ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Faslodex 250 mg инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 250 mg фулвестрант (fulvestrant) в 5 ml разтвор.

Помощни вещества с известно действие (на 5 ml)
Етанол (96%, 500 mg)
Бензилов алкохол (500 mg)
Бензилбензоат (750 mg)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър, безцветен до жълт вискозен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Faslodex е показан:

- като монотерапия за лечение на естроген-рецептор позитивен, локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза при постменопаузални жени:
  - които преди това не са били подлагани на ендокринна терапия, или
  - с рецидив на заболяването по време на или след адювантна антиестрогенна терапия, или при прогресия на заболяването по време на антиестрогенна терапия;
- в комбинация с палбоциклиб за лечение на положителен за хормонален рецептор (HR), отрицателен за рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор (HER2) локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза при жени, които преди това са получавали ендокринна терапия (вж. точка 5.1).

При пре- или перименопаузални жени, комбинираната терапия с палбоциклиб трябва да е комбинирана с агонист на лутеинизиращ хормон-освобождаващ хормон (LHRH).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Жени (включително и в старческа възраст)
Препоръчителната доза е 500 mg на интервали от един месец плюс допълнителна доза от 500 mg две седмици след първата доза.

Когато Faslodex се използва в комбинация с палбоциклиб, моля вижте също Кратката характеристика на продукта палбоциклиб.

Преди започване на комбинирана терапия с Faslodex и палбоциклиб, и по време на цялата й продължителност, пре-/перименопаузалните жени трябва да бъдат лекувани с агонист на LHRH, в съответствие с местната клинична практика.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 ml/мин). Безопасността и ефикасността му не са оценени при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/мин) и поради това, при такива пациенти се препоръчва повишено внимание (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане. Въпреки това Faslodex трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти, тъй като е възможна повишена експозиция на фулвестрант. Няма данни при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Faslodex при деца на възраст от 0 до 18 години не са установени. Наличните до момента данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки по отношение на дозировка не могат да бъдат направени.

Начин на приложение

Faslodex трябва да се прилага като две последователни бавни интрамускулни инжекции от 5 ml (1-2 минути на инжекция), по една от всяка страна на седалището (глутеалната област).

Необходимо е внимание при инжектиране на Faslodex в дорзоглутеалната област поради близостта на подлежащия седалищен нерв.

За подробни инструкции за прилагане, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).
Тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Faslodex трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Faslodex трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/мин).

Поради интрамускулния път на въвеждане, Faslodex трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с хеморагична диатеза, тромбоцитопения и при тези на антикоагулантна терапия.

Често при жени с напреднал рак на гърдата се наблюдават тромбоемболични инциденти, което е наблюдавано и при клинични проучвания на Faslodex (вж. точка 4.8). Това трябва да се вземе предвид, когато се изписва Faslodex при рискови пациенти.

При инжектирането на Faslodex се съобщават събития, свързани с мястото на инжектиране, включващи ишиас, невралгия, невропатна болка и периферна невропатия. Необходимо е повишено внимание при приложение на Faslodex в дорзоглутеалната област поради близостта на подлежащия седалищен нерв (вж. точки 4.2 и 4.8).

Няма дългосрочни данни за ефекта на фулвестрант върху костите. Поради механизма на действие на фулвестрант, съществува потенциален риск от остеопороза.

Ефикасността и безопасността на Faslodex (или като монотерапия, или в комбинация с палбоциклиб) не са проучени при пациенти с критично висцерално заболяване.

Когато Faslodex се използва в комбинация с палбоциклиб, моля вижте също Кратката характеристика на продукта палбоциклиб.

Повлияване на тестовете за естрадиол, базирани на антитела
Поради структурното подобие на фулвестрант и естрадиол, фулвестрант може да повлияе тестовете за естрадиол, базирани на антитела, като те може да покажат фалшиво повишени нива на естрадиол.

Етанол
Faslodex съдържа 10% т./об. етанол (алкохол) като помощно вещество, т.е. до 500 mg на инжекция, еквивалентни на 12 ml бира или 5 ml вино. Това може да бъде вредно за тези страдащи от алкохолизъм и трябва да се взема предвид при рискови групи като например такива с чернодробни заболявания и епилепсия.

Бензилов алкохол
Faslodex съдържа бензилов алкохол като помощно вещество, което може да причини алергични реакции.

Педиатрична популация
Употребата на Faslodex при деца и юноши не се препоръчва, тъй като безопасността и ефикасността не са установени за тази група пациенти (вж. точка 5.1).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клинично проучване за взаимодействие с мидазолам (субстрат на CYP 3A4) демонстрира, че фулвестрант не инхибира CYP 3A4. Клинични проучвания за взаимодействие с рифампицин (индуктор на CYP 3A4) и кетоконазол (инхибитор на CYP 3A4) не показват клинично значима промяна в клирънса на фулвестрант. Следователно не е нужно коригиране на дозата при пациенти, които приемат едновременно фулвестрант и инхибитори или индуктори на CYP 3A4.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал
Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с Faslodex и 2 години след последната доза.

Бременност
Приложението на Faslodex по време на бременност е противопоказано (вж. точка 4.3). Има данни, че при плъхове и зайци, след еднократно интрамускулно приложение, фулвестрант минава през плацентата. Проучванията при животни показват наличие на репродуктивна токсичност, включително и повишена честота на фетални аномалии и смъртни случаи (вж. точка 5.3). Ако по време на приложението на Faslodex настъпи бременност, пациентката трябва да бъде информирана за потенциалните опасности за плода и потенциалния риск за загубата му.

Кърмене
Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Faslodex. Фулвестрант се екскретира в млякото на лактиращи плъхове. Не е известно дали фулвестрант се екскретира в кърмата. Поради потенциала от сериозни нежелани реакции от фулвестрант при кърмачета, употребата му по време на кърмене е противопоказана (вж. точка 4.3).

Фертилитет
Ефектите на Faslodex върху фертилитета при хора не са проучвани.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Faslodex не повлиява или повлиява незначително способността за шофиране и работа с машини. Все пак, понеже при лечение с Faslodex има много чести съобщения за астения, пациентите, които развият тази нежелана реакция, трябва да подхождат с повишено внимание към шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност
Монотерапия
В тази точка е представена информация, основана на всички нежелани реакции от клинични проучвания, постмаркетингови проучвания и спонтанни съобщения. В сборните данни за фулвестрант като монотерапия най-често съобщаваните нежелани реакции са били реакции на мястото на инжектиране, астения, гадене и повишени чернодробни ензими (АЛАТ, АСАТ, АФ).

В таблица 1, дадените по-долу категории по честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) са изчислени въз основа на сборни анализи на безопасността при групи на лечение с Faslodex 500 mg в проучвания, които сравняват Faslodex 500 mg с Faslodex 250 mg [CONFIRM (проучване D6997C00002), FINDER 1 (проучване D6997C00004), FINDER 2 (проучване D6997C00006) и NEWEST (проучване D6997C00003)], или само от FALCON (проучване D699BC00001), което сравнява Faslodex 500 mg с анастрозол 1 mg. Когато честотите от сборния анализ на данните за безопасност и от FALCON се различават, е представена по-високата честота. Дадените в таблица 1 честоти са въз основа на всички съобщени събития, без значение каква е била преценката на изследователя за причинно-следствената връзка. Медианата на продължителност на лечението с фулвестрант 500 mg в сборните данни (включително по-горе споменатите проучвания плюс FALCON) е била 6,5 месеца.

Табличен списък на нежеланите реакции
Изброените по-долу нежелани реакции са класифицирани по честота и системо-органни класове (СОК). Групирането по честота е дефинирано по следната конвенция: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции, съобщавани при пациенти, лекувани с Faslodex като монотерапия

Нежелани реакции по системо-органни класове и честота		
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекции на пикочните пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Намален брой тромбоцити[д]
Нарушения на имунната система	Много чести	Реакции на свръхчувствителност[д]
	Нечести	Анафилактични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Анорексия[а]
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Съдови нарушения	Много чести	Горещи вълни[д]
	Чести	Венозна тромбоемболия[а]
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене
	Чести	Повръщане, диария
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	Повишени чернодробни ензими (АЛАТ, АСАТ, АФ)[а]
	Чести	Повишен билирубин[а]

	Нечести	Чернодробна недостатъчност[в, е], хепатит[е], повишаване на ГГТП[е]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив[д]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Болки в ставите и в мускулно-скелетната система[г]
	Чести	Болки в гърба[а]
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Вагинален кървоизлив[д]
	Нечести	Вагинална кандидоза[е], левкорея[е]
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Астения[а], реакции на мястото на инжектиране[б]
	Чести	Периферна невропатия[д], ишиас[д]
	Нечести	Кръвоизлив на мястото на инжектиране[е], хематом на мястото на инжектиране[е], невралгия[в, е]

[а] Включва нежелани лекарствени реакции, за които поради наличие на подлежащо заболяване не може да се определи с точност степента, в която Faslodex допринася за развитието им.

[б] Терминът „реакции на мястото на инжектиране" не включва термините „кръвоизлив на мястото на инжектиране", „хематом на мястото на инжектиране", „ишиас", „невралгия" и „периферна невропатия".

[в] Реакцията не е наблюдавана при големите клинични проучвания (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Честотата е изчислена посредством горната граница на 95 % доверителен интервал за точкова оценка. Изчислен е като 3/560 (където 560 е броят пациенти в големите клинични проучвания), което попада в категорията „нечести".

[г] Включва: артралгия и по-рядко болка в мускулно-скелетната система, миалгия и болки в крайниците.

[д] Категорията за честота е различна при сборните данни за безопасност и при FALCON.

[е] НЛР не е наблюдавана във FALCON.

Описание на избрани нежелани реакции

Включените по-долу описания се основават на анализа на данните за безопасност, съответно при 228 пациентки, които са получили най-малко една (1) доза фулвестрант, и при 232 пациентки, които са получили най-малко една (1) доза анастрозол, във фаза 3 на проучването FALCON.

Болки в ставите и мускулно-скелетната система
В проучването FALCON, броят на пациентките, които са съобщили като нежелана реакция болки в ставите и мускулно-скелетната, е съответно 65 (31,2 %) и 48 (24,1 %) в рамото на фулвестрант и анастрозол. От 65-те пациентки в рамото на Faslodex, 40 % (26/65) са съобщили за болки в ставите и мускулно-скелетната система през първия месец на лечението и 66,2 % (43/65) – през първите 3 месеца на лечението. Пациентките не съобщават за нежелани събития степен ≥ 3 по CTCAE или такива, които да налагат намаляване на дозата, прекъсване на приема или прекратяване на лечението.

Комбинирана терапия с палбоциклиб
Общият профил за безопасност на фулвестрант, когато се използва в комбинация с палбоциклиб, е въз основа на данните от 517 пациенти с HR-положителен, HER2-отрицателен авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза в рандомизираното проучване PALOMA3 (вж. точка 5.1). Най-честите (≥ 20 %) нежелани реакции от каквато и да е степен, съобщени при пациенти, които получават фулвестрант в комбинация с палбоциклиб, са неутропения, левкопения, инфекции, умора, гадене, анемия, стоматит, диария, тромбоцитопения и повръщане. Най-честите (≥ 2 %) нежелани реакции степен ≥ 3 са неутропения, левкопения, инфекции, анемия, повишени стойности на аспартат аминотрансфераза (AST), тромбоцитопения и умора.

В таблица 2 са представени нежеланите реакции от PALOMA3.
Медианата на продължителност на експозицията на фулвестрант е 11,2 месеца в рамото на фулвестрант плюс палбоциклиб и 4,8 месеца в рамото на фулвестрант плюс плацебо.

Медианата на продължителност на експозицията на палбоциклиб в рамото на фулвестрант плюс палбоциклиб е 10,8 месеца.

Таблица 2 Нежелани реакции, базирани на данни от проучването PALOMA3 (N=517)

Системо-органен клас **Честота** **Предпочитан термин**[а]	**Faslodex + палбоциклиб (N=345)**		**Faslodex + плацебо (N=172)**	
	Всички степени n (%)	**Степен ≥ 3 n (%)**	**Всички степени n (%)**	**Степен ≥ 3 n (%)**
Инфекции и инфестации				
Много чести				
Инфекции[б]	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Нарушения на кръвта и лимфната система				
Много чести				
Неутропения[в]	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Левкопения[г]	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Анемия[д]	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Тромбоцитопения[е]	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
Нечести				
Фебрилна неутропения	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Нарушения на метаболизма и храненето				
Много чести				
Намален апетит	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Нарушения на нервната система				
Чести				
Дисгеузия	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Нарушения на очите				
Чести				
Повишена лакримация	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Замъглено зрение	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
„Сухо око“	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
Чести				
Епистаксис	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Стомашно-чревни нарушения				
Много чести				
Гадене	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Стоматит[ж]	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Диария	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Повръщане	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
Много чести				
Алопеция	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
Обрив[з]	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
Чести				

Суха кожа	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
Много чести				
Умора	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Пирексия	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
Чести				
Астения	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Изследвания				
Много чести				
Повишени стойности на AST	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
Чести				
Повишени стойности на ALT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALT=аланин аминотрансфераза; AST=аспартат аминотрансфераза; N/n=брой пациенти; NA= не е приложимо

[а] Предпочитаните термини (ПТ) са изброени съгласно MedDRA 17.1.

[б] „Инфекции“ включва всички ПТ, които са част от системо-органния клас „Инфекции и инфестации“.

[в] „Неутропения“ включва следните ПТ: неутропения, намален брой на неутрофилите.

[г] „Левкопения“ включва следните ПТ: левкопения, намален брой на белите кръвни клетки.

[д] „Анемия“ включва следните ПТ: анемия, понижен хемоглобин, понижен хематокрит.

[е] „Тромбоцитопения“ включва следните ПТ: тромбоцитопения, намален брой на тромбоцитите.

[ж] „Стоматит“ включва следните ПТ: афтозен стоматит, хейлит, глосит, глосодиния, язви в устата, възпаление на лигавицата, болка в устата, орофарингеален дискомфорт, орофарингеална болка, стоматит.

[з] „Обрив“ включва следните ПТ: обрив, макулопапулозен обрив, сърбящ обрив, еритематозен обрив, папулозен обрив, дерматит, акнеиформен дерматит, токсичен кожен обрив.

Описание на избрани нежелани реакции

Неутропения

Неутропения от каквато и да е степен се съобщава при 290 (84,1 %) пациенти от проучването PALOMA3, получаващи фулвестрант в комбинация с палбоциклиб; неутропения степен 3 се съобщава при 200 (58,0 %) пациенти, а неутропения степен 4 се съобщава при 40 (11,6 %) пациенти. В рамото на фулвестрант плюс плацебо (n=172), неутропения от каквато и да е степен се съобщава при 6 (3,5 %) пациенти;. Няма съобщения за неутропения степен 3 и 4 в рамото на фулвестрант плюс плацебо.

При пациенти, получаващи фулвестрант в комбинация с палбоциклиб, медианата на времето до първия епизод на неутропения от каквато е да е степен е 15 дни (диапазон: 13 – 512 дни), а медианата на продължителността на неутропения степен ≥ 3 е 16 дни. Фебрилна неутропения се съобщава при 3 (0,9 %) от пациентите, получаващи фулвестрант в комбинация с палбоциклиб.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Съобщени са изолирани случаи на предозиране с Faslodex при хора. При предозиране се препоръчва симптоматично поддържащо лечение. Проучванията върху животни предполагат, че няма други ефекти освен тези, отнесени директно или индиректно към антиестрогенната активност при високи дози на фулвестрант (вж. точка 5.3).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ендокринна терапия, Антиестрогени, АТС код: L02BA03

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти
Фулвестрант е конкурентен антагонист на естрогеновите рецептори (ER) с афинитет, сравним с този на естрадиол. Фулвестрант блокира трофичните действия на естрогените, без да има парциално агонистично (естрогено-подобно) действие. Механизмът му на действие е свързан с понижение на нивата на естроген-рецепторния протеин.
Клиничните проучвания при постменопаузални жени с първичен рак на гърдата показват, че фулвестрант значително понижава ЕР протеина при ЕР позитивни тумори, в сравнение с плацебо. Също така, налице е значително понижение на експресията на прогестероновия рецептор, което е в съответствие с липсата на присъщи естроген-агонистични ефекти. Също така, има данни, че фулвестрант 500 mg, приложен при пациенти с тумори на гърдата, в условията на неоадювантно лечение, потиска експресията на ER и на маркера на пролиферация Ki67 в по-голяма степен, отколкото фулвестрант 250 mg.

Клинична ефикасност и безопасност при авансирал рак на гърдата

Монотерапия
Клинично проучване фаза 3 е приключило при 736 постменопаузални жени с авансирал рак на гърдата, с рецидив по време на или след адювантна ендокринна терапия или с прогресия след ендокринна терапия за авансирало заболяване. Проучването включва 423 пациенти, които са имали рецидив или прогресия по време на анти-естрогенова терапия (АЕ-подгрупа) и 313 пациенти, които са имали рецидив или прогресия по време на терапия с ароматазен инхибитор (АИ-подгрупа). Проучването сравнява ефикасността и безопасността на Faslodex 500 mg (n=362) с тези на Faslodex 250 mg (n=374). Първичната крайна точка е преживяемост без прогресия (ПБП), а ключовите вторични крайни точки за ефикасност включват степен на обективно повлияване (СОП), степен на клинична полза (СКП) и обща преживяемост (ОП). Резултатите от проучването CONFIRM по отношение на ефикасността са резюмирани в таблица 3.

Таблица 3 Резюме на резултатите по отношение на първичната крайна точка (ПБП) и ключовите вторични крайни точки за ефикасност в проучването CONFIRM

Променлива	Метод на оценка; терапевтично сравнение	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Сравнение между групите (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Коефициент на риск	95 % CI	p-стойност
ПБП	**Медиана по K-M в месеци; коефициент на риск**					
Общо пациенти		6,5	5,5	0,80	0,68; 0,94	0,006
-АЕ подгрупа (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62; 0,94	0,013
-АИ подгрупа (n=313)[а]		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
ОП[б]	**Медиана по K-M в месеци; коефициент на риск**					
Общо пациенти		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016[в]
-АЕ подгрупа (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038[в]
-АИ подгрупа (n=313)[а]		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241[в]

Променлива	Метод на оценка; терапевтично сравнение	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Сравнение между групите (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)	
				Абсолютна разлика в %	95 % CI
СОП[г]	**% пациенти с обективен отговор; абсолютна разлика в %**				
Общо пациенти		13,8	14,6	-0,8	-5,8; 6,3
-АЕ подгрупа (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2; 9,3
-АИ подгрупа (n=205)[а]		7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8
СКП[д]	**% пациенти с КП; абсолютна разлика в %**				
Общо пациенти		45,6	39,6	6,0	-1,1; 13,3
-АЕ подгрупа (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2; 16,6
-АИ подгрупа (n=313)[а]		36,2	32,3	3,9	-6,1; 15,2

[а] Faslodex е показан при пациенти, които са имали рецидив или прогресия по време на анти-естрогенова терапия. Резултатите от АИ-подгрупа не са убедителни.

[б] Представените за ОП данни са от окончателните анализи за преживяемост при готовност 75 %.

[в] Номинална p-стойност без да се прави уточняване за различията при сравнение между първоначалните анализи за обща преживяемост при готовност 50 % и обновените анализи за преживяемост при готовност 75 %.

[г] СОП е оценена при пациентите, при които е било възможно да се оцени повлияването на изходно ниво (т.е. при пациентите с измеримо заболяване на изходно ниво: 240 пациенти в групата на Faslodex 500 mg и 261 пациенти в групата на Faslodex 250 mg).

[д] Пациенти с най-добро обективно повлияване на пълно повлияване, частично повлияване или стабилно заболяване ≥ 24 седмици.

ПБП: преживяемост без прогресия; СОП: степен на обективно повлияване; СКП: степен на клинична полза; КП: клинична полза; ОП: обща преживяемост; K-M: Каплан Майер; CI: доверителен интервал; АИ: ароматазен инхибитор; АЕ: антиестроген.

Едно рандомизирано, двойносляпо, контролирано с двойно плацебо, многоцентрово проучване фаза 3, с Faslodex 500 mg спрямо анастрозол 1 mg, е проведено при постменопаузални жени с

ER-позитивен и/или PgR-позитивен локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза, които предходно не са били лекувани с хормонална терапия. Общо 462 пациентки са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават последователно фулвестрант 500 mg или анастрозол 1 mg. Рандомизацията е стратифицирана по типа на заболяването (локално авансирал или метастатичен), предходна химиотерапия за авансирало заболяване и измеримо заболяване.

Първичната крайна точка за ефикасност на проучването е оценената от изследователя преживяемост без прогресия (ПБП), оценена съобразно с RECIST 1.1 (Критерии за оценка на повлияването при солидни тумори [Response Evaluation Criteria in Solid Tumours]). Ключовите вторични точки за ефикасност включват обща преживяемост (ОП) и степен на обективно повлияване (СОП).

При пациентките, включени в това проучване, медианата на възрастта е 63 години (диапазон 36 до 90 години). По-голямата част от пациентките (87,0 %) са с метастатично заболяване на изходно ниво. Петдесет и пет процента (55,0 %) от пациентките са с висцерални метастази на изходно ниво. Общо 17,1 % от пациентките предходно са преминали химиотерапевтичен режим за авансирало заболяване; 84,2 % от пациентките имат измеримо заболяване.

Съответстващи резултати се наблюдават в по-голямата част от предварително определените подгрупи пациентки. В подгрупата пациентки, при които заболяването е ограничено до невисцерални метастази (n=208), коефициентът на риск (HR) е 0,592 (95 % CI: 0,419; 0,837) в рамото на Faslodex, в сравнение с рамото на анастрозол. В подгрупата на пациентките с висцерални метастази (n=254), HR е 0,993 (95 % CI: 0,740; 1,331) в рамото на Faslodex, в сравнение с рамото на анастрозол. Резултатите за ефикасност от проучването FALCON са представени в таблица 4 и фигура 1.

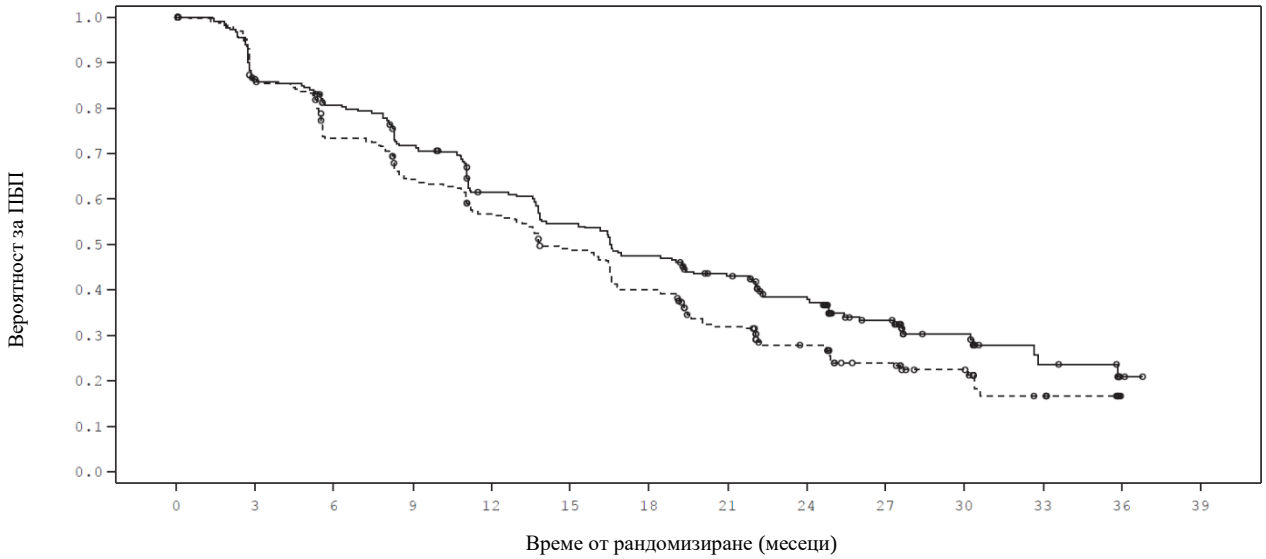
Таблица 4 Резюме на резултатите за първичната крайна точка за ефикасност (ПБП) и ключовите вторични крайни точки (оценка на изследователя, *intent-to-treat* популация) – проучване FALCON

	Faslodex 500 mg (N=230)	**Anastrozole 1 mg (N=232)**
Преживяемост без прогресия		
Брой случаи на ПБП (%)	**143 (62,2 %)**	**166 (71,6 %)**
Коефициент на риск за ПБП (95 % CI) и p-стойност	**HR 0,797 (0,637 – 0,999) p=0,0486**	
Медиана на ПБП [месеци (95 % CI)]	**16,6 (13,8; 21,0)**	**13,8 (12,0; 16,6)**
Брой случаи на ОП*	**67 (29,1 %)**	**75 (32,3 %)**
Коефициент на риск за ОП (95 % CI) и p-стойност	**HR 0,875 (0,629 – 1,217) p=0,4277**	
СОП**	**89 (46,1 %)**	**88 (44,9 %)**
Съотношение на шансовете за СОП (95 % CI) и p-стойност	**OR 1,074 (0,716 – 1,614) p=0,7290**	
Медиана на ПП (месеци)	**20,0**	**13,2**
СКП	**180 (78,3 %)**	**172 (74,1 %)**
Съотношение на шансовете за СКП (95 % CI) и p-стойност	**OR 1,253 (0,815 – 1,932) p=0,3045**	

* **(31 % от планираното време на проследяване) - неокончателен анализ на ОП**

** **при пациентки с измеримо заболяване**

Фигура 1 Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (оценка на изследователя, *intent-to-treat* популация) – проучване FALCON



Брой на пациентите в риск:

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

Две клинични проучвания фаза 3 са приключили при общо 851 постменопаузални жени с авансирал рак на гърдата, които са имали рецидив на заболяването по време на или след адювантна ендокринна терапия, или при прогресия след ендокринна терапия за напреднало заболяване. Седемдесет и седем процента (77 %) от изследваната популация са имали естроген-рецептор позитивен рак на гърдата. Проучванията сравняват безопасността и ефикасността на месечното прилагане на Faslodex 250 mg срещу ежедневното прилагане на 1 mg анастрозол (ароматазен инхибитор). Като цяло, Faslodex в доза 250 mg месечно е толкова ефикасен, колкото анастрозол, по отношение на преживяемост без прогресия, обективен отговор и време на преживяване. Няма статистически значими разлики при всеки от тези крайни точки за оценка между двете терапевтични групи. Първичната крайна точка е преживяемост без прогресия. Комбинираният анализ на двете проучвания показва, че заболяването е прогресирало при 83 % от получавалите Faslodex пациенти, в сравнение с 85 % от получавалите анастрозол пациенти. Комбинираният анализ на двете проучвания показва, че коефициентът на риск за преживяемост без прогресия при Faslodex 250 mg спрямо анастрозол е 0,95 (95 % CI 0,82 до 1,10). При Faslodex 250 mg обективното повлияване е 19,2 %, в сравнение с 16,5 % при анастрозол. Медианата на времето на преживяване е 27,4 месеца за лекуваните с Faslodex пациенти и 27,6 месеца за лекуваните с анастрозол пациенти. Коефициентът на риск за Faslodex 250 mg, спрямо анастрозол, по показателя време на преживяване е 1,01 (95 % CI 0,86 до 1,19).

Комбинирана терапия с палбоциклиб
Едно фаза 3, международно, рандомизирано, двойносляпо, паралелно-групово, многоцентрово проучване на Faslodex 500 mg плюс палбоциклиб 125 mg, спрямо Faslodex 500 mg плюс плацебо, е проведено при жени с HR-положителен, HER2-отрицателен локално авансирал рак на млечната жлеза, неподлежащ на резекция или лъчетерапия с лечебна цел или метастатичен рак на млечната жлеза, независимо от техния менопаузален статус, чието заболяване е прогресирало след предходна ендокринна терапия при (нео)адювантна терапия или метастатично заболяване.

Общо 521 пре-/пери- и постменопаузални жени, при които е настъпила прогресия по време на или в рамките на 12 месеца от завършването на адювантната ендокринна терапия, или по време

на или в рамките на 1 месец от предходна ендокринна терапия за авансирало заболяване, са рандомизирани в съотношение 2:1 на Faslodex плюс палбоциклиб, или Faslodex плюс плацебо, и са стратифицирани по документирана чувствителност към предходна хормонална терапия, менопаузален статус при включване в проучването (пре-/пери- спрямо постменопаузални) и наличие на висцерални метастази. Пре-/перименопаузалните жени получават LHRH агониста гозерелин. Пациенти с авансирало/метастатично заболяване, симптоматични, с висцерално разпространение, изложени на риск от животозастрашаващи усложнения в краткосрочен план (включително пациенти с масивни неконтролирани изливи [плеврален, перикарден, перитонеален], белодробен лимфангит и над 50 % чернодробно засягане), не са отговаряли на условията за включване в проучването.

Пациентите продължават да получават определеното лечение до обективна прогресия на заболяването, влошаване на симптомите, неприемлива токсичност, смърт или оттегляне на съгласието, което възникне първо. Не се допуска кръстосване между терапевтичните рамена.

Изходните демографски и прогностични характеристики на пациентите в рамото на Faslodex плюс палбоциклиб и рамото на Faslodex плюс плацебо са сходни. Медианата на възрастта на пациентите, включени в това проучване, е 57 години (диапазон 29 – 88). Във всяко терапевтично рамо повечето от пациентите са от европеидната раса, имат документирана чувствителност към предходна хормонална терапия и са постменопаузални. Приблизително 20 % от пациентите са пре-/перименопаузални. Всички пациенти са получавали предходна системна терапия и повечето пациенти във всяко терапевтично рамо са получавали предходен химиотерапевтичен режим за своята основна диагноза. Повече от половината (62 %) имат функционален статус 0 по скалата на Източната кооперативна група по онкология (ECOG), 60 % имат висцерални метастази, а 60 % са получавали повече от 1 предходен хормонален режим за своята основна диагноза.

Първичната крайна точка на проучването е оценената от изследователя ПБП, оценена съгласно RECIST 1.1. Поддържащите анализи на ПБП са базирани на независима централна оценка на рентгеново изследване (Independent Central Radiology Review). Вторичните крайни точки включват обективен отговор, СКП, обща преживяемост (ОП), безопасност и време до влошаване при крайна точка болка.

Проучването постига първичната крайна точка за удължаване на оценена от изследователя ПБП при междинния анализ, проведен при 82 % от планираните ПБП събития; резултатите преминават предварително определената граница на ефикасност на Haybittle-Peto (α=0,00135), демонстрирайки статистически значимо удължаване на ПБП и клинично значим терапевтичен ефект. По-актуални данни за ефикасност са представени в таблица 5.

След медиана на времето за проследяване 45 месеца окончателният анализ на ОП е извършен въз основа на 310 събития (60% от рандомизираните пациенти). Наблюдава се 6,9-месечна разлика в медианата на ОП в рамото на палбоциклиб плюс фулвестрант сравнено с плацебо плюс фулвестрант; този резултат не е статистически значим при предварително определеното ниво на значимост от 0,0235 (1-странно). В рамото на плацебо плюс фулвестрант 15,5% от рандомизираните пациенти получават палбоциклиб и други CDK инхибитори (циклин-зависими киназни инхибитори) като последващо лечение след прогресия.

Резултатите от оценените от изследователя данни за ПБП и крайната ОП от проучването PALOMA3 са представени в Таблица 5. Съответните криви на Kaplan-Meier са показани на Фигури 2 и 3.

Таблица 5 Резултати за ефикасност – проучване PALOMA3 (оценка на изследователя, *intent-to-treat* популация)

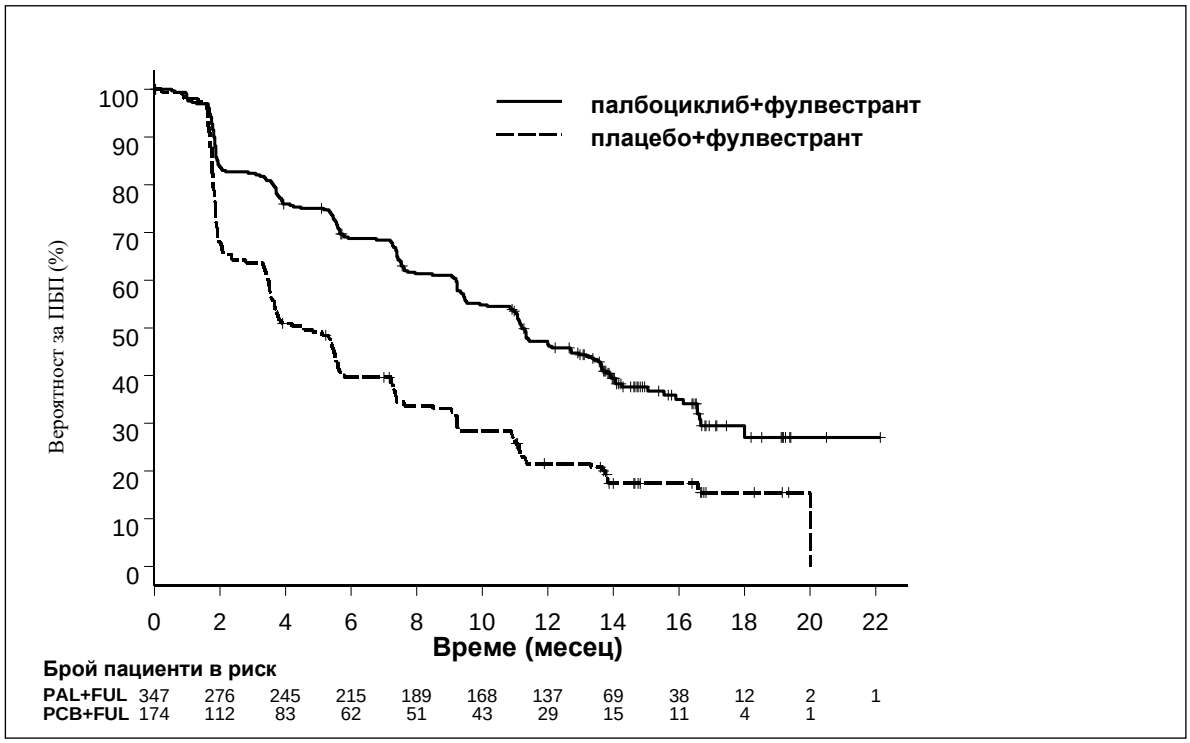
	Актуализиран анализ (дата на заключване на базата данни 23 октомври 2015 г.)	
	Faslodex + палбоциклиб (N=347)	**Faslodex + плацебо (N=174)**
Преживяемост без прогресия		
Медиана [месеци (95 % CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Коефициент на риск (95 % CI) и p-стойност	0,497 (0,398; 0,620), p< 0,000001	
Вторични крайни точки*		
Обективен отговор [% (95 % CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
Обективен отговор (измеримо заболяване) [% (95 % CI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
СКП [% (95 % CI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Крайна обща преживяемост (ОП) (дата на заключване на базата данни 13 април 2018 г.)		
Брой събития (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Медиана [месеци (95% CI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Коефициент на риск (95% CI) и p-стойност†	0,814 (0,644, 1,029) p=0,0429†*	

СКП=степен на клинична полза; CI=доверителен интервал; N=брой пациенти; OR=обективен отговор
Резултатите от вторичните крайни точки са въз основа на потвърдени и непотвърдени отговори съгласно RECIST 1.1.

* Без статистическа значимост

† 1-странна p-стойност от логаритмичния тест, стратифициран за наличие на висцерални метастази и чувствителност към предходна ендокринна терапия, по рандомизация.

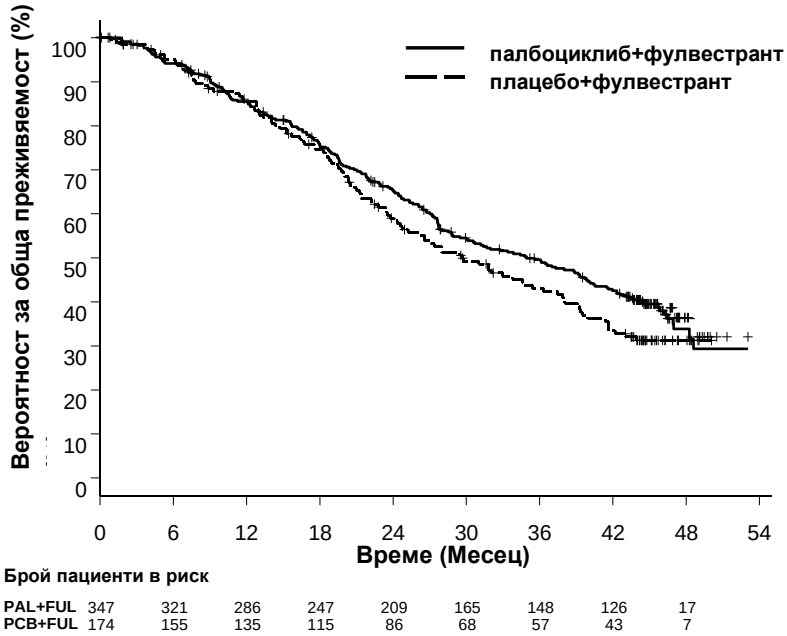
Фигура 2 Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (оценка на изследователя, *intent-to-treat* популация) – проучване PALOMA3 (дата на заключване на базата данни 23 октомври 2015 г.)



FUL=фулвестрант; PAL=палбоциклиб; PCB=плацебо.

Наблюдаван е намален риск от прогресия на заболяването или смърт в рамото на Faslodex плюс палбоциклиб във всички отделни подгрупи пациенти, дефинирани по стратификационните фактори и изходните характеристики. Това е видно при пре-/перименопаузални жени (HR 0,46 [95 % CI: 0,28; 0,75]) и постменопаузални жени (HR 0,52 [95 % CI: 0,40; 0,66]), и пациенти с висцерално метастатично заболяване (HR 0,50 [95 % CI: 0,38; 0,65]) и невисцерално метастатично заболяване (HR 0,48 [95 % CI: 0,33; 0,71]). Полза също е установена независимо от линиите на предходна терапия в случай на метастази, независимо дали 0 (HR 0,59 [95 % CI: 0,37; 0,93]), 1 (HR 0,46 [95 % CI: 0,32, 0,64]), 2 (HR 0,48 [95 % CI: 0,30; 0,76]), или ≥ 3 линии (HR 0,59 [95 % CI: 0,28; 1,22]).

Figure 3. Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост (intent-to-treat популация) – проучване PALOMA3 (дата на заключване на базата данни 13 април 2018 г.)



FUL=фулвестрант; PAL=палбоциклиб; PCB=плацебо.

Допълнителни измерители за ефикасност (обективен отговор и време до туморен отговор), оценени в подгрупата пациенти със или без висцерално заболяване, са показани в Таблица 6.

Таблица 6 Резултати за ефикасност при висцерално и невисцерално заболяване от проучването PALOMA3 (*intent-to-treat* популация)

	Висцерално заболяване		**Невисцерално заболяване**	
	Faslodex плюс палбоциклиб (N=206)	**Faslodex плюс плацебо (N=105)**	**Faslodex плюс палбоциклиб (N=141)**	**Faslodex плюс плацебо (N=69)**
Обективен отговор [% (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)
Време до туморен отговор, Медиана [месеци (диапазон)]	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

*Резултати за отговор, основани на потвърдени и непотвърдени отговори.
N=брой пациенти; CI=доверителен интервал.

Съобщените от пациентите симптоми са оценени чрез използване на въпросника на Европейска организация за изследване и лечение на рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) за качество на живот (quality of life questionnarie, QLQ)-C30 и неговия модул за рак на млечната жлеза (EORTC QLQ-BR23). Общо 335 пациенти в рамото на Faslodex плюс палбоциклиб и 166 пациенти в рамото на Faslodex плюс плацебо са попълнили въпросника на изходно ниво, и при поне едно посещение след изходно ниво.

Времето до влошаване е предварително определено като времето между изходното ниво и първата поява на увеличение ≥ 10 точки спрямо изходното ниво в скоровете на симптома болка. Добавянето на палбоциклиб към Faslodex води до полза по отношение на симптомите чрез

значително удължаване на времето до влошаване на симптома болка в сравнение с Faslodex плюс плацебо (медиана 8,0 месеца спрямо 2,8 месеца; HR 0,64 [95 % CI: 0,49; 0,85]; p<0,001).

Ефекти върху постменопаузалния ендометриум
Предклиничните данни не предполагат стимулиращ ефект на фулвестрант върху постменопаузалния ендометриум (вж. точка 5.3). Двуседмично проучване при здрави постменопаузални жени доброволци, лекувани с 20 µg етинилестрадиол дневно, показва, че предварителна терапия с Faslodex 250 mg води до значително понижена стимулация на постменопаузалния ендометриум в сравнение с предварително третиране с плацебо, установено чрез ултразвуково измерване на дебелината на ендометриума.

Неоадювантното лечение с продължителност до 16 седмици, при пациентки с рак на гърдата с Faslodex 500 mg или Faslodex 250 mg, не води до значими промени в дебелината на ендометриума, което говори за липса на агонизъм. Няма данни за нежелани реакции по отношение на ендометриума, при проучваните пациенти с рак на гърдата. Няма данни по отношение на морфологията на ендометриума.

При две краткосрочни проучвания (1 и 12 седмици) при пременопаузални пациентки с доброкачествено гинекологично заболяване, между групите на фулвестрант и плацебо не са наблюдавани значими разлики в ехографски измерената дебелина на ендометриума.

Ефекти върху костите
Няма дългосрочни клинични данни за ефекта на фулвестрант върху костите. Неоадювантното лечение с продължителност до 16 седмици, при пациенти с рак на гърдата с Faslodex 500 mg или Faslodex 250 mg, не води до клинично значими промени в стойностите на серумните маркери на костния търновър.

Педиатрична популация
Faslodex не е показан за употреба при деца. Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Faslodex във всички подгрупи на педиатричната популация за рак на гърдата (вж. точка 4.2 за информация относно педиатричната употреба).

Открито проучване фаза 2 проследява безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на фулвестрант, при 30 момичета на възраст от 1 до 8 години, с прогресивен преждевременен пубертет, свързан със синдром на McCune Albright (MAS). Педиатричните пациенти са получавали 4 mg/kg месечна интрамускулна доза фулвестрант. Това 12-месечно проучване е проследило набор от крайни точки на MAS и показва редуциране честотата на вагинално кървене, и редуциране скоростта на увеличаване на костната възраст. Най-ниските плазмени концентрации на фулвестрант в стационарно състояние при деца в това проучване са съизмерими с тези при възрастни (вж. точка 5.2). Няма нови съображения за безопасността, възникнали в резултат на това малко проучване, но все още не са налични 5-годишните данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
След приложение на дългодействащия Faslodex като интрамускулна инжекция, фулвестрант се резорбира бавно, а максималните плазмени концентрации (C_{max}) се достигат след около 5 дни. При приложение на Faslodex 500 mg, още през първия месец се достигат експозиции, равни на или близки до тези, при стационарно състояние (средни [CV]: съответно AUC 475 [33,4 %] ng дни/ml, C_{max} 25,1 [35,3 %] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9 %] ng/ml). При стационарно състояние, плазмената концентрация на фулвестрант се поддържа в сравнително тесен диапазон, с приблизително до 3-кратна разлика между максималните и най-ниските концентрации. След интрамускулно приложение, експозицията е приблизително пропорционална на дозата в дозовия диапазон от 50 до 500 mg.

Разпределение
Фулвестрант има бързо и широко разпределение. Големият привиден обем на разпределение (Vd_{ss}) при стационарно състояние - приблизително 3 до 5 l/kg, предполага, че разпределението е главно екстраваскуларно. Фулвестрант се свързва в голяма степен (99 %) с плазмените протеини. Липопротеините с много ниска плътност (VLDL), липопротеините с ниска плътност (LDL) и липопротеините с висока плътност (HDL) са главните свързващи компоненти. Не са проведени проучвания за взаимодействия на конкурентно свързване към протеини. Не е определена ролята на свързващия половите хормони глобулин (SHBG).

Биотрансформация
Метаболизмът на фулвестрант не е установен напълно, но включва комбинации от няколко възможни пътища на биотрансформация, аналогични на тези при ендогенните стероиди. Идентифицираните метаболити (включително 17-кето, сулфон, 3-сулфат, 3- и 17-глюкоронидни метаболити) са или по-малко активни, или проявяват сходна на фулвестрант активност при антиестрогенните модели. Проучванията, използващи препарати от човешки черен дроб и рекомбинантни човешки ензими показват, че CYP 3A4 е единственият P450 изоензим, включен в оксидацията на фулвестрант. Все пак изглежда, че други пътища, които не са свързани с P450, доминират повече *in vivo*. *In vitro* данните предполагат, че фулвестрант не инхибира CYP 3A4 изоензимите.

Елиминиране
Фулвестрант се елиминира главно под формата на метаболити. Основния път на екскреция е чрез фецеса, с по-малко от 1 % екскреция в урината. Фулвестрант има висок клирънс, 11 ± 1,7 ml/min/kg, предполагащ висока степен на чернодробна екскреция. Терминалният полуживот ($t_{1/2}$), след интрамускулно приложение, се определя от скоростта на абсорбция и се оценява на 50 дни.

Специални популации
При популационен фармакокинетичен анализ на данни от проучвания фаза 3 не са установени разлики във фармакокинетичния профил на фулвестрант по отношение на възраст (диапазон 33 до 89 години), тегло (40-127 kg) или раса.

Бъбречно увреждане
Лека до умерена степен на нарушение на бъбречната функция не повлиява фармакокинетиката на фулвестрант до клинично значима степен.

Чернодробно увреждане
Фармакокинетиката на фулвестрант е оценена в клинично проучване с еднократна доза при жени с лека до умерена степен на чернодробно увреждане (клас A и B по Child Pugh). Приложена е интрамускулно висока доза с краткотрайно въвеждане. Наблюдавано е до 2,5 пъти повишение на AUC при жени с чернодробно увреждане, в сравнение със здрави лица. При пациенти, на които е приложен Faslodex, подобно повишение на експозицията се очаква да бъде добре толерирано. Жени с тежка чернодробна недостатъчност (клас C по Child Pugh) не са оценявани.

Педиатрична популация
Фармакокинетиката на фулвестрант е оценена в клинично проучване, проведено при 30 момичета с прогресивен преждевременен пубертет свързан със синдром на McCune Albright (MAS) (вж. точка 5.1). Педиатричните пациенти са били на възраст между 1 и 8 години, и са получавали 4 mg/kg месечна интрамускулна доза фулвестрант. Средната геометрична (стандартно отклонение) най-ниска концентрация ($C_{min,ss}$), в стационарно състояние и AUC_{ss}, са били съответно 4,2 (0,9) ng/ml и 3 680 (1 020) ng*hr/ml. Въпреки, че събраните данни са ограничени, най-ниските концентрации на фулвестрант в стационарно състояние при деца изглежда са съизмерими с тези при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на фулвестрант е ниска.

Faslodex и другите форми на фулвестрант се понасят добре при животински видове, използвани при проучвания с многократно прилагане. Счита се, че локалните реакции, включително миозит и образуване на грануломи на инжекционното място, се дължат на носителя, но тежестта на миозита при зайци нараства с фулвестрант, в сравнение с контролите на физиологичен разтвор. При проучванията за токсичност с многократни интрамускулни дози на фулвестрант при плъхове и кучета, антиестрогенната активност на фулвестрант е отговорна за повечето ефекти, особено върху женската репродуктивна система, но също и върху други чувствителни на половите хормони органи и при двата пола. При някои кучета, след дългосрочно приложение (12 месеца) в различни тъкани, е наблюдаван артериит.

При проучвания върху кучета, след перорално и интравенозно приложение, са установени ефекти върху сърдечно-съдовата система (лека елевация на S-T сегмента на ЕКГ [перорално приложение] и синусов арест при едно куче [интравенозно]). Те се наблюдават при експозиционни нива по-високи, отколкото при пациентите (C_{max} > 15 пъти), и вероятно са с ограничено значение за сигурността при хора, при прилагане на клинична доза.

Фулвестрант няма генотоксичен потенциал.

Фулвестрант показва ефекти върху репродукцията и ембрио/феталното развитие, които са в съответствие с неговата антиестрогенна активност, в дози сходни с клиничната. При плъхове, са наблюдавани обратимо понижение на женската фертилност и преживяемост на ембриона, дистокия и увеличен риск от фетални аномалии, включително на тарзалната става. Зайци, на които е даван фулвестрант, не задържат бременността. Забелязани са увеличение на теглото на плацентата и постимплантационна загуба на фетуса. Има увеличен риск от фетални вариации при зайци (изместване назад на тазовия пръстен и 27 пресакрален прешлен).

Двугодишно проучване за онкогенност при плъхове (интрамускулно приложение на Faslodex), показва увеличена честота на доброкачествени яйчникови гранулозно–клетъчни тумори при женски плъхове, при високата доза 10 mg/плъх/15 дни и увеличена честота на тестикулни Лайдигови тумори при мъжките. В двугодишно проучване при мишки за онкогенност (с ежедневно перорално приложение) се установява повишена честота на овариални стромални тумори от полови върви (както доброкачествени, така и злокачествени), при дози от 150 и 500 mg/kg/дневно. На нивото, при което не се установява ефект за тези находки, нивата на системна експозиция (AUC) са приблизително 1,5 пъти от очакваните нива на експозиция при хора, при женските плъхове, и 0,8 пъти при мъжките плъхове, а при мишки – приблизително 0,8 пъти очакваните нива на експозиция при хора, и при женските, и при мъжките мишки. Индукцията на такива тумори се дължи на фармакологично обусловените ендокринни промени по механизма на обратната връзка на нивата на гонадотропините, дължащи се на антиестрогените при животните с еструс. Ето защо, се смята, че тези находки нямат отношение към приложението на фулвестрант при постменопаузални жени с напреднал рак на гърдата.

Оценка на риска за околната среда (ERA)
Проучвания за оценка на риска за околната среда демонстрират, че фулвестрант потенциално може да причини нежелани ефекти върху водите (вж. точка 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Етанол (96 процента)
Бензилов алкохол
Бензилбензоат
Рициново масло (рафинирано)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2 °C – 8 °C).

Температурни отклонения извън диапазона 2 °C – 8 °C трябва да са ограничени. Включително, трябва да се избягва съхранение при температури, надвишаващи 30 °C, както и съхранение за повече от 28-дневен период при средна температура за съхранение на продукта под 25°C (но над 2 °C – 8 °C). След евентуални температурни отклонения, продуктът незабавно трябва да се върне към препоръчителните условия на съхранение (да се съхранява и транспортира в хладилник при 2 °C – 8 °C). Температурните отклонения имат кумулативен ефект върху качеството на продукта и 28-дневният период не трябва да се надвишава през 4-годишния срок на годност на Faslodex (вж. точка 6.3). Излагане на продукта на температури под 2°C няма да му навреди, стига да не се съхранява под – 20°C.

Предварително напълнената спринцовка да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Съдържащият предварително напълнената спринцовка комплект се състои от:

Една запечатана с капачка прозрачна, стъклена, предварително напълнена спринцовка от Тип 1 с полистиреново бутало, съдържаща 5 ml Faslodex разтвор за инжекции.
Осигурена е също и обезопасена игла (BD SafetyGlide) за съединяване с тялото на спринцовката.
Или
Две запечатани с капачка прозрачни, стъклени, предварително напълнени спринцовки от Тип 1 с полистиреново бутало, всяка от които съдържа 5 ml Faslodex разтвор за инжекции. Осигурени са също и обезопасени игли (BD SafetyGlide) за съединяване с тялото на всяка спринцовка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за приложение

Прилагайте инжекцията според местните ръководства за извършване на интрамускулни инжекции с голям обем.

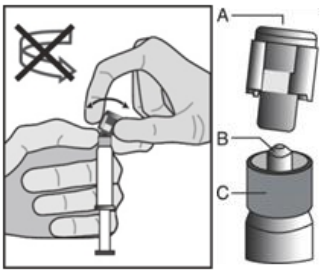
ЗАБЕЛЕЖКА: Поради близостта на подлежащия седалищен нерв, необходимо е внимание при прилагане на Faslodex в дорзоглутеалната област (вж. точка 4.4).

Внимание – преди употреба не стерилизирайте обезопасената игла (подкожна игла с предпазител „BD SafetyGlide") в автоклав. Във всеки един момент по време на работа с иглата и при изхвърлянето й ръцете трябва да остават зад нея.

За всяка от двете спринцовки:

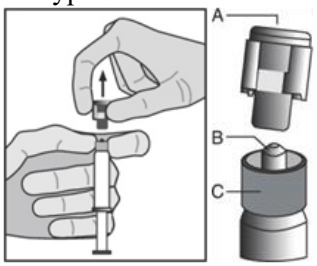
- Извадете стъкленото тяло на спринцовката от кутията и проверете дали не е повредено.
- Отворете външната опаковка на обезопасената игла (SafetyGlide).
- Преди приложение, разтворите за парентерално приложение трябва да се огледат за видими частици и промяна на цвета.
- Дръжте спринцовката изправена за оребрената част (C). С другата ръка хванете капачето (A) и внимателно го накланяйте напред-назад, докато се отдели и може да се издърпа; не въртете (вж. фигура 1).

Фигура 1



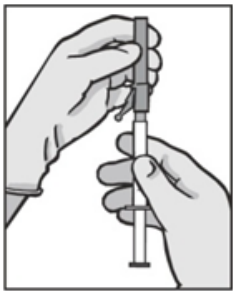
- Отстранете капачето (A) с движение право нагоре. За да запазите стерилността, не докосвайте върха на спринцовката (B) (вж. фигура 2).

Фигура 2



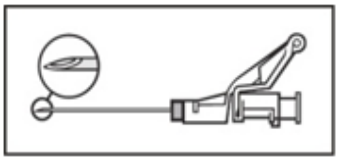
Фигура 3

- Закрепете обезопасената игла към накрайника тип „Луер-Лок” и я завъртете, докато се закрепи стабилно (вж. фигура 3).
- Проверете дали иглата е заключена в Луер-конектора, преди да промените вертикалното положение на спринцовката.
- Издърпайте предпазителя на иглата право напред, за да не увредите върха й.
- Доближете спринцовката до мястото на приложение.
- Отстранете предпазителя на иглата.
- Изгонете излишния въздух от спринцовката.



- Приложете бавно интрамускулно (1-2 минути/инжекция) в седалището (глутеалната област). За удобство на прилагащия инжекцията, скосената страна на иглата е ориентирана към лостчето (вж. фигура 4).

Фигура 4



- Веднага след инжектирането, с един пръст натиснете лостчето, за да активирате предпазителя (вж. фигура 5). ЗАБЕЛЕЖКА: При активирането не насочвайте иглата към себе си и към други хора. Изчакайте да чуете щракване и погледнете дали върхът на иглата е покрит напълно.

Фигура 5



<u>Изхвърляне</u>

Предварително напълнените спринцовки са предназначени **само** за еднократна употреба.

Това лекарство може да представлява риск за водите. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания (вж. точка 5.3).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/269/001 1 спринцовка
EU/1/03/269/002 2 спринцовки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 10 март 2004 г.
Дата на последно подновяване: 16 декември 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

AstraZeneca AB
Karlebyhusentrén
Astraallén
SE-152 57 Södertälje
Швеция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Faslodex 250 mg инжекционен разтвор
фулвестрант

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 250 mg фулвестрант в 5 ml разтвор

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Етанол (96 процента), бензилов алкохол, бензилбензоат и рициново масло (рафинирано). За допълнителна информация, вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

1 предварително напълнена спринцовка (5 ml)
1 обезопасена игла
2 предварително напълнени спринцовки (всяка от 5 ml)
2 обезопасени игли

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интрамускулно приложение.
Само за еднократна употреба.
За пълните инструкции за прилагане на Faslodex и използване на обезопасената игла, вижте приложените указания за приложение.
За да се получи препоръчаната месечна доза от 500 mg, трябва да се инжектират 2 спринцовки.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник.
Предварително напълнената спринцовка да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Вижте листовката за информация относно температурни отклонения.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/269/001 1 спринцовка
EU/1/03/269/002 2 спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Faslodex 250 mg инжекционен разтвор
фулвестрант
интрамускулно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Faslodex 250 mg инжекционен разтвор
фулвестрант (fulvestrant)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Faslodex и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Faslodex
3. Как да използвате Faslodex
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Faslodex
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Faslodex и за какво се използва

Faslodex съдържа активното вещество фулвестрант, което принадлежи към групата на блокерите на естрогена. Естрогените, вид женски полови хормони, в някои случаи могат да участват в развитието на рака на гърдата.

Faslodex се използва или:
- самостоятелно, за лечение на жени в менопауза с тип рак на гърдата, който се нарича положителен за естрогенен рецептор рак на гърдата, който е локално напреднал или се е разпространил в други части на тялото (метастатичен), или
- в комбинация с палбоциклиб за лечение на жени с тип рак на гърдата, който се нарича положителен за хормонален рецептор, отрицателен за рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор, който е локално напреднал или се е разпространил в други части на тялото (метастатичен). Жени, които не са достигнали менопауза, трябва също да се лекуват с лекарство, наречено агонист на лутеинизиращ хормон-освобождаващ хормон (LHRH).

Когато Faslodex се прилага в комбинация с палбоциклиб, е важно също така да се запознаете с листовката на палбоциклиб. Ако имате някакви въпроси за палбоциклиб, моля, говорете с Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Faslodex

Не използвайте Faslodex:
- ако сте алергични към фулвестрант или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако сте бременна или кърмите;
- ако имате тежки проблеми с черния дроб.

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Faslodex, ако някое от следните състояния се отнася за Вас:
- проблеми с бъбреците или черния дроб;
- намален брой тромбоцити (които участват в кръвосъсирването) или нарушения на кръвосъсирването;
- предходни проблеми, свързани с образуване на кръвни съсиреци;
- остеопороза (намалена костна плътност);
- алкохолизъм.

Деца и юноши
Faslodex не е показан за употреба при деца и юноши под 18 години.

Други лекарства и Faslodex
Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или може да приемате други лекарства.
Особено важно е да уведомите лекаря си, ако използвате антикоагуланти (лекарства за предпазване от образуване на кръвни съсиреци).

Бременност и кърмене
Ако сте бременна, не трябва да използвате Faslodex. Ако има възможност да забременеете, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението с Faslodex и 2 години след последната Ви доза.

Докато сте на лечение с Faslodex, не трябва да кърмите.

Шофиране и работа с машини
Не се очаква Faslodex да засегне способността Ви да шофирате или да работите с машини. Все пак, ако след лечението се чувствате отпаднали, не шофирайте и не работете с машини.

Faslodex съдържа 10 % т./об. етанол (алкохол), т.е. до 500 mg на инжекция, еквивалентни на 12 ml бира или 5 ml вино.
Препаратът е вреден за страдащите от алкохолизъм.
Това трябва да се взема предвид при рискови пациенти, като например такива с чернодробни заболявания или епилепсия.

Faslodex съдържа 500 mg бензилов алкохол на инжекция, еквивалентни на 100 mg/ml.
Бензиловият алкохол може да предизвика алергични реакции.

Faslodex съдържа 750 mg бензилбензоат на инжекция, еквивалентни на 150 mg/ml.

3. Как да използвате Faslodex

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е 500 mg фулвестрант (две инжекции от 250 mg/5 ml) еднократно месечно плюс една допълнителна доза от 500 mg две седмици след първата.

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви инжектира Faslodex бавно интрамускулно, по една инжекция от всяка страна на седалището.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Може да се нуждаете от незабавно лечение, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

- алергични реакции (реакции на свръхчувствителност), включително подуване на лицето, устните, езика и/или гърлото, които може да са признаци на анафилактични реакции;
- тромбоемболизъм (повишен риск за образуване на тромби)*;
- възпаление на черния дроб (хепатит);
- чернодробна недостатъчност.

Уведомете лекаря, фармацевта или медицинската си сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):
- реакции на мястото на инжектиране, като болка и/или възпаление;
- отклонения в стойностите на чернодробните ензими (установяват се при изследване на кръв)*;
- гадене (повдигане);
- слабост, отпадналост*;
- болки в ставите и в мускулите и костите;
- горещи вълни;
- обрив по кожата;
- алергични реакции (реакции на свръхчувствителност), включително подуване на лицето, устните, езика и/или гърлото.

Всички останали нежелани реакции:

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):
- главоболие;
- повръщане, диария, загуба на апетит*;
- инфекции на пикочните пътища;
- болки в гърба*;
- повишаване на билирубина (жлъчен пигмент, който се произвежда от черния дроб);
- тромбоемболизъм (повишен риск от образуване на кръвни съсиреци)*;
- понижен брой на тромбоцитите (тромбоцитопения);
- вагинално кървене;
- болка в долната част на гърба, разпространяваща се към крака от едната страна (ишиас);
- внезапна слабост, изтръпване, мравучкане или блокиране на движението на крака, особено само от едната страна на тялото, внезапни проблеми с ходенето или с равновесието (периферна невропатия).

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):
- гъста, белезникава вагинална секреция и кандидоза (инфекция);
- кръвонасядане и кървене на мястото на инжектиране;
- повишаване на ГГТП – чернодробен ензим, който се открива при изследване на кръв;
- възпаление на черния дроб (хепатит);
- чернодробна недостатъчност;
- изтръпване, мравучкане и болка;
- анафилактични реакции.

*Включва нежелани реакции, за които, поради подлежащото заболяване, точната роля на Faslodex не може да се прецени със сигурност.

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Faslodex

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка или етикета на спринцовката след Годен до/EXP. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C – 8°C).

Температурни отклонения извън диапазона 2°C – 8°C трябва да са ограничени. Включително, трябва да се избягва съхранение при температури, надвишаващи 30°C, както и съхранение за повече от 28 дни при средна температура под 25°C (но над 2°C – 8°C). След евентуални температурни отклонения, продуктът незабавно трябва да се върне към препоръчителните условия на съхранение (да се съхранява и транспортира в хладилник при 2°C – 8°C). Температурните отклонения имат кумулативен ефект върху качеството на продукта и 28-дневният период не трябва да се надвишава през 4-годишния срок на годност на Faslodex. Излагането на продукта на температури под 2°C няма да му навреди, стига да не се съхранява под – 20°C.

Предварително напълнената спринцовка да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Вашият медицински специалист носи отговорност за правилното съхраняване, използване и изхвърляне на Faslodex.

Това лекарство може да представлява риск за водите. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Faslodex
- Активното вещество е фулвестрант. Всяка предварително напълнена спринцовка (5 ml) съдържа 250 mg фулвестрант.
- Другите съставки (помощни вещества) са: етанол (96 процента), бензилов алкохол, бензилбензоат и рициново масло (рафинирано).

Как изглежда Faslodex и какво съдържа опаковката
Faslodex е бистър, безцветен до жълт вискозен разтвор в предварително напълнена спринцовка с капачка, защитена от отваряне, съдържаща 5 ml инжекционен разтвор. За да се получи препоръчаната месечна доза от 500 mg, трябва да се инжектират 2 спринцовки.

Faslodex се предлага в два вида опаковки – или опаковка, съдържаща 1 стъклена предварително напълнена спринцовка, или опаковка, съдържаща 2 стъклени предварително напълнени спринцовки. Осигурени са и обезопасени игли (BD SafetyGlide) за свързване с всяка спринцовка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Производител
AstraZeneca AB
Karlebyhusentrén
Astraallén
SE-152 57 Södertälje
Швеция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Latvija
Tel.: +370 5 2660550

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

Magyarország
AstraZeneca Kft
Tel: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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 Latvijā
Tel: +371 67377100

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: https://www.ema.europa.eu

---

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

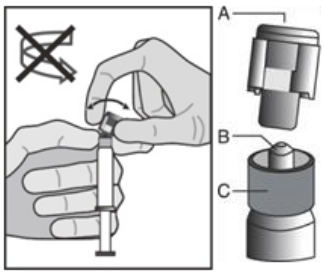
Faslodex 500 mg (2 x 250 mg/5 ml инжекционен разтвор) трябва да се прилага чрез две предварително напълнени спринцовки, вижте точка 3.

Инструкции за приложение
Внимание – преди употреба не стерилизирайте обезопасената игла (подкожна игла с предпазител „BD SafetyGlide”) в автоклав. Във всеки един момент по време на работа с иглата и при изхвърлянето й ръцете трябва да остават зад нея.

За всяка от двете спринцовки:

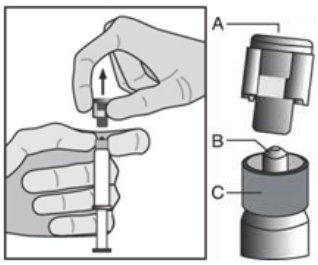
- Извадете стъкленото тяло на спринцовката от кутията и проверете дали не е повредено.
- Отворете външната опаковка на обезопасената игла (SafetyGlide).
- Преди приложение, разтворите за парентерално приложение трябва да се огледат за видими частици и промяна на цвета.
- Дръжте спринцовката изправена за оребрената част (C). С другата ръка хванете капачето (A) и внимателно го накланяйте напред-назад, докато се отдели и може да се издърпа; не въртете (вж. фигура 1)

Фигура 1



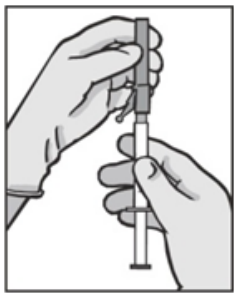
- Отстранете капачето (A) с движение право нагоре. За да запазите стерилността, не докосвайте върха на спринцовката (B) (вж. фигура 2).

Фигура 2



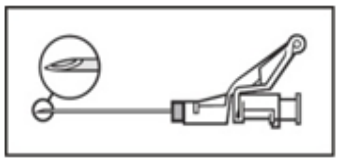
- Закрепете обезопасената игла към накрайника тип „Луер-Лок” и я завъртете, докато се закрепи стабилно (вж. фигура 3).
- Проверете дали иглата е заключена в Луер-конектора, преди да промените вертикалното положение на спринцовката.
- Издърпайте предпазителя на иглата право напред, за да не увредите върха й.
- Доближете спринцовката до мястото на приложение.
- Отстранете предпазителя на иглата.
- Изгонете излишния въздух от спринцовката.

Фигура 3



- Приложете бавно интрамускулно (1-2 минути/инжекция) в седалището (глутеалната област). За удобство на прилагащия инжекцията, скосената страна на иглата е ориентирана към лостчето (вж. фигура 4).

Фигура 4



- Веднага след инжектирането с един пръст натиснете лостчето, за да активирате предпазителя (вж. фигура 5). ЗАБЕЛЕЖКА: При активирането не насочвайте иглата към себе си и към други хора. Изчакайте да чуете изщракване и погледнете дали върхът на иглата е покрит напълно.

Фигура 5



Изхвърляне

Предварително напълнените спринцовки са предназначени **само** за еднократна употреба.
Това лекарство може да представлява риск за водите. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.