

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Faslodex 250 mg soluție injectabilă.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O seringă preumplută conține 250 mg fulvestrant în 5 ml soluție.

Excipienți cu efect cunoscut (per 5 ml):

Etanol (96%, 500 mg)

Alcool benzilic (500 mg)

Benzoat de benzil (750 mg)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție vâscoasă, incoloră până la galbenă, limpede.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Faslodex este indicat:

- în monoterapie în tratamentul cancerului mamar avansat loco-regional sau metastatic, cu receptori estrogenici, la femeile aflate în postmenopauză:
  - fără tratament anterior cu terapie endocrină sau
  - în caz de recidivă survenită în timpul sau după terapia antiestrogenică adjuvantă sau în caz de evoluție sub tratament antiestrogenic.
- în combinație cu palbociclib în tratamentul cancerului mamar avansat loco-regional sau metastatic, pozitiv pentru receptorul pentru hormoni (HR), negativ pentru receptorul 2 pentru factorul uman de creștere epidermală (HER2), la femeile cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior (vezi pct. 5.1).

La femei în pre- și perimenopauză, tratamentul combinat cu palbociclib trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

*Femei adulte (inclusiv vârstnice):*

Doza recomandată este de 500 mg administrată o dată pe lună, cu o doză suplimentară de 500 mg administrată la două săptămâni după doza inițială.

Atunci când Faslodex este utilizat în combinație cu palbociclib, vă rugăm să consultați și Rezumatul Caracteristicilor Produsului palbociclib.

Înainte de a începe tratamentul cu combinația de Faslodex plus palbociclib și pe parcursul duratei acestuia, femeile la pre/perimenopauză trebuie să fie tratate cu agoniști de LHRH în conformitate cu practica clinică locală.

## Grupe speciale de pacienți

### *Insuficiență renală*

La pacientele cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei  $\geq 30$  ml/min) nu se recomandă ajustarea dozelor. Nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea administrării medicamentului la pacientele cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei  $< 30$  ml/min), și, ca urmare, se recomandă prudență în cazul acestor paciente (vezi pct. 4.4).

### *Insuficiență hepatică*

Nu se recomandă ajustarea dozelor la pacientele cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Cu toate acestea, deoarece expunerea la fulvestrant poate fi crescută, Faslodex trebuie utilizat cu precauție la aceste paciente. Nu sunt disponibile date cu privire la administrarea la paciente cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea administrării Faslodex la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, însă nu se pot face recomandări privind dozele.

### Mod de administrare:

Faslodex trebuie administrat ca două injecții consecutive a 5 ml prin injecție intramusculară lentă (1-2 minute/injecție), câte una în fiecare fesă (suprafață gluteală).

Trebuie acordată atenție în cazul administrării Faslodex în regiunea dorsogluteală datorită vecinătății traectului nervului sciatic.

Pentru instrucțiunile complete privind modul de administrare, a se vedea pct. 6.6.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).

Insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

## **4.4 Atenționări speciale și precauții de utilizare**

Faslodex trebuie utilizat cu prudență la pacientele cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Faslodex trebuie utilizat cu prudență la pacientele cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min).

Datorită administrării intramusculare, Faslodex trebuie utilizat cu prudență în cazul tratamentului pacientelor cu diateze hemoragice, trombocitopenie sau a celor care urmează tratament anticoagulant.

Evenimentele tromboembolice sunt observate în mod frecvent la femeile cu cancer mamar în stadiu avansat și au fost observate în cursul studiilor clinice cu Faslodex (vezi pct. 4.8). Aceasta trebuie luată în considerare atunci când Faslodex este prescris pacientelor aflate în grupa de risc.

Evenimentele asociate locului de injecție incluzând sciatică, nevralgie, durere neuropată și neuropatia periferică au fost raportate cu Faslodex soluție injectabilă. Trebuie acordată atenție în timpul administrării Faslodex în regiunea dorsogluteală datorită vecinătății traectului nervului sciatic (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Nu există date privind efectele pe termen lung ale fulvestrant asupra sistemului osos. Datorită mecanismului de acțiune al fulvestrant, există un risc potențial de apariție a osteoporozei.

Eficacitatea și siguranța Faslodex (fie ca monoterapie sau în combinație cu palbociclib) nu a fost studiată la pacienții cu boală viscerală critică.

Dacă Faslodex este combinat cu palbociclib, vă rugăm să consultați și Rezumatul Caracteristicilor Produsului palbociclib.

#### *Interferența cu dozările de anticorpi anti-estradiol*

Datorită similarității structurale între fulvestrant și estradiol, fulvestrant poate interfera cu dozările de anticorpi pe bază de estradiol și poate rezulta în mod fals creșterea concentrațiilor de estradiol.

#### *Etanol*

Faslodex conține ca un excipient etanol (alcool) 10% m/v, adică o cantitate de până la 500 mg per injecție, echivalent cu 10 ml bere sau 4 ml vin. Acest lucru poate fi dăunător pentru cei care suferă de alcoolism și care trebuie luat în considerare în cazul grupurilor cu risc crescut, cum ar fi pacienții cu boală hepatică și epilepsie.

#### *Alcool benzilic*

Faslodex conține alcool benzilic ca un excipient care poate cauza reacții alergice.

#### Copii și adolescenți

Faslodex nu este recomandat la copii și adolescenți deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.1).

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Un studiu clinic privind interacțiunea cu midazolamul (substrat al CYP3A4) a demonstrat că fulvestrant nu inhibă CYP3A4. Studiile clinice privind interacțiunea cu rifampicina (inductor al CYP3A4) și ketconazolul (inhibitor al CYP3A4) nu au evidențiat modificări relevante din punct de vedere clinic ale clearance-ului fulvestrant. Prin urmare, la pacientele care utilizează concomitent fulvestrant și inhibitori sau inductori ai CYP3A4 nu este necesară ajustarea dozelor.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei aflate la vârsta fertilă

Pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Faslodex și timp de doi ani după administrarea ultimei doze.

#### Sarcină

Faslodex este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). La șobolan și iepure s-a demonstrat că fulvestrantul traversează bariera fetoplacentară după o singură administrare intramusculară. Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv o incidență crescută a malformațiilor și mortalității fetale (vezi pct. 5.3). Dacă sarcina apare în cursul administrării Faslodex, pacienta trebuie informată asupra riscului potențial la care este expus fătul, cât și asupra celui de a pierde sarcina.

#### Alăptarea

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Faslodex. Fulvestrantul se excretă în laptele femelelor de șobolan. Nu se cunoaște dacă fulvestrantul se excretă în laptele uman. Având în vedere riscul reacțiilor adverse severe determinate de fulvestrant la sugari, administrarea în timpul alăptării este contraindicată (vezi pct. 4.3).

#### Fertilitatea

Efectele Faslodex asupra fertilității la om nu au fost studiate.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Faslodex nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, deoarece astenia a fost raportată foarte frecvent în timpul tratamentului cu Faslodex, pacienții care prezintă această reacție adversă trebuie să fie prudenți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

##### *Monoterapie*

Această secțiune oferă informații bazate pe toate reacțiile adverse din studii clinice, studii după punerea pe piață și raportări spontane. Într-un set de date cumulate al fulvestrant în monoterapie, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost reacții adverse la locul injectării, astenie, greață și creșterea enzimelor hepatice (ALT, AST, ALP).

În tabelul 1 următoarele categorii de frecvență pentru reacțiile adverse la medicament (RA) au fost calculate pe baza grupului de tratament cu Faslodex 500 mg în analize de siguranță cu date cumulate din studiile care au comparat Faslodex 500 mg cu Faslodex 250 mg [CONFIRM (studiul D6997C00002), FINDER 1 (studiul D6997C00004), FINDER 2 (studiul D6997C00006) și NEWEST (studiul D6997C00003)] sau doar din FALCON (studiul D699BC00001), care a comparat Faslodex 500 mg cu anastrozol 1 mg. Dacă au fost observate diferențe între frecvențe în analiza de siguranță cu date cumulate și FALCON, este prezentată frecvența cea mai mare. Frecvențele din tabelul 1 s-au bazat pe toate evenimentele raportate, indiferent de evaluarea cauzalității efectuată de investigator. Durata mediană a tratamentului cu fulvestrant 500 mg din datele cumulate (inclusiv studiile menționate mai sus plus FALCON) a fost de 6,5 luni.

##### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse prezentate mai jos sunt clasificate după frecvență, pe aparate, sisteme și organe (SOC). Grupele de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ). În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt raportate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabel 1. Reacții adverse raportate la pacienții tratați cu Faslodex în monoterapie**

<b>Reacțiile adverse în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și frecvență</b>		
Infecții și infestări	Frecvente	Infecții ale tractului urinar
Tulburări hematologice și limfatic	Frecvente	Reducerea numărului plachetelor sanguine <sup>c</sup>
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte frecvente	Reacții de hipersensibilitate <sup>e</sup>
	Mai puțin frecvente	Reacții anafilactice
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Anorexie <sup>a</sup>
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Bufeuri <sup>c</sup>
	Frecvente	Tromboembolism venos <sup>a</sup>
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață
	Frecvente	Vărsături, diaree
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	Creșterea enzimelor hepatice (ALT, AST, ALP) <sup>a</sup>
	Frecvente	Creșteri ale bilirubinei <sup>a</sup>

	Mai puțin frecvente	Insuficiență hepatică <sup>c,f</sup> , hepatită <sup>f</sup> , creșterea nivelului gama-GT <sup>f</sup>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupții cutanate tranzitorii <sup>c</sup>
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralgi și dureri musculoscheletale <sup>d</sup>
	Frecvente	Durere de spate <sup>a</sup>
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Frecvente	Hemoragii vaginale <sup>e</sup>
	Mai puțin frecvente	Moniliază vaginală <sup>f</sup> , leucoree <sup>f</sup>
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Astenie <sup>a</sup> , reacții la locul injectării <sup>b</sup>
	Frecvente	Neuropatie periferică <sup>e</sup> , sciatică <sup>e</sup>
	Mai puțin frecvente	Hemoragie la locul injectării <sup>f</sup> , hematom la locul injectării <sup>f</sup> , nevralgie <sup>c,f</sup>

<sup>a</sup> Include reacțiile adverse pentru care proporția exactă a contribuției Faslodex nu poate fi evaluată din cauza afecțiunii de bază.

<sup>b</sup> Termenul reacții la locul injectării nu include termenii hemoragie la locul injectării, hematom la locul injectării, sciatică, nevralgie și neuropatie periferică.

<sup>c</sup> Evenimentul nu a fost observat în studiile clinice importante (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Frecvența a fost calculată utilizând limita superioară a intervalului de încredere de 95% pentru valoarea estimată. Aceasta este calculată ca 3/560 (unde 560 este numărul pacienților din majoritatea studiilor clinice importante) ceea ce este echivalent cu categoria de frecvență 'mai puțin frecvente'.

<sup>d</sup> Include: artralgi și, mai puțin frecvent, durere musculoscheletală, mialgie și durere la nivelul extremităților.

<sup>e</sup> Categoria de frecvență diferă între setul de date din analiza de siguranță și FALCON.

<sup>f</sup> RA nu a fost observată în FALCON.

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Descrierea prezentată în continuare se bazează pe setul de date din analiza de siguranță, la 228 de pacienți care au primit cel puțin o (1) doză de fulvestrant și 232 pacienți care au primit cel puțin o (1) doză de anastrozol în studiul clinic de fază 3, FALCON.

#### *Durere articulară și musculoscheletală*

În studiul FALCON, numărul pacientelor care au raportat o reacție adversă de tip durere la nivel articular și musculoscheletal a fost 65 (31,2%) și 48 (24,1%) pentru grupul cu fulvestrant și, respectiv, cu anastrozol. Dintre cele 65 de paciente din grupul cu Faslodex, 40% (26/65) au raportat artralgi și durere musculoscheletală în prima lună de tratament și 66,2% (43/65) în primele 3 luni de tratament. Nicio pacientă nu a raportat evenimente de Grad  $\geq 3$  CTCAE sau care să fi necesitat reducerea dozei, întreruperea administrării sau oprirea tratamentului din cauza acestor reacții adverse.

#### *Terapia în combinație cu palbociclib*

Profilul general de siguranță al fulvestrant atunci când se utilizează în combinație cu palbociclib se bazează pe datele de la 517 paciente cu cancer mamar avansat sau metastatic HR pozitiv, HER2-negativ din studiul randomizat PALOMA3 (vezi pct. 5.1). Cele mai frecvente ( $\geq 20\%$ ) reacții adverse de orice grad raportate la pacientele care au primit fulvestrant în combinație cu palbociclib au fost neutropenie, leucopenie, infecții, fatigabilitate, greață, anemie, stomatită, diaree, trombocitopenie și vărsături. Cele mai frecvente ( $\geq 2\%$ ) reacții adverse de grad  $\geq 3$  au fost neutropenia, leucopenia, infecțiile, anemia, creșterea nivelului AST, trombocitopenia și fatigabilitatea.

Tabelul 2 raportează reacțiile adverse din studiul PALOMA3.

Durata mediană a expunerii la fulvestrant a fost de 11,2 luni în grupul de tratament cu fulvestrant + palbociclib și 4,8 luni în grupul de tratament cu fulvestrant + placebo. Durata mediană a expunerii la palbociclib în grupul de tratament cu fulvestrant + palbociclib a fost de 10,8 luni.

**Tabel 2 Reacțiile adverse pe baza datelor din studiul PALOMA3 (N=517)**

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme Frecvență Termen preferat <sup>a</sup>	Faslodex + palbociclib (N=345)		Faslodex + placebo (N=172)	
	Toate gradele n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Toate gradele n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
<b>Infecții și infestări</b>				
<i>Foarte frecvente</i>				
Infecții <sup>b</sup>	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>				
<i>Foarte frecvente</i>				
Neutropenie <sup>c</sup>	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leucopenie <sup>d</sup>	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anemie <sup>e</sup>	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombocitopenie <sup>f</sup>	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Mai puțin frecvente</i>				
Neutropenie febrilă	3 (0,9)	3 (0,9)	0 (0,6)	0
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>				
<i>Foarte frecvente</i>				
Anorexie	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>				
<i>Frecvente</i>				
Disgeuzie	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
<b>Tulburări oculare</b>				
<i>Frecvente</i>				
Hiperlacrimație	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Vedere încețoșată	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Xeroftalmie	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>				
<i>Frecvente</i>				
Epistaxis	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
<b>Tulburări gastrointestinale</b>				
<i>Foarte frecvente</i>				
Greață	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Stomatită <sup>g</sup>	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Diaree	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Vărsături	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>				
<i>Foarte frecvente</i>				
Alopecie	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
Erupție cutanată tranzitorie <sup>h</sup>	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Frecvente</i>				

Xerodermie	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>				
<i>Foarte frecvente</i>				
Fatigabilitate	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Febră	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Frecvente</i>				
Astenie	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
<b>Investigații diagnostice</b>				
<i>Foarte frecvente</i>				
Creșterea nivelului AST	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Frecvente</i>				
Creșterea nivelului ALT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALT=alanin-aminotransferază; AST=aspartat-aminotransferază; N/n=număr de pacienți; NA= nu se aplică

<sup>a</sup> Termenii preferați sunt enumerați conform MedDRA 17.1.

<sup>b</sup> Infecții includ toți TP care fac parte din Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Infecții și infestări.

<sup>c</sup> Neutropenie include următorii TP: neutropenie, număr de neutrofile scăzut.

<sup>d</sup> Leucopenie include următorii TP: leucopenie, număr de globule albe scăzut.

<sup>e</sup> Anemie include următorii TP: anemie, hemoglobină scăzută, hematocrit scăzut.

<sup>f</sup> Trombocitopenie include următorii TP: trombocitopenie, număr de trombocite scăzut.

<sup>g</sup> Stomatită include următorii TP: stomatită aftoasă, cheilită, glosită, glosodinie, ulcerare bucală, inflamație a mucoasei, durere bucală, disconfort orofaringian, durere orofaringiană, stomatită.

<sup>h</sup> Erupecie cutanată tranzitorie include următorii TP: erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată papulară, dermatită, dermatită acneiformă, erupție cutanată toxică.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Neutropenie*

La pacientele care au primit fulvestrant în combinație cu palbociclib în studiul PALOMA3, neutropenia de orice grad a fost raportată la 290 (84,1%) de paciente, neutropenia de grad 3 fiind raportată la 200 (58,0%) de paciente, iar neutropenia de grad 4 fiind raportată la 40 (11,6%).de paciente. În grupul cu fulvestrant + placebo (n=172), neutropenia de orice grad a fost raportată la 6 (3,5%) paciente. În grupul cu fulvestrant + placebo nu a fost raportat niciun caz de neutropenie de grad 3 și 4.

La pacientele care au primit fulvestrant în asociere cu palbociclib, perioada mediană de timp până la apariția primului episod de neutropenie de orice grad a fost de 15 zile (interval: 13-512 zile) și durata mediană a neutropeniei de grad  $\geq 3$  a fost de 16 zile. Neutropenia febrilă a fost raportată la 3 (0,9%) dintre pacientele care au primit tratament cu fulvestrant în combinație cu palbociclib.

##### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

Există raportări izolate de supradozaj cu Faslodex la om. Dacă apare supradozajul, este recomandat tratament suportiv simptomatic. Studiile la animale nu au evidențiat pentru doze mai mari de fulvestrant alte efecte în afară de cele care au legătură în mod direct sau indirect cu activitatea antiestrogenică (vezi pct. 5.3).



## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Terapie endocrină, Antiestrogeni, codul ATC: L02BA03

#### Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Fulvestrant este un antagonist competitiv al receptorilor estrogenici (RE) cu o afinitate comparabilă cu cea a estradiolului. Fulvestrant blochează acțiunea trofică a hormonilor estrogeni, fără ca el să aibă vreo activitate parțial agonistă (asemănătoare cu cea a estrogenului). Mecanismul de acțiune este asociat cu fenomenul de scădere a densității (down-regulation) proteinelor receptoare estrogenice. Studiile clinice efectuate la femeile aflate în postmenopauză, care prezintă cancer mamar primar au demonstrat că fulvestrant realizează în cazul tumorilor cu receptori estrogenici o scădere semnificativă a densității proteinelor RE comparativ cu placebo. De asemenea, a existat o reducere semnificativă a expresiei receptorilor progesteronici, în concordanță cu absența efectelor agoniste estrogenice intrinseci. De asemenea, s-a demonstrat că fulvestrant 500 mg determină o scădere a proteinelor RE și a factorului de proliferare Ki67 într-o măsură mai mare decât fulvestrant 250 mg în tumorile mamare la femei postmenopauza și tratament neoadjuvant.

#### Eficacitatea clinică și siguranța în cancerul mamar stadiu avansat

##### *Monoterapie*

Un studiu clinic de fază III a fost efectuat la 736 femei aflate în post-menopauză cu cancer mamar în stadiu avansat, care au prezentat recurența bolii în timpul sau după tratamentul endocrin adjuvant sau progresie în timpul tratamentului endocrin pentru boala avansată. Studiul a inclus 423 pacienți care au prezentat recurența sau progresia în timpul terapiei antiestrogenice și 313 pacienți care au prezentat recurența sau progresia în timpul terapiei cu inhibitori de aromatază (subgrup IA). Acest studiu a comparat eficacitatea și siguranța între Faslodex 500 mg (n=362) și Faslodex 250 mg (n=374). Criteriul final principal a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), iar criteriile secundare au inclus rata răspunsului obiectiv (RRO), rata beneficiului clinic (RBC) și supraviețuirea globală (SG). Eficacitatea rezultatelor pentru studiul CONFIRM sunt prezentate în Tabelul 3.

**Tabelul 3 Rezumatul rezultatelor criteriului final primar de evaluare (PFS) și criteriilor finale secundare cheie de evaluare în studiul CONFIRM**

Variabilă	Tipul estimării; comparația tratamentului	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Comparație între grupuri (Faslodex 500 mg / Faslodex 250 mg)		
				Riscul relativ	ÎI 95%	valoarea p
<b>SFP</b>	<b>mediana K-M în luni; riscul relativ</b>					
<b>Toți pacienții</b>		6,5	5,5	0,80	0,68, 0,94	0,006
- Subgrupul AE (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62, 0,94	0,013
- Subgrupul IA (n=313) <sup>a</sup>		5,4	4,1	0,85	0,67, 1,08	0,195
<b>SG<sup>b</sup></b>	<b>mediana K-M în luni; riscul relativ</b>					
<b>Toți pacienții</b>		26,4	22,3	0,81	0,69, 0,96	0,016 <sup>c</sup>
- Subgrupul AE (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63, 0,99	0,038 <sup>c</sup>
- Subgrupul IA (n=313) <sup>a</sup>		24,1	20,8	0,86	0,67, 1,11	0,241 <sup>c</sup>
Variabilă	Tipul estimării; comparația tratamentului	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Comparație între grupuri (Faslodex 500 mg / Faslodex 250 mg)		
				Diferența absolută în %	ÎI 95%	
<b>ORR<sup>d</sup></b>	<b>% pacienți cu RO; diferența absolută în %</b>					
<b>Toți pacienții</b>		13,8	14,6	-0,8	-5,8, 6,3	
-Subgrupul AE (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2, 9,3	
-Subgrupul IA (n=205) <sup>a</sup>		7,3	8,3	-1,0	-5,5, 9,8	
<b>RBC<sup>e</sup></b>	<b>% pacienți cu CB; diferența absolută în %</b>					
<b>Toți pacienții</b>		45,6	39,6	6,0	-1,1, 13,3	
- Subgrupul AE (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2, 16,6	
- Subgrupul IA (n=313) <sup>a</sup>		36,2	32,3	3,9	-6,1, 15,2	

<sup>a</sup> Faslodex este indicat la pacientele a căror boală a recidivat sau progresat sub tratament antiestrogenic. Rezultatele din subgrupul IA sunt neconcludente.

<sup>b</sup> Analiza finală a supraviețuirii globale efectuată la 75% maturitate a datelor.

<sup>c</sup> Valoarea p nominală fără ajustări pentru multiplicitate între analiza supraviețuirii globale la 50% maturitate a datelor și analiza actualizată a supraviețuirii la 75% maturitate a datelor.

<sup>d</sup> RRO a fost măsurată la pacientele care au fost evaluabile pentru răspuns la înrolare (de exemplu cele cu boala evaluabilă la înrolare: 240 paciente în grupul tratat cu Faslodex 500 mg și 261 paciente în grupul tratat cu Faslodex 250 mg).

<sup>e</sup> Pacientele cu cel mai bun răspuns obiectiv ca urmare a răspunsului complet, răspunsului parțial sau bolii stabile mai mult de 24 săptămâni.

SFP: supraviețuirea fără progresia bolii; RRO: rata de răspuns obiectiv; OR: răspuns obiectiv; RBC: rata beneficiului clinic; BC: beneficiu clinic; SG: supraviețuire globală; K-M: Kaplan-Meier; ÎI: interval de încredere; IA: inhibitor de aromatază; AE: antiestrogen.

Un studiu clinic de fază 3, randomizat, dublu-orb, duble-dummy (cu mascarea substanței administrate), multicentric, cu Faslodex 500 mg versus anastrozol 1 mg, a fost realizat la femei în postmenopauză cu receptori estrogenici (RE) și/sau progesteronici (RP) și cancer mamar avansat loco-regional sau metastatic, care nu au utilizat anterior terapie hormonală. Un total de 462 paciente au fost randomizate secvențial în raport 1:1 pentru a li se administra fie fulvestrant 500 mg, fie anastrozol 1

mg. Randomizarea a fost stratificată în funcție de extinderea bolii (stadiu avansat loco-regional sau metastatic), regimul chimioterapic anterior pentru boala în stadiul avansat și criteriul de boală măsurabilă.

Obiectivul principal de eficacitate al studiului a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluată de investigator conform criteriilor RECIST (Criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide)

1.1. Cele mai importante obiective secundare au inclus supraviețuirea globală (SG) și rata de răspuns obiectiv (RRO).

Pacientele incluse în acest studiu au avut vârsta mediană de 63 de ani (interval 36-90). Majoritatea pacienților (87,0%) aveau boală metastatică la intrarea în studiu. Cinzeci și cinci la sută (55%) dintre pacienți prezentau metastaze viscerale la momentul inițial. În total, 17,1% dintre pacienți aveau în antecedente tratament cu un regim chimioterapic pentru boala în stadiu avansat; 84,2% dintre pacienți aveau boală măsurabilă.

Rezultate similare au fost observate în majoritatea subgrupurilor pre-specificate. În subgrupul de pacienți cu boală limitată la metastaze non-viscerale (n=208), rata riscului (HR) a fost 0,592 (ÎI 95%: 0,419; 0,837) în grupul tratat cu Faslodex comparativ cu grupul tratat cu anastrozol. În subgrupul cu metastaze viscerale (n=254), RR a fost 0,993 (ÎI 95%: 0,740; 1,331) în grupul tratat cu Faslodex comparativ cu grupul tratat cu anastrozol. Rezultatele de eficacitate din studiul FALCON sunt prezentate în Tabelul 4 și în Figura 1.

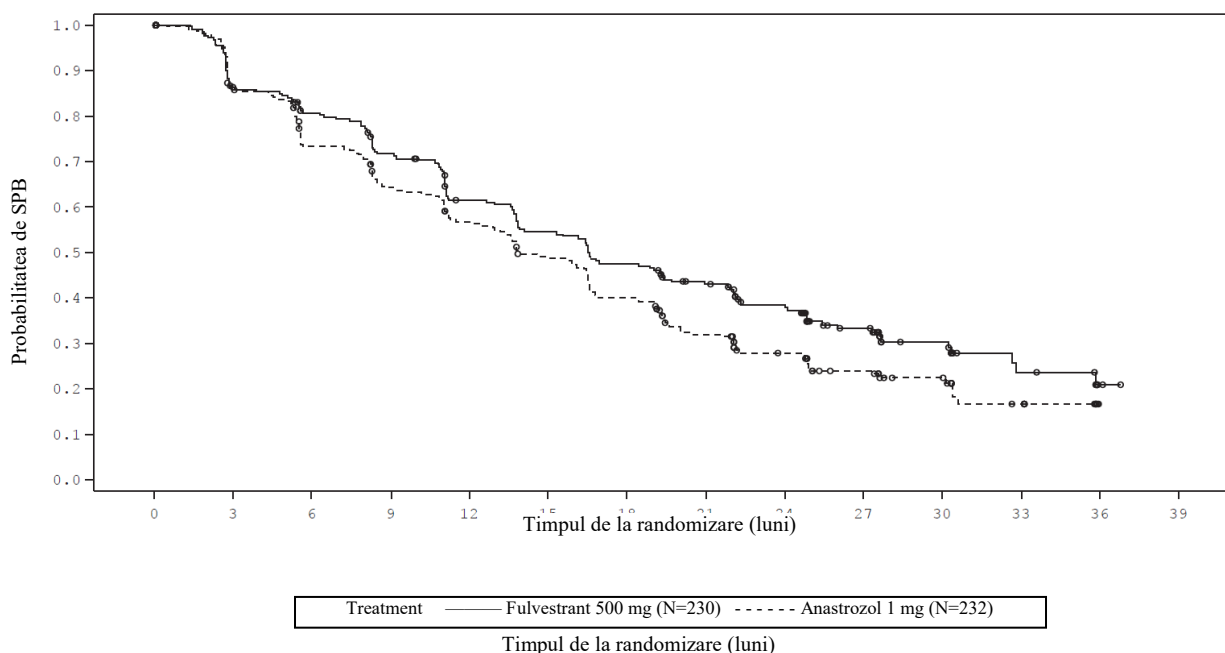
**Tabelul 4. Rezumatul rezultatelor primare de eficacitate și a celor mai importante rezultate secundare de eficacitate (evaluarea investigatorilor, populație cu intenție-de-tratament) - studiul FALCON**

	<b>Faslodex 500 mg (N=230)</b>	<b>Anastrozol 1 mg (N=232)</b>
<b>Supraviețuirea fără progresia bolii</b>		
<b>SFP, număr de evenimente (%)</b>	143 (62,2%)	166 (71,6%)
<b>RR SFP (ÎI 95%) și valoare p</b>	RR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
<b>SFP mediană [luni, (ÎI 95%)]</b>	16,6 (13,8; 21,0)	13,8 (12,0; 16,6)
<b>SG, număr de evenimente*</b>	67 (29,1%)	75 (32,3%)
<b>RR SG (ÎI 95%) și valoare p</b>	RR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
<b>RRO**</b>	89 (46,1%)	88 (44,9%)
<b>OR RRO (ÎI 95%) și valoare p</b>	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
<b>Durata răspunsului, mediana (luni)</b>	20,0	13,2
<b>RBC</b>	180 (78,3%)	172 (74,1%)
<b>OR RBC (ÎI 95%) și valoare p</b>	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

\*(31% maturitatea datelor) – nu analiza finală privind SG

\*\*pentru pacienții cu boală măsurabilă

**Figura 1. Grafic Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii (evaluarea investigatorilor, populația cu intenție-de-tratament) – studiul FALCON**



Număr de pacienți la risc

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

Au fost definitive două studii clinice de fază 3 care au inclus în total 851 femei aflate în postmenopauză, cu cancer mamar în stadiu avansat, care prezentau recidivă survenită în timpul sau după terapia hormonală adjuvantă sau evoluție a bolii după terapia hormonală a stadiilor avansate de boală. Sapezece și șapte la sută (77%) din populația din studiu avea cancer mamar cu receptori estrogenici prezenți. Aceste studii au comparat siguranța și eficacitatea administrării lunare a Faslodex 250 mg comparativ cu administrarea zilnică a 1 mg anastrozol (inhibitor de aromatază). În general, Faslodex administrat în doză lunară de 250 mg a fost cel puțin la fel de eficace ca anastrozol în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii, răspunsul obiectiv și durata de supraviețuire. Niciunul dintre aceste criterii de evaluare nu a evidențiat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între cele două grupuri de tratament. Supraviețuirea fără progresia bolii a reprezentat criteriul de evaluare final principal. Analiza combinată a ambelor studii a demonstrat că evoluția bolii s-a înregistrat la 83% dintre pacientele tratate cu Faslodex, respectiv 85% dintre pacientele tratate cu anastrozol. Analiza combinată a ambelor studii a arătat că riscul relativ pentru Faslodex 250 mg raportat la anastrozol în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii a fost 0,95 (ÎI 95% 0,82 până la 1,1). Rata răspunsului obiectiv pentru Faslodex 250 mg a fost de 19,2%, comparativ cu 16,5% pentru anastrozol. Durata mediană de supraviețuire a fost de 27,4 luni în cazul pacientelor tratate cu Faslodex și 27,6 luni pentru pacientele tratate cu anastrozol. Riscul relativ pentru Faslodex 250 mg raportat la anastrozol în ceea ce privește durata de supraviețuire a fost 1,01 (ÎI 95% 0,86 până la 1,19).

#### *Terapia în combinație cu palbociclib*

Un studiu de fază 3, multicentric, internațional, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele de tratament, cu Faslodex 500 mg plus palbociclib 125 mg versus Faslodex 500 mg plus placebo a fost efectuat la femei cu cancer mamar avansat local HR pozitiv, HER2-negativ avansat local care nu poate fi tratat prin rezecție sau radioterapie cu intenție curativă sau cancer mamar metastatic, indiferent de statusul menopauzal, a căror boală a progresat după tratamentul endocrin anterior în configurație (neo) adjuvantă sau metastatică.

În total, 521 de femei în pre/peri- și postmenopauză care au progresat după sau în interval de 12 luni de la terminarea tratamentului endocrin adjuvant, după sau în interval de 1 lună de la tratamentul endocrin anterior pentru boală în stadiu avansat, au fost randomizate în raport 2:1 pe Faslodex plus

palbociclib sau Faslodex plus placebo și stratificate după sensibilitatea dovedită la tratamentul hormonal anterior, statusul menopauzal la intrarea în studiu (pre-/peri- versus postmenopauză) și prezența metastazelor viscerale. Femeile aflate la pre-/perimenopauză au primit agonistul LHRH goserelină. Pacientele cu boală viscerală avansată/metastatică simptomatică, cu risc pe termen scurt, de complicații care pun viața în pericol (incluzând paciente cu efuziuni masive necontrolate [pleurale, pericardice, peritoneale], limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%) nu au fost considerate eligibile pentru înrolarea în studiu.

Pacientele au continuat să primească tratamentul alocat până la progresia obiectivă a bolii, deteriorare simptomatică, toxicitate inacceptabilă, deces sau retragerea consimțământului de participare, oricare a survenit primul. Trecerea de la un braț de tratament la altul nu a fost permisă.

Caracteristicile demografice și prognostice la momentul inițial au fost echilibrate între brațul Faslodex plus palbociclib și Faslodex plus placebo. Vârsta mediană a pacientelor înrolate în acest studiu a fost de 57 de ani (interval 29, 88). În fiecare braț de tratament, majoritatea pacientelor au fost caucaziene, au avut o sensibilitate dovedită la tratamentul hormonal anterior și erau în postmenopauză. Aproximativ 20% dintre paciente erau în pre-/perimenopauză. Toate pacientele au primit tratament sistemic anterior și majoritatea pacientelor din fiecare braț de tratament a primit un regim anterior de chimioterapie pentru diagnosticul lor primar. Mai mult de jumătate (62%) au avut un SP ECOG de 0,60% au avut metastaze viscerale și 60% au primit mai mult de 1 regim cu terapie hormonal anterior pentru diagnosticul lor primar.

Obiectivul primar al studiului a fost SFP evaluată de către investigator conform criteriilor RECIST 1.1. Analizele SFP de susținere s-au bazat pe o evaluare radiologică centralizată independentă. Obiectivele secundare au inclus RO, RBC, supraviețuirea globală (SG), siguranța și criteriul compus al intervalului de timp până la deteriorare (ITD) pentru durere.

Studiul și-a atins obiectivul primar de a prelungi SFP evaluată de investigator la analiza intermediară realizată la 82% de evenimente SFP planificate; rezultatele au intersectat limita de eficacitate pre-stabilită Haybittle-Peto ( $\alpha=0,00135$ ), demonstrând o prelungire semnificativă statistic a SFP și un efect semnificativ clinic al tratamentului. O actualizare mai matură a datelor de eficacitate este raportată în Tabelul 5.

După o perioadă mediană de monitorizare de 45 de luni, analiza finală a SG a fost efectuată pe baza a 310 evenimente (60% din pacienții randomizați). A fost observată o diferență de 6,9 luni pentru SG mediană în brațul cu administrare de palbociclib plus fulvestrant comparativ cu brațul cu administrare placebo plus fulvestrant; acest rezultat nu a fost semnificativ statistic la nivelul de semnificație predefinit de 0,0235 (unilateral). În cazul brațului cu administrare de placebo plus fulvestrant, 15,5% dintre pacienții randomizați au fost tratați cu palbociclib și alți inhibitori CDK ca terapii ulterioare, ca urmare a progresiei bolii.

Rezultatele privind SFP după evaluarea investigatorilor și datele finale privind SG din studiul PALOMA 3 sunt prezentate în Tabelul 5. Diagramele Kaplan-Meier sunt prezentate în Figurile 2 și respectiv 3.

**Tabelul 5. Rezultate de eficacitate –PALOMA-3 (Evaluarea investigatorului, populația cu intenție-de-tratament)**

	<b>Analiză actualizată</b>	
	<b>(Data limită de colectare 23 octombrie 2015)</b>	
	<b>Faslodex plus palbociclib (N=347)</b>	<b>Faslodex plus placebo (N=174)</b>
<b>Supraviețuirea fără progresia bolii</b>		
Mediană [luni (IÎ 95%)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Rata de risc (IÎ 95%) și valoarea p	0,497 (0,398; 0,620), p <0,000001	

<b>Obiective secundare</b>		
RO [% (Î 95%)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
RO (boală măsurabilă) [% (Î 95%)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
RBC [% (Î 95%)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
<b>Supraviețuirea globală finală (SG) (data limită de colectare 13 aprilie 2018)</b>		
Număr de evenimente(%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediană [luni (Î 95%)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Rata de risc (Î 95%) și valoarea p <sup>†</sup>	0,814 (0,644, 1,029) p=0,0429 <sup>†*</sup>	

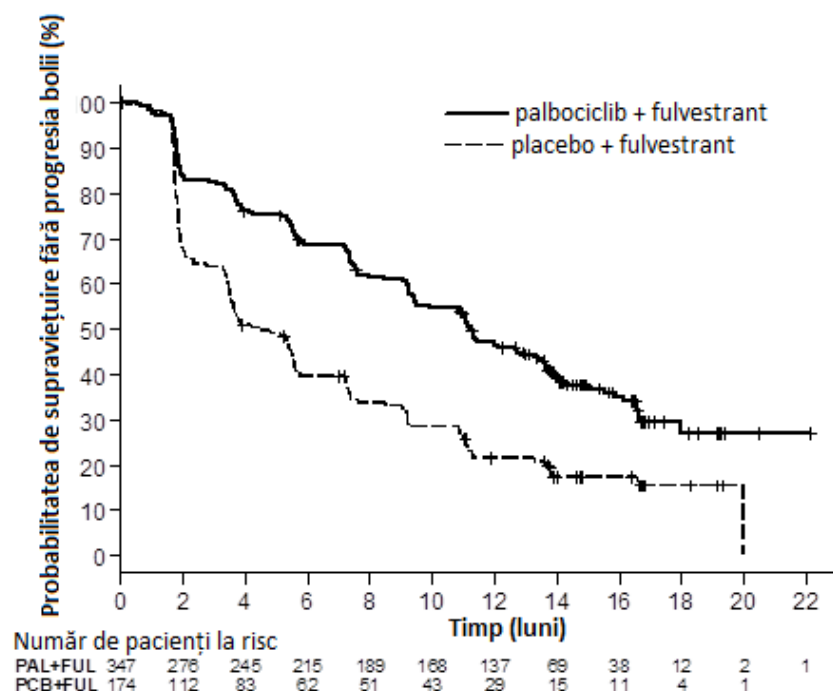
RBC=răspuns cu beneficiu clinic; Î=interval de încredere; N=număr de pacienți

RO=răspuns obiectiv; Rezultatele obiectivului secundar se bazează pe răspunsuri confirmate și neconfirmate în conformitate cu RECIST 1.1.

\*Nu este semnificativă statistic.

†Valoarea p unilaterală din testul log-rank stratificat în funcție de prezența metastazelor viscerale și sensibilitatea la tratamentul endocrin anterior per randomizare.

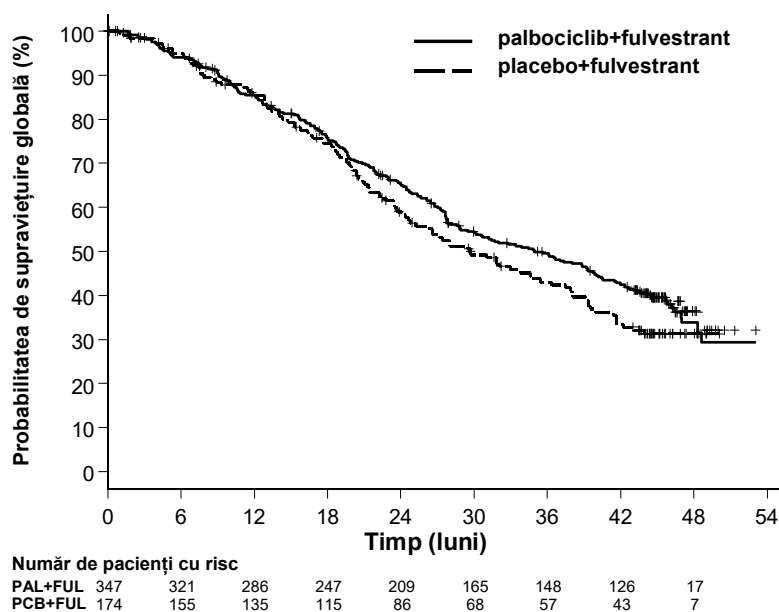
**Figura 2. Diagrama Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii (evaluarea investigatorului, populația cu intenție-de-tratament) – studiul PALOMA-3 (data limită de colectare a datelor 23 octombrie 2015)**



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

A fost observată o reducere a riscului de progresie a bolii sau deces la brațul Faslodex plus palbociclib la toate subgrupurile individuale de pacienți definite de factori de stratificare și caracteristicile la momentul inițial. Aceasta a fost evidentă pentru femeile la pre/perimenopauză (RR de 0,46 [ÎI 95%: 0,28; 0,75]) și la femeile în postmenopauză (RR de 0,52 [ÎI 95%: 0,40; 0,66]) și la pacientele cu localizare viscerală a bolii metastatice (RR de 0,50 [ÎI 95%: 0,38; 0,65]) și cu localizare non-viscerală (RR de 0,48 [ÎI 95%: 0,33; 0,71]). Au fost de asemenea observate beneficii indiferent de liniile de tratament anterior în configurația metastatică, fie 0 (RR de 0,59 [ÎI 95%: 0,37; 0,93]), 1 (RR de 0,46 [ÎI 95%: 0,32; 0,64]), 2 (RR de 0,48 [ÎI 95%: 0,30; 0,76]) sau  $\geq 3$  linii (RR de 0,59 [ÎI 95%: 0,28; 1,22]).

**Figura 3. Diagrama Kaplan-Meier a supraviețuirii globale (populația cu intenție de tratament) – studiul PALOMA-3 (data limită de colectare a datelor 13 aprilie 2018)**



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

Rezultate adiționale de eficacitate (RO și TRT) evaluate în subgrupurile de pacienți cu sau fără boală viscerală sunt prezentate în Tabelul 6.

**Tabelul 6. Rezultatele de evaluare a eficacității în boala viscerală și non-viscerală din studiul PALOMA-3 (populația cu intenție-de-tratament)**

	Boală viscerală		Boală non-viscerală	
	Faslodex plus palbociclib (N=206)	Faslodex plus placebo (N=105)	Faslodex plus palbociclib (N=141)	Faslodex plus placebo (N=69)
<b>RO [% (Î 95%)]</b>	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
<b>TRT*, Mediană [luni (interval)]</b>	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

\*Rezultate al răspunsului pe baza răspunsurilor confirmate.

N=număr de pacienți; Î=interval de încredere; RO=răspuns obiectiv; TRT=timpul până la primul răspuns tumoral.

Simptomele raportate de pacienți au fost evaluate cu ajutorul chestionarului privind calitatea vieții (QLQ)-C30 de la Organizația Europeană pentru Cercetarea și Tratamentul Cancerului (EORTC) și modulul său pentru cancerul mamar (EORTC QLQ-BR23). În total, 335 de pacienți din brațul de tratament cu Faslodex plus palbociclib și 166 de pacienți din brațul de tratament cu Faslodex plus placebo au completat chestionarul la momentul inițial și la cel puțin o vizită ulterioară momentului inițial.

Intervalul de timp până la deteriorare a fost prestabilit ca interval de timp între momentul inițial și prima creștere cu  $\geq 10$  puncte față de momentul inițial a punctajelor cu privire la simptomul durere.

Adăugarea palbociclib la Faslodex a dus la ameliorarea simptomelor prin întârzierea semnificativă a intervalului de timp până la deteriorare pentru durere comparativ cu placebo (mediana 8,0 luni versus 2,8 luni; RR de 0,64 [Î 95%: 0,49, 0,85];  $p < 0,001$ ).



### *Efecte asupra endometrului femeilor aflate în postmenopauză*

Datele preclinice nu indică faptul că fulvestrantul va avea un efect stimulator asupra endometrului femeilor aflate în postmenopauză (vezi pct. 5.3). Un studiu cu durata de 2 săptămâni, efectuat la voluntare sănătoase aflate în postmenopauză, tratate cu 20 µg etinilestradiol pe zi a demonstrat că pre-tratamentul cu Faslodex 250 mg a avut ca rezultat o stimulare semnificativ mai mică a endometrului femeilor aflate în postmenopauză, comparativ cu pre-tratamentul cu placebo, obiectivată prin măsurarea ecografică a grosimii mucoasei endometriale.

Tratamentul neoadjuvant timp de până la 16 săptămâni la pacientele cu cancer mamar care au fost tratate fie cu Faslodex 500 mg sau Faslodex 250 mg nu a determinat modificări semnificative clinic ale grosimii endometrului, indicând lipsa efectului antagonist. Nu există indicii de reacții adverse endometriale la pacientele cu cancer mamar studiate. Nu sunt disponibile date privind morfologia endometrului.

În două studii clinice de scurtă durată (1 și 12 săptămâni) la paciente aflate în premenopauză, care prezentau afecțiuni ginecologice benigne, nu au fost observate diferențe semnificative ale grosimii mucoasei endometriale, evaluată ecografic între grupul tratat cu fulvestrant și cel la care s-a administrat placebo.

### *Efecte asupra sistemului osos*

Nu există date cu privire la efectele pe termen lung ale fulvestrant asupra sistemului osos. Tratamentul neoadjuvant timp de până la 16 săptămâni la pacientele cu cancer mamar care au fost tratate fie cu Faslodex 500 mg sau Faslodex 250 mg nu a determinat modificări semnificative clinic ale markerilor turn-over-ului osos.

### Copii și adolescenți

Faslodex nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți. Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de a se depune rezultatele studiilor efectuate cu Faslodex la toate subgrupurile de copii și adolescenți în cancerul mamar (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Un studiu clinic deschis de fază II care a investigat siguranța, eficacitatea și farmacocinetica (PK) fulvestrant la 30 paciente de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 1 și 8 ani cu Pubertate Precoce Progresivă asociată cu Sindromul McCune Albright (SMA). Pacientelor li s-a administrat o doză de fulvestrant de 4 mg/kg intramuscular lunar. Acest studiu cu durata de 12 luni a investigat mai multe criterii de evaluare a SMA și a evidențiat o reducere a frecvenței sângerărilor vaginale și o reducere a ratei de creștere a vârstei osoase. Concentrațiile de fulvestrant la starea de echilibru la copiii incluși în acest studiu a fost similară cu cea de la adulți (vezi pct 5.2). Nu au existat probleme de siguranță în cadrul acestui studiu mic, însă nu sunt disponibile datele la 5 ani.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După injectarea intramusculară de Faslodex cu efect de lungă durată, fulvestrantul se absoarbe lent, iar concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) se obține după aproximativ 5 zile. Administrarea regimului de tratament cu Faslodex 500 mg obține nivele de expunere egale cu, sau aproape de, starea de echilibru în prima lună de administrare ([CV] medie: ASC 475 [33,4%] ng.zile/ml,  $C_{max}$  25,1 [35,3%] ng/ml,  $C_{min}$  16,3 [25,9%] ng/ml, respectiv). La starea de echilibru, concentrațiile plasmatice ale fulvestrantului sunt menținute între limite relativ apropiate, concentrațiile plasmatice maxime fiind de aproximativ 3 ori mai mari decât cele minime. După administrarea intramusculară, expunerea este aproximativ direct proporțională cu doza pentru doze cuprinse între 50 și 500 mg.

### Distributie

Fulvestrant este supus unei distribuții ample și rapide. La starea de echilibru, volumul aparent de distribuție mare (aproximativ 3 până la 5 l/kg) sugerează că distribuția se face mai ales în spațiul extravascular. Fulvestrant se leagă în proporție mare (99%) de proteinele plasmatice. Frațiunile lipoproteice cu densitate foarte mică (VLDL), cu densitate mică (LDL) și cu densitate mare (HDL)

reprezintă principalele substaturi de fixare. Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase în competiția pentru situsurile de legare ale proteinelor plasmatice. Rolul globulinei transportoare a hormonilor sexuali (SHBG) nu a fost determinat.

#### Metabolizare

Procesul de metabolizare a fulvestrantului nu a fost complet evaluat, dar implică asocieri ale mai multor posibile căi de biotransformare similare celor urmate de steroizii endogeni. La modelele de studiu, metaboliții identificați (incluzând metaboliții 17-ceto, sulfono, 3-sulfat, 3 și 17-glucuroconjugăți) sunt fie mai puțin activi, fie au o activitate similară cu fulvestrant. Studiile în cursul cărora s-au utilizat preparate hepatice umane sau enzime umane recombinante au indicat că CYP3A4 este singura izoenzimă P450 implicată în procesul de oxidare a fulvestrant; cu toate acestea, căile de metabolizare care nu implică izoenzimele P450 par a fi mai importante *in vivo*. Datele obținute în urma studiilor *in vitro* sugerează că fulvestrantul nu inhibă izoenzimele CYP450.

#### Eliminare

Fulvestrant este eliminat mai ales sub formă de metaboliți. Materiile fecale reprezintă principala cale de excreție, în urină fiind excretat mai puțin de 1%. Fulvestrant are un clearance rapid,  $11 \pm 1,7$  ml/min și kg, ceea ce sugerează o rată de extracție hepatică mare. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $t_{1/2}$ ) după administrare intramusculară este determinat de rata absorbției și a fost estimat la 50 zile.

#### Grupe speciale de pacienți

Analiza populațională a datelor farmacocinetice obținute în urma studiilor de fază III nu a evidențiat nicio diferență în profilul farmacocinetic al fulvestrant determinată de vârstă (limite cuprinse între 33 și 89 ani), greutate (40-127 kg) sau rasă.

#### *Insuficiență renală*

Insuficiența renală ușoară până la moderată nu a influențat într-o măsură semnificativă din punct de vedere clinic farmacocinetica fulvestrant.

#### *Insuficiență hepatică*

Proprietățile farmacocinetice ale fulvestrant au fost studiate într-un studiu clinic cu doză unică efectuat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasele Child-Pugh A și B). Doza mare utilizată în studiu a fost administrată intramuscular rapid. S-au înregistrat creșteri de aproximativ 2,5 ori ale ASC la pacienții cu insuficiență hepatică, comparativ cu femeile sănătoase. La pacienții tratați cu Faslodex este de așteptat ca o expunere atât de mare să fie bine tolerată. Pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) nu au fost evaluați.

#### *Copii și adolescenți*

Profilul farmacocinetic al fulvestrant a fost evaluat într-un studiu clinic efectuat la 30 fete cu Pubertate Precoce Progresivă asociată cu Sindromul McCune Albright (vezi pct. 5.1). Pacienților cu vârstă cuprinsă între 1 și 8 ani li s-a administrat o doză de fulvestrant de 4 mg/kg intramuscular lunar. Media geometrică (deviația standard) a concentrației înainte administrării următoarei doze, la starea de echilibru ( $C_{min,ss}$ ) și  $ASC_{ss}$  a fost 4,2 (0,9) ng/ml și respectiv 3680 (1020) ng\*oră/ml. Deși datele colectate au fost limitate, concentrațiile înainte administrării următoarei doze, la starea de echilibru a fulvestrant la copii au fost similare cu cele de la adulți.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Toxicitatea acută a fulvestrantului este redusă.

Faslodex și alte preparate care conțin fulvestrant au fost bine tolerate de speciile de animale folosite în cursul studiilor după doze repetate. Reacțiile adverse apărute la nivelul locului de administrare, inclusiv miozita și granulomul, au fost atribuite solventului, dar la iepuri gradul de severitate al miozitei a crescut după administrarea fulvestrant comparativ cu soluția salină de control. În cursul studiilor de toxicitate după doze intramusculare repetate de fulvestrant, efectuate la șobolani și câini, activitatea antiestrogenică a fulvestrant a fost răspunzătoare pentru apariția majorității evenimentelor

adverse observate, în special a celor care au afectat sistemul de reproducere al femelelor, dar și alte organe influențate hormonal, ale ambelor sexe. Arterita care implică o serie de țesuturi diferite a fost observată la unii câini după administrarea cronică (12 luni).

În cursul studiilor efectuate la câini, după administrarea orală și intravenoasă au fost observate efecte asupra aparatului cardio-vascular (ușoare supradenivelări ale segmentului ST pe ECG [administrare orală] și bloc sinusal atrial la un câine [administrare intravenoasă]). Acestea au apărut după expunere la doze mai mari decât cele utilizate la pacienți ( $C_{max} > 15$  ori) și este posibil să aibă o semnificație limitată pentru siguranța administrării la om a dozelor terapeutice.

Fulvestrant nu a demonstrat potențial genotoxic.

La doze similare celor terapeutice, s-au observat efectele fulvestrant asupra funcției de reproducere și a dezvoltării embionare/fetale, specifice activității sale antiestrogenice. La șobolani s-au observat reducerea reversibilă a fertilității femelelor și a duratei de supraviețuire embrionare, distocie și o creștere a incidenței anomaliilor fetale, inclusiv a curburii oaselor tarsiene. Femelele de iepure cărora li s-a administrat fulvestrant nu au putut menține sarcina până la termen. Au fost observate creșterea greutateii placentei și expulzarea fătului după implantare. La iepuri, s-a observat o incidență crescută a malformațiilor fetale (rotația posterioară a centurii pelvine și prezența a 27 vertebre presacrale).

Un studiu privind oncogenitatea, efectuat la șobolani pe o perioadă de doi ani (administrare intramusculară a Faslodex), a evidențiat o incidență crescută a tumorilor ovariene benigne cu celule granuloase la femelele de șobolan cărora li s-au administrat doze mari, 10 mg/șobolan/15 zile, și a tumorilor testiculare cu celule Leydig la masculi. Într-un studiu privind carcinogenitatea, efectuat pe o perioadă de doi ani la șoareci (administrare zilnică pe cale orală) s-a constatat o incidență crescută a tumorilor stromei ovariene (atât benigne, cât și maligne) la doze de 150 și 500 mg/kg și zi. Pe baza acestor rezultate, la șobolani, la doze ce nu au determinat nici un efect, nivelul de expunere sistemică (ASC) a fost de aproximativ 1,5 ori mai mare decât nivelul de expunere așteptat la om în cazul femelelor și de 0,8 ori în cazul masculilor; la șoareci nivelul de expunere sistemică a fost de aproximativ 0,8 ori mai mare comparativ cu nivelul de expunere așteptat la om, atât la masculi cât și la femele. Inducerea unor astfel de tumori este în concordanță cu alterările feedback-ului endocrin al nivelului de gonadotropine determinate de efectul farmacologic al administrării de anti-estrogeni la animalele cu reproducere periodică. Prin urmare, aceste studii nu sunt considerate relevante pentru utilizarea fulvestrant la femeile aflate în postmenopauză, diagnosticate cu cancer de sân în stadiu avansat.

#### Evaluarea riscului asupra mediului (ERM)

Studii de evaluare a riscului asupra mediului au arătat că fulvestrant poate cauza efecte adverse potențiale asupra mediului acvatic (vezi pct 6.6).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Etanol (96%)  
Alcool benzilic  
Benzoat de benzil  
Ulei de ricin rafinat

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie asociat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

## 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta la frigider (2°C – 8°C).

Variații de temperatură în afara limitelor cuprinse între 2°C și 8°C trebuie să fie limitate. Acest lucru include evitarea depozitării la temperaturi de peste 30°C și nedeășirea unei perioade mai mari de 28 zile în cazul în care temperatura medie de păstrare a medicamentului este sub 25°C (dar peste 2°C - 8°C). În urma expunerii la variațiile de temperatură, medicamentul trebuie cât mai repede stocat la condițiile de depozitare recomandate (depozitare și transport la frigider la 2°C - 8°C). Variațiile de temperatură au un efect cumulativ asupra calității medicamentului iar perioada de 28 zile nu trebuie să fie depășită pe durata perioadei de valabilitate de 4 ani a Faslodex (vezi pct. 6.3). Expunerea la temperaturi mai mici de 2°C nu va deteriora medicamentul cu condiția ca acesta să nu fie depozitat la temperaturi sub -20° C.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original, pentru a fi protejată de lumină.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Prezentarea seringii preumplute constă în:

O seringă preumplută din sticlă incoloră tip I cu piston din polistiren, prevăzută cu un sistem de închidere cu sigiliu, conținând 5 ml Faslodex soluție injectabilă.

De asemenea, este furnizat un ac cu sistem de siguranță (BD SafetyGlide) pentru a fi atașat la seringă. Sau

Două seringi preumplute din sticlă incoloră tip I cu piston din polistiren, prevăzute cu un sistem de închidere cu sigiliu, fiecare seringă conținând 5 ml Faslodex soluție injectabilă. De asemenea, sunt furnizate ace cu sisteme de siguranță (BD SafetyGlide) pentru a fi atașate la fiecare seringă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

### Instrucțiuni pentru administrare

Administrarea injecției conform ghidurilor locale pentru realizarea injecțiilor intramusculare cu volume mari.

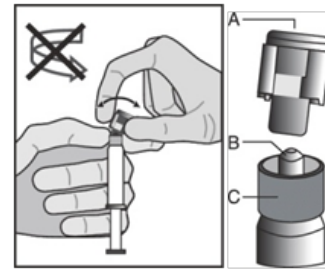
**OBSERVAȚIE:** Datorită vecinătății cu traiectul nervului sciatic, trebuie acordată atenție dacă se administrează Faslodex la locul dosogluteal al injecției (vezi pct. 4.4).

Avertisment - Nu sterilizați în autoclav acul prevăzut cu sistem de siguranță (ac hipodermic cu capac de siguranță BD SafetyGlide) înainte de utilizare. Măinile trebuie menținute permanent în spatele acului în timpul utilizării și eliminării.

Pentru fiecare dintre cele două seringi:

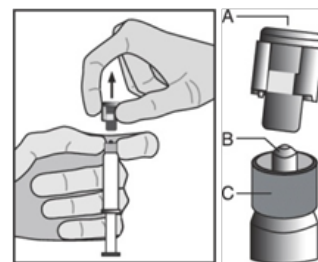
- Luați corpul de sticlă al seringii din suport și verificați să nu fie deteriorat.
- Desfaceți ambalajul exterior al acului prevăzut cu sistem de siguranță (BD SafetyGlide).
- Soluțiile parenterale trebuie inspectate vizual pentru particule și decolorări înainte de administrare.
- Țineți seringă în poziție verticală pe partea striată (C). Cu cealaltă mână, apăsați capacul (A) și înclinați cu grijă înainte și înapoi până ce capacul este deconectat și poate fi scos, nu răsuciți (vezi Figura 1).

Figura 1



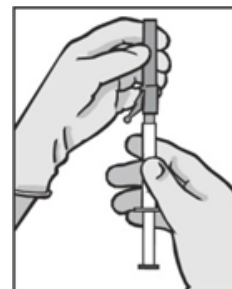
- Înlăturați capacul (A) într-o direcție ascendentă dreaptă. Pentru a menține sterilitatea nu atingeți seringă tip (B) (vezi Figura 2).

Figura 2



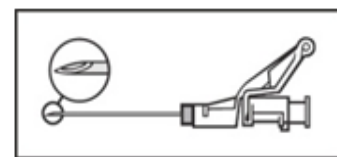
- Atașați acul de siguranță la Luer-Lok și rotiți până este fixat ferm (vezi Figura 3).
- Verificați dacă acul este blocat la conectorul Luer înainte de a trece în plan vertical.
- Trageți capacul de siguranță drept de pe ac pentru a evita deteriorarea vârfului acului.
- Duceți seringă umplută la punctul de administrare.
- Înlăturați capacul acului.
- Eliminați aerul în exces din seringă.

Figura 3



- Administrați intramuscular lent (1-2 minute/injecție) în fesă (suprafață gluteală). Pentru conveniența utilizatorului, bizoul acului este orientat superior spre brațul pârghie (vezi Figura 4).

Figura 4



- După injecție, aplicați imediat un singur deget pe brațul pârghie asistat de activare pentru a activa mecanismul de protecție (vezi Figura 5).  
OBSERVAȚIE: Activați departe de sine și de alții.  
Ascultați după un clic și confirmați vizual că vârful acului este complet acoperit.

Figura 5



#### Eliminarea reziduurilor

Seringa preumplută este **numai** de unică folosință.

Acest medicament poate prezenta un risc asupra mediului acvatic. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale (vezi pct. 5.3).

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/269/001 1 Seringă  
EU/1/03/269/002 2 Seringi

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 10 martie 2004  
Data ultimei reînnoiri: 10 martie 2009

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

AstraZeneca AB  
Karlebyhusentrén  
Astraallén  
SE-152 57 Södertälje  
Suedia

## **B. CONDIȚIILE SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiunea actualizată a PMR trebuie depusă

- La cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).



**ANEXA III**  
**ETICHETARE ȘI PROSPECT**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Faslodex 250 mg soluție injectabilă.  
fulvestrant

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

O seringă preumplută conține 250 mg fulvestrant în 5 ml soluție

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Etanol (96%), alcool benzilic, benzoat de benzil și ulei de ricin rafinat. Pentru mai multe informații, vezi prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

O seringă preumplută (5 ml)  
Un ac cu sistem de siguranță  
2 seringi preumplute (5 ml fiecare)  
2 ace cu sistem de siguranță

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intramusculară.  
Doar pentru utilizare unică.  
Pentru instrucțiunile complete privind modul de administrare a Faslodex și utilizarea acului cu sistem de siguranță, a se vedea Instrucțiunile de administrare incluse.  
Trebuie administrate două seringi pentru a primi doza lunară recomandată de 500 mg.

**6. PRECAUȚIE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA EXPIRĂRII**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra și transporta la frigider.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul original, pentru a fi protejată de lumină. Pentru informații privind variațiile de temperatură a se vedea prospectul.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DE LA ACESTE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/269/001 1 Seringă  
EU/1/03/269/002 2 Seringi

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Faslodex 250 mg soluție injectabilă  
fulvestrant  
Utilizare i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

5 ml

**6. ALTELE**

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

### **Faslodex 250 mg soluție injectabilă fulvestrant**

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. (Vezi pct. 4).

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Faslodex și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Faslodex
3. Cum să utilizați Faslodex
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Faslodex
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Faslodex și pentru ce se utilizează**

Faslodex conține substanța activă fulvestrant, care este blocant estrogenic.

Estrogenii, un tip de hormoni sexuali feminini, sunt implicați în unele cazuri în apariția cancerului de sân.

Faslodex este utilizat fie:

- în monoterapie în tratamentul unui tip de cancer de sân denumit cancer de sân pozitiv pentru receptorul de estrogen, care este avansat local sau s-a răspândit la alte părți ale corpului (metastazat), la femeile aflate în postmenopauză, sau
- în combinație cu palbociclib pentru a trata femeile cu un tip de cancer de sân denumit cancer de sân pozitiv pentru receptorul pentru hormoni, negativ pentru receptorul 2 al factorului de creștere epidermală, care este avansat local sau s-a răspândit (metastazat). Femeile care nu au ajuns la menopauză vor fi tratate și cu un medicament denumit agonist al hormonului eliberator de hormon luteinizant (LHRH).

Atunci când Faslodex se administrează în combinație cu palbociclib, este important să citiți și prospectul pentru palbociclib. Dacă aveți orice întrebări despre palbociclib, adresați-vă medicului dumneavoastră.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Faslodex**

##### **Nu utilizați Faslodex**

- dacă sunteți alergică la fulvestrant sau la oricare dintre componentele acestui medicament (prezentate la punctul 6).
- dacă sunteți gravidă sau alăptați
- dacă aveți afecțiuni hepatice severe



### **Atenționări și precauții**

Înainte de a lua Faslodex, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul sau asistenta medicală dacă vreuna dintre aceste situații se aplică în cazul dumneavoastră:

- afecțiuni renale sau hepatice.
- număr de trombocite (celule care ajută la coagularea sângelui) scăzut sau afecțiuni hemoragice
- probleme cu cheagurile de sânge în antecedente
- osteoporoză (scăderea densității osoase)
- alcoolism.

### **Copii și adolescenți**

Faslodex nu este indicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Faslodex împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În mod special, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați anticoagulante (medicamente care previn coagularea sângelui).

### **Sarcina și alăptarea**

Nu folosiți Faslodex dacă sunteți gravidă. Dacă există posibilitatea să rămâneți gravidă, trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timp ce sunteți tratat cu Faslodex și timp de doi ani după administrarea ultimei doze.

Nu utilizați Faslodex dacă alăptați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu este de așteptat ca Faslodex să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, dacă după tratament vă simțiți obosită, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

**Faslodex conține 10% m/v alcool etilic**, de exemplu până la 500 mg per injecție, echivalent cu 10 ml bere sau 4 ml vin .

Medicamentul poate afecta persoanele care suferă de alcoolism.

Conținutul în alcool trebuie luat în considerare la grupuri cu risc crescut, cum ar fi pacienți cu afectare hepatică sau epilepsie.

**Faslodex conține 500 mg alcool benzilic per injecție**, echivalent cu 100 mg/ml.

Alcoolul benzilic poate cauza reacții alergice.

**Faslodex conține 750 mg benzoat de benzil per injecție**, echivalent cu 150 mg/ml.

## **3. Cum să utilizați Faslodex**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de 500 mg fulvestrant (două injecții de 250 mg/5 ml) administrate o dată pe lună, cu o doză suplimentară de 500 mg administrată la două săptămâni de la doza inițială.

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor administra Faslodex în injecție intramusculară lentă câte una în fiecare fesă.

Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele.

##### **Este nevoie de tratament medical imediat dacă aveți oricare din reacțiile adverse:**

- Reacții alergice (hipersensibilitate) inclusiv umflarea feței, a buzelor, a limbii și/sau a gâtului care pot fi semne ale reacțiilor anafilactice
- Tromboembolism (risc crescut de formare a cheagurilor de sânge)\*
- Inflamația ficatului (hepatita)
- Insuficiență hepatică

##### **Dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului, sau asistentei medicale:**

##### **Reacții adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Reacții la locul de injectare, cum ar fi durere și/sau inflamații
- Valori anormale ale enzimelor ficatului (în testele de sânge)\*
- Greață (senzație de rău)
- Slăbiciune, oboseală\*
- Dureri articulare și musculoscheletale
- Bufeuri
- Erupții trecătoare pe piele
- Reacții alergice (hipersensibilitate), inclusiv umflarea feței, buzelor, limbii și/sau gâtului

##### **Alte reacții adverse:**

##### **Reacții adverse frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Durere de cap
- Vărsături, diaree, sau lipsa poftei de mâncare\*
- Infecții ale tractului urinar
- Dureri de spate\*
- Creșterea bilirubinei (pigment biliar produs de ficat)
- Tromboembolism (risc crescut de formare a cheagurilor de sânge)\*
- Scăderea numărului plachetelor sanguine (trombocitopenie)
- Sângerări vaginale
- Durere lombară care iradiază spre picior, pe o parte (sciatică)
- Stare de slăbiciune instalată brusc, amorțeală, furnicături sau pierderea mobilității piciorului, în special pe o parte a corpului, probleme la mers și cu menținerea echilibrului, brusc instalate (neuropatie periferică)

##### **Reacții adverse mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Secreție vaginală cu consistență crescută, albicioasă și candidoză (infecție).
- Vânătași și sângerări la locul injectării
- Creșterea gama-GT, enzimă hepatică poate fi determinată în testele de sânge
- Inflamația ficatului (hepatita)
- Insuficiență hepatică
- Amorțeală, furnicături și durere
- Reacții anafilactice

\*Include reacții adverse pentru care rolul exact al Faslodex nu a putut fi evaluat din cauza bolii de bază.

## **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Faslodex**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data expirării indicată pe ambalaj sau pe eticheta seringii după abrevierea: EXP. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra și transporta la frigider (2°C – 8°C).

Variații de temperatură în afara limitelor cuprinse între 2°C și 8°C trebuie să fie limitate. Acest lucru include evitarea depozitării la temperaturi de peste 30°C și nedepășirea unei perioade mai mari de 28 zile în cazul în care temperatura medie de păstrare a medicamentului este sub 25°C (dar peste 2°C - 8°C). În urma expunerii la variațiile de temperatură, medicamentul trebuie cât mai repede stocat la condițiile de depozitare recomandate (depozitare și transport la frigider la 2°C - 8°C). Variațiile de temperatură au un efect cumulativ asupra calității medicamentului iar perioada de 28 zile nu trebuie să fie depășită pe durata perioadei de valabilitate de 4 ani a Faslodex. Expunerea la temperaturi mai mici de 2°C nu va deteriora medicamentul cu condiția ca acesta să nu fie depozitat la temperaturi sub -20°C.

Păstrați seringă preumplută în ambalajul original, pentru a fi protejată de lumină.

Personalul medical va fi responsabil de păstrarea, utilizarea și eliminarea corectă a Faslodex.

Acest medicament poate prezenta un risc asupra mediului acvatic. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Faslodex**

- Substanța activă este fulvestrant. Fiecare seringă preumplută (5 ml) conține fulvestrant 250 mg.
- Celelalte componente (excipienți) sunt etanol (96%), alcool benzilic, benzoat de benzil și ulei de ricin rafinat.

### **Cum arată Faslodex și conținutul ambalajului**

Faslodex este o soluție limpede, incoloră până la galbenă, vâscoasă, într-o seringă preumplută, prevăzută cu un sistem de închidere cu sigiliu, conținând 5ml de soluție injectabilă. Trebuie administrate două seringi pentru a primi doza lunară recomandată de 500 mg.

Faslodex are 2 ambalaje de prezentare, fie un ambalaj conținând o seringă preumplută din sticlă sau un ambalaj conținând 2 seringi preumplute din sticlă.

De asemenea, sunt furnizate ace cu sisteme de siguranță (BD SafetyGlide) pentru a fi atașate la fiecare seringă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

**Fabricant**

AstraZeneca AB  
Karlebyhusentrén  
Astraallén  
SE-152 57 Södertälje  
Suedia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: + 30 210 6871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

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

**Polska**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**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

**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

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

**Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și profesioniștilor în domeniul sănătății:**

Faslodex 500 mg (2 x 250 mg/5ml soluție injectabilă) trebuie administrat utilizând două seringi preumplute, vezi pct. 3.

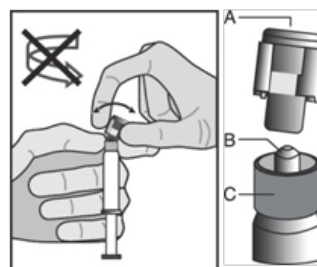
**Instrucțiuni de utilizare**

Avertisment - Nu sterilizați în autoclav acul prevăzut cu sistem de siguranță (ac hipodermic cu capac de siguranță BD SafetyGlide) înainte de utilizare. Mâinile trebuie menținute permanent în spatele acului în timpul utilizării și eliminării.

Pentru fiecare dintre cele două seringi:

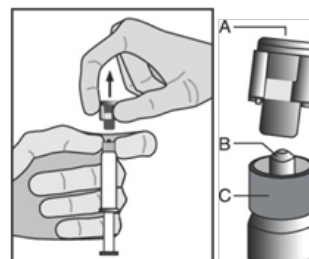
- Luați corpul de sticlă al seringii din suport și verificați să nu fie deteriorat.
- Desfaceți ambalajul exterior al acului prevăzut cu sistem de siguranță (BD SafetyGlide).
- Soluțiile parenterale trebuie inspectate vizual pentru particule și decolorări înaintea administrării.
- Țineți seringă în poziție verticală pe partea striată (C). Cu cealaltă mână, apucați capacul (A) și înclinați cu grijă înainte și înapoi până ce capacul este deconectat și poate fi scos, nu răsuciți (vezi Figura 1).

Figura 1



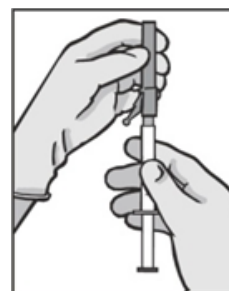
- Înlăturați capacul (A) într-o direcție ascendentă dreaptă. Pentru a menține sterilitatea nu atingeți seringă tip (B) (vezi Figura 2).

Figura 2



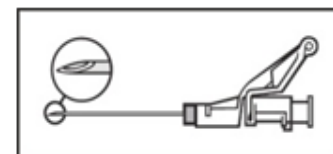
- Atașați acul de siguranță la Luer-Lok și rotiți până este fixat ferm (vezi Figura 3).
- Verificați dacă acul este blocat la conectorul Luer înainte de a trece în plan vertical.
- Trageți capacul de siguranță drept de pe ac pentru a evita deteriorarea vârfului acului.
- Duceți seringă umplută la punctul de administrare.
- Înlăturați capacul acului.
- Eliminați aerul în exces din seringă.

Figura 3



- Administrați intramuscular lent (1-2 minute/injecție) în fesă (suprafață gluteală). Pentru conveniența utilizatorului, bizoul acului este orientat superior spre brațul pârghie (vezi Figura 4).

Figura 4



- După injecție, aplicați imediat un singur deget pe brațul pârghie asistat de activare pentru a activa mecanismul de protecție (vezi Figura 5).  
OBSERVAȚIE: Activați departe de sine și de alții.  
Ascultați după un clic și confirmați vizual că vârful acului este complet acoperit.

Figura 5



#### Eliminarea reziduurilor

Seringa preumplută este **numai** de unică folosință.

Acest medicament poate prezenta un risc asupra mediului acvatic. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.