

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FASLODEX 250 mg süstelahus.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 250 mg fulvestranti 5 ml lahuses.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.
Läbipaistev, värvitu kuni kollane viskoosne lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

FASLODEX on näidustatud postmenopausis naistel östrogeenretseptorpositiivse lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi raviks uuesti haigestumisel täiendava antiöstrogeenravi ajal või selle järgselt või haiguse progresseerumisel antiöstrogeenravi käigus.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine:
Täiskasvanud naised (sh eakad)
Soovitav annus on 250 mg ravimit manustatuna 1-kuuliste intervallidega.

Pediaatrilised patsiendid

FASLODEXi ei soovitata manustada lastele ja noorukitele, kuna ravimi ohutus ja efektiivsus nendes vanusegruppides ei ole tuvastatud.

Neerukahjustus

Kergekujulise kuni mõõduka neerukahjustuse korral ei vaja ravimi annus kohaldamist (kreatiniini kliirens ≥ 30 ml/min). Ravimi ohutust ning efektiivsust raskekujulise neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ei ole hinnatud, mistõttu nendel patsientidel tuleb rakendada erilist ettevaatust (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Kergekujulise kuni mõõduka maksakahjustuse korral ei vaja ravimi annus kohaldamist kuid kuna ekspositsioon fulvestrandile võib suureneda, tuleb FASLODEXi manustada ettevaatusega. Raskekujulise maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

FASLODEXi tuleb manustada aeglase lihasesisese süstena tuharalihasesse. Üksikasjalik manustamisjuhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).
Raskekujuline maksakahjustus (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kergekujulise kuni mõõduka maksakahjustuse korral tuleb FASLODEXi manustada ettevaatusega (vt lõigud 4.2, 4.3, 5.2).

Raskekujulise neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens < 30 ml/ min) tuleb FASLODEXi manustada ettevaatusega (vt lõik 5.2).

Lihasesisese manustamisviisi tõttu tuleb FASLODEXi manustada ettevaatusega hemorraagilise diateesi, trombotsütopeeniaga ning antikoagulantravi saavatele patsientidele.

Kliinilistes uuringutes FASLODEXiga on kaugelearenenud rinnavähiga naistel sageli täheldatud trombemboolilisi juhte (vt lõik 4.8). Seda tuleb arvesse võtta fulvestrandi määramisel riskigrupi patsientidele.

Pikaajalised andmed fulvestrandi toimest luudele puuduvad. Fulvestrandi toimemehhanismist tingituna eksisteerib potentsiaalne oht osteoporoosi tekkeks.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Fulvestrandi ja midasolaami (CYP3A4 substraat) kliinilise koostoime uuringu tulemused näitasid, et fulvestrant ei inhibeeriks CYP3A4.

Kliinilistes koostoime uuringutes rifampitsiiniga (CYP3A4 indutseerija) ja ketokonasooliga (CYP3A4 inhibiitor) fulvestrandi kliirensis kliiniliselt olulisi muutusi ei olnud. Seetõttu ei ole fulvestrandi ja CYP3A4 inhibiitoriga või indutseerijaga koosmanustamisel ravimi annuse kohaldamine vajalik.

4.6 Rasedus ja imetamine

FASLODEXi manustamine rasedatele on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ühekordsete lihasesiseste annuste manustamisel läbis fulvestrant rottide ja jäneste platsenta. Loomkatsetel on ilmnenud reproduktsioonitoksilisus, sh loote arenguhäirete esinemissageduse ja suremuse tõus (vt 5.3). Reproduktiivses eas olevatel patsientidel tuleb soovitada kasutada efektiivset kontratseptsiooni ravi perioodil. Kui patsient rasestub FASLODEXi manustamise ajal, peab teda teavitama võimalikust ohust lootele ning raseduse katkemise võimalikkusest.

Fulvestrant eritub imetavate rottide rinnapiima. Fulvestrandi eritumise kohta inimese rinnapiima ei ole teada. Arvestades fulvestrandist põhjustatud tõsiste kõrvaltoimete võimalust rinnapiimaga toidetavatel imikutel, on imetamine ravimi manustamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

FASLODEX ei oma või omab ebaolulist toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Siiski, kuna on teatatud FASLODEXi manustamise ajal tekkinud asteniast, peavad selliste nähtudega patsiendid autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel olema ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Käesolevas lõigus esitatud teave kõikide kõrvaltoimete kohta pärineb kliinilistest uuringutest, turuletulekujargsetest uuringutest ning ravimi kõrvaltoime teatistest. Kliinilise uuringuprogrammi käigus koges ligikaudu 47 % patsientidest kõrvaltoimeid. Siiski lõpetati ravi kõrvaltoimete tõttu vaid 0,9 % patsientidest. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid kuumahood, iiveldus ning reaktsioonid süstekohal. Allpool toodud kõrvaltoimed on klassifitseeritud vastavalt sagedusele ja

organsüsteemi klassile. Sagedused on defineeritud kui: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($> 1/100$, $< 1/10$), aeg-ajalt ($> 1/1000$, $< 1/100$), harv ($> 1/10000$, $< 1/1000$) või väga harv ($< 1/10000$).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteem/ Sagedus	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired		Peavalu	
Seedetrakti häired		Oksendamine, iiveldus ja kõhulahtisus	
Neerude ja kuseteede häired		Kuseteede põletikud	
Nahk ja nahaaluskoe kahjustused		Nahalööve	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Seljavalu	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Anoreksia	
Vaskulaarsed häired	Kuumahood	Venoosne tromboos	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia Reaktsioonid süstekohal, sh süstekoha valu ja süstekoha põletik ¹	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkusreaktsioonid, kaasa arvatud angioödem ja urtikaaria
Maksa ja sapiteede häired		Kõrgenenud maksa ensüümid ²	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Vaginaalne kandidoos Leukorröa Vaginaalne verejooks

¹ Reaktsioonid süstekohal, ajutine valu on 7% patsientidest (1% süstetest) pärast ühekordset 5 ml süstet

² Suurel enamusel vähem kui kahekordne tõus üle normväärtuse ülemise piiri

4.9 Üleannustamine

Kogemused ravimi üleannusest inimestel puuduvad. Loomkatsetes ei avaldanud fulvestrant muid kõrvaltoimeid peale nende, mis on otseselt või kaudselt seotud ravimi antiöstrogeense aktiivsusega (vt lõik 5.3). Üleannustamisel on soovitatav rakendada sümptomaatilist toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antiöstrogeen, ATC-kood: LO2BA03.

Toimemehhanism

Fulvestrant on östrogeenretseptori (ER) antagonist ning seondub konkureerivalt östrogeenretseptoriga afiinsusega, mis on võrreldav östradioliga. Fulvestrant blokeerib östrogeeni troofilised toimed omamata agonistlikku (östrogeeni-laadset) aktiivsust. Toimemehhanism on seotud östrogeenretseptori proteiini taseme langetamisega.

Kliinilised uuringud esmase rinnavähiga postmenopausis naistel on näidanud, et võrreldes platseeboga pidurdab fulvestrant oluliselt ER proteiini sünteesi ER-positiivsetes kasvajates. Samuti ilmnes oluline progesteronretseptorite väljendumuse vähenemine, mis on kooskõlas prekliiniliste andmetega fulvestrandi sisemise östrogeen-agonistliku toime puudumise kohta.

Kliiniline ohutus ja efektiivsus kaugelearenenud rinnavähi korral

Viidi läbi kaks III faasi kliinilist uuringut, kus osales 851 postmenopausis kaugelearenenud rinnavähiga naist, kellel oli tekkinud haiguse retsidiiv toetava endokriinravi ajal või selle järgselt või kaugelearenenud haiguse progresseerumine järgneva endokriinravi korral.

Östrogeenretseptorpositiivne rinnavähk oli diagnoositud 77 %-l uuringus osalejatest. Nendes uuringutes võrreldi fulvestrandi annust 250 mg/kuus anastrosooli (aromataasi inhibiitor) igapäevase annustamisega annuses 1 mg ööpäevas.

Fulvestrant annuses 250 mg/kuus oli vähemalt sama efektiivne kui anastrosool alljärgnevate näitajate osas: aeg haiguse progresseerumiseni, objektiivne ravivastus ja aeg patsiendi surmani. Loetletud näitajate osas ei olnud kahe ravigrupi vahel statistiliselt olulisi erinevusi. Uuringu peamine tulemusnäitaja oli aeg haiguse progresseerumiseni. Mõlema uuringu kombineeritud analüüs näitas, et fulvestrandi manustanud patsientidest progresseerus haigus 83 % ja anastrosooli saanutest 85 %. Fulvestrandi riski suhe anastrosooli, arvestades haiguse progresseerumisaega, oli 0,95 (95,14 % CI 0,82 kuni 1,10). Fulvestrandi objektiivne ravivastus oli 19,2 %, anastrosoolil 16,5 %. Keskmine aeg surmani oli fulvestrandiga ravitud haigetel 27,4 kuud ja anastrosooliga ravituil 27,6 kuud. Fulvestrandi riski suhe anastrosooli, hinnates aega surmani, oli 1,01 (95 % CI 0,86 kuni 1,19). Tulemuste analüüs ER-staatuse järgi näitas, et fulvestrandi kasutamine peab piirduma vaid ER-positiivse rinnavähiga patsientidega.

Toime postmenopausaalsele endomeetriumi

Prekliiniliste andmete põhjal ei oma fulvestrant postmenopausaalset endomeetriumi stimuleerivat toimet (vt lõik 5.3). 2-nädalane kliiniline uuring, milles tervetele postmenopausis vabatahtlikele manustati 20 µg etinüülöstradioli ööpäevas, näitas, et võrreldes platseeboga (eelravi fulvestrandiga annuses 250 mg) vähendas östradiol oluliselt postmenopausaalse endomeetriumi stimulatsiooni (endomeetriumi paksust hinnati ultraheliga).

Fulvestrandi pikaajalise toime kohta postmenopausaalsele endomeetriumi andmed puuduvad. Endomeetriumi morfoloogiat käsitlevaid andmeid ei ole.

Kahes lühiajalises uuringus (1 ja 12 nädalat), mis hõlmasid premenopausaalseid algava günekoloogilise haigusega patsiente, ei leitud fulvestrandi ja platseebo rühmas olulisi erinevusi endomeetriumi paksuses (ultraheliga mõõdetuna).

Toime luudele

Pikaajalised andmed fulvestrandi toimest luudele puuduvad.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pikatoimelise intramuskulaarse süstena manustamise järgselt imendub fulvestrant aeglaselt ning maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) saabub 7 päeva pärast. Imendumine jätkub enam kui ühe kuu vältel ning üks kord kuus manustamine kutsub esile ligi 2-kordse akumulatsiooni.

Püsikontsentratsioon saavutatakse pärast 6-nda igakuise annuse manustamist, suurem osa akumulatsioonist saavutatakse 3...4 annusega. Püsikontsentratsiooniseisundis on fulvestrandi plasmakontsentratsioonid üsna kitsas vahemikus maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni erinevusega 2...3 korda.

Annuste 50 mg kuni 250 mg imendumine lihasesisese manustamise järgselt sõltub ligikaudu proportsionaalselt annuse suuruselt.

Jaotumine

Fulvestrant jaotub laialdaselt ja kiiresti. Püsiseisundi suur jaotusruumala (ligikaudu 3...5 l/kg) näitab, et jaotumine on valdavalt ekstravaskulaarne. Fulvestrant seondub tugevasti plasmavalkudega (99 %). Peamised siduvad osad on VLDL (*very low density lipoprotein*), LDL (*low density lipoprotein*) ja HDL (*high density lipoprotein*) lipoproteiinide fraktsioonid. Ravimi koostoime uuringuid konkureeriva proteiinidega seondumise osas ei ole läbi viidud. Suguhormoone siduva globuliini (SHBG) rolli ei ole uuritud.

Metabolism

Fulvestrandi metabolism ei ole täielikult kindlaks tehtud, kuid hõlmab mitmeid võimalikke endogeensetele steroididele sarnaseid biotransformatsiooni radu. Tuvastatud metaboliidid (sh 17-ketooni, sulfooni, 3-sulfaadi, 3- ja 17- glükuroniidi metaboliidid) on antiöstrogeensetes mudelites fulvestrandist väiksema või sarnase aktiivsusega. Uuringud inimaksa preparaatide ja inimese rekombineeritud ensüümidega näitavad, et CYP3A4 on ainus fulvestrandi oksüdatsioonis osalev P-450 isoensüüm, kuid *in vivo* näivad valdavat P-450 mittehõlmavad teed. *In vitro* andmete põhjal oletatakse, et fulvestrant ei inhibeeriks CYP450 isoensüüme.

Eritumine

Fulvestrant elimineerub peamiselt metaboliseeritud kujul. Eritumine toimub peamiselt väljaheitega, uriiniga eritub vähem kui 1 %. Fulvestrandi kliirens on $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, mis viitab kõrgele maksaekstraktsiooni tasemele. Lõplik poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) lihasesisese süste järgselt sõltub imendumise kiirusest ning on hinnanguliselt 50 päeva.

Erigrupid

III faasi kliiniliste uuringute populatsiooni andmete farmakokineetilisel analüüsil ei sedastatud mingeid erinevusi fulvestrandi farmakokineetikas seoses vanuse (vahemikus 33 kuni 89 aastat), kaalu (40-127 kg) või rassiga.

Neerukahjustus

Kergeloomuline ja keskmise raskusega neerutalitluse häire ei mõjutanud fulvestrandi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

Maksakahjustus

FASLODEXi farmakokineetikat on uuritud üksikannuselises kliinilises uuringus, kus osalesid kerge ja mõõduka maksapuudulikkusega (Child-Pugh' A ja B klass) patsiendid. Lühitoimelise preparaadi manustamisel lihasesisese süstena suures annuses tekkis maksapuudulikkusega isikutel ligikaudu 2,5-kordne AUC (*Area Under Curve*) tõus võrreldes tervete isikutega. FASLODEXi saavad patsiendid taluvad sellise ulatusega ekspositsiooni suurenemist hästi. Raske maksapuudulikkusega (Child-Pugh' C klass) isikutel vastavat näitu ei hinnatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Fulvestrandi äge toksilisus on madal.

FASLODEX ja teised fulvestrandi ravimvormid olid mitmeannuselistes uuringutes kõikide loomaliikide poolt hästi talutavad. Kohalikud reaktsioonid, sh müosiit ja süstekoha granulomatoom loeti manustamisvahendist tingituks, kuid fulvestrandi manustamisel jänestele suurenes müosiidi raskusaste, võrreldes füsioloogilise lahuse kontrolliga. Rottidel ja koertel mitmekordsete fulvestrandi lihasesiseste annustega läbiviidud toksilisuse uuringutes põhjustas enamuse nähtudest fulvestrandi antiöstrogeenne aktiivsus, eriti emaste reproduktiivsüsteemis, kuid ka teistes mõlema soo hormoon tundlikes elundites.

Uuringutes koertega täheldati nii suukaudse kui ka veenisese manustamise järgselt toimet kardiovaskulaarsüsteemile (EKGs kerge S-T segmendi elevatsioon (suukaudne manustamine) ning ühel koeral siinussõlme seiskumine (veenisese manustamine)). Need nähud tekkisid inimpatsientidele manustatavatest annustest suuremate annuste korral ($C_{max} > 40$ korda) ning nende tähtsus ravimi ohutuse hindamisel inimestele manustatavate raviannuste osas on ilmselt piiratud.

Genotoksilist potentsiaali fulvestrandil ei avaldunud.

Raviannustele sarnanevates annustes avaldus fulvestrandil oma antiöstrogeensele aktiivsusele vastav toime reproduktsioonivõimele ja embrüo/fetaalsele arengule. Rottidel täheldati emaste viljakuse ja embrüo elulemuse pöörduvat vähenemist, düstookiat ja loote arenguhäirete, sh tarsaalfleksuuri esinemissageduse tõusu. Fulvestranti saanud jänestel katkes rasedus. Täheldati platsenta kaalu suurenemist ja implantatsioonijärgse loote kaotuse sagenemist. Jänestel sagenes loote arenguanomaaliade esinemissagedus (vaagnavõõrte tagurpidiasetus ja 27 ristluu-eelset lülisamba lüli).

Kaheaastane onkogeensuse uuring rottidel (FASLODEXi lihasesisene manustamine) näitas emastel rottidel suurte annuste (10 mg/roti kohta/15 päeva jooksul) juures munasarja healoomuliste granuloosrakuliste kasvajate sageduse tõusu ning isastel rottidel testikulaarsete Leydigi rakuliste kasvajate sagenemist. Selliste kasvajate induktsioon on kooskõlas farmakoloogiliselt seotud endokriinse tagasiside muutustega. Need leiud ei oma fulvestrandi kasutamisel kaugelearenenud rinnavähiga postmenopausis naistel kliinilist tähendust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Etanool 96 protsenti
Bensüülalkohol
Bensüülbensoaat
Kastoorõli

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Hoida süstel originaalpakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks läbipaistvast I tüüpi klaasist süstel polüstüreenist kolviga, mis on varustatud turvasulguriga ja sisaldab 5 ml süstelahust. Lisatud on ohutusnõel (*SafetyGlide*) süstla ühendamiseks silindriga.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja muuks käsitlemiseks

Kasutamise juhised

Eemaldage süsteli silinder aluselt ja kontrollige, et see ei ole kahjustatud.

Tõmmake lahti ohutusnõela (*SafetyGlide*) välispakend (Ohutusnõela juhend vt allpool).

Murdke katki süsteli Lueri konnektori valge plastikust kate ning eemaldage kate koos selle külge kinnitatud kummist süsteliotsa kattega (vt joonis 1). Keerake süsteli nõela, ühendades selle Lueri konnektoriga. Eemaldage nõela kate.

Parenteraalseid lahuseid peab enne manustamist osakeste ja värvuse muutuse suhtes visuaalselt kontrollima.

Eemaldage süstelist üleliigne õhk (võib jääda väike mull). Manustage aeglaselt tuharalihasesse.

Aktiveerige nõela kaitsemehhanism otsekohe pärast nõela patsiendist eemaldamist, surudes kangi täielikult ette kuni nõela ots on täiesti kaetud (vt joonis 2).

Kontrollige visuaalselt, et kang oleks täielikult ette lükatud ja nõela ots kaetud. Juhul kui ohutusnõela aktiveerida ei õnnestu, asetage nõel otsekohe teravate esemete kogumiskohta.

SafetyGlide info Becton Dickinson'ilt

HOIATUS: Ärge pange ohutusnõela enne kasutamist autoklaavi. Nõela kasutamise ja hävitamise ajal peavad käed olema nõelast tagapool.

Ohutusnõela kasutusjuhend

Tõmmake lahti ohutusnõela pakend, murdke katki süsteli Lueri konnektori valge plastikust kate ning kinnitage nõel keerates süsteli Lueri lukule.

Viige täidetud süstel manustamiskohale.

Eemaldage nõelakate otsesuunas, vältides nõela teraviku vigastamist.

Manustage süstelahus vastavalt pakendi infolehele.

Kasutamise lihtsustamiseks on nõela "ava ülespoole" asend suunatud kangi poole (vt joonis 3).

Aktiveerige nõela kaitsemehhanism otsekohe pärast nõela kasutamist, surudes kangi täielikult ette kuni nõela ots on täiesti kaetud (vt joonis 2).

Kontrollige visuaalselt, et kang oleks täielikult ette lükatud ja nõela ots kaetud. Juhul kui aktiveerimine ei õnnestu, asetage nõel otsekohe teravate esemete kogumiskohta.

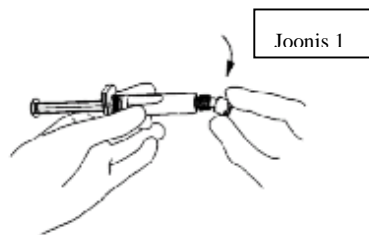
Kaitsemehhanismi aktiveerimisel võib vähesel määral pritsida vedelikku, mis võib pärast süstimist olla nõelale jäänud.

Suurima ohutuse tagamiseks kasutage ühe käe tehnikat ning aktiveerige suunaga endast ja teistest eemale.

Hävitamine

Süstelid on **ainult** ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

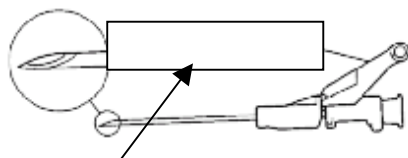


Joonis 2



Pärast kasutamist aktiveeritud

Joonis 3



Nõela avaus ülespoole=Kang üleval

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca UK Limited
Alderley Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 4TG
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/269/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiiloa väljastamise kuupäev: 10. märts 2004

Viimase müügiiloa uuendamise kuupäev: 10. märts 2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV