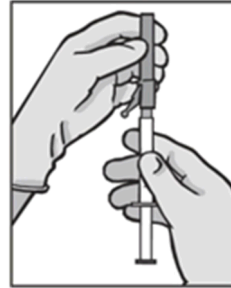
- Nehhi t-tapp (A) f'direzzjoni dritta 'l fuq. Sabiex tinżamm l-isterilità tmissx il-ponta tas-siringa (B) (ara Fig. 2).

Figura 2



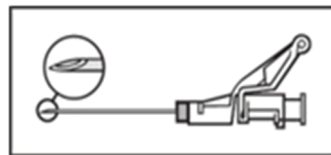
- Qabbad il-labra tas-sigurtà mal-Luer Lok u dawwar sakemm tkun tpoġġiet sew (ara Figura. 3).
- Iċċekkja li l-labra tkun imsakkra mal-konnettur Luer qabel titmexxa 'l barra mill-pjan vertikali
- Ikkxef il-labra billi tneħhi l-kappa b'mod dritt biex tevita li tagħmel hsara lill-ponta tal-labra.
- Hu s-siringa mimlija sal-post fejn tkun se tingħata
- Neħhi l-kappa tal-labra.
- Neħhi l-arja żejda mis-siringa.

Figura 3



- Agħti bil-mod fil-muskolu tal-warrani (1-2 minuti/injezzjoni) (iż-żona gluteali). Għall-konvenjenza ta' min ikun qed jirċievi l-injezzjoni, żomm il-labra iċċanfrata 'l fuq fid-direzzjoni tal-lieva. (ara Fig. 4).

Figura 4



- Wara l-injezzjoni immedjatement uża t-teknika ta' saba' wiehed fuq il-lieva ta' sostenn għall-attivazzjoni sabiex tattiva l-mekknizmu ta' protezzjoni (ara Figura 5)
NOTA: Attiva 'il bogħod minnek u minn oħrajn. Isma' l-klikk u aċċerta ruhek viżwalment li l-ponta tal-labra tkun mghottija għal kollox

Figura 5



Rimi

Siringi mimlijin għal-lest għandhom jintużaw darba **biss**.

Din il-medicina tista' toħloq riskju għall-ambjent akwatiku. Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali (ara sezzjoni 5.3).

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/269/001

EU/1/03/269/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 10 ta' Marzu 2004

Data tal-aħħar tiġdid: 10 ta' Marzu 2009

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU.**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

AstraZeneca AB
Karlebyhusentrén
Astraallén
SE-152 57 Södertälje
L-Iżvezja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti tar-rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi mmodifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA, U FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

PAKKETT TAL-KARTUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Faslodex 250mg soluzzjoni għall-injezzjoni.
fulvestrant

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Siringa diġa' mimlija u li fiha 250mg fulvestrant f' soluzzjoni ta' 5ml.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Ethanol (96%), benzyl alcohol, benzyl benzoate u castor oil raffinat. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa diġa' mimlija.

1 Siringa diġa' mimlija (5ml)
1 safety needle
2 Siringi diġa' mimlija (5 ml kull waħda)
2 safety needles

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Fil-muskolu.
Għal użu ta' darba biss.
Għal aktar tagħrif fuq kif jingħata Faslodex u l-użu *tas-safety needle* ara t-tagħrif dwar kif jingħata li ssib fil-pakkett.
Tagħrif dwar kif jingħata.
Iż-żewġ siringi għandhom jingħataw sabiex tirċievi id-doża rakkomandata ta' 500 mg fix-xahar.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT GHANDU JINŻAMM FEJN MA' JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen u ttrasporta fi frigg,
Aħżen is-siringa diġa mimlija fil-kontenitur oriġinali biex thares mid-dawl. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal informazzjoni dwar meta l-prodott ma jinżammx fi hdan it-temperaturi speċifikati.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

AstraZeneca UK Limited
Charter Way,
Macclesfield,
Cheshire
SK10 2NA
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

EU/1/03/269/001
EU/1/03/269/002

13. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL- BRAILLE

Ġustifikazzjoni biex ma tinkludix braille aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR
EWLENIN**

TIKKETTA SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Faslodex 250mg soluzzjoni għal Injezzjoni.
fulvestrant
użu IM

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

5ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Faslodex 250 mg soluzzjoni għall-injezzjoni fulvestrant

Aqra sew dan il-fuljett qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

X'fih dan il-fuljett

1. X'inhu Faslodex u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Faslodex
3. Kif għandek tuża Faslodex
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Faslodex
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Faslodex u għalxiex jintuża

Faslodex fih is-sustanza attiva fulvestrant li tagħmel parti mill-grupp li jimblokka l-estrogenu. Estrogenu huma tip ta' ormoni sesswali femminili li f'ċerti każijiet jistgħu jkunu involuti fit-tkabbir tal-kanċer tas-sider.

Faslodex jintuża jew:

- waħdu, biex jikkura nisa li għaddew mill-menopawża b'tip ta' kanċer tas-sider li jissejjaħ kanċer tas-sider pożittiv għar-riċettur tal-estrogenu li huwa lokalment avanzat jew li jkun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem (metastatiku), jew
- flimkien ma' palbociclib biex jikkura nisa b'tip ta' kanċer tas-sider li jissejjaħ kanċer tas-sider pożittiv għar-riċettur tal-ormon, negattiv għar-riċettur 2 tal-fattur tat-tkabbir epidermali fil-bniedem (HER2), lokalment avanzat jew li jkun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem (metastatiku). In-nisa li jkunu għadhom ma waslux għall-menopawża se jiġu kkurati wkoll b'mediċina li tissejjaħ agonista ta' ormon li jstimula l-produzzjoni tal-ormon ta' lutejinazzjoni (LHRH).

Meta Faslodex jingħata flimkien ma' palbociclib, huwa importanti li inti taqra wkoll il-fuljett ta' tagħrif għal palbociclib. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar palbociclib, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Faslodex

Tużax Faslodex:

- jekk inti allergika għal fulvestrant jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- Jekk int tqila jew qed tredra'
- Jekk għandek problemi serji fil-fwied

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tuża Faslodex jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik:

- problemi fil-kliewi jew fil-fwied.
- numru baxx ta' plejtlets (li jghinu d-demmm jagħqad) fid-demmm jew kundizzjonijiet ta' telf tad-demmm
- kellek problemi preċedenti ta' emboli ta demmm.
- osteoporozì (telf fid-densità tal-għadam)
- alkoħoliżmu

Tfal u adolexxenti

Faslodex mhux indikat għal tfal u adolexxenti ta' taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Faslodex

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk qiegħed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

B'mod partikolari għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża xi antikoagulanti (mediċini li jwaqqfu d-demmm milli jagħqad).

Tqala u treddigh

Tużax Faslodex jekk inti tqila. Jekk tista' toħroġ tqila għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'Faslodex u għal sentejn wara l-aħħar doża.

Ma għandekx tredda' waqt li tkun fuq kura b'Faslodex

Sewqan u thaddim ta' magni

Faslodex mhux mistenni li jtellfek milli ssuq jew thaddem magni, iżda jekk thossok għajjiena wara l-kura, issuqx u thaddimx magni.

Faslodex fih 10% w/v ethanol (alkoħol), jiġifieri sa 500 mg kull injezzjoni, ekwivalenti għal 10 ml birra jew 4 ml inbid f'kull doża.

Jagħmel ħsara lil dawk li jsofru minn alkoħoliżmu

Għandu jiġi meqjus fi gruppi f'riskju għoli bħal pazjenti b'mard tal-fwied, jew epilessija.

Faslodex fih 500 mg benzyl alcohol għal kull injezzjoni, ekwivalenti għal 100 mg/ml.

Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Faslodex fih 750 mg benzyl benzoate għal kull injezzjoni, ekwivalenti għal 150 mg/ml.

3. Kif għandek tuża Faslodex

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija 500 mg fulvestrant (żewġ injezzjonijiet ta' 250 mg/5 ml) darba fix-xahar b'doża oħra ta' 500 mg li tingħata għim�tejn wara l-ewwel doża.

It-tabib jew l-infermiera tiegħek se jrin jagħtuk Faslodex bħala injezzjoni li tingħata bil-mod fil-muskoli, waħda f'kull naħa tal-warrani.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jista' jkollok bżonn ta' kura medika immedjata jekk tesperjenza xi wiehed minn dawn l-effetti sekundarji:

- Reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva), inkluż nefha tal-wiċċ, tax-xofftejn, tal-ilsien u/jew tal-grizmejn li jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjonijiet anafilattiċi
- Tromboemboliżmu (riskju akbar li jiffurmaw emboli tad-demmm)
- Infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- Insuffiċjenza tal-fwied

Għid lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekundarji li ġejjin:

Effetti sekundarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni, bħal uġiġħ u/jew infjammazzjoni
- Livelli anormali tal-enzimi tal-fwied (fit-testijiet tad-demmm)*
- Dardir (thossok imdardra)
- Għejja, bla saħħa*
- Uġiġħ fil-ġogi u fil-muskolu-skelettriċi
- Fwawar tas-shana
- Raxx tal-ġilda
- Reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva), li jinkludu nefha tal-wiċċ, xofftejn, ilsien u/jew grizmejn

L-effetti sekundarji l-oħrajn kollha:

Effetti sekundarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Uġiġħ ta' ras
- Remettar, dijarea jew nuqqas ta' aptit*
- Infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina
- Uġiġħ fid-dahar*
- Żieda fil-bilirubin, (pigment biljari magħmul mill-fwied)
- Tromboemboliżmu (riskju akbar ta' ffurmar ta' emboli tad-demmm)*
- Tnaqqis fil-livell ta' plejtlits (trombocitopenja)
- Telf ta' demm mill-vaġina
- Uġiġħ fin-naħa t'isfel tad-dahar li jinxtered għal sieq ta' naħa waħda (xjatika)
Dgħufija f'daqqa, tneħħim, tingiż, jew telf fil-moviment f'sieqek, b'mod speċjali fuq naħa waħda biss ta' ġismek, problemi għall-għarrieda fil-mixi jew fil-bilanċ (newropatija periferali)

Effetti sekundarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Tisfija magħquda u bajdanija mill-vaġina u kandidjaži (infezzjoni)
- Tbenġil u fsada fil-post tal-injezzjoni
- Żieda tal-gamma-GT, enzima tal-fwied li tidher f'test tad-demmm
- Infjammazzjoni tal-fwied (epatite)

- Insufficjenza tal-fwied
- Tnemnim, tingiż u ugiġh
- Reazzjonijiet anafilattiċi

* Jinkludi effetti sekondarji li l-irwol eżatt ta' Faslodex għalihom ma jistax jiġi vvalutat minhabba l-marda bażi.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Faslodex

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kartuna jew tas-siringa wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen u gorr fi friġġ (2°C - 8°C).

Id-drabi li l-prodott ma jinżammx f'temperatura ta' bejn 2°C u 8°C għandhom ikunu limitati. Dan jinkludi l-evitar tal-ħżin f'temperatura ta' aktar minn 30°C, u l-ħżin għal perjodu ta' aktar minn 28 jum fejn it-temperatura medja tal-ħżin għall-prodott tkun hija inqas minn 25°C (iżda aktar minn 2°C - 8°C). Meta ma jinżammx fi hdan it-temperaturi msemmija, il-prodott għandu jitpoġġa lura minnufih fil-kundizzjonijiet ta' ħżin rakkomandati (aħzen u gorr fi friġġ 2°C - 8°C). Jekk il-prodott ma jinżammx fi hdan it-temperaturi speċifikati, dan ikollu effett kumulattiv fuq il-kwalità tal-prodott u l-perjodu ta' 28 jum ma għandux jinqabeż matul il-perjodu ta' ħżin mhux miftuħ ta' 4 snin ta' Faslodex. L-espożizzjoni għal temperaturi inqas minn 2°C ma tagħmilx ħsara lill-prodott diment li dan ma jinżammx f'temperatura inqas minn -20°C.

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Il-professionista tal-kura tas-saħħa tiegħek huwa responsabbli għall-ħżin, użu u rimi ta' Faslodex.

Din il-medicina tista' toħloq riskju għall-ambjent akwatiku. Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Faslodex

- Is-sustanza attiva hi fulvestrant. Kull siringa mimlija għal-lest (5 ml) fiha 250 mg fulvestrant.
- Is-sustanzi l-oħra (eċċipjenti) huma ethanol (96 fil-mija), benzyl alcohol, benzyl benzoate u castor oil raffinat.

Kif jidher Faslodex u l-kontenut tal-pakkett

Faslodex huwa soluzzjoni ċara u viskuża, minghajr kulur jew fl-isfar, f' siringa mimlija għal-lest, magħluqa b'mod li tinduna jekk tiġi mbagħbsa Fiha soluzzjoni ta' 5 ml għal injezzjoni. Għandhom jinghataw żewġ siringi sabiex tirċievi d-doża rakkomandata ta' 500 mg kull xahar.

Faslodex għandu preżentazzjoni ta' żewġ pakketti, jew pakkett li fih siringa tal-ħġieg waħda mimlija għal-lest jew pakkett li fih 2 siringi tal-ħġieg mimlijin għal-lest. Hemm ipprovdut ukoll labar tas-sigurtà (BD SafetyGlide) li jistgħu jitwaħħlu mas-siringa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

AstraZeneca UK Limited
Charter Way,
Macclesfield,
Cheshire
SK10 2NA
Ir-Renju Unit

Manifattur

AstraZeneca AB
Karlebyhusentrén
Astraallén
SE-152 57 Södertälje
L-Iżvezja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft
Tel: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

It-taghrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Faslodex 500 mg (2 x 250 mg/5ml soluzzjoni għall-injezzjoni) għandu jinghata billi tuża żewġ siringi mimlijin għal-lest, ara sezzjoni 3.

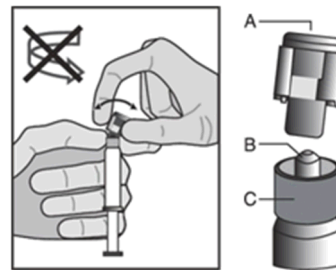
Struzzjonijiet ta' kif jinghata

Twissija: Tisterilizzax il-labra tas-sigurtà (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) qabel l-użu. Dejjem żomm il-labra minn wara waqt l-użu u meta tkun qed tarmiha.

Għal kull waħda miż-żewġ siringi:

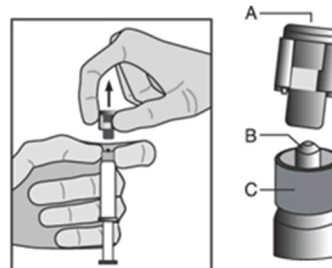
- Neħhi s-siringa tal-ħgieg mit-trej u ċċekkja li ma fihix ħsara.
- Qaxxar u iftaħ il-pakkett ta' barra tal-labra tas-sigurtà (SafetyGlide).
- Qabel ma tuża soluzzjonijiet parenterali, iċċekkja li ma jkunx hemm tibdil fil-kulur u ma jkunx hemm fraq fihom.
- Żomm is-siringa wieqfa fuq il-parti rrigata (C). Bl-id l-oħra, aqbad it-tapp (A) u b'reqqa ċaqilqu 'l quddiem u lura sakemm t-tapp jiġi skonnettjat u jkun jista' jingibed, tghawwiġx it-tapp (ara Fig. 1).

Figura 1



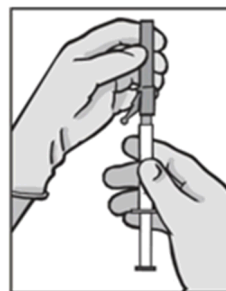
- Neħhi t-tapp (A) f'direzzjoni dritta 'l fuq. Sabiex tinżamm l-isterilità tmissx il-ponta tas-siringa (B) (ara Fig. 2).

Figura 2



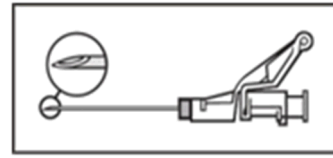
- Qabbad il-labra tas-sigurtà mal-Luer Lok u dawwar sakemm tkun tpoġġiet sew (ara Figura. 3).
- Iċċekkja li l-labra tkun imsakkra mal-konnettur Luer qabel titmexxa 'l barra mill-pjan vertikali
- Ikkaxef il-labra billi tneħhi l-kappa b'mod dritt biex tevita li tagħmel ħsara lill-ponta tal-labra.
- Ħu s-siringa mimlija sal-post fejn tkun se tinghata
- Neħhi l-kappa tal-labra.
- Neħhi l-arja żejda mis-siringa.

Figura 3



- Agħti bil-mod fil-muskolu tal-warrani (1-2 minuti/injezzjoni) (iż-żona gluteali). Għall-konvenjenza ta' min ikun qed jirċievi l-injezzjoni, zomm il-labra iċċanfrata 'l fuq fid-direzzjoni tal-lieva. (ara Fig. 4).

Figura 4



- Wara l-injezzjoni immedjatement uża t-teknika ta' saba' wiehed fuq il-lieva ta' sostenn għall-attivazzjoni sabiex tattiva l-mekknizmu ta' protezzjoni (ara Figura 5)

NOTA: Attiva 'il bogħod minnek u minn oħrajn. Isma' l-klikk u aċċerta ruġek viżwalment li l-ponta tal-labra tkun mghottija għal kollox

Figura 5



Rimi

Siringi mimlijin għal-lest għandhom jintużaw darba **biss**

Din il-medicina tista' toħloq riskju għall-ambjent akwatiku. Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.