

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fulvestrant Mylan 250 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Έκδοχα με γνωστή δράση

Μια δόση περιέχει 500mg βενζυλική αλκοόλη, και πάνω από 1000 mg αιθανόλη άνυδρη.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

Διαυγές, άχρωμο έως κίτρινο, ιζώδες διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Fulvestrant ενδείκνυται:

- ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς:
 - που δεν έχουν λάβει προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία ή
 - με υποτροπή της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από επικουρική αντι-οιστρογονική θεραπεία ή σε επιδείνωση της νόσου κατά τη θεραπεία με αντιοιστρογόνο.
- Σε συνδυασμό με palbociclib για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς (HR), αρνητικούς υποδοχείς τύπου 2 του ανθρώπινου αυξητικού παράγοντα (HER-2) σε γυναίκες που έχουν λάβει προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1).

Σε προ- ή περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η θεραπεία συνδυασμού με palbociclib πρέπει να συνδυάζεται με αγωνιστή της ορμόνης απελευθέρωσης της ωχρινότροπου ορμόνης (LHRH).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες γυναίκες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων)

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

Όταν το fulvestrant χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με palbociclib, παρακαλείσθε να ανατρέξετε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του palbociclib.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με τον συνδυασμό fulvestrant και palbociclib και καθ' όλη τη διάρκειά της, οι προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με αγωνιστές LHRH σύμφωνα με την τοπική κλινική πρακτική.

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 αυτές τις ασθενείς (βλέπε 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 πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς αυτούς. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του fulvestrant σε παιδιά ηλικίας έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιλαμβάνονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση σχετικά με τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Fulvestrant Mylan 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 Mylan ενίεται σε οπίσθια γλουτιαία θέση λόγω της εγγύτητας του υποκείμενου ισχιακού νεύρου.

Για λεπτομερείς οδηγίες για την χορήγηση, βλ. 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 (βλέπε παράγραφο 4.6).

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το fulvestrant πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Το fulvestrant 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 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 (βλέπε 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 ενίεται σε οπίσθια γλουτιαία θέση λόγω της εγγύτητας του υποκείμενου ισχιακού νεύρου (βλέπε 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.

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του fulvestrant (είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ralbociclib) δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με κρίσιμη σπλαγχνική νόσο.

Όταν το fulvestrant συνδυάζεται με ralbociclib, παρακαλείσθε να ανατρέξετε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του ralbociclib

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

Δεν συνιστάται η χρήση του fulvestrant σε παιδιά και εφήβους, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Fulvestrant Mylan περιέχει 10% βάρος/όγκο αιθανόλη (αλκοόλη)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει αιθανόλη (αλκοόλη), δηλαδή μέχρι 1.000 mg ανά δόση, που ισοδυναμεί με 20 ml μπύρας ή 8 ml κρασιού ανά δόση. Επιβλαβές για εκείνους οι οποίοι πάσχουν από αλκοολισμό. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στις γυναίκες που είναι έγκυες ή θηλάζουν, στα παιδιά και στις ομάδες υψηλού κινδύνου όπως οι ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία.

Το Fulvestrant Mylan περιέχει βενζυλική αλκοόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει βενζυλική αλκοόλη. Η ποσότητα βενζυλικής αλκοόλης ανά δόση είναι 500 mg ανά 5 ml (100 mg ανά 1 ml), η οποία μπορεί να προκαλέσει αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μια 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 αντενδείκνυται κατά την κύηση (βλέπε 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, η ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο και τον πιθανό κίνδυνο αποβολής.

Θηλασμός

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με fulvestrant. 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 (βλέπε παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Η επίδραση του fulvestrant στη γονιμότητα στους ανθρώπους δεν έχει μελετηθεί.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Μονοθεραπεία

Αυτή η παράγραφος σας δίνει πληροφορίες βασισμένες σε όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τις κλινικές δοκιμές, 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, εξασθένηση, ναυτία, και αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ALT, AST, ALP).

Στον Πίνακα 1, οι ακόλουθες κατηγορίες συχνότητας για ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) υπολογίστηκαν με βάση την ομάδα θεραπείας του fulvestrant 500 mg σε συγκεντρωτικές αναλύσεις ασφάλειας 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)], ή από τη FALCON (Μελέτη D699BC00001) μόνο που συνέκρινε το που συνέκρινε το fulvestrant 500 mg με αναστροζόλη 1 mg. Οι συχνότητες στον Πίνακα 1 βασίστηκαν σε όλες τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου, ανεξάρτητα από την αξιολόγηση του ερευνητή για την αιτιότητα. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με fulvestrant 500 mg στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων (συμπεριλαμβανομένων των μελετών που αναφέρθηκαν παραπάνω και της FALCON) ήταν 6,5 μήνες.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω κατατάσσονται σύμφωνα με τη συχνότητα και την Κατάταξη του Οργανικού Συστήματος (SOC). Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: 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 που αναφέρθηκαν σε ασθενείς υπό μονοθεραπεία με fulvestrant

Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα		
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Ουρολοιμώξεις
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων ^ε
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας ^ε
	Όχι συχνές	Αναφυλακτικές αντιδράσεις
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Ανορεξία ^α
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Εξάψεις ^ε
	Συχνές	Φλεβική θρομβοεμβολή ^α
Διαταραχές του γαστρεντερικού	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,στ} , ηπατίτιδα ^{στ} , αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση ^{στ}
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα ^ε
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία και μυοσκελετικός πόνος ^δ
	Συχνές	Οσφυαλγία ^α
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές	Κολπική αιμορραγία ^ε
	Όχι συχνές	Μονιλίαση του κόλπου ^{στ} , λευκόρροια ^{στ}
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Εξασθένιση ^α , αντίδραση της θέσης ένεσης ^β
	Συχνές	Περιφερική νευροπάθεια ^ε , ισχιαλγία ^ε
	Όχι συχνές	Αιμορραγία στη θέση ένεσης ^{στ} , αιμάτωμα της θέσης ένεσης ^{στ} , ισχιαλγία, νευραλγία ^{γ,στ} ,

^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».

^δ Περιλαμβάνονται: αρθραλγία και λιγότερο συχνά μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία και πόνος άκρου.

^ε Η κατηγορία συχνότητας διαφέρει μεταξύ του συνόλου δεδομένων συγκεντρωτικών αναλύσεων ασφάλειας και της FALCON.

^{στ} Ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου που δεν παρατηρήθηκε στη FALCON.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι περιγραφές που περιλαμβάνονται παρακάτω βασίζονται στο σύνολο αναλύσεων ασφάλειας 228 ασθενών που έλαβαν τουλάχιστον μία (1) δόση fulvestrant και 232 ασθενών που έλαβαν τουλάχιστον μία (1) δόση αναστροζόλης, αντίστοιχα στη μελέτη FALCON Φάσης 3.

Αρθραλγία και μυοσκελετικός πόνος

Στη μελέτη FALCON, ο αριθμός των ασθενών που ανέφεραν ανεπιθύμητη ενέργεια αρθραλγίας και μυοσκελετικού πόνου ήταν 65 (31,2%) και 48 (24,1%) για τα σκέλη fulvestrant και αναστροζόλης αντίστοιχα. Από τις 65 ασθενείς στο σκέλος fulvestrant, το 40% (26/65) των ασθενών ανέφερε αρθραλγία και μυοσκελετικό πόνο μέσα στον πρώτο μήνα θεραπείας και το 66,2% (43/65) των ασθενών μέσα στους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας. Καμία ασθενής δεν ανέφερε συμβάματα που ήταν βαθμού CTCAE (Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας Ανεπιθύμητων Συμβάντων) ≥ 3 ή που απαιτούσαν μείωση της δόσης, διακοπή της δόσης ή διακοπή της θεραπείας εξαιτίας αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Θεραπεία συνδυασμού με palbociclib

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του fulvestrant όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το palbociclib βασίζεται σε δεδομένα από 517 ασθενείς με HR-θετικό, HER2-αρνητικό προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού στην τυχαιοποιημένη μελέτη PALOMA3 (βλ. παράγραφο 5.1). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) οποιουδήποτε βαθμού που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν fulvestrant σε συνδυασμό με palbociclib ήταν ουδετεροπενία, λευκοπενία, λοιμώξεις, κόπωση, ναυτία, αναιμία, στοματίτιδα, διάρροια και θρομβοπενία. Οι πιο συχνές ($\geq 2\%$) ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥ 3 ήταν ουδετεροπενία, λευκοπενία, αναιμία, λοιμώξεις, αυξημένη AST, θρομβοπενία και κόπωση.

Στον Πίνακα 2 αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την PALOMA3.

Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης σε fulvestrant ήταν 11,2 μήνες στο σκέλος fulvestrant + palbociclib και 4,9 μήνες στο σκέλος fulvestrant + εικονικό φάρμακο. Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης σε palbociclib στο σκέλος fulvestrant + palbociclib ήταν 10,8 μήνες.

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες που βασίζονται στη Μελέτη PALOMA3 (N=517)

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος Συχνότητα Προτιμώμενος Όρος ^a	Faslodex + Palbociclib (N=345)		Faslodex + εικονικό φάρμακο (N=172)	
	Όλοι οι Βαθμοί n (%)	Βαθμός ≥ 3 n (%)	Όλοι οι Βαθμοί n (%)	Βαθμός ≥ 3 n (%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις				
<i>Πολύ συχνές</i>				
Λοιμώξεις ^b	163 (47,2)	11 (3,2)	54 (31,4)	5 (2,9)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				
<i>Πολύ συχνές</i>				
Ουδετεροπενία ^γ	287 (83,2)	228 (66,1)	7 (4,1)	1 (0,6)
Λευκοπενία ^δ	183 (53,0)	105 (30,4)	9 (5,2)	2 (1,2)
Αναιμία ^ε	102 (29,6)	12 (3,5)	22 (12,8)	3 (1,7)
Θρομβοπενία ^{στ}	78 (22,6)	8 (2,3)	0 (0,0)	0
<i>Όχι συχνές</i>				
Εμπύρετη ουδετεροπενία	3 (0,9)	3 (0,9)	1 (0,6)	1 (0,6)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης				
<i>Πολύ συχνές</i>				
Μειωμένη όρεξη	55 (15,9)	3 (0,9)	14 (8,1)	1 (0,6)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				

Συχνές				
Δυσγευσία	23 (6,7)	0	5 (2,9)	0
Οφθαλμικές διαταραχές				
Συχνές				
Δακρύρροια αυξημένη	22 (6,4)	0	2 (1,2)	0
Όραση θαμπή	20 (5,8)	0	3 (1,7)	0
Ξηροφθαλμία	13 (3,8)	0	3 (1,7)	0
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				
Συχνές				
Επίσταξη	23 (6,7)	0	3 (1,7)	0
Διαταραχές του γαστρεντερικού				
Πολύ συχνές				
Ναυτία	117 (33,9)	0	48 (27,9)	1 (0,6)
Στοματίτιδα ^ζ	97 (28,1)	2 (0,6)	22 (12,8)	0
Διάρροια	81 (23,5)	0	33 (19,2)	2 (1,2)
Έμετος	65 (18,8)	2 (0,6)	26 (15,1)	1 (0,6)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
Πολύ συχνές				
Αλωπεκία	62 (18,0)	0	11 (6,4)	0
Εξάνθημα ^η	58 (16,8)	2 (0,6)	11 (6,4)	0
Συχνές				
Ξηροδερμία	21 (6,1)	0	2 (1,2)	0
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
Πολύ συχνές				
Κόπωση	142 (41,2)	8 (2,3)	50 (29,1)	2 (1,2)
Πυρεξία	44 (12,8)	1 (0,3)	9 (5,2)	0
Συχνές				
Εξασθένηση	26 (7,5)	0	9 (5,2)	1 (0,6)
Παρακλινικές εξετάσεις				
Συχνές				
AST αυξημένη	26 (7,5)	10 (2,9)	9 (5,2)	3 (1,7)
ALT αυξημένη	20 (5,8)	6 (1,7)	6 (3,5)	0

ALT= αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST= ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, N/n = αριθμός ασθενών.

^α Οι Προτιμώμενοι Όροι (PTs, Preferred Terms) αναγράφονται σύμφωνα με το MedDRA 17.1.

^β Οι λοιμώξεις περιλαμβάνουν όλους τους PTs που αποτελούν μέρος της Κατηγορίας Οργανικού Συστήματος Λοιμώξεις και παρασιτώσεις.

^γ Η ουδετεροπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PTs: Ουδετεροπενία, Αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος.

^δ Η λευκοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PTs: Λευκοπενία, Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος.

^ε Η αναιμία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PTs: Αναιμία, Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, Αιματοκρίτης μειωμένος.

^{στ} Η θρομβοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PTs: Θρομβοπενία, Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος.

^ζ Η στοματίτιδα περιλαμβάνει τους ακόλουθους PTs: Αφθώδης στοματίτιδα, Χειλίτιδα, Γλωσσίτιδα, Γλωσσοδυνία, Εξέλκωση του στόματος, Φλεγμονή βλεννογόνου, Άλγος του στόματος, Στοματοφαρυγγική δυσφορία, Στοματοφαρυγγικό άλγος, Στοματίτιδα.

^η Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους ακόλουθους PTs: Εξάνθημα, Εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, Εξάνθημα κνησμιώδες, Εξάνθημα ερυθριματώδες, Εξάνθημα βλατιδώδες, Δερματίτιδα, Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, Τοξικό εξάνθημα δέρματος.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ουδετεροπενία

Σε ασθενείς που έλαβαν fulvestrant σε συνδυασμό με palbociclib στη μελέτη PALOMA3, αναφέρθηκε ουδετεροπενία οποιουδήποτε βαθμού σε 287 (83,2%) ασθενείς, με ουδετεροπενία Βαθμού 3 να έχει αναφερθεί σε 191 (55,4%) ασθενείς και ουδετεροπενία Βαθμού 4 να έχει αναφερθεί σε 37 (10,7%). Στο σκέλος fulvestrant + εικονικό φάρμακο (n=172), αναφέρθηκε ουδετεροπενία οποιουδήποτε βαθμού σε 7 (4,1%) ασθενείς, με ουδετεροπενία Βαθμού 3 να έχει αναφερθεί σε 1 (0,6%) ασθενή. Δεν υπήρξαν αναφορές ουδετεροπενίας Βαθμού 4 στο σκέλος fulvestrant + εικονικό φάρμακο.

Σε ασθενείς που έλαβαν fulvestrant σε συνδυασμό με palbociclib, ο διάμεσος χρόνος έως το πρώτο επεισόδιο ουδετεροπενίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 15 ημέρες (εύρος: 13-317) και η διάμεση διάρκεια της ουδετεροπενίας Βαθμού ≥ 3 ήταν 7 ημέρες. Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε σε 0,9% των ασθενών που έλαβαν fulvestrant σε συνδυασμό με palbociclib.

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 οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές υπερδοσολογίας με fulvestrant σε ανθρώπους. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η συμπτωματική υποστηρικτική θεραπεία. Μελέτες σε πειραματόζωα υποδεικνύουν ότι με υψηλότερες δόσεις fulvestrant δεν γίνονται αντιληπτές άλλες επιδράσεις εκτός από εκείνες που σχετίζονται άμεσα ή έμμεσα με την αντι-οιστρογονική δράση (βλέπε παράγραφο 5.3).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμονική θεραπεία, αντι-οιστρογόνα, 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 πρωτεΐνης των οιστρογονικών υποδοχέων.

Κλινικές μελέτες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρωτοπαθή καρκίνο του μαστού έδειξαν ότι το fulvestrant ελαττώνει σημαντικά την υποέκφραση 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 συνάδει 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

Μονοθεραπεία

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 ορμονοθεραπεία για προχωρημένη νόσο. Στη μελέτη πήραν μέρος 423 ασθενείς, οι οποίες υποτροπίασαν ή παρουσίασαν επιδείνωση κατά τη διάρκεια αντι-οιστρογονικής θεραπείας (υποομάδα ΑΕ) και 313 ασθενείς, οι οποίες

υποτροπίασαν ή παρουσίασαν επιδείνωση κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολέα αρωματάσης (υποομάδα AI). Η μελέτη αυτή συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του fulvestrant 500 mg (n=362) με αυτή 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 σχετικά με την αποτελεσματικότητα για τη μελέτη CONFIRM συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3 Σύνοψη των αποτελεσμάτων του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου αποτελεσματικότητας (PFS) και των κύριων δευτερευόντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας στη μελέτη CONFIRM

Μεταβλητή	Τύπος υπολογισμού, σύγκριση θεραπείας	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 p
PFS	Διάμεση K-M σε μήνες, αναλογία κινδύνου					
Όλες οι ασθενείς		6,5	5,5	0,80	0,68, 0,94	0,006
– Υποομάδα AE (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62, 0,94	0,013
– Υποομάδα AI (n=313) ^α		5,4	4,1	0,85	0,67, 1,08	0,195
OS^β	Διάμεση K-M σε μήνες, αναλογία κινδύνου					
Όλες οι ασθενείς		26,4	22,3	0,81	0,69, 0,96	0,016 ^γ
– Υποομάδα AE (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63, 0,99	0,038 ^γ
– Υποομάδα AI (n=313) ^α		24,1	20,8	0,86	0,67, 1,11	0,241 ^γ
Μεταβλητή	Τύπος εκτίμησης, σύγκριση θεραπείας	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 %					
Όλες οι ασθενείς		13,8	14,6	–0,8	–5,8, 6,3	
– Υποομάδα AE (n=296)		18,1	19,1	–1,0	–8,2, 9,3	
– Υποομάδα AI (n=205) ^α		7,3	8,3	–1,0	–5,5, 9,8	
CBR^ε	% ασθενών με CB, απόλυτη διαφορά %					
Όλες οι ασθενείς		45,6	39,6	6,0	–1,1, 13,3	
– Υποομάδα AE (n=423)		52,4	45,1	7,3	–2,2, 16,6	
– Υποομάδα AI (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 AI δεν οδηγούν σε συμπέρασμα.

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

- ⁷ Ονομαστική τιμή p χωρίς προσαρμογές για την πολλαπλότητα μεταξύ των αρχικών αναλύσεων συνολικής επιβίωσης στο 50% ωρίμανσης των δεδομένων και των επικαιροποιημένων αναλύσεων επιβίωσης στο 75% ωρίμανσης των δεδομένων.
- ^δ Το ORR προσδιορίστηκε στις ασθενείς οι οποίες ήταν αξιολογήσιμες για ανταπόκριση κατά την έναρξη (δηλ. αυτές με μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη: 240 ασθενείς στην ομάδα του fulvestrant 500 mg και 261 ασθενείς στην ομάδα του fulvestrant 250 mg).
- ^ε 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 της αρωματάσης, AE: Αντι-οιστρογόνο.

Μία Φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, διπλά-εικονική, πολυκεντρική μελέτη του fulvestrant 500 mg έναντι αναστροζόλης 1 mg διεξήχθη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς (ER) και/ή θετικούς υποδοχείς προγεστερόνης (PgR) με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού που δεν είχαν λάβει προηγουμένως οποιαδήποτε ορμονική θεραπεία. Συνολικά 462 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 διαδοχικά για να λάβουν είτε fulvestrant 500 mg είτε αναστροζόλη 1 mg.

Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση την κατάσταση της νόσου (τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική), την προηγούμενη χημειοθεραπεία για προχωρημένη νόσο και τη μετρήσιμη ή όχι νόσο.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή με αξιολόγηση σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST (Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους) 1.1. Τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS) και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR).

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν σε αυτή τη μελέτη είχαν διάμεση ηλικία 63 χρονών (εύρος 36-90). Η πλειονότητα των ασθενών (87,0%) είχε μεταστατική νόσο κατά την έναρξη. Πενήντα πέντε τοις εκατό (55,0%) των ασθενών είχαν σπλαχνικές μεταστάσεις κατά την έναρξη. Συνολικά το 17,1% των ασθενών έλαβε προηγούμενο σχήμα χημειοθεραπείας για προχωρημένη νόσο, το 84,2% των ασθενών είχε μετρήσιμη νόσο.

Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στην πλειονότητα των προκαθορισμένων υποομάδων ασθενών. Για την υποομάδα ασθενών με νόσο που περιορίστηκε σε μη σπλαχνικές μεταστάσεις ($n=208$), το πηλίκο κινδύνου (HR) ήταν 0,592 (95% CI: 0,419, 0,837) για το σκέλος fulvestrant σε σύγκριση με το σκέλος αναστροζόλης. Για την υποομάδα των ασθενών με σπλαχνικές μεταστάσεις ($n=254$), το πηλίκο κινδύνου (HR) ήταν 0,993 (95% CI: 0,740, 1,331) για το σκέλος fulvestrant σε σύγκριση με το σκέλος αναστροζόλης. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης FALCON παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 και στην Εικόνα 1.

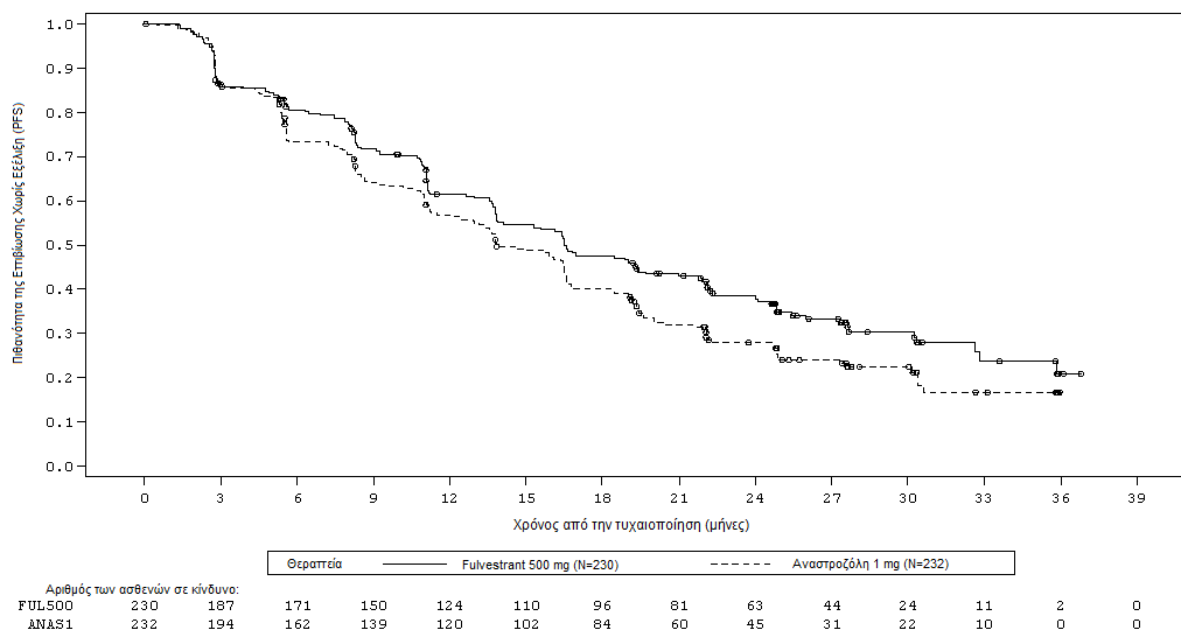
Πίνακας 4 Περίληψη των αποτελεσμάτων του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (PFS) και των κύριων δευτερευόντων καταληκτικών σημείων (Αξιολόγηση Ερευνητή, Πληθυσμός με Πρόθεση για Θεραπεία) – μελέτη FALCON

	Fulvestrant 500 mg (N=230)	Αναστοζόλη 1 mg (N=232)
Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη		
Αριθμός Συμβαμάτων PFS (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
Πηλίκιο κινδύνου PFS (95% CI) και p-τιμή	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
Διάμεση PFS [μήνες (95% CI)]	16,6 (13,8, 21,0)	13,8 (12,0, 16,6)
Αριθμός Συμβαμάτων OS*	67 (29,1%)	75 (32,3%)
Πηλίκιο κινδύνου OS (95% CI) και τιμή p	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
Ποσοστό Αντικειμενικής ανταπόκρισης**	89 (46,1%)	88 (44,9%)
Λόγος Πιθανοτήτων ORR (95% CI) και τιμή p	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
Διάμεση Διάρκεια της Ανταπόκρισης (DoR) (μήνες)	20,0	13,2
Ποσοστό κλινικού οφέλους (CBR)	180 (78,3%)	172 (74,1%)
Λόγος Πιθανοτήτων CBR (95% CI) και τιμή p	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

* (31% ολοκλήρωση)-μη τελική ανάλυση συνολικής επιβίωσης (OS)

**για ασθενείς με μετρήσιμη νόσο

Εικόνα 1 Σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier της Επιβίωσης Χωρίς Εξέλιξη (Αξιολόγηση Ερευνητή, Πληθυσμός με Πρόθεση για Θεραπεία) – μελέτη FALCON



Δύο κλινικές μελέτες 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 της μηνιαίας χορήγησης fulvestrant 250 mg έναντι της ημερήσιας χορήγησης 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 δοκιμών έδειξε ότι το 83% των ασθενών που έλαβε fulvestrant παρουσίασε επιδείνωση, σε σύγκριση με το 85% των ασθενών που έλαβε αναστροζόλη. Η συνδυασμένη ανάλυση των δύο δοκιμών έδειξε ότι το πηλίκο κινδύνου του fulvestrant 250 mg 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 πηλίκο κινδύνου για το fulvestrant 250 mg προς την αναστροζόλη για το χρόνο μέχρι το θάνατο ήταν 1,01 (95% CI 0,86 έως 1,19).

Θεραπεία συνδυασμού με palbociclib

Μία Φάσης 3, διεθνής, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρική μελέτη του fulvestrant 500 mg και palbociclib 125 mg έναντι του fulvestrant 500 mg και εικονικού φαρμάκου πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες με HR-θετικό, HER-2 αρνητικό τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού που δεν επιδέχεται εκτομή ή ακτινοθεραπεία με θεραπευτική πρόθεση ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ανεξαρτήτως της εμμηνοπαυσιακής τους κατάστασης, των οποίων η νόσος εξελίχθηκε μετά από προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία σε (νεο)επικουρικό ή μεταστατικό πλαίσιο.

Συνολικά, 521 προ/περι- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες των οποίων η νόσος είχε εξελιχθεί κατά τη διάρκεια ή εντός 12 μηνών από την ολοκλήρωση της επικουρικής ενδοκρινικής θεραπείας ή κατά τη διάρκεια ή εντός 1 μηνός από προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία για προχωρημένη νόσο, τυχαιοποιήθηκαν 2: 1 σε fulvestrant και palbociclib ή fulvestrant και εικονικό φάρμακο και στρωματοποιήθηκαν με βάση την τεκμηριωμένη ευαισθησία σε προηγούμενη ορμονοθεραπεία, την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση κατά την εισαγωγή στη μελέτη (προ/περι- έναντι μετεμμηνοπαυσιακών) και την παρουσία σπλαγγχνικών μεταστάσεων. Οι προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έλαβαν τον αγωνιστή LHRH γοσερελίνη. Οι ασθενείς με προχωρημένη/μεταστατική, συμπτωματική, επεκταμένη σπλαγγχνική νόσο, οι οποίες βρίσκονταν σε κίνδυνο απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών βραχυπρόθεσμα (συμπεριλαμβανομένων ασθενών με μαζικές μη ελεγχόμενες συλλογές [υπεζωκοτική, περικαρδιακή, περιτοναϊκή], με πνευμονική λεμφαγγειίτιδα και με πάνω από 50% εμπλοκής του ήπατος), δεν ήταν κατάλληλες για ένταξη στη μελέτη.

Οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν την καθορισμένη θεραπεία μέχρι την αντικειμενική εξέλιξη της νόσου, τη συμπτωματική επιδείνωση, τη μη αποδεκτή τοξικότητα, τον θάνατο ή την απόσυρση της συγκατάθεσης, οποιοδήποτε από αυτά συνέβη πρώτο. Η μετάταξη μεταξύ θεραπευτικών σκελών δεν επιτρεπόταν.

Οι ασθενείς είχαν καλή αντιστοιχία αρχικών δημογραφικών και προγνωστικών χαρακτηριστικών μεταξύ του σκέλους του fulvestrant και palbociclib και του σκέλους fulvestrant και εικονικού φαρμάκου. Η διάμεση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη αυτή ήταν τα 57 χρόνια (εύρος 29, 88). Σε κάθε σκέλος θεραπείας οι ασθενείς στην πλειοψηφία τους ήταν Λευκές, είχαν τεκμηριωμένη ευαισθησία σε προηγούμενη ορμονοθεραπεία, και ήταν μετεμμηνοπαυσιακές. Περίπου το 20% των ασθενών ήταν προ/περιεμμηνοπαυσιακές. Όλες οι ασθενείς είχαν λάβει προηγουμένως συστηματική θεραπεία και οι περισσότερες ασθενείς σε κάθε σκέλος θεραπείας είχαν λάβει προηγούμενο σχήμα χημειοθεραπείας για την πρωτοπαθή τους διάγνωση. Περισσότερες από τις μισές (62%) είχαν κατάσταση απόδοσης (PS) κατά ECOG 0,60%, είχαν σπλαγγχνικές μεταστάσεις, και 60% είχαν λάβει προηγουμένως περισσότερα από 1 ορμονικά σχήματα θεραπείας για την πρωτοπαθή τους διάγνωση.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή με αξιολόγηση σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST (Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους) 1.1. Υποστηρικτικές αναλύσεις της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη βασίστηκαν σε Ανεξάρτητη Κεντρική Ακτινολογική Αξιολόγηση. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την Αντικειμενική ανταπόκριση (OR), το Ποσοστό κλινικού οφέλους (CBR), τη συνολική επιβίωση (OS), την ασφάλεια και το σύνθετο καταληκτικό σημείο του χρόνου μέχρι την επιδείνωση του πόνου (TTD).

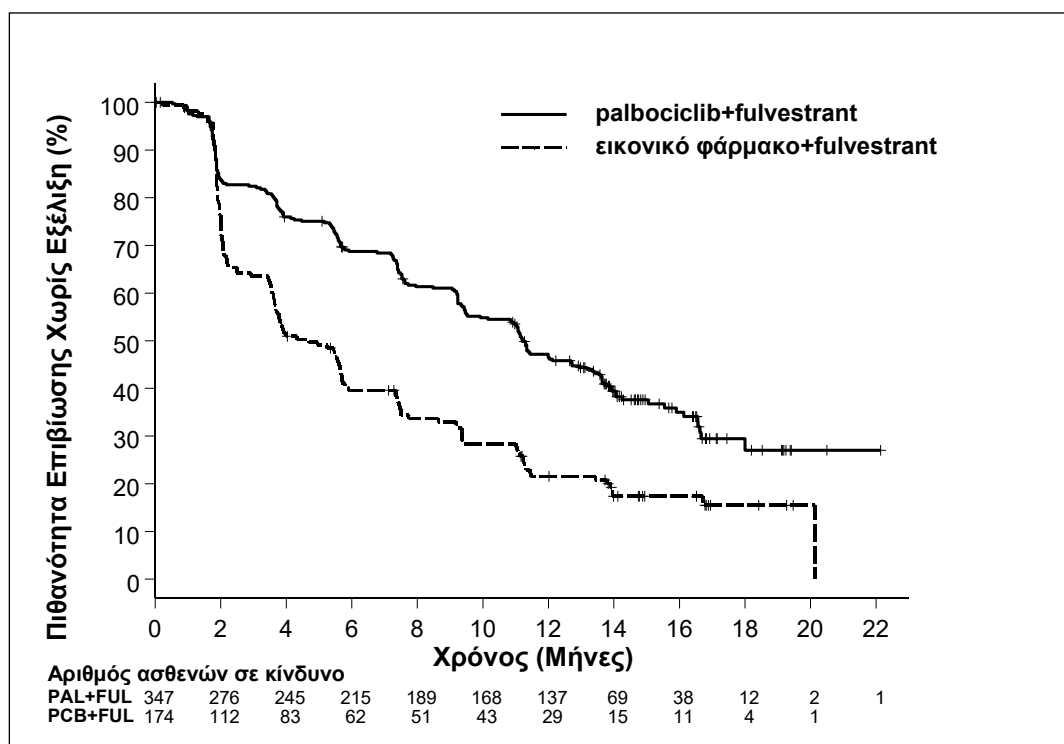
Η μελέτη πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της παράτασης της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS) όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή κατά την ενδιάμεση ανάλυση που διεξήχθη στο 82% των προγραμματισμένων συμβάντων επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS). Τα αποτελέσματα ξεπέρασαν το προκαθορισμένο όριο αποτελεσματικότητας κατά Haybittle-Peto ($\alpha=0,00135$), καταδεικνύοντας μία στατιστικά σημαντική παράταση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) και ένα κλινικά σημαντικό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Πιο ώριμα επικαιροποιημένα δεδομένα αποτελεσματικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας – μελέτη PALOMA3 (Αξιολόγηση ερευνητή, πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)

	Επικαιροποιημένη Ανάλυση (Αποκοπή 23 Οκτωβρίου 2015)	
	Fulvestrant και palbociclib (N=347)	Fulvestrant και εικονικό φάρμακο (N=174)
Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη		
Διάμεση διάρκεια [μήνες (95% CI)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Πηλίκιο κινδύνου (95% CI) και τιμή p	0,497 (0,398, 0,620), p <0,000001	
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία*		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (μετρήσιμη νόσος) [% (95% CI)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
DOR (μετρήσιμη νόσος) [μήνες (95% CI)]	9,2 (7,2, 10,4)	7,4 (3,9, NE)
CBR [% (95% CI)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)

*Καταληκτικά σημεία ανταπόκρισης που βασίστηκαν σε επιβεβαιωμένες και μη επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις. N=αριθμός ασθενών, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, NE=δεν μπορεί να εκτιμηθεί, OR=αντικειμενική ανταπόκριση, CBR=ποσοστό κλινικού οφέλους, DOR=διάρκεια ανταπόκρισης.

Εικόνα 2 Σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (αξιολόγηση ερευνητή, πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) – μελέτη PALOMA3



FUL=fulvestrant, PAL=palbociclib, PCB=εικονικό φάρμακο.

Παρατηρήθηκε μείωση στον κίνδυνο για εξέλιξη της νόσου ή θάνατο στο σκέλος fulvestrant και palbociclib σε όλες τις μεμονωμένες υποομάδες ασθενών, όπως ορίστηκαν από τους παράγοντες στρωματοποίησης και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη. Αυτό ήταν εμφανές για τις προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (HR 0,46 [95% CI: 0,28, 0,75]) και τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (HR 0,52 [95% CI: 0,40, 0,66]) και για ασθενείς με σπλαγγχικές προσβολές μεταστατικής νόσου (HR 0,50 [95% CI: 0,38, 0,65]) και μη-σπλαγγχικές προσβολές μεταστατικής νόσου (HR 0,48 [95% CI: 0,33, 0,71]). Όφελος παρατηρήθηκε επίσης ανεξάρτητα από τις γραμμές της προηγούμενης θεραπείας στο μεταστατικό πλαίσιο, είτε 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]), ή ≥ 3 γραμμές (HR 0,59 [95% CI: 0,28, 1,22]). Επιπρόσθετες μετρήσεις αποτελεσματικότητας (OR και TTR) που αξιολογήθηκαν στις υποομάδες των ασθενών με ή χωρίς σπλαγγχική νόσο απεικονίζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε σπλαγγχική και μη-σπλαγγχική νόσο από τη μελέτη PALOMA3 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)

	Σπλαγγχική Νόσος		Μη-Σπλαγγχική Νόσος	
	Fulvestrant και palbociclib (N=206)	Fulvestrant και εικονικό φάρμακο (N=105)	Fulvestrant και palbociclib (N=141)	Fulvestrant και εικονικό φάρμακο (N=69)
OR [% (95% CI)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
TTR*, Διάμεσος [μήνες (εύρος)]	3,8 (3,5, 16,7)	5,4 (3,5, 16,7)	3,7 (1,9, 13,7)	3,6 (3,4, 3,7)

*Αποτελέσματα ανταπόκρισης που βασίστηκαν σε επιβεβαιωμένες και μη επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις.

N=αριθμός ασθενών, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, OR= αντικειμενική ανταπόκριση, TTR=χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση του όγκου.

Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τις ασθενείς αξιολογήθηκαν με βάση το ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής (QLQ)-C30 του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και τη Θεραπεία του Καρκίνου (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) και την ενόητά του για τον καρκίνο του μαστού (EORTC QLQ-BR23). Συνολικά 335 ασθενείς στο σκέλος του fulvestrant και palbociclib και 166 ασθενείς στο σκέλος fulvestrant και εικονικό φάρμακο συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο κατά την έναρξη και σε μία τουλάχιστον επίσκεψη μετά την έναρξη.

Ο χρόνος μέχρι την επιδείνωση είχε προκαθοριστεί ως ο χρόνος μεταξύ της έναρξης και της πρώτης εμφάνισης αύξησης ≥ 10 βαθμών, από την έναρξη στις βαθμολογίες, των συμπτωμάτων του πόνου. Η προσθήκη του palbociclib στο fulvestrant οδήγησε σε όφελος όσον αφορά στα συμπτώματα, καθυστερώντας σημαντικά το χρόνο μέχρι την επιδείνωση των συμπτωμάτων του πόνου σε σύγκριση με το fulvestrant και εικονικό φάρμακο (διάμεση τιμή 8,0 μήνες έναντι 2,8 μηνών, HR 0,64 [95% CI 0,49, 0,85], $p < 0,001$).

Επιδράσεις στο ενδομήτριο μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών

Τα προκλινικά στοιχεία δεν υποδηλώνουν διεγερτική δράση του fulvestrant στο ενδομήτριο των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (βλέπε παράγραφο 5.3). Μια 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 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 ενδείξεις 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. Η νεοεπικουρική θεραπεία για έως και 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 (βλέπε 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 Σύνδρομου McCune Albright και έδειξε μια μείωση στη συχνότητα της κοιλιακής 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 (βλέπε 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 του πρώτου μήνα χορήγησης (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 περίπου τριπλάσια διαφορά μεταξύ των μέγιστων και των κατώτατων συγκεντρώσεων. 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_{dss}) 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 βιομετασχηματισμού ανάλογων με αυτών των ενδογενών στεροειδών. Οι μεταβολίτες που έχουν ταυτοποιηθεί (περιλαμβάνουν 17-κετονικούς, σουλφονικούς, 3-θειικούς και 3- και 17-γλυκουρονικούς μεταβολίτες) είναι είτε λιγότερο δραστικοί ή παρουσιάζουν παρόμοια δραστηριότητα με το fulvestrant σε αντιστρογονικά μοντέλα. Μελέτες που χρησιμοποίησαν ανθρώπινα ηπατικά παρασκευάσματα και ανασυνδυασμένα ανθρώπινα ένζυμα έδειξαν ότι το CYP3A4 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

Η ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρέασε σε κλινικά σημαντικό βαθμό την φαρμακοκινητική του fulvestrant.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του fulvestrant αξιολογήθηκε σε μια κλινική δοκιμή εφάπαξ δόσης σε γυναίκες με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου A και B κατά Child-Pugh). Χρησιμοποιήθηκε μια υψηλή δόση βραχύτερης διάρκειας σε μορφή ενδομυϊκής ένεσης. Σημειώθηκε μια αύξηση κατά περίπου 2,5 φορές της AUC στις γυναίκες με ηπατική δυσλειτουργία σε σχέση με τα υγιή άτομα. Στους ασθενείς που χορηγείται fulvestrant, μια αύξηση στην έκθεση αυτού του μεγέθους αναμένεται να είναι καλά ανεκτή. Δεν αξιολογήθηκαν γυναίκες με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου C κατά Child-Pugh).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του fulvestrant έχει αξιολογηθεί σε μια κλινική δοκιμή που διεξήχθη σε 30 κορίτσια με Προοδευτικά Πρώιμη Ήβη που συνδεόταν με Σύνδρομο McCune Albright (βλέπε παράγραφο 5.1). Οι παιδιατρικές 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 που χρησιμοποιήθηκαν 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 ανόσπασση 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 γενοτοξικό δυναμικό.

Το fulvestrant έδειξε επιδράσεις στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη του εμβρύου που συμβαδίζουν με την αντι-οιστρογονική 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 πίσω των οστών της πυελικής ζώνης και του 27ου προϊερού σπονδύλου).

Μια διετής ογκογενετική μελέτη σε αρουραίους (με ενδομυϊκή χορήγηση fulvestrant) έδειξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καλοήθων κοκκιοκυτταρικών όγκων στις ωοθήκες των θηλυκών αρουραίων στην υψηλή δόση, 10 mg/αρουραίος/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 ωοθηκικών 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 αντιοιστρογόνα 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.

Αξιολόγηση Περιβαλλοντικού Κινδύνου

Μελέτες αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου έχουν δείξει ότι το fulvestrant μπορεί να επιφέρει δυσμενείς επιπτώσεις στο υδρόβιο περιβάλλον (βλ. παράγραφο 6.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Βενζυλεστέρας βενζοϊκός
Βενζυλική αλκοόλη
Αιθανόλη, άνυδρη.
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 τη φύλαξη του προϊόντος

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

Οι διακυμάνσεις της θερμοκρασίας πέραν των 2°C –8°C θα πρέπει να περιορίζονται και να μην ξεπερνούν μία περίοδο μεγαλύτερη των 28 ημερών κατά την οποία η μέση θερμοκρασία φύλαξης του προϊόντος είναι κάτω από 25°C (αλλά άνω των 2°C –8°C). 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 ζωής του Fulvestrant Mylan (βλέπε παράγραφο 6.3). Η έκθεση σε θερμοκρασίες κάτω των 2°C δεν θα βλάψει το προϊόν, με την προϋπόθεση ότι δεν φυλάσσεται σε θερμοκρασία 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 πολυπροπυλένιο, εφοδιασμένη με πόμα, το οποίο καθιστά εμφανή κάθε παραβίαση, η οποία περιέχει 5 ml ενέσιμου διαλύματος Fulvestrant Mylan.

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

Ή

Δύο προγεμισμένες σύριγγες από διαυγές γυαλί (Τύπου 1) με έμβολο από πολυπροπυλένιο, εφοδιασμένες με πόμα, το οποίο καθιστά εμφανή κάθε παραβίαση, καθεμία από τις οποίες περιέχει 5 ml ενέσιμου διαλύματος Fulvestrant Mylan.

Παρέχονται επίσης βελόνες ασφαλείας (BD SafetyGlide), οι οποίες θα συνδεθούν σε κάθε κύλινδρο της σύριγγας.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες χορήγησης

Χορηγήστε την ένεση σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές για την εκτέλεση ενδομυϊκών ενέσεων μεγάλου όγκου.

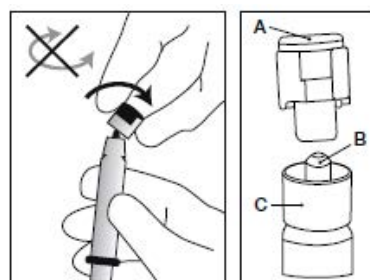
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Λόγω της εγγύτητας του υποκείμενου ισχιακού νεύρου, πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε περίπτωση που το Fulvestrant Mylan ενίεται σε οπίσθια γλουτιαία θέση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Προειδοποίηση – Μην αποστειρώνετε τη βελόνα ασφαλείας (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) πριν από τη χρήση. Τα χέρια θα πρέπει να παραμένουν πίσω από την βελόνα καθ' όλη τη διάρκεια της χρήσης και της απόρριψης.

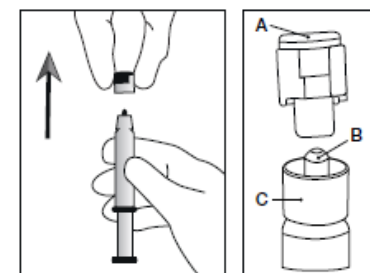
Για καθεμία από τις δύο σύριγγες:

- Αφαιρέστε τη γυάλινη κυλινδρική σύριγγα από το δίσκο και ελέγξτε για να βεβαιωθείτε ότι δεν έχει φθαρεί.
- Βγάλτε την εξωτερική συσκευασία της βελόνας ασφαλείας (SafetyGlide).
- Τα παρεντερικά διαλύματα πρέπει να ελέγχονται οπτικά πριν από τη χορήγηση για σωματίδια και αποχρωματισμό.
- Κρατήστε τη σύριγγα σε κατακόρυφη θέση από το ραβδωτό μέρος (Γ). Με το άλλο χέρι, πιάστε το πάμα (Α) και προσεκτικά κάμψτε το εμπρός και πίσω μέχρι το πάμα να αποσυνδεθεί και να μπορεί να αποσπαστεί, μην περιστρέφετε (βλέπε Εικόνα 1).
- Αφαιρέστε το πάμα (Α) σε ευθεία ανοδική κατεύθυνση. Για να διατηρηθεί η στειρότητα μην αγγίζετε την άκρη της σύριγγας (Β) (βλέπε Εικόνα 2).

Εικόνα 1

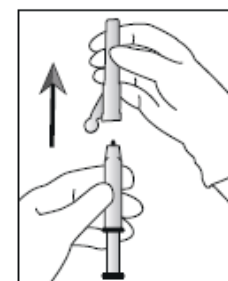


Εικόνα 2



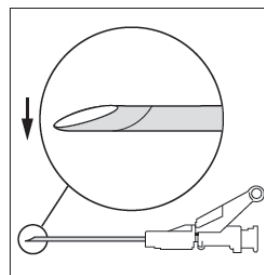
- Προσαρμόστε τη βελόνα ασφαλείας στο σημείο σύνδεσης Luer-Lok και περιστρέψτε έως ότου εφαρμόσει σταθερά (βλέπε Εικόνα 3).
- Βεβαιωθείτε ότι η βελόνα είναι ασφαλισμένη στο σημείο σύνδεσης Luer πριν τη μετακινήσετε από την κατακόρυφη θέση.
- Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας στην ευθεία, ώστε να αποφευχθεί φθορά του άκρου της βελόνας.
- Μεταφέρετε την προγεμισμένη σύριγγα στο σημείο χορήγησης.
- Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας.
- Αποβάλλετε την περίσσεια αέρα από τη σύριγγα.

Εικόνα 3



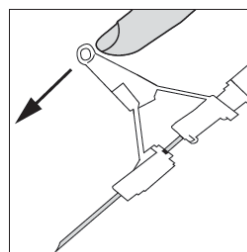
- Χορηγήστε ενδομυϊκά αργά (1–2 λεπτά/ένεση) στον γλουτό (γλουτιαία περιοχή). Για την διευκόλυνση του χρήστη, η θέση της βελόνας με τη λοξοτόμηση προς τα επάνω προσανατολίζεται προς τον βραχίονα του μοχλού (βλέπε Εικόνα 4).

Εικόνα 4



- Μετά την ένεση, αμέσως χτυπήστε με το ένα δάκτυλο τον ενεργοποιούμενο με υποβοήθηση βραχίονα του μοχλού ώστε να ενεργοποιήσετε τον μηχανισμό προστασίας (βλέπε Εικόνα 5).
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Ενεργοποιήστε μακριά από εσάς και από άλλα άτομα. Ακούστε το κλικ και επιβεβαιώστε οπτικά ότι το άκρο της βελόνας είναι πλήρως καλυμμένο.

Εικόνα 5



Απόρριψη

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

Το φάρμακο αυτό μπορεί να ενέχει κίνδυνο για το υδρόβιο περιβάλλον. Οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις (βλ. παράγραφο 5.3).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MYLAN S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 SAINT-PRIEST
ΓΑΛΛΙΑ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1253/001
EU/1/17/1253/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 08 Ιανουαρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος (οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Mylan Teoranta
Coill Rua
Inverin
Co. Galway
ΙΡΛΑΝΔΙΑ

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fulvestrant Mylan 250 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.
fulvestrant

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 250 mg fulvestrant σε 5 ml διαλύματος

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Βενζυλεστέρας βενζοϊκός
Βενζυλική αλκοόλη
Αιθανόλη, άνυδρη.
Κικέλαιο, εξευγενισμένο

Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

1 προγεμισμένη σύριγγα (5 ml)
1 βελόνα ασφαλείας
2 προγεμισμένες σύριγγες (5 ml η καθεμία)
2 βελόνες ασφαλείας

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδομυϊκή χρήση.
Για εφάπαξ χρήση μόνο.
Για πλήρεις οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση του Fulvestrant Mylan και τη χρήση της βελόνας ασφαλείας δείτε τις εσώκλειστες οδηγίες χορήγησης.
Για να ληφθεί η συνιστώμενη μηνιαία δόση των 500 mg πρέπει να χορηγηθούν δύο σύριγγες.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.
Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για πληροφορίες σχετικά με τις διακυμάνσεις θερμοκρασίας.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MYLAN S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
ΓΑΛΛΙΑ

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1253/001
EU/1/17/1253/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Fulvestrant Mylan 250 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
fulvestrant
IM χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Fulvestrant Mylan 250 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα fulvestrant

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Fulvestrant Mylan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Fulvestrant Mylan
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Fulvestrant Mylan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Fulvestrant Mylan
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Fulvestrant Mylan και ποια είναι η χρήση του

Το Fulvestrant Mylan περιέχει τη δραστική ουσία fulvestrant, η οποία ανήκει στην κατηγορία των αναστολέων των οιστρογόνων. Τα οιστρογόνα, ένας τύπος των γυναικείων ορμονών, μπορούν σε μερικές περιπτώσεις να εμπλέκονται με την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού.

Το Fulvestrant Mylan χρησιμοποιείται είτε:

- μόνο του, για τη θεραπεία των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με έναν τύπο καρκίνου του μαστού, ο οποίος ονομάζεται καρκίνος του μαστού με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς, που είναι τοπικά προχωρημένος ή έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος (μεταστατικός) ή
- σε συνδυασμό με palbociclib για τη θεραπεία των γυναικών με έναν τύπο καρκίνου του μαστού, ο οποίος ονομάζεται καρκίνος του μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς, αρνητικούς υποδοχείς τύπου 2 του ανθρώπινου αυξητικού παράγοντα, που είναι τοπικά προχωρημένος ή έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος (μεταστατικός). Οι γυναίκες που δεν έχουν φτάσει στην εμμηνόπαυση θα υποβληθούν επίσης σε θεραπεία με ένα φάρμακο που ονομάζεται αγωνιστής της ορμόνης απελευθέρωσης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LHRH).

Όταν το Faslodex χορηγείται σε συνδυασμό με palbociclib, είναι σημαντικό να διαβάσετε επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης για το palbociclib. Εάν έχετε οποιεσδήποτε απορίες σχετικά με το palbociclib, παρακαλείσθε να ρωτήσετε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Fulvestrant Mylan

Μην χρησιμοποιήσετε το Fulvestrant Mylan:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο fulvestrant ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε
- εάν έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Fulvestrant Mylan, αν οποιαδήποτε από τα παρακάτω σας αφορούν:

- προβλήματα με τους νεφρούς ή το ήπαρ
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (τα οποία βοηθούν στην πήξη του αίματος) ή αιμορραγικές διαταραχές
- προηγούμενα προβλήματα με θρόμβους στο αίμα
- οστεοπόρωση (απώλεια οστικής πυκνότητας)
- αλκοολισμός

Παιδιά και έφηβοι

Το Fulvestrant Mylan δεν ενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Fulvestrant Mylan

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ειδικότερα, πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν χρησιμοποιείτε αντιπηκτικά (φάρμακα για να αποτρέψουν τους θρόμβους του αίματος).

Κύηση και θηλασμός

Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Fulvestrant Mylan εάν είστε έγκυος. Εάν υπάρχει πιθανότητα να μείνετε έγκυος, τότε πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ λαμβάνετε το Fulvestrant Mylan.

Δεν πρέπει να θηλάζετε ενώ λαμβάνετε το Fulvestrant Mylan.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Fulvestrant Mylan δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Εντούτοις, εάν αισθανθείτε κόπωση μετά τη θεραπεία, μην οδηγείτε ή μη χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Fulvestrant Mylan περιέχει 10% βάρος/όγκο αιθανόλη (αλκοόλη), δηλαδή μέχρι 1.000 mg ανά δόση, που ισοδυναμεί σε 20 ml μπύρας ή 8 ml κρασιού ανά δόση.

Επιβλαβές για εκείνους οι οποίοι πάσχουν από αλκοολισμό.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στις γυναίκες που είναι έγκυες ή θηλάζουν και στις ομάδες υψηλού κινδύνου όπως οι ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία.

Το Fulvestrant Mylan περιέχει βενζυλική αλκοόλη, η ποσότητα βενζυλικής αλκοόλης ανά δόση είναι 500 mg ανά 5 ml (100 mg ανά 1 ml), η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Fulvestrant Mylan

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι 500 mg fulvestrant (δύο ενέσεις των 250 mg/5 ml), χορηγούμενη μία φορά τον μήνα, με μια πρόσθετη δόση των 500 mg, χορηγούμενη 2 εβδομάδες μετά την αρχική δόση.

Ο γιατρός σας ή ένας νοσοκόμος θα σας χορηγήσει το Fulvestrant Mylan με τη μορφή αργής ενδομυϊκής ένεσης, μία σε κάθε γλουτό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Μπορεί να χρειασθείτε άμεση ιατρική αντιμετώπιση εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Αντιδράσεις αλλεργίας (υπερευαισθησίας), περιλαμβανομένων οιδήματος του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και/ή του λαιμού, τα οποία μπορεί να είναι συμπτώματα αναφυλακτικών αντιδράσεων
- Θρομβοεμβολή (αυξημένος κίνδυνος θρόμβων αίματος)*
- Φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)
- Ηπατική ανεπάρκεια

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, όπως πόνος και/ή φλεγμονή
- Μη φυσιολογικά επίπεδα ηπατικών ενζύμων (στις εξετάσεις αίματος)*
- Ναυτία (αίσθηση αδιαθεσίας)
- Εξασθένιση, κόπωση*
- Αρθραλγία και μυοσκελετικός πόνος
- Εξάψεις
- Δερματικό εξάνθημα
- Αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησίας) συμπεριλαμβανομένου οιδήματος του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και/ή του λαιμού

Όλες οι υπόλοιπες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Κεφαλαλγία
- Έμετος, διάρροια ή απώλεια όρεξης*
- Ουρολοιμώξεις
- Οσφυαλγία*
- Αύξηση της χολερυθρίνης (χρωστική ουσία της χολής που παράγεται από το ήπαρ)
- Θρομβοεμβολή (αυξημένος κίνδυνος θρόμβων αίματος)*
- Μειωμένα επίπεδα αιμοπεταλίων (θρομβοπενία)
- Κολπική αιμορραγία
- Πόνος χαμηλά στην πλάτη που επηρεάζει το πόδι στη μία πλευρά (ισχιαλγία)
- Ξαφνική αδυναμία, αιμωδία, μυρμηκίαση ή απώλεια της κίνησης στο πόδι σας, ειδικά σε μία μόνο πλευρά του σώματός σας, αιφνίδια προβλήματα με το περπάτημα ή την ισορροπία (περιφερική νευροπάθεια)

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Παχύ υπόλευκο κολπικό έκκριμα και καντιτίαση (λοίμωξη)
- Μελάνιασμα και αιμορραγία στη θέση ένεσης
- Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης, ενός ηπατικού ενζύμου που εμφανίζεται σε αιματολογική εξέταση
- Φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)
- Ηπατική ανεπάρκεια
- Πόνος χαμηλά στην πλάτη που επηρεάζει το πόδι στη μία πλευρά (ισχιαλγία)
- Αιμωδία, μυρμηκίαση και πόνος
- Αναφυλακτικές αντιδράσεις

*Περιλαμβάνονται ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες ο ακριβής ρόλος του Fulvestrant Mylan δεν μπορεί να προσδιοριστεί λόγω της υποκείμενης νόσου.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Fulvestrant Mylan

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί ή στην επισήμανση της σύριγγας μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

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

Οι διακυμάνσεις της θερμοκρασίας πέραν του εύρους των 2°C –8°C θα πρέπει να περιορίζονται και να μην ξεπερνούν μία περίοδο μεγαλύτερη των 28 ημερών κατά την οποία η μέση θερμοκρασία αποθήκευσης του προϊόντος είναι κάτω από 25°C (αλλά άνω των 2°C –8°C). 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 ζωής του Fulvestrant Mylan. Η έκθεση σε θερμοκρασίες κάτω των 2°C δεν θα βλάψει το προϊόν, με την προϋπόθεση ότι δεν αποθηκεύεται κάτω από –20°C.

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

Ο γιατρός σας θα είναι υπεύθυνος για τη σωστή φύλαξη, χρήση και απόρριψη του Fulvestrant Mylan.

Το φάρμακο αυτό μπορεί να ενέχει κίνδυνο για το υδρόβιο περιβάλλον. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Fulvestrant Mylan

- Η δραστική ουσία είναι το fulvestrant. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα (5 ml) περιέχει 250 mg fulvestrant.
- Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι βενζυλεστέρας βενζοϊκός, βενζυλική αλκοόλη, αιθανόλη (άνυδρη), κικέλαιο (εξευγενισμένο).

Εμφάνιση του Fulvestrant Mylan και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Fulvestrant Mylan είναι διαυγές, άχρωμο έως κίτρινο, ιξώδες διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα εφοδιασμένη με πώμα, το οποίο καθιστά εμφανή κάθε παραβίαση, η οποία περιέχει 5 ml διαλύματος για ένεση. Για να ληφθεί η συνιστώμενη μηνιαία δόση των 500 mg πρέπει να χορηγηθούν δύο σύριγγες.

Το Fulvestrant Mylan διατίθεται σε 2 συσκευασίες: η μία συσκευασία περιέχει 1 προγεμισμένη γυάλινη σύριγγα και η άλλη συσκευασία περιέχει 2 προγεμισμένες γυάλινες σύριγγες. Παρέχονται επίσης βελόνες ασφαλείας (BD SafetyGlide), οι οποίες θα συνδεθούν σε κάθε κύλινδρο της σύριγγας.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

MYLAN S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 SAINT-PRIEST
ΓΑΛΛΙΑ

Παρασκευαστής

MYLAN TEORANTA
Inverin
Co. Galway
ΙΡΛΑΝΔΙΑ

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Mylan Pharmaceuticals.s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan AB
Tlf: + 46 855 522 750
(Sverige)

Malta

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

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Polska

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

France

Mylan S.A.S
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland
Tel: + 353 (0) 87 1694982

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Svíþjóð)

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija

BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BPG Products SRL
Tel: + 40372 579 000

Slovenija

GSP Proizvodi d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 85

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Το Fulvestrant Mylan 500 mg (2 × 250 mg/5 ml ενέσιμο διάλυμα) πρέπει να χορηγείται χρησιμοποιώντας δύο προγεμισμένες σύριγγες, βλέπε παράγραφο 3.

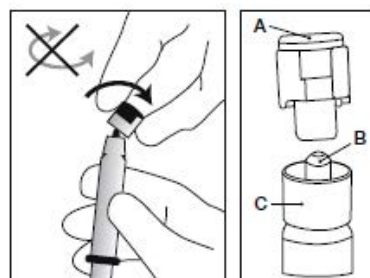
Οδηγίες χορήγησης

Προειδοποίηση – Μην αποστειρώνετε τη βελόνα ασφαλείας (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) πριν από τη χρήση. Τα χέρια θα πρέπει να παραμένουν πίσω από την βελόνα καθ' όλη τη διάρκεια της χρήσης και της απόρριψης.

Για καθεμία από τις δύο σύριγγες:

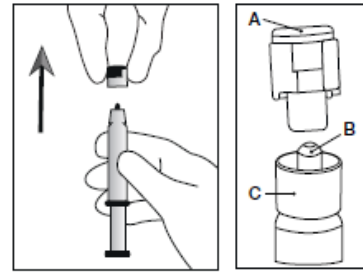
- Αφαιρέστε τη γυάλινη κυλινδρική σύριγγα από το δίσκο και ελέγξτε για να βεβαιωθείτε ότι δεν έχει φθαρεί.
- Βγάλτε την εξωτερική συσκευασία της βελόνας ασφαλείας (SafetyGlide).
- Τα παρεντερικά διαλύματα πρέπει να ελέγχονται οπτικά πριν από τη χορήγηση για σωματίδια και αποχρωματισμό.
- Κρατήστε τη σύριγγα σε κατακόρυφη θέση από το ραβδωτό μέρος (Γ). Με το άλλο χέρι, πιάστε το πάμα (Α) και προσεκτικά κάμψτε το εμπρός και πίσω μέχρι το πάμα να αποσυνδεθεί και να μπορεί να αποσπαστεί, μην περιστρέψετε (βλέπε Εικόνα 1).

Εικόνα 1



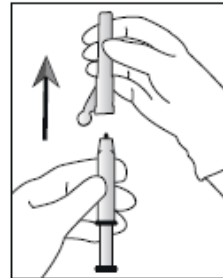
- Αφαιρέστε το πώμα (A) σε ευθεία ανοδική κατεύθυνση. Για να διατηρηθεί η στειρότητα μην αγγίζετε την άκρη της σύριγγας (B) (βλέπε Εικόνα 2).

Εικόνα 2



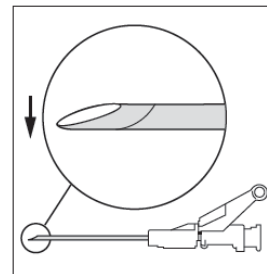
- Προσαρμόστε τη βελόνα ασφαλείας στο σημείο σύνδεσης Luer-Lok και περιστρέψτε έως ότου εφαρμόσει σταθερά (βλέπε Εικόνα 3).
- Βεβαιωθείτε ότι η βελόνα είναι ασφαλισμένη στο σημείο σύνδεσης Luer πριν τη μετακινήσετε από την κατακόρυφη θέση.
- Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας στην ευθεία, ώστε να αποφευχθεί φθορά του άκρου της βελόνας.
- Μεταφέρετε την προγεμισμένη σύριγγα στο σημείο χορήγησης.
- Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας.
- Αποβάλλετε την περίσσεια αέρα από τη σύριγγα.

Εικόνα 3



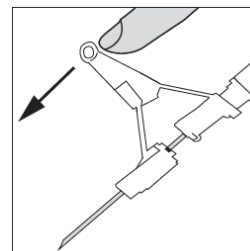
- Χορηγήστε ενδομυϊκά αργά (1–2 λεπτά/ένεση) στον γλουτό (γλουτιαία περιοχή). Για την διευκόλυνση του χρήστη, η θέση της βελόνας με τη λοξοτόμηση προς τα επάνω προσανατολίζεται προς τον βραχίονα του μοχλού (βλέπε Εικόνα 4).

Εικόνα 4



- Μετά την ένεση, αμέσως χτυπήστε με το ένα δάκτυλο τον ενεργοποιούμενο με υποβοήθηση βραχίονα του μοχλού ώστε να ενεργοποιήσετε τον μηχανισμό προστασίας (βλέπε Εικόνα 5).
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Ενεργοποιήστε μακριά από εσάς και από άλλα άτομα. Ακούστε το κλικ και επιβεβαιώστε οπτικά ότι το άκρο της βελόνας είναι πλήρως καλυμμένο.

Εικόνα 5



Απόρριψη

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

Το φάρμακο αυτό μπορεί να ενέχει κίνδυνο για το υδρόβιο περιβάλλον. Οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.