

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fulvestrant Accord 250 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 250 mg fulvestrant σε 5 ml διαλύματος.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Μία προγεμισμένη σύριγγα των 5 ml περιέχει 500 mg αιθανόλης 96%.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα (ενέσιμο διάλυμα).

Διαυγές, άωχρο έως κίτρινο, ιξώδες διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Fulvestrant Accord ενδείκνυται για τη θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς, με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, σε υποτροπή της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από επικουρική αντιοιστρογονική θεραπεία ή σε επιδείνωση της νόσου κατά τη θεραπεία με αντιοιστρογόνο.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες γυναίκες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων)

Η συνιστώμενη δόση είναι 500 mg σε διαστήματα ενός μηνός, με μία πρόσθετη δόση των 500 mg χορηγούμενη δύο εβδομάδες μετά την αρχική δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 ml/min). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), και ως εκ τούτου, συνιστάται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν προτείνονται προσαρμογές της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Εντούτοις, καθώς η έκθεση στο fulvestrant μπορεί να αυξηθεί, το Fulvestrant Accord 250 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς αυτούς. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά ηλικίας έως 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Fulvestrant Accord 250 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα πρέπει να χορηγείται ως δύο διαδοχικές ενέσεις των 5 ml με αργή ενδομυϊκή ένεση (1-2 λεπτά/ένεση), μία σε κάθε γλουτό (γλουτιαία περιοχή).

Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε περίπτωση που το Fulvestrant Accord ενίεται σε οπίσθια γλουτιαία θέση λόγω της εγγύτητας του υποκείμενου ισχιακού νεύρου.

Για λεπτομερείς οδηγίες για την χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κύηση και γαλουχία (βλ. παράγραφο 6.6).

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Fulvestrant Accord 250 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Το Fulvestrant Accord πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 30 ml/min).

Λόγω της ενδομυϊκής οδού χορήγησης, το Fulvestrant Accord πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με αιμορραγική διάθεση, θρομβοπενία ή που λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή.

Θρομβοεμβολικά επεισόδια παρατηρούνται συχνά σε γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού και έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με το Fulvestrant Accord (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το Fulvestrant συνταγογραφείται σε ασθενείς που διατρέχουν αυτόν τον κίνδυνο.

Συμβάματα που σχετίζονται με τη θέση ένεσης, συμπεριλαμβανομένων ισχιαλγίας, νευραλγίας, νευροπαθητικού πόνου και περιφερικής νευροπάθειας, έχουν αναφερθεί με την ένεση fulvestrant. Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε περίπτωση που το Fulvestrant Accord ενίεται σε οπίσθια γλουτιαία θέση λόγω της εγγύτητας του υποκείμενου ισχιακού νεύρου (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Δεν υπάρχουν δεδομένα μακροχρόνιας χορήγησης για την επίδραση του fulvestrant στα οστά. Εξαιτίας του μηχανισμού δράσης του fulvestrant υπάρχει ενδεχόμενος κίνδυνος οστεοπόρωσης.

Παρεμβολή σε δοκιμασίες αντισώματος οιστραδιόλης

Λόγω της δομικής ομοιότητας του fulvestrant και της οιστραδιόλης, το fulvestrant μπορεί να επηρεάσει τις δοκιμασίες αντισώματος οιστραδιόλης και ενδέχεται να οδηγήσει σε ψευδώς αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Fulvestrant Accord 250 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλ. παράγραφο 5.1).

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 10% βάρος/όγκο αιθανόλη (αλκοόλ), δηλαδή μέχρι 1.000 mg ανά δόση, που ισοδυναμεί με 20 ml μύρας ή 8 ml κρασιού ανά δόση. Είναι επιβλαβές για όσους πάσχουν από αλκοολισμό. Να λαμβάνεται υπόψη σε υψηλού κινδύνου ομάδες όπως ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μία κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης με μιδαζολάμη (υπόστρωμα του CYP3A4) έδειξε ότι το fulvestrant δεν αναστέλλει το CYP3A4. Κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης με ριφαμπικίνη (επαγωγέας του CYP3A4) και κετοκοναζόλη (αναστολέας του CYP3A4) δεν έδειξαν κλινικά σημαντική μεταβολή στην κάθαρση του fulvestrant. Προσαρμογή της δόσης δεν είναι συνεπώς απαραίτητη στους ασθενείς στους οποίους το fulvestrant συνταγογραφείται παράλληλα με αναστολείς ή επαγωγείς του CYP3A4.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι ασθενείς με αναπαραγωγική ικανότητα πρέπει να ενημερώνονται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Κύηση

Το Fulvestrant Accord 250 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα αντενδείκνυται κατά την κύηση (βλ. παράγραφο 4.3). Το fulvestrant έχει αποδειχθεί ότι διαπερνά τον πλακούντα μετά από εφάπαξ ενδομυϊκή χορήγηση σε αρουραίους και κουνέλια. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, συμπεριλαμβανομένης αυξημένης συχνότητας εμφάνισης εμβρυϊκών ανωμαλιών και θανάτων (βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν προκύψει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Fulvestrant Accord 250 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα, η ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβryo και τον πιθανό κίνδυνο αποβολής.

Θηλασμός

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με Fulvestrant Accord. Το fulvestrant απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων σε γαλουχία. Δεν είναι γνωστό αν το fulvestrant απεκκρίνεται στο γάλα γυναικών. Λαμβάνοντας υπόψη τη δυνατότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα βρέφη που οφείλονται στο fulvestrant, η χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Η επίδραση του Fulvestrant Accord στη γονιμότητα στους ανθρώπους δεν έχει μελετηθεί.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Fulvestrant Accord δεν έχει καμία αντίδραση ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Εντούτοις, επειδή έχει αναφερθεί πολύ συχνά εξασθένιση με το Fulvestrant Accord, οι ασθενείς εκείνοι, που εμφανίζουν αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια, πρέπει να προσέχουν όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτή η παράγραφος σας δίνει πληροφορίες βασισμένες σε όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τις κλινικές μελέτες, τις μελέτες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος ή αυθόρμητες αναφορές. Στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων της μονοθεραπείας με fulvestrant, οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, εξασθένιση, ναυτία, και αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ALT, AST, ALP).

Οι ακόλουθες κατηγορίες συχνότητας για ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADR) υπολογίστηκαν με βάση την ομάδα θεραπείας του fulvestrant 500 mg σε συγκεντρωτικές αναλύσεις ασφαλείας των μελετών που συνέκριναν το fulvestrant 500 mg με το fulvestrant 250 mg CONFIRM (Μελέτη D6997C00002), FINDER 1 (Μελέτη D6997C00004), FINDER 2 (Μελέτη D6997C00006) και NEWEST (Μελέτη D6997C00003). Οι συχνότητες που παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα βασίστηκαν σε όλες τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου, ανεξάρτητα από την αξιολόγηση του ερευνητή για την αιτιότητα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω κατατάσσονται σύμφωνα με τη συχνότητα και την Κατάταξη του Οργανικού Συστήματος (SOC). Οι κατηγορίες των συχνοτήτων ορίζονται σύμφωνα με τον παρακάτω κανόνα: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου

Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα		
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Ουρολοιμώξεις
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές	Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας
	Όχι συχνές	Αναφυλακτικές αντιδράσεις
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Ανορεξία ^α
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Φλεβική θρομβοεμβολή ^α , εξάψεις
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ναυτία
	Συχνές	Έμετος, διάρροια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ALT, AST, ALP) ^α
	Συχνές	Αυξημένη χολερυθρίνη ^α
	Όχι συχνές	Ηπατική ανεπάρκεια ^γ , ηπατίτιδα, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Πόνος στην πλάτη ^α
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	Μονιλίαση του κόλπου, λευκόρροια, κολπική αιμορραγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Εξασθένιση ^α , αντίδραση της θέσης ένεσης ^β
	Όχι συχνές	Αιμορραγία στη θέση ένεσης, αιμάτωμα της θέσης ένεσης, ισχιαλγία, νευραλγία ^γ , περιφερική νευροπάθεια

^α Περιλαμβάνονται ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου για τις οποίες ο ακριβής βαθμός συμμετοχής του fulvestrant δεν μπορεί να καθοριστεί λόγω της υποκείμενης νόσου.

^β Ο όρος αντίδραση της θέσης ένεσης δεν περιλαμβάνει τους όρους αιμορραγία της θέσης ένεσης, αιμάτωμα της θέσης ένεσης, ισχιαλγία, νευραλγία και περιφερική νευροπάθεια.

- ^γ Το συμβάν δεν παρατηρήθηκε σε μείζονες κλινικές μελέτες (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST).
Η συχνότητα υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας το άνω όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% για τη σημειακή εκτίμηση. Αυτό υπολογίζεται ως 3/560 (όπου 560 είναι ο αριθμός των ασθενών στις μείζονες κλινικές μελέτες), που ισοδυναμεί με κατηγορία συχνότητας "όχι συχνή".

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: 213 2040380/337, Φαξ: 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία στον άνθρωπο. Μελέτες σε πειραματόζωα υποδηλώνουν ότι με υψηλότερες δόσεις fulvestrant δεν γίνονται αντιληπτές άλλες επιδράσεις εκτός από εκείνες που σχετίζονται άμεσα ή έμμεσα με την αντιστρογονική δράση (βλ. παράγραφο 5.3). Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η συμπτωματική υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμονική θεραπεία, Αντιοιστρογόνα, κωδικός ATC: L02BA03

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το fulvestrant είναι ένας ανταγωνιστής των οιστρογονικών υποδοχέων με συγγένεια συγκρίσιμη με την οιστραδιόλη. Το fulvestrant αναστέλλει τις τροφικές δράσεις των οιστρογόνων, χωρίς καμία μερικώς αγωνιστική (οιστρογονική) δράση. Ο μηχανισμός δράσης συσχετίζεται με την «υποέκφραση» των επιπέδων της πρωτεΐνης των οιστρογονικών υποδοχέων. Κλινικές μελέτες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρωτοπαθή καρκίνο του μαστού έδειξαν ότι το fulvestrant ελαττώνει σημαντικά την έκφραση της πρωτεΐνης του οιστρογονικού υποδοχέα σε όγκους με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Υπήρξε επίσης σημαντική μείωση της έκφρασης των υποδοχέων της προγεστερόνης, γεγονός που είναι σε συμφωνία με την έλλειψη εγγενούς οιστρογονικής αγωνιστικής δράσης. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι τα 500 mg fulvestrant ελαττώνουν την έκφραση του οιστρογονικού υποδοχέα και του δείκτη πολλαπλασιασμού Ki67, σε μεγαλύτερο βαθμό από τα 250 mg fulvestrant σε νεοεπικουρική χορήγηση σε μετεμμηνοπαυσιακούς καρκίνους του μαστού.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στον προχωρημένο καρκίνο του μαστού

Μια κλινική δοκιμή Φάσης 3 ολοκληρώθηκε σε 736 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, οι οποίες εμφάνισαν υποτροπή της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από επικουρική ορμονοθεραπεία ή παρουσίασαν επιδείνωση μετά από την ορμονική θεραπεία για προχωρημένη νόσο. Στη μελέτη πήραν μέρος 423 ασθενείς οι οποίες υποτροπίασαν ή επιδεινώθηκαν κατά τη διάρκεια αντι-οιστρογονικής θεραπείας (υποομάδα ΑΕ) και 313 ασθενείς οι οποίες υποτροπίασαν ή επιδεινώθηκαν κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολέα αρωματάσης (υποομάδα ΑΙ). Η δοκιμή αυτή συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του fulvestrant 500 mg (n=362) με του fulvestrant 250 mg (n=374). Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) ήταν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο.

Τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), το ποσοστό κλινικού οφέλους (CBR) και τη συνολική επιβίωση (OS). Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη CONFIRM συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 Σύνοψη των αποτελεσμάτων του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου αποτελεσματικότητας (PFS) και των κύριων δευτερευόντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας στη μελέτη CONFIRM

Μεταβλητή	Τύπος υπολογισμού; Σύγκριση θεραπειάς	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Σύγκριση μεταξύ των ομάδων (Fulvestrant 500 mg/ Fulvestrant 250 mg)		
				Αναλογία κινδύνου	95% CI	τιμή <i>p</i>
PFS	Διάμεση K-M σε μήνες; αναλογία κινδύνου					
Όλοι οι ασθενείς		6,5	5,5	0,80	0,68, 0,94	0,006
-Υποομάδα ΑΕ (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62, 0,94	0,013
-Υποομάδα ΑΙ (n=313) ^α		5,4	4,1	0,85	0,67, 1,08	0,195
OS^β	Διάμεση K-M σε μήνες; αναλογία κινδύνου					
Όλοι οι ασθενείς		26,4	22,3	0,81	0,69, 0,96	0,016 ^γ
-Υποομάδα ΑΕ (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63, 0,99	0,038 ^γ
-Υποομάδα ΑΙ (n=313) ^α		24,1	20,8	0,86	0,67, 1,11	0,241 ^γ
Μεταβλητή	Τύπος εκτίμησης, σύγκριση θεραπειάς	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Σύγκριση μεταξύ των ομάδων (Fulvestrant 500 mg/ Fulvestrant 250 mg)		
				Απόλυτη διαφορά %	95% CI	
ORR^δ	% ασθενών με OR, απόλυτη διαφορά %					
Όλοι οι ασθενείς		13,8	14,6	-0,8	-5,8, 6,3	
-Υποομάδα ΑΕ (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2, 9,3	
-Υποομάδα ΑΙ (n=205) ^α		7,3	8,3	-1,0	-5,5, 9,8	
CBR^ε	% ασθενών με CB, απόλυτη διαφορά %					
Όλοι οι ασθενείς		45,6	39,6	6,0	-1,1, 13,3	
-Υποομάδα ΑΕ (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2, 16,6	
-Υποομάδα ΑΙ (n=313) ^α		36,2	32,3	3,9	-6,1, 15,2	

^α Το fulvestrant ενδείκνυται σε ασθενείς των οποίων η ασθένεια είχε υποτροπιάσει ή επιδεινωθεί με αντι-οιστρογονική θεραπεία. Τα αποτελέσματα της υποομάδας ΑΙ δεν οδηγούν σε συμπέρασμα.

^β Η συνολική επιβίωση παρουσιάζεται για τις τελικές αναλύσεις επιβίωσης στο 75% ωρίμανσης των δεδομένων.

^γ Ονομαστική τιμή *p* χωρίς προσαρμογές έγινε για πολλαπλότητα μεταξύ των αρχικών συνολικών αναλύσεων επιβίωσης στο 50% ωρίμανσης των δεδομένων και οι επικαιροποιημένες αναλύσεις επιβίωσης στο 75% ωρίμανσης των δεδομένων.

^δ Το ORR προσδιορίστηκε στους ασθενείς οι οποίοι ήταν αξιολογήσιμοι για ανταπόκριση κατά την έναρξη (δηλ. αυτοί με μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη: 240 ασθενείς στην ομάδα του Fulvestrant 500 mg και 261 ασθενείς στην ομάδα του Fulvestrant 250 mg).

^c Ασθενείς με βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση πλήρους ανταπόκρισης, μερική ανταπόκριση ή σταθερή νόσο ≥ 24 εβδομάδων.

PFS: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη, ORR: Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, OR: Αντικειμενική ανταπόκριση, CBR: Ποσοστό κλινικού οφέλους, CB: Κλινικό όφελος, OS: Συνολική επιβίωση, K-M: Kaplan-Meier, CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, AI: Αναστολέας αρωματάσης, AE: Αντι-οιστρογόνο.

Δύο κλινικές δοκιμές Φάσης 3 ολοκληρώθηκαν σε σύνολο 851 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, οι οποίες επανεμφάνισαν τη νόσο κατά τη διάρκεια ή μετά από επικουρική ορμονοθεραπεία ή παρουσίασαν επιδείνωση μετά από την ορμονική θεραπεία για προχωρημένη νόσο. Το εβδομήντα επτά τοις εκατό (77%) του πληθυσμού της μελέτης είχε καρκίνο του μαστού με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς. Οι μελέτες αυτές συνέκριναν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μηνιαίας χορήγησης Fulvestrant 250 mg έναντι της ημερήσιας χορήγησης του 1 mg αναστροζόλης, (αναστολέας της αρωματάσης). Συνολικά, το Fulvestrant σε μηνιαία δοσολογία 250 mg ήταν τουλάχιστον τόσο αποτελεσματικό όσο η αναστροζόλη όσον αφορά την επιβίωση-χωρίς εξέλιξη, την αντικειμενική ανταπόκριση και το χρόνο μέχρι τον θάνατο. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές για οποιοδήποτε από τα καταληκτικά αυτά σημεία ανάμεσα στις δύο θεραπευτικές ομάδες. Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη ήταν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Η συνδυασμένη ανάλυση των δύο μελετών έδειξε ότι 83% των ασθενών που έλαβε Fulvestrant παρουσίασε επιδείνωση, σε σύγκριση με το 85% των ασθενών που έλαβε αναστροζόλη. Η συνδυασμένη ανάλυση των δύο μελετών έδειξε ότι το πηλίκo κινδύνου του fulvestrant 250 mg ως προς την αναστροζόλη για την επιβίωση-χωρίς εξέλιξη ήταν 0,95 (95% CI 0,82 έως 1,10). Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης για το fulvestrant 250 mg ήταν 19,2% σε σύγκριση με 16,5% για την αναστροζόλη. Ο μέσος χρόνος μέχρι το θάνατο ήταν 27,4 μήνες για τις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με fulvestrant και 27,6 μήνες για τις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστροζόλη. Το πηλίκo κινδύνου για το fulvestrant 250 mg ως προς την αναστροζόλη για τον χρόνο μέχρι το θάνατο ήταν 1,01 (95% CI 0,86 έως 1,19).

Επιδράσεις στο ενδομήτριο μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών

Τα προκλινικά στοιχεία δεν υποδηλώνουν διεγερτική δράση του fulvestrant στο ενδομήτριο των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (βλ. παράγραφο 5.3). Μία μελέτη 2 εβδομάδων σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές εθελόντριες, που έλαβαν 20 μικρογραμμάρια αιθυνυλοιστραδιόλης ημερησίως έδειξε ότι η προηγούμενη θεραπεία με fulvestrant 250 mg οδήγησε σε σημαντικά μειωμένη διέγερση του μετεμμηνοπαυσιακού ενδομητρίου, συγκριτικά με προηγούμενη θεραπεία με εικονικό φάρμακο, όπως εκτιμήθηκε από την υπερηχογραφική μέτρηση του πάχους του ενδομητρίου.

Νεοεπικουρική θεραπεία έως και για 16 εβδομάδες σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού υπό χορήγηση είτε fulvestrant 500 mg είτε fulvestrant 250 mg δεν είχε ως αποτέλεσμα κλινικώς σημαντικές μεταβολές στο πάχος του ενδομητρίου, υποδεικνύοντας έλλειψη επίδρασης αγωνιστή. Δεν υπάρχουν αποδείξεις για ανεπιθύμητες ενέργειες στο ενδομήτριο σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που μελετήθηκαν. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη μορφολογία του ενδομητρίου.

Σε δύο βραχυπρόθεσμες μελέτες (1 και 12 εβδομάδες) σε προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με καλοήθεις γυναικολογικές παθήσεις, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στο πάχος του ενδομητρίου (με υπερηχογραφική μέτρηση) μεταξύ των ομάδων του fulvestrant και του εικονικού φαρμάκου.

Επιδράσεις στα οστά

Δεν υπάρχουν δεδομένα μακροχρόνιας χορήγησης για την επίδραση του fulvestrant στα οστά. Νεοεπικουρική θεραπεία έως και για 16 εβδομάδες σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού είτε με fulvestrant 500 mg είτε με fulvestrant 250 mg δεν είχε ως αποτέλεσμα κλινικώς σημαντικές μεταβολές στους δείκτες ανακατασκευής οστού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν συνιστάται η χρήση του Fulvestrant σε παιδιά.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το fulvestrant σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον καρκίνο του μαστού (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Μια ανοικτή μελέτη Φάσης 2 διερεύνησε την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και τις φαρμακοκινητικές του fulvestrant σε 30 κορίτσια ηλικίας 1 έως 8 ετών με Προοδευτικά Πρώιμη Ήβη που συνδεόταν με Σύνδρομο McCune Albright (MAS). Οι παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν μηνιαίες ενδομυϊκές δόσεις fulvestrant των 4 mg/kg. Αυτή η 12μηνη μελέτη διερεύνησε μια σειρά από τελικά σημεία Συνδρόμου McCune Albright και έδειξε μια μείωση στη συχνότητα της κολπικής αιμορραγίας και μια μείωση του ρυθμού εξέλιξης της ηλικίας των οστών. Σε αυτή τη μελέτη οι συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση του fulvestrant στα παιδιά ήταν σύμφωνες με εκείνες των ενηλίκων (βλ. παράγραφο 5.2). Από αυτή τη μικρή μελέτη δεν προκύπτουν νέοι προβληματισμοί ως προς την ασφάλεια, αλλά δεν είναι ακόμη διαθέσιμα τα 5ετή δεδομένα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση μακράς δράσης ενδομυϊκής ένεσης fulvestrant, το fulvestrant απορροφάται αργά και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνονται μετά από περίπου 5 ημέρες. Η χορήγηση σχήματος fulvestrant 500 mg επιτυγχάνει επίπεδα έκθεσης ίσα, ή κοντά στη σταθεροποιημένη κατάσταση εντός ενός μηνός από τη χορήγηση (μέση [CV]: AUC 475 [33,4%] ng.ημέρες/ml, C_{max} 25,1 [35,3%] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9%] ng/ml, αντίστοιχα). Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, οι συγκεντρώσεις πλάσματος του fulvestrant διατηρούνται εντός σχετικά μικρού εύρους με τις μέγιστες συγκεντρώσεις έως περίπου στο τριπλάσιο των συγκεντρώσεων κατά την έναρξη. Μετά από την ενδομυϊκή χορήγηση, η έκθεση είναι περίπου ανάλογη της δόσης για το εύρος των δόσεων από 50 έως 500 mg.

Κατανομή

Το fulvestrant υπόκειται σε εκτενή και ταχεία κατανομή. Ο μεγάλος φαινομενικός όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση ($V_{d_{ss}}$) περίπου 3 έως 5 l/kg, υποδηλώνει ότι η κατανομή είναι σε μεγάλο βαθμό εξω-αγγειακή. Το fulvestrant συνδέεται εκτενώς (99%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Τα πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL), χαμηλής πυκνότητας (LDL) και υψηλής πυκνότητας (HDL) λιποπρωτεϊνικά κλάσματα είναι τα κύρια συστατικά σύνδεσης. Δεν διεξήχθησαν μελέτες αλληλεπίδρασης που να αφορούν ανταγωνιστική σύνδεση με τις πρωτεΐνες. Ο ρόλος της σφαιρίνης που συνδέεται με τις ορμόνες φύλου (SHBG) δεν έχει διευκρινισθεί.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός του fulvestrant δεν έχει πλήρως διερευνηθεί, αλλά περιλαμβάνει συνδυασμούς ενός αριθμού πιθανών οδών βιομετατροπής ανάλογων με αυτών των ενδογενών στεροειδών. Οι μεταβολίτες που έχουν ταυτοποιηθεί (περιλαμβάνει 17-κετονικούς, σουλφονικούς, 3-θειικούς και 3- και 17-γλυκουρονικούς μεταβολίτες) είναι είτε λιγότερο δραστικοί ή παρουσιάζουν παρόμοια δραστικότητα με το fulvestrant σε αντιστρογονικά μοντέλα. Μελέτες που χρησιμοποίησαν ανθρώπινα ηπατικά παρασκευάσματα και ανασυνδυασμένα ανθρώπινα ένζυμα έδειξαν ότι το CYP-3A4 είναι το μόνο P450 ισοένζυμο που ενέχεται στην οξείδωση του fulvestrant, ωστόσο επικρατέστεροι *in vivo* εμφανίζονται οι οδοί που δεν σχετίζονται με το P450. Δεδομένα *in-vitro* υποδηλώνουν ότι το fulvestrant δεν αναστέλλει τα ισοένζυμα του CYP450.

Αποβολή

Το fulvestrant απομακρύνεται κυρίως με μεταβολισμένη μορφή. Η κύρια οδός απέκκρισης είναι μέσω των κοπράνων, με κάτω του 1% να απεκκρίνεται στα ούρα. Το fulvestrant έχει υψηλή κάθαρση, $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, γεγονός που υποδηλώνει υψηλή αναλογία ηπατικής απέκκρισης. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) μετά την ενδομυϊκή χορήγηση εξαρτάται από το ρυθμό απορρόφησης και υπολογίζεται στις 50 ημέρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Σε πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση των δεδομένων από μελέτες Φάσης 3, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο φαρμακοκινητικό προφίλ του fulvestrant με βάση την ηλικία (εύρος 33 έως 89 έτη), το βάρος (40-127 kg) ή τη φυλή.

Νεφρική δυσλειτουργία

Ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρέασε κλινικά σημαντικά την φαρμακοκινητική του fulvestrant.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του fulvestrant αξιολογήθηκε σε μία κλινική μελέτη εφάπαξ δόσης σε γυναίκες με ήπια έως μέτρια διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (σταδίου A και B κατά Child – Pugh). Χρησιμοποιήθηκε μία υψηλή δόση βραχύτερης διάρκειας σε μορφή ενδομυϊκής ένεσης. Σημειώθηκε μία αύξηση κατά περίπου 2,5 φορές της AUC στις γυναίκες με ηπατική διαταραχή σε σχέση με τους υγιείς. Στους ασθενείς που χορηγείται Fulvestrant Accord, μία αύξηση στην έκθεση αυτού του μεγέθους αναμένεται να είναι καλά ανεκτή. Δεν αξιολογήθηκαν γυναίκες με σοβαρή ηπατική διαταραχή (σταδίου C κατά Child – Pugh).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές του fulvestrant έχουν αξιολογηθεί σε μια κλινική μελέτη που διεξήχθη σε 30 κορίτσια με Προοδευτικά Πρώιμη Ήβη που συνδεόταν με Σύνδρομο McCune Albright (βλέπε παράγραφο 5.1). Οι παιδιατρικοί ασθενείς ήταν ηλικίας 1 έως 8 ετών και έλαβαν μηνιαίες ενδομυϊκές δόσεις fulvestrant των 4 mg/kg. Η γεωμετρική μέση συγκέντρωση (σταθερή απόκλιση) σε σταθεροποιημένη κατάσταση ύφεσης (C_{min} , ss) και η AUC_{ss} ήταν 4,2 (0,9) ng/mL και 3680 (1020) ng hr*/mL, αντίστοιχα. Αν και τα στοιχεία που συλλέχθηκαν ήταν περιορισμένα, οι συγκεντρώσεις του fulvestrant σε σταθεροποιημένη κατάσταση στα παιδιά φαίνονται να είναι σύμφωνες με εκείνες των ενηλίκων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η οξεία τοξικότητα του fulvestrant είναι χαμηλή.

Το ενέσιμο διάλυμα fulvestrant και τα άλλα σκευάσματα με fulvestrant έγιναν καλώς ανεκτά από τα είδη πειραματόζωων σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων. Τοπικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης μυοσίτιδας και κοκκιομάτων στο σημείο της ένεσης αποδόθηκαν στα έκδοχα, όμως η σοβαρότητα της μυοσίτιδας στα κουνέλια ήταν αυξημένη με το fulvestrant, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που έλαβε ορό. Σε μελέτες τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες ενδομυϊκές δόσεις fulvestrant σε αρουραίους και σκύλους, η αντιοιστρογονική δράση του fulvestrant ήταν υπεύθυνη για τις περισσότερες από τις επιδράσεις που παρατηρήθηκαν, ιδιαίτερα στο αναπαραγωγικό σύστημα των θηλυκών, αλλά επίσης και σε άλλα ορμονο-ευαίσθητα όργανα και των δύο φύλων. Αρτηρίτιδα που περιλαμβάνει ένα φάσμα διαφορετικών ιστών παρατηρήθηκε σε ορισμένα σκυλιά μετά από χρόνια χορήγηση (12 μήνες).

Σε μελέτες σε σκύλους μετά από του στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα (ελαφρά ανάσπαση του διαστήματος ST στο ΗΚΓ [σε χορήγηση από του στόματος] και κολποκοιλιακός αποκλεισμός σε ένα σκύλο [σε ενδοφλέβια χορήγηση]). Αυτές συνέβησαν σε επίπεδα έκθεσης υψηλότερα από αυτά των

ασθενών ($C_{max} > 15$ φορές) και είναι επομένως πιθανό να είναι μικρής σημασίας για την ασφάλεια των ασθενών στην κλινική δόση.

Το fulvestrant δεν έδειξε γενotoξικό δυναμικό.

Το fulvestrant έδειξε επιδράσεις στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη του εμβρύου που συμβαδίζουν με την αντιστρογονική του δράση, σε δόσεις παρόμοιες με την κλινική δόση. Στους αρουραίους παρατηρήθηκαν αναστρέψιμη μείωση στην γονιμότητα των θηλυκών και την επιβίωση των εμβρύων, δυστοκία και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εμβρυϊκών ανωμαλιών, συμπεριλαμβανομένης κάμψης των τάρσεων. Κουνέλια στα οποία χορηγήθηκε fulvestrant απέτυχαν να διατηρήσουν την κύηση. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις του βάρους του πλακούντα και αποβολές μετά την εμφύτευση. Υπήρξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαφοροποιήσεων των εμβρύων στα κουνέλια (εκτόπιση προς τα οπίσω των οστών της πυελικής ζώνης και του 27ου προϊερού σπονδύλου).

Μια διετής ογκογενετική μελέτη σε αρουραίους (με ενδομυϊκή χορήγηση Fulvestrant Accord) έδειξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καλοήθων κοκκιοκυτταρικών όγκων στις ωθήκες των θηλυκών αρουραίων στην υψηλή δόση, 10 mg/αρουραίιο/15 ημέρες και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκινικών κυττάρων Leydig στους όρχεις στα αρσενικά. Σε ογκογενετική μελέτη διάρκειας δύο ετών σε ποντικούς (ημερήσια από του στόματος χορήγηση) υπήρξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ωθηκικών στρωματικών όγκων της γεννητικής χορδής (καλοήθων και κακοήθων) σε δόσεις 150 και 500 mg/kg/ημέρα. Στο επίπεδο μη επίδρασης για τα ευρήματα αυτά, τα επίπεδα συστηματικής έκθεσης (AUC) ήταν, σε αρουραίους, περίπου 1,5-φορά των αναμενόμενων ανθρώπινων επιπέδων έκθεσης στα θηλυκά και 0,8-φορές στα αρσενικά και στα ποντίκια, περίπου 0,8-φορές των αναμενόμενων ανθρώπινων επιπέδων έκθεσης και στα αρσενικά και στα θηλυκά. Η επαγωγή τέτοιων όγκων είναι σύμφωνη με τις φαρμακολογικά σχετιζόμενες ενδοκρινικές αλλαγές παλίνδρομης ρύθμισης στα επίπεδα της γοναδοτροπίνης, που προκαλούνται από αντιστρογόνα σε ζώα με γενετήσιο κύκλο. Τα ευρήματα αυτά επομένως δεν θεωρείται ότι έχουν σχέση με τη χρήση του fulvestrant σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Αιθανόλη (96 τοις εκατό)
Βενζυλική αλκοόλη
Βενζυλεστέρας βενζοϊκός
Κικέλαιο εξευγενισμένο

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Οι διακυμάνσεις της θερμοκρασίας πέραν των 2°C-8°C πρέπει να περιορίζονται. Αυτό περιλαμβάνει αποφυγή αποθήκευσης σε θερμοκρασίες άνω των 30°C και δεν πρέπει η αποθήκευση σε μέση θερμοκρασία κάτω από 25°C (αλλά άνω των 2°C-8°C) να ξεπερνά μια περίοδο μεγαλύτερη των 28 ημερών. Μετά από διακυμάνσεις της θερμοκρασίας, το προϊόν πρέπει να επιστρέφεται αμέσως στις συνιστώμενες συνθήκες αποθήκευσης (αποθήκευση και μεταφορά σε ψυγείο 2°C-8°C). Οι διακυμάνσεις της θερμοκρασίας έχουν αθροιστική επίδραση στην ποιότητα του προϊόντος και η χρονική περίοδος των 28 ημερών δεν πρέπει να υπερβαίνεται κατά τη διάρκεια των 2 ετών της διάρκειας ζωής του Fulvestrant 250 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα (βλ. παράγραφο 6.3). Η έκθεση σε θερμοκρασίες κάτω των 2°C, δεν θα βλάψει το προϊόν με την προϋπόθεση ότι δεν αποθηκεύεται κάτω από – 20°C.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Η συσκευασία της προγεμισμένης σύριγγας αποτελείται από:

Μία προγεμισμένη σύριγγα από διαυγές γυαλί Τύπου 1 με έμβολο από πολυστενρένιο, εφοδιασμένη με πόμα, η οποία περιέχει 250 mg fulvestrant σε 5 ml διαλύματος.

Παρέχεται επίσης μια βελόνα ασφαλείας (BD SafetyGlide®), η οποία θα συνδεθεί στον κύλινδρο της σύριγγας.

Το Fulvestrant Accord 250 mg ενέσιμο διάλυμα διατίθεται σε συσκευασία δύο μιας χρήσης προγεμισμένες σύριγγες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες χορήγησης

Προειδοποίηση - Μην αποστειρώνετε τη βελόνα ασφαλείας πριν από τη χρήση. Τα χέρια θα πρέπει να παραμένουν πίσω από την βελόνα καθ' όλη τη διάρκεια της χρήσης και της απόρριψης.

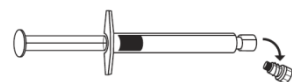
Οι σύριγγες παρέχονται με μία βελόνα ασφαλείας BD SafetyGlide®.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Λόγω της εγγύτητας του υποκείμενου ισχιακού νεύρου, πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε περίπτωση που το Fulvestrant 250 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα ενίεται σε οπίσθια γλουτιαία θέση (βλ. παράγραφο 4.4).

Για καθεμία από τις δύο σύριγγες:

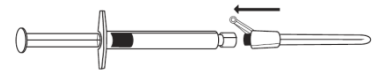
- Αφαιρέστε προσεκτικά τη γυάλινη κυλινδρική σύριγγα από το δίσκο και ελέγξτε ότι δεν έχει φθαρεί.
- Περιστρέψτε την ασφάλεια του πλαστικού καλύμματος στο σημείο σύνδεσης Luer-Lok της σύριγγας για να αφαιρέσετε το κάλυμμα με το προσαρμοσμένο περιστρέψτε έως ότου εφαρμόσει σταθερά (βλ. Εικόνα 1).

Εικόνα 1



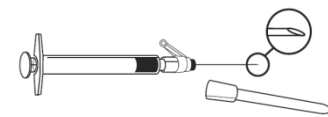
- Αφαιρέστε την εξωτερική συσκευασία της βελόνας ασφαλείας (BD SafetyGlide). Προσαρμόστε τη βελόνα ασφαλείας στο σημείο σύνδεσης Luer-Lok (βλ. Εικόνα 2).
- Περιστρέψτε για να κλειδώσετε τη βελόνα στη σύνδεση Lok. Περιστρέψτε μέχρις ότου εφαρμόσει σταθερά.
- Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας στην ευθεία, ώστε να αποφευχθεί φθορά του άκρου της βελόνας.
- Μεταφέρετε την προγεμισμένη σύριγγα στο σημείο χορήγησης.
- Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας.
- Τα παρεντερικά διαλύματα πρέπει να ελέγχονται οπτικά πριν από τη χορήγηση για σωματίδια και αποχρωματισμό.
- Αποβάλλετε την περίσσεια αέρα από τη σύριγγα.

Εικόνα 2



- Χορηγείτε ενδομυϊκά αργά (1-2 λεπτά/ένεση) στο γλουτό (γλουτιαία περιοχή). Για την διευκόλυνση του χρήστη, η θέση της βελόνας με τη λοξοτόμηση προς τα επάνω προσανατολίζεται προς τον βραχίονα του μοχλού (βλ. Εικόνα 3).

Εικόνα 3



- Μετά την ένεση, αμέσως χτυπήστε με το ένα δάκτυλο τον ενεργοποιούμενο με υποβοήθηση βραχίονα του μοχλού ώστε να ενεργοποιηθεί ο μηχανισμός προστασίας (βλ. Εικόνα 4).

Εικόνα 4



ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Ενεργοποιείτε μακριά από εσάς και άλλους. Ακούστε το κλικ και επιβεβαιώστε οπτικά ότι το άκρο της βελόνας είναι πλήρως καλυμμένο.

Απόρριψη

Οι προγεμισμένες σύριγγες είναι για εφάπαξ χρήση **μόνο**.

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Ισπανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

