

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FASLODEX 250 mg/5 mL enjeksiyonluk çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kullanıma hazır enjektör 5 mL çözeltide etkin madde olarak 250 mg fulvestrant içerir.

Yardımcı maddeler:

Etanol %96 100 mg/mL

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Berrak, renksiz ila sarı renkte, viskoz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

FASLODEX, doğal ya da yapay postmenopozal kadınlardaki lokal olarak ilerlemiş veya metastaz yapmış ve endokrin tedaviden sonra ilerlemeye devam etmiş hormon reseptör pozitif meme kanserinin tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkin yaştaki kadınlar (yaşlılar dahil): Önerilen doz ayda bir kez iki 5 ml'lik enjeksiyon olarak, her iki kalçaya intramuskular enjeksiyonla uygulanan toplam 500 mg ve bir defaya mahsus olarak ilk dozdan iki hafta sonra verilen ilave bir 500 mg dozdur. Enjeksiyonun yavaş uygulanması önerilir (1-2 dakika/enjeksiyon).

Uygulama şekli:

FASLODEX, ardışık iki 5 ml enjeksiyon şeklinde gluteal bölgeye intramusküler enjeksiyonla yavaşça (1-2 dk/enjeksiyon) uygulanır. Detaylı kullanma talimatı için bkz. 6.7.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği :

Hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi ≥ 30 ml/dakika) olan hastalarda doz ayarlanması önerilmez. Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 ml/dakika) olan hastalardaki etkinlik ve güvenilirlik değerlendirilmemiştir bu nedenle bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ile orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması önerilmez. Ancak fulvestrant maruziyeti artabileceğinden, Faslodex bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Ciddi derecede karaciğer yetmezliği olan hastalardaki etkinlik ve güvenilirlik değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.3,4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon :

0-18 yaş arası çocuk ve adolesanlarda etkinlik ve güvenilirlik değerlendirilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Bu yaş grubu hastalarda normal erişkin doz tavsiyelerine uyulur.

4.3. Kontrendikasyonlar

FASLODEX, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Fulvestrant veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda,
- Gebelikte ve emzirme döneminde (Bkz. Bölüm 4.6),
- İleri derecede karaciğer yetmezliğinde (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Fulvestrant, öncelikle karaciğerde metabolize edilir

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, klirensin azalması söz konusu olduğundan FASLODEX dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 4.3 ve Bölüm 5.2).

FASLODEX ileri derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (kreatinin klerensi dakikada 30 mL'den düşük).

İntramüsküler uygulama yolu nedeniyle FASLODEX, kanamalı diyatezi veya trombositopenisi olan ya da antikoagülan tedavi altındaki hastalar tedavi edilirken dikkatle kullanılmalıdır.

Meme kanseri ilerlemiş kadınlarda tromboembolik vakalar yaygın olarak gözlenmekte olup, bu vakalar FASLODEX ile yapılan klinik çalışmalarda da gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu durum risk taşıyan hastalara FASLODEX'i reçete ederken göz önünde bulundurulmalıdır.

Fulvestrantın kemikler üzerine etkileri hakkında uzun süreli veri mevcut değildir. Fulvestrantın etki mekanizması nedeniyle potansiyel bir osteoporoz riski söz konusudur.

FASLODEX'te hacmin %10'u kadar etanol (alkol) vardır. (örneğin, her dozda 1000 mg'a kadar, her dozda 20 mL biraya eşdeğer, her dozda 8 mL şaraba eşdeğer gibi) Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Fulvestrantın midazolamla (CYP3A4 substratı) birlikte kullanıldığı klinik bir etkileşim çalışması fulvestrantın CYP3A4'ü inhibe etmediğini göstermiştir. Rifampisin (CYP3A4 indükleyicisi) ve ketokonazol (CYP3A4 inhibitörü) ile yapılan klinik etkileşim çalışmaları fulvestrant klerensinde klinik olarak anlamlı bir değişikliği işaret etmemiştir. Bu nedenle

fulvestrant ile CYP 3A4 inhibitörlerini veya indükleyicilerini eşzamanlı kullanan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

FASLODEX'in gebelik ve/veya fetüs/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara FASLODEX ile tedavi görürken etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi

FASLODEX gebelik döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Fulvestrantın sıçan ve tavşanda tek doz intramüsküler uygulama sonrasında plasentayı geçtiği gösterilmiştir. Hasta, FASLODEX kullanırken gebelik oluşması durumunda, fetüs üzerindeki potansiyel zarar ve potansiyel düşük riski hakkında bilgilendirilmelidir. Postmenopozal kadınlar hariç gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Fulvestrantın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Fulvestrant emzirme dönemindeki sıçanlarda sütle atılmıştır. Emzirilen bebeklerde fulvestranttan kaynaklanabilecek ciddi istenmeyen reaksiyon potansiyeli dikkate alındığında FASLODEX emzirme döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, fetal anomali ve ölüm insidansında artışı da içeren üreme toksisitesini göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FASLODEX'in, hastaların araç veya makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya etki ihmal edilebilir düzeydedir. Ancak, FASLODEX tedavisi sırasında yaygın olarak asteni bildirildiğinden, araç veya makine kullanırken bu istenmeyen reaksiyonun görüldüğü hastalara dikkatli olmaları önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Bu bölüm klinik çalışmalar, pazarlama sonrası çalışmalar veya spontan raporlardan alınan tüm istenmeyen reaksiyonlara dayalı bilgiler sunmaktadır. Asteni, bulantı ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve hepatik enzimlerde (ALT, AST, ALP) artış en sık bildirilen istenmeyen ilaç reaksiyonlarıdır.

Aşağıda sıklıkları verilen istenmeyen ilaç reaksiyonları, Faslodex 500 mg ile Faslodex 250 mg karşılaştırma çalışmaları olan CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2 ve NEWEST çalışmalarında görülmüştür.

Aşağıda listelenen istenmeyen ilaç reaksiyonları sıklıklarına ve Sistem Organ Sınıfına (SOC) göre sınıflandırılmıştır.

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık grubu içinde istenmeyen ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet sırasıyla listelenmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonları

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Anoreksi^a

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Venöz tromboembolizm^a, sıcak basması

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın : Bulantı

Yaygın: Kusma, diyare

Hepato-bilier hastalıklar

Çok yaygın: Karaciğer enzimlerinde artış (ALT,AST,ALP)^a

Yaygın: Bilirubin seviyelerinde artış^a

Yaygın olmayan: Karaciğer yetmezliği^c, hepatit^c, gamma-GT'de yükselme

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın: Deri döküntüsü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı^a

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Vajinal moniliyazis, lökore, vajinal hemoraji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Asteni^a, enjeksiyon bölgesi ağrısı^b

Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesinde kanama ve şişlik

^a Altta yatan hastalıktan dolayı Faslodex'in kesin katkısının ölçülemediği durumlardaki istenmeyen ilaç reaksiyonlarını içerir.

^b Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, enjeksiyon bölgesinde kanama ve şişliği kapsamaz.

^c Bu durum majör klinik çalışmalarda gözlenmemiştir (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Sıklık, tahmini nokta için %95 güven aralığının üst limiti kullanılarak hesaplanmıştır. Bu 3/563 olarak (563 majör klinik çalışmalardaki hasta sayısıdır) hesaplanmaktadır ve "yaygın olmayan" sıklık derecesine denk gelmektedir.

Pazarlama sonrası deneyimler

FASLODEX'in, ilaçla ilgili olduğu bildirilen ve nadiren gözlenen (<%1) diğer istenmeyen reaksiyonlar arasında tromboembolik fenomen, miyalji, vertigo, lökopeni ve anjiyoödem ile ürtikerin dahil olduğu aşırı duyarlılık reaksiyonları yer almaktadır.

Nadiren (<%1) ve özellikle kullanmakta olduğu hormon tedavisinden FASLODEX tedavisine geçiş yapan hastalarda, ilk 6 hafta içinde vajinal kanama bildirilmiştir. Kanamanın sürmesi halinde, ayrıntılı değerlendirme yapılması düşünülmelidir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımı deneyimi yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, yüksek fulvestrant dozlarına, anti-östrojenik aktiviteyle doğrudan ya da dolaylı olarak ilişkili etkiler dışında başka bir etki eşlik etmediği izlenimini vermektedir (Bkz. Bölüm 5.3). Doz aşımının meydana gelmesi durumunda semptomatik destekleyici tedavi önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Endokrin terapi, Anti-östrojenler
ATC kodu: L02BA03

Etki mekanizması:

Fulvestrant, östradiol ile benzer bir afiniteye sahip kompetitif bir östrojen reseptör (ÖR) antagonistidir. Fulvestrant, östrojenlerin tropik etkisini, kendisi kısmi agonist (östrojen-benzeri) aktivite göstermeksizin bloke eder. Etki mekanizması östrojen reseptör proteininin down-regülasyonuna yol açmak şeklindedir.

Primer meme kanserli postmenopozal kadınlarda yapılan klinik çalışmalar, fulvestrantın ÖR - pozitif tümörlerde plaseboya kıyasla ÖR proteinini anlamlı bir şekilde azalttığını göstermiştir. Ayrıca, intrinsik östrojen agonist ile etkilerinin olmamasından kaynaklanan progesteron reseptörü ekspresyonunda anlamlı bir azalma olmuştur. Ayrıca postmenopozal neoadjuvan tedavide tümörlerde fulvestrant 500 mg'ın ÖR proteinini ve proliferasyon belirleyici Ki67'yi 250 mg'dan çok daha iyi derecede azalttığını göstermiştir.

İlerlemiş meme kanseri üzerindeki klinik güvenilirlik ve etkililik:

İlerlemiş meme kanseri olan ve hastalığın, adjuvan tedavi sırasında veya sonrasında nüksettiği ya da ilerlemiş meme kanseri nedeniyle uygulanan endokrin tedavinin ardından ilerlediği toplam 736 postmenopozal kadın üzerinde yapılan bir Faz III klinik çalışması tamamlanmıştır. Çalışma, hastalığı nüksetmiş veya anti-estrogen tedavi (AE altgrup) ile ilerlemiş 423 hasta ve hastalığı nüksetmiş veya aromataz inhibitör terapi ile (AI altgrup) ilerlemiş 313 hasta ile yapılmıştır. Bu çalışmada FASLODEX 500mg(n=362) ile FASLODEX 250 mg(n=374)'ın etkinlik ve güvenliliği karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım nokta progresyonsuz sağ kalım, ikincil etki noktalar objektif yanıt oranı (OYO) dahil, klinik yarar oranı (KYO) ve genel sağkalımdır (GS). Etki sonuçları için CONFIRM çalışması tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2 : CONFIRM çalışması sonuçları

Değişken	Tip : çalışma karşılaştırması	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Gruplar arası karşılaştırma (Faslodex 500mg / Faslodex 250mg)	Risk oranı	%95 GA	p-değeri
Progresyonsuz sağkalım	Kaplan-Meier risk oranı						
Tüm hastalar		6.5	5.5	0.80	0.68,0.94	0.006	
AE altgrup (n=423)		8.6	5.8	0.76	0.62,0.94	0.013	
AI alt grup (n=313) ^a		5.4	4.1	0.85	0.67,1.08	0.195	
GS	Kaplan-Meier risk oranı						
Tüm hastalar		25.1	22.8	0.84	0.69,1.03	0.091	
AE altgrup (n=423)		27.9	25.9	0.85	0.65,1.13	0.264	
AI alt grup (n=313) ^a		24.1	20.8	0.83	0.62,1.12	0.216	
Değişken	Tip : çalışma karşılaştırması	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Gruplar arası karşılaştırma (Faslodex 500mg / Faslodex 250mg)	Fark %	%95 GA	
OYO^b	% hasta OY ile; % fark						
Tüm hastalar		13.8	14.6	-0.8	-5.8, 6.3		
AE altgrup (n=423)		18.1	19.1	-1.0	-8.2, 9.3		
AI alt grup (n=313) ^a		7.3	8.3	-1.0	-5.5, 9.8		
KYO^c	% hasta KY ile						
Tüm hastalar		45.6	39.6	6.0	-1.1, 13.3		
AE altgrup (n=423)		52.4	45.1	7.3	-2.2, 16.6		
AI alt grup (n=313) ^a		36.2	32.3	3.9	-6.1, 15.2		

^a Faslodex hastalığı nüksetmiş veya anti-estrogen tedavi ile ilerlemiş hastalarda endikedir. AI alt grup sonuçlarının etkisi bulunmamaktadır.

^b OYO başlangıçta uygun olan hastaya göre hesaplanmıştır.(başlangıçta ölçülebilir düzeyde olan Faslodex 500 mg için 240, Faslodex 250 mg için 261 hasta)

^c 24 hafta > en iyi yanıtı veren hastalar ile hesaplanmıştır.

GA : Güven aralığı; AE : anti-estrogen ; AI : aromataz inhibitörü; GS : Genel sağkalım; OYO :Objektif yanıt oranı ; KYO : Klinik yanıt oranı

İlerlemiş meme kanseri olan ve hastalığın, adjuvan endokrin tedavi sırasında veya sonrasında nüksettiği ya da ilerlemiş meme kanseri nedeniyle uygulanan endokrin tedavinin ardından ilerlediği toplam 851 postmenopozal kadın üzerinde yapılan iki Faz III klinik çalışması tamamlanmıştır.

Çalışma popülasyonunun %77'si östrojen reseptörü pozitif meme kanseridir. Bu çalışmalarda ayda bir uygulanan 250 mg fulvestrantın güvenlik ve etkililiği, günlük 1 mg uygulanan anastrozol (aromataz inhibitörü) ile karşılaştırılmıştır.

Genel olarak ayda bir 250 mg dozda uygulanan fulvestrant, hastalık ilerleyinceye kadar geçen süre, objektif yanıt ve ölüme kadar geçen süre açısından en az anastrozol kadar etkili olmuştur. İki tedavi grubu arasında bu sonuçların herhangi biri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Primer sonuç noktası hastalığın ilerlemesine kadar geçen süredir. Her iki çalışmadan birleştirilmiş analizler, anastrozol alan hastaların %85'ine kıyasla fulvestrant alan hastaların %83'ünde ilerleme meydana geldiğini göstermiştir. Hastalığın ilerlemesine kadar geçen süre açısından fulvestrantın anastrozole oranla risk oranı 0.95'tir (%95 GA 0.82 ila 1.10). Objektif yanıt oranı %16.5 olan anastrozole oranla fulvestrant için %19.2'dir. Ölüme kadar geçen medyan süre fulvestrant ile tedavi edilen hastalar için 27.4 ay ve anastrozol ile tedavi edilen hastalar için 27.6 aydır. Ölüme kadar geçen süre açısından fulvestrantın anastrozole oranla risk oranı 1.01'dir (%95 GA 0.86 ila 1.19).

Postmenopozal endometrium üzerindeki etkiler:

Klinik öncesi veriler fulvestrantın, postmenopozal endometrium üzerinde uyarıcı etkiye sahip olmadığı izlenimini uyandırmaktadır (Bkz. Bölüm 5.3). Sağlıklı postmenopozal gönüllüler üzerinde yapılan iki haftalık bir çalışma, günde 20 mikrogram etinilöstradiol ile tedavi edilen gönüllülerin, 250 mg fulvestrant ile ön tedavilerinin yapılmasının, postmenopozal endometrium üzerindeki uyarıcı etkiyi, endometrium kalınlığının ultrason ile ölçüm ile değerlendirmesinde, plasebo ile ön tedaviye kıyasla anlamlı bir şekilde azalttığını göstermiştir.

FASLODEX 500 mg veya 250 mg ile tedavi edilen meme kanseri hastalarında 16 haftaya kadar neoadjuvan tedavinin endometriyal kalınlıkta belirgin değişim ile sonuçlanmaması, agonist etki olmadığını belirtir. Çalışılan meme kanseri hastalarında istenmeyen endometriyal etkilere dair bir kanıt yoktur.

Benign jinekolojik hastalığı olan premenopozal hastalarla yapılan iki kısa süreli çalışmada (1 hafta ve 12 hafta) fulvestrant ve plasebo grupları arasında endometriyal kalınlıkta ultrason ölçümü ile anlamlı farklılıklar saptanmamıştır.

Kemik üzerindeki etkiler:

FASLODEX'in kemik üzerine etkilerine dair uzun süreli yapılmış tedavi sonucu bulunmamaktadır. FASLODEX 500 mg veya 250 mg ile tedavi edilen meme kanseri hastalarında 16 haftaya kadar neoadjuvan tedavi, serum kemik döngüsü işaretleyicilerinde klinik anlamda belirgin değişimler ile sonuçlanmıştır. Çalışılan meme kanseri hastalarında istenmeyen kemik etkilerine dair bir kanıt yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

FASLODEX'in uzun etkili intramüsküler enjeksiyonunu takiben, fulvestrant yavaşça absorbe olur ve doruk plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) yaklaşık 5 gün sonra erişilir. Faslodex 500 mg uygulanması, doz verilmesinden 1 ay içerisinde kararlı-durum veya ona yakın, maruziyet düzeylerine erişir (sırasıyla ortalama çapraz validasyon [CV]): EAA 475 (33.4%) ng.gün/ml, C_{maks} 25.1 (35.1%) ng/ml, C_{min} 16.3 (25.9%) ng/ml]. Kararlı durumda fulvestrant plazma

konsantrasyonları doruk ve çukur konsantrasyonlar arasında yaklaşık 3 kat farkla nispeten dar bir aralıkta korunur.

Dağılım:

Fulvestrant vücutta geniş kapsamlı ve hızla dağılır. Kararlı durumdaki sanal dağılım hacminin ($V_{d_{ss}}$) yüksek olması (yaklaşık 3 ila 5 L/kg), bu bileşiğin dağılımının büyük ölçüde ekstravasküler olduğu izlenimini vermektedir. Fulvestrantın plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksektir (%99). Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), düşük yoğunluklu (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) fraksiyonları fulvestrantın bağlandığı başlıca proteinlerdir. Proteinlere kompetitif olarak bağlanmayla ilgili herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir. Cinsiyet hormonu bağlayan globülinin rolü belirlenmemiştir.

Biyotransformasyon:

Fulvestrantın metabolizması tam anlamıyla değerlendirilmemiştir, ancak endojen steroidlerinkine benzer birkaç olası biyotransformasyon yolunu kapsamaktadır (17-keton, sulfon, 3-sulfat, 3- ve 17-glukuronat metabolitleri dahil) Tanımlanmış olan metabolitleri, anti-östrojenik olarak ya daha az aktiftir veya fulvestranta benzeyen aktivite göstermiştir. İnsan karaciğer preparatlarında ve rekombinan insan enzimleriyle yapılan çalışmalar CYP3A4'ün, fulvestrant oksidasyonunda rol alan tek sitokrom P450 izoformu olduğunu göstermiştir ama sitokrom P450 enzim sisteminin kullanılmadığı metabolik yollar, *in vivo* daha baskın gözükmektedir. *In vitro* veriler fulvestrantın CYP450 izoenzimlerini inhibe etmediği yönündedir.

Eliminasyon:

Fulvestrant başlıca metabolize formda elimine edilir. Majör atılım yolu feçes olup, %1'den azı idrarla atılmaktadır. Fulvestrant 11 ± 1.7 mL/dak/kg değerinde yüksek bir klerense sahip olup, bu durum yüksek hepatik atılım oranına işaret etmektedir. İntramüsküler uygulamadan sonraki terminal yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) absorpsiyon hızı ile yönetilir ve 50 gün olarak tahmin edilmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

İntramüsküler uygulama sonrası, 50 mg ila 250 mg doz aralığında maruziyet yaklaşık olarak doz ile orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Faz III çalışmalardan elde edilen verilere ilişkin bir popülasyon farmakokinetiği analizinde fulvestrantın farmakokinetik profilinde yaş (33 ila 89 yıl aralığı), vücut ağırlığı (40-127 kg) veya ırk açısından herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Hafif ile orta derecede böbrek fonksiyon yetmezliği, fulvestrantın farmakokinetiğini klinik olarak anlamlı derecede etkilememiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Fulvestrantın farmakokinetiği hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh sınıf A ve B) gönüllülerde yürütülen bir tek-doz klinik çalışmasında değerlendirilmiştir. Yüksek doz olarak daha kısa süreli intramüsküler enjeksiyon formülasyonu kullanılmıştır. Sağlıklı gönüllülerle kıyaslandığında karaciğer yetmezliği olan gönüllülerin EAA'larında yaklaşık 2.5 kat artış olmuştur. FASLODEX uygulanan hastalarda, maruziyette bu boyuttaki bir artışın iyi tolere edilmesi beklenmektedir. İleri derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan gönüllüler değerlendirilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Fulvestrantın akut toksisitesi düşüktür.

FASLODEX ve diğer fulvestrant formülasyonları, hayvan türleri üzerinde yapılan çalışmalarda iyi tolere edilmiştir. Enjeksiyon bölgesinde miyozit ve granülomatöz dahil lokal reaksiyonlar taşıyıcıya bağlanmış; ancak tavşanlarda miyozitin şiddeti, kontrol olarak uygulanan serum fizyolojiğe kıyasla fulvestrant ile artmıştır. Sıçanlarda ve köpeklerde fulvestrantın çok dozlu intramüsküler uygulamaları ile yapılan toksisite çalışmalarında özellikle dişi üreme sisteminde; ancak aynı zamanda her iki cinsiyetin hormonlara duyarlı diğer organlarında görülen etkilerin çoğundan, fulvestrantın anti-östrojenik aktivitesi sorumlu bulunmuştur. Kronik (12 ay) dozlama sonrası bazı köpeklerde farklı dokularında artirit görülmüştür.

Köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda oral ve intravenöz uygulamayı takiben kardiyovasküler sistem üzerinde etkiler (EKG'de S-T segmentinin hafifçe yükselmesi [oral] ve bir köpekte sinüs arresti [intravenöz]) görülmüştür. Bunlar hastalardakinden daha yüksek ($C_{maks} > 15$), maruziyet düzeylerinde meydana gelmiş olup klinik doz kullanıldığı zaman insanlarda güvenlilik açısından kısıtlı anlama sahiptir.

Fulvestrant genotoksik potansiyel göstermemiştir.

Klinik doza yakın dozlarda kullanılan fulvestrant, üreme ve embriyo/fetal gelişim üzerinde, anti-östrojenik aktivitesi ile tutarlı etkiler göstermiştir. Sıçanlarda dişi fertilitesinde ve embriyonik sağkalımda geri dönüşümlü bir azalma, distosi ve tarsal fleksür dahil fetal anomalilerin insidansında artış gözlenmiştir. Fulvestrant verilen tavşanlarda gebelik sona ermiştir. Plasenta ağırlığı ve implantasyon sonrası fetüs kaybında artış görülmüştür. Tavşanlarda fetal varyasyonların insidansı artmıştır (pelvik kemerde ters dönme ve 27 presakral vertebra).

Sıçanlarda yapılan iki yıllık onkojenisite çalışması (FASLODEX'in intramüsküler uygulanması), yüksek dozlarda, 10 mg/sıçan/15 gün, dişi sıçanların overlerindeki benign granüloza hücreli tümör insidansında ve erkek sıçanların testis Leydig hücre tümörleri insidansında artış göstermiştir. İki yıllık bir fare onkojenisite çalışmasında (günlük oral uygulama), 150 ve 500 mg/kg/gün dozlarda over seks kord tümörü (hem benin hem de malin) insidansında artış görülmüştür. Bu bulguların etkisizlik seviyesinde, sistemik maruziyet seviyeleri (EAA); sıçanlarda, insanlarda beklenen maruziyetten dişilerde 1,5 kat ve erkeklerde 0,8 kat fazla ve farelerde insanlara oranla, hem dişi hem de erkekte beklenen maruziyet seviyelerinden yaklaşık 0,8 kat fazladır. Bu gibi tümörlerin indüksiyonu, siklusü olan hayvanlarda anti-östrojenlerin neden olduğu gonadotropin seviyelerindeki farmakoloji ilişkili endokrin geribildirim değişiklikleri ile tutarlıdır. Bu nedenle bu bulguların ilerlemiş meme kanseri olan postmenopozal kadınlarda, fulvestrant kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Etanol %96

Benzil alkol

Benzil benzoat

Hintyağı

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları yapılmadığından, bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında (buzdolabında) saklayınız.

Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız.

Işıktan korumak için kullanıma hazır enjektörü orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her biri 5 ml FASLODEX enjeksiyonluk çözelti içeren, emniyetli kapağa sahip bir veya iki adet berrak nötral cam (Tip 1) enjektör.

Enjektörler, polistirenden yapılmış piston çubukları ve her biri enjektöre iştirilecek iki güvenli iğne (Safety-Glide™) bir tepsi içinde sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanma Talimatı

“Kullanım şekli ve dozu” bölümüne bakınız.

Uyarı – Kullanım öncesinde güvenli iğneyi (BD SafetyGlide Koruyucu Hipodermik İğne) otoklavlamayın. Kullanım ve imha sırasında eller daima iğnenin arkasında durmalıdır.

Her iki enjektör için :

Cam enjektör gövdesini, tepside alını ve hasar görüp görmediğini kontrol edin.

Enjektörün luer bağlantı yeri üzerindeki beyaz plastik kılıfı, ek yerinden kırarak, beraberindeki lastik uç koruyucusuyla birlikte çıkarın (Şekil 1).

İğneyi, Luer bağlantı yerine tespit etmek için döndürün.

Güvenli iğnenin (Safety-Glide™) dış ambalajını açın.

Güvenli iğneyi Luer-Lok ile birleştirin (Şekil 2'ye bakınız).

İğne ile Luer bağlantısını tam olarak oturana kadar döndürün.

İğnenin kılıfını, ucuna zarar vermemek için dümdüz çekerek çıkarın.

Dolu enjektörü uygulama noktasına getirin.

İğnenin üzerindeki koruyucu kılıfı çıkarın.

Şekil 1



Şekil 2

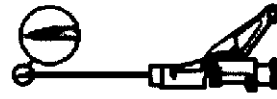


Parenteral çözeltiler uygulama öncesi partiküler madde ve renk değişimi açısından görsel olarak incelenmelidir.

Enjektörün içerisindeki havayı alın.

Kalçaya, intramusküler enjeksiyon olarak yavaşça uygulayın (1-2 dakika/enjeksiyon). Kullanıcıya kolaylık sağlanması açısından iğnenin ucu, kesik ağzı yukarıya bakacak şekilde, enjektörün üzerindeki kola sabitlenmiştir (Şekil 3'e bakınız).

Şekil 3



İğneyi hastadan çeker çekmez, enjektörün üzerindeki kolu tamamen ileriye doğru, iğnenin ucu örtülünceye kadar iterek iğne koruma düzeneğini çalıştırın (Bkz. Şekil 4).

NOT: Görsel olarak, plastik kolun tamamen ilerlemiş olduğunu ve iğne ucunun kapandığını doğrulayınız. Bunu gerçekleştiremezseniz, enjektörü hemen, içerisine keskin cisimlerin konulduğu bir kutuya atın.

Doldurulmuş şırıngalar yalnızca tek kullanım içindir.

Şekil 4



Becton Dickinson'dan Safety-Glide™ bilgisi

Safety-Glide™, Beckon Dickinson and Company adlı firmanın ticari bir markasıdır

Yetkili temsilci:

Becton Dickinson, Laagstraat 57, B-9140 Tomso – Belgium

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.

Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza B Blok Kat: 3-4 Levent –İstanbul

Tel.: (0 212) 317 23 00

Faks: (0 212) 317 24 05

8. RUHSAT NUMARASI

118/91

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.12.2005

Ruhsat yenileme tarihi: 02.06.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ