

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FASLODEX 250 mg/5 mL enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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

Yardımcı maddeler (her 5 mL’de):

Etanol %96	500 mg
Benzil alkol	500 mg
Benzil benzoat	750 mg

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;

Hormon-reseptörü pozitif, HER2-negatif olan;

- Daha önce endokrin tedavi almamış, lokal ileri veya metastatik postmenopozal meme kanserinde,
- Adjuvant veya metastatik hastalık için uygulanan anti-östrojen tedavisi sırasında ya da sonrasında hastalığı nükseden postmenopozal meme kanserinin tedavisinde,
- Daha önce endokrin tedavi almamış lokal ileri veya metastatik postmenopozal meme kanseri tedavisinde, bir CDK 4/6 inhibitörü ile kombine olarak kullanımında,
- Daha önce endokrin tedavi görmüş lokal ileri veya metastatik postmenopozal meme kanseri tedavisinde, bir CDK 4/6 inhibitörü ile kombine olarak kullanımda 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 intramüsküler enjeksiyonla uygulanan toplam 500 mg ve bir defaya mahsus olarak ilk dozdan iki hafta sonra verilen ilave bir 500 mg dozdur.

FASLODEX bir CDK 4/6 inhibitörü ile kombinasyon halinde kullanılacak olduğunda lütfen ilgili CDK 4/6 inhibitörüne ait Kısa Ürün Bilgisi'ne de başvurun.

Pre/perimenopozal kadınlar FASLODEX + CDK 4/6 inhibitörü kombinasyonu ile tedaviye başlamadan önce ve söz konusu tedavi boyunca yerel klinik uygulamaya uygun şekilde LHRH agonistleriyle tedavi edilmelidir.

Uygulama şekli:

FASLODEX, her bir kalçaya (gluteal bölgeye) bir enjeksiyon olmak üzere ardışık iki 5 ml enjeksiyon şeklinde intramusküler olarak yavaşça (1-2 dk/enjeksiyon) uygulanır.

Dorsogluteal bölgeye FASLODEX enjekte edilirken, altta yatan siyatik sinirin yakınlığı nedeni ile dikkatli olunmalıdır.

Detaylı kullanma talimatı için (Bkz. Bölüm 6.6).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ile orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmez. Ancak fulvestrant maruziyeti artabileceğinden, FASLODEX bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Ciddi derecede karaciğer yetmezliği olan hastalardaki etkinlik ve güvenlik değerlendirilmemiştir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

0-18 yaş arası çocuk ve adolesanlarda etkinlik ve güvenlik değerlendirilmemiştir. Mevcut veriler Bölüm 5.1 ve 5.2’de verilmekte olup, pozoloji bölümünde herhangi bir öneri yapılamamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Bu yaş grubu hastalarda normal erişkin doz tavsiyelerine uyulur.

4.3. Kontrendikasyonlar

FASLODEX, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Fulvestrant veya Bölüm 6.1’de listelenen 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

FASLODEX hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 4.3 ve Bölüm 5.2).

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

İntramüsküler uygulama yolu nedeniyle FASLODEX, kanama diyatezi veya trombositopenisi olan ya da antikoagülan tedavisi alan hastalarda 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.

Siyatik ağrısı, nöralji, nöropatik ağrı ve periferik nöropati dahil enjeksiyon bölgesi ile ilgili olaylar FASLODEX enjeksiyonu ile bildirilmiştir. Dorsogluteal bölgeye FASLODEX enjekte edilirken, altta yatan siyatik sinirin yakınlığı nedeni ile dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

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

FASLODEX'in (monoterapi olarak veya bir CDK 4/6 inhibitörüyle (palbosiklib) kombinasyon halinde) etkililiği ve güvenliliği kritik viseral hastalığa sahip kişilerde araştırılmamıştır.

FASLODEX, CDK 4/6 inhibitörü (palbosiklib) ile kombine edilecek olduğunda lütfen ilgili CDK 4/6 inhibitörüne ait Kısa Ürün Bilgisine de başvurun.

Östradiol antikör analizleriyle etkileşim

Fulvestrant ve östradiolün yapısal benzerliği nedeniyle fulvestrant, antikör bazlı östradiol analizleriyle etkileşebilir ve östradiol düzeylerinde hatalı yüksekliğe sebep olabilir.

Pediyatrik popülasyon

Güvenlilik ve etkililiğin bu yaş grubunda değerlendirilmemiş olması nedeniyle FASLODEX'in 18 yaş altı çocuklarda ve adolesanlarda kullanılması önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 5.1).

FASLODEX'te hacmin %10'u kadar etanol (alkol) vardır (örneğin, her enjektörde 500 mg'a kadar, her enjeksiyonda 10 mL biraya eşdeğer, her enjeksiyonda 4 mL şaraba eşdeğer gibi). Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.

FASLODEX, her enjeksiyonda 1 ml'sinde 100 mg'a eşdeğer 500 mg benzil alkol (90 mg/kg/gün'den daha az) içermektedir. Benzil alkol, alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Fulvestrantın midazolamla (CYP3A4 substratı) birlikte kullanıldığı klinik bir etkileşim çalışmasında fulvestrantın CYP3A4'ü inhibe etmediği gösterilmiştir. Rifampisin (CYP3A4 indükleyicisi) ve ketokonazol (CYP3A4 inhibitörü) ile yapılan klinik etkileşim çalışmalarında fulvestrant klerensinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik gösterilmemiştir. Bu nedenle fulvestrant ile CYP3A4 inhibitörlerini veya indükleyicilerini eşzamanlı kullanan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

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 kadınlar FASLODEX ile tedavi görürken ve aldığı son dozdan sonraki 2 yıl süresince etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

FASLODEX gebelik döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Fulvestrantın sıçan ve tavşanda tek doz intramüsküler uygulama sonrasında plasentayı geçtiği gösterilmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar fetal anomali ve ölüm (Bkz. Bölüm 5.3) insidansında artış da dahil olmak üzere, üreme toksitesinin bulunduğunu göstermiştir. Hasta, FASLODEX kullanırken gebelik oluşması durumunda, fetüs üzerindeki potansiyel zarar ve potansiyel düşük riski hakkında bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

FASLODEX ile tedavi sırasında emzirme kesilmelidir. 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

FASLODEX'in insanlarda fertilite üzerindeki etkileri çalışılmamıştır.

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

Güvenlilik profilinin özeti

Monoterapi

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

Advers ilaç reaksiyonlarına (AİR'ler) ilişkin aşağıdaki sıklık kategorileri Faslodex 500 mg ile Faslodex 250 mg'nin karşılaştırıldığı çalışmaların [CONFIRM (Çalışma D6997C00002), FINDER 1 (Çalışma D6997C00004), FINDER 2 (Çalışma D6997C00006) ve NEWEST (Çalışma D6997C00003) çalışmaları] toplu güvenlilik analizlerindeki Faslodex 500 mg tedavi grubu veya tek başına Faslodex 500 mg ile anastrozol 1 mg'nin karşılaştırıldığı FALCON (Çalışma D699BC00001) çalışmasına dayanarak hesaplanmıştır. Sıklıklar birleştirilmiş güvenlilik analizi ile FALCON arasında farklılık sergilediği takdirde en yüksek sıklık sunulmaktadır. Aşağıda yer alan sıklıklar, araştırmacının nedenselliğe ilişkin değerlendirmesinden bağımsız şekilde, bildirilmiş olan tüm advers ilaç reaksiyonlarını temel almıştır. Toplu veri setinde (yukarıda bahsi geçen çalışmalar + FALCON dahil) fulvestrant 500 mg tedavisinin medyan süresi 6,5 ay olarak hesaplanmıştır.

Aşağıda listelenen istenmeyen ilaç reaksiyonları sıklıklarına ve Sistem Organ Sınıfına (SOS) 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.

FASLODEX Monoterapisi Uygulanan Hastalarda Bildirilen Advers İlaç Reaksiyonları

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonları

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Trombosit sayısında azalma^e

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Aşırı duyarlılık reaksiyonları^e

Yaygın olmayan: Anafilaktik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Anoreksi^a

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Sıcak basması^e

Yaygın: Venöz tromboembolizm^a

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Kusma, diyare

Hepato-bilier hastalıklar

Çok yaygın: Yüksek karaciğer enzimleri (ALT, AST, ALP)^a

Yaygın: Bilirubin seviyelerinde artış^a

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

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Çok yaygın: Deri döküntüsü^e

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Eklem ve muskuloskeletal ağrı^d

Yaygın: Sırt ağrısı^a

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Vajinal hemoraji^e

Yaygın olmayan: Vajinal moniliyazis^f, lökore^f

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

Yaygın: Periferik nöropati^e, siyatik^e

Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesinde hemoraji^f, enjeksiyon bölgesinde hematoma^f nöralji^{c,f}

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

^b Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, enjeksiyon bölgesinde siyatik ağrısı, nöralji, periferik nöropati, hemoraji, hematoma 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/ 560 olarak (560 majör klinik çalışmalardaki hasta sayısıdır) hesaplanmaktadır ve "yaygın olmayan" sıklık derecesine denk gelmektedir.

^d Artraljiyi ve daha düşük sıklıkta olmak üzere, muskuloskeletal ağrı, miyalji ve ekstremitte ağrısını içermektedir.

^e Sıklık kategorisi birleştirilmiş güvenilirlik veri seti ile FALCON arasında farklılık göstermektedir.

^f AİR, FALCON'da gözlenmemiştir.

Seçilmiş olan advers reaksiyonların tanımı

Aşağıda yer alan tanımlamalar Faz 3 FALCON Çalışması'nda sırasıyla en az bir (1) doz fulvestrant almış olan 228 hastayı ve en az bir (1) doz anastrozol almış olan 232 hastayı içeren güvenilirlik analizi setine dayanmaktadır.

Eklem ağrısı ve muskuloskeletal ağrı

FALCON Çalışması'nda eklem ağrısına ve muskuloskeletal ağrıya ilişkin bir advers reaksiyon bildiren hastaların sayısı fulvestrant ve anastrozol kollarında sırasıyla 65 (%31,2) ve 48'di (%24,1). Faslodex kolundaki 65 hastanın %40'ı (26/65) tedavinin ilk ayı içinde, %66,2'si ise (43/65) tedavinin ilk 3 ayı içinde eklem ağrısı ve muskuloskeletal ağrı bildirmiştir. Hastaların hiçbirisi CTCAE Derece ≥ 3 veya dozun azaltılmasını, duraklatılmasını gerektiren olay bildirmemiştir veya bu advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi bırakmamıştır.

Palbosiklib ile uygulanan kombinasyon tedavisi

Palbosiklible kombinasyon halinde kullanılan fulvestrantın genel güvenilirlik profili, randomize PALOMA3 çalışmasındaki HR-pozitif, HER2-negatif ilerlemiş veya metastatik meme kanserli 517 hastadan elde edilmiş olan verileri temel almaktadır (Bkz. Bölüm 5.1). Palbosiklible kombinasyon halinde fulvestrant alan hastalarda tüm derecelerden bildirilen en

yaygın (≥ 20) advers reaksiyonlar nötropeni, lökopeni, enfeksiyonlar, bitkinlik, bulantı, anemi, stomatit, diyare, trombositopeni ve kusma olmuştur. En yaygın (≥ 2) Derece ≥ 3 advers reaksiyonlar nötropeni, lökopeni, enfeksiyonlar, anemi, AST artışı, trombositopeni ve bitkinlik olmuştur.

Tablo 1’de PALOMA3’te bildirilmiş olan advers reaksiyonlar verilmektedir.

Fulvestranta maruziyetin medyan süresi fulvestrant + palbosiklib kolunda 11,2 ay, fulvestrant + plasebo kolunda ise 4,8 ay olarak belirlenmiştir. Fulvestrant + palbosiklib kolunda palbosiklibe maruziyetin medyan süresi 10,8 ay olarak belirlenmiştir.

Tablo 1 PALOMA3 Çalışması'nı (N=517) temel alan advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı Sıklık Tercih Edilen Terim ^a	Faslodex + Palbosiklib (N=345)		Faslodex + plasebo (N=172)	
	Tüm Dereceler n (%)	Derece ≥ 3 n (%)	Tüm Dereceler n (%)	Derece ≥ 3 n (%)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar				
<i>Çok yaygın</i>				
Enfeksiyonlar ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Kan ve lenf sistemi bozuklukları				
<i>Çok yaygın</i>				
Nötropeni ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Lökopeni ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anemi ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombositopeni ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Yaygın olmayan</i>				
Febril nötropeni	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Metabolizma ve beslenme bozuklukları				
<i>Çok yaygın</i>				
İştahsızlık	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Sinir sistemi bozuklukları				
<i>Yaygın</i>				
Disguzi	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Göz bozuklukları				
<i>Yaygın</i>				
Lakrimasyonda artış	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Bulanık görme	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Gözde kuruluk	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar				
<i>Yaygın</i>				
Epistaksis	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Gastrointestinal bozukluklar				
<i>Çok yaygın</i>				

Sistem Organ Sınıfı Sıklık Tercih Edilen Terim ^a	Faslodex + Palbosiklib (N=345)		Faslodex + plasebo (N=172)	
	Tüm Dereceler n (%)	Derece ≥ 3 n (%)	Tüm Dereceler n (%)	Derece ≥ 3 n (%)
Bulantı	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Stomatit ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Diyare	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Kusma	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Deri ve deri altı doku bozuklukları				
<i>Çok yaygın</i>				
Alopesi	67 (19,4)	UD	11 (6,4)	UD
Döküntü ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Yaygın</i>				
Deride kuruluk	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Genel bozukluklar ve uygulama yeri rahatsızlıkları				
<i>Çok yaygın</i>				
Bitkinlik	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Ateş	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Yaygın</i>				
Asteni	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Araştırmalar				
<i>Yaygın</i>				
AST artışı	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
ALT artışı	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALT=alanin aminotransferaz; AST=aspartat aminotransferaz; N/n=hasta sayısı; UD: Uygulanabilir Değil

^a Tercih Edilen Terimler (PT'ler) MedDRA 17.1'e göre listelenmiştir.

^b Enfeksiyonlar, Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar Sistem Organ Sınıfının bir parçası olan tüm PT'leri içermektedir.

^c Nötropeni şu PT'leri içermektedir: Nötropeni, Nötrofil sayısında azalma.

^d Lökopeni şu PT'leri içermektedir: Lökopeni, Akyuvar sayısında azalma.

^e Anemi şu PT'leri içermektedir: Anemi, Hemoglobinde azalma. Hematokritte azalma.

^f Trombositopeni şu PT'leri içermektedir: Trombositopeni, Trombosit sayısında azalma.

^g Stomatit şu PT'leri içermektedir: Aftöz stomatit, Şilit, Glossit, Glosodini, Ağız ülserasyonu, Mukoza iltihabı, Oral ağrı, Orofarengeal rahatsızlık, Orofarengeal ağrı, Stomatit.

^h Döküntü şu PT'leri içermektedir: Döküntü, Döküntü makülo-papüler, Döküntü pruritik, Döküntü eritematöz, Döküntü papüler, Dermatit, Dermatit akneiform, Toksik deri erüpsiyonu.

Seçilen yan etkilerin açıklaması

Nötropeni

PALOMA3 Çalışması'nda palbosiklible kombinasyon halinde fulvestrant alan hastaların 290'ında (%84,1) herhangi bir derecede nötropeni bildirilirken 200 hastada (%58,0) 3. Derece nötropeni, 40 hastada (%11,6) ise 4. Derece nötropeni bildirilmiştir. Fulvestrant + plasebo kolunda (n=172), herhangi bir derecede nötropeni 6 (%3,5) hastada bildirilmiştir. Fulvestrant + plasebo kolunda 3. ve 4. Derece nötropeni bildirim yapılmamıştır.

Palbosiklible kombinasyon halinde fulvestrant alan hastalarda herhangi bir derecede nötropenin görüldüğü ilk epizoda kadar geçen medyan sürenin 15 gün (aralık: 13-512 gün), Derece ≥ 3 nötropenin medyan süresinin ise 16 gün olduğu belirlenmiştir. Palbosiklible kombinasyon halinde fulvestrant alan hastaların 3'ünde (%0,9) febril nötropeni bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda FASLODEX ile izole doz aşımı bildirimleri mevcuttur. Doz aşımı meydana geldiği takdirde semptomatik destekleyici tedavi önerilir. Hayvan çalışmaları, yüksek dozda fulvestrant ile belirgin olan antiöstrojenik aktiviteye doğrudan veya dolaylı olarak ilişkili başka etkilerin olmadığını göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar, endokrin tedavi, hormon antagonistleri ve ilgili ajanlar, 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:

Monoterapi

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 3 klinik çalışması tamamlanmıştır. Çalışma, hastalığı nüksetmiş veya anti-östrojen 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)'ün etkililik ve güvenliliği karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım noktası progresyonsuz sağ kalım,

ikincil etki noktaları 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 ^b	Kaplan-Meier risk oranı						
Tüm hastalar		26,4	22,3	0,81	0,69,0,96	0,016 ^c	
AE altgrup (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63,0,99	0,038 ^c	
AI alt grup (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67,1,11	0,241 ^c	
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^d	% hasta OY ile; % fark						
Tüm hastalar		13,8	14,6	-0,8	-5,8, 6,3		
AE altgrup (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2, 9,3		
AI alt grup (n=205) ^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5, 9,8		
KYO^e	% 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-östrojen tedavi ile ilerlemiş hastalarda endikedir. AI alt grup sonuçlarının etkisi bulunmamaktadır.

^b GS son sağkalım analizlerinde %75 olgunlukta sunulmuştur.

^c % 50 olgunlukta ilk genel sağkalım analizi ile %75 olgunlukta güncellenmiş sağkalım arasındaki multiplisite için ayarlama yapılmamış nominal p-değeri

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

^e Tam yanıt, kısmi yanıt ve 24 hafta veya daha uzun süre stabil hastalık için en iyi objektif yanıt veren hastalar. PS: Progresyonsuz sağkalım, OY: Objektif yanıt, KY: Klinik yarar, GA: Güven aralığı; AE : anti-

östrojen ; AI : aromataz inhibitörü; GS : Genel sağkalım; OYO :Objektif yanıt oranı ; KYO : Klinik yarar oranı, K-M: Kaplan-Meier.

Lokal olarak ilerlemiş veya metastatik ER-pozitif ve/veya PgR-pozitif meme kanserli, daha önce herhangi bir hormonal tedavisi görmemiş olan postmenopozal kadınlarda Faslodex 500 mg'nin anastrozol 1 mg ile karşılaştırıldığı Faz 3, randomize, çift kör, çift plasebolu, çok merkezli bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Toplam 462 hasta fulvestrant 500 mg veya anastrozol 1 mg almak üzere ardışık şekilde 1/1 oranında randomize edilmiştir.

Randomizasyon, hastalık durumuna (lokal olarak ilerlemiş veya metastatik), ilerlemiş hastalık için daha önce uygulanan kemoterapiye ve ölçülebilir hastalığa göre basamaklandırılmıştır.

Çalışmanın birincil etkililik sonlanma noktası araştırmacı tarafından RECIST 1.1'e (Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri) göre değerlendirilen progresyonsuz sağkalımdır (PS). Kilit ikincil etkililik sonlanma noktaları genel sağkalım (GS) ve objektif yanıt oranını (OYO) içermiştir.

Bu çalışmaya kaydedilen hastaların medyan yaşının 63 olduğu belirlenmiştir (aralık 36 - 90). Hastaların çoğunda (%87,0) başlangıçta metastatik hastalık gözlenmiştir. Hastaların yüzde elli beşinin (%55,0) başlangıçta viseral metastaz sergilediği görülmüştür. Hastaların toplam %17,1'i ilerlemiş hastalık için daha önce kemoterapi görmüştür; hastaların %84,2'sinin ölçülebilir hastalığa sahip olduğu belirlenmiştir.

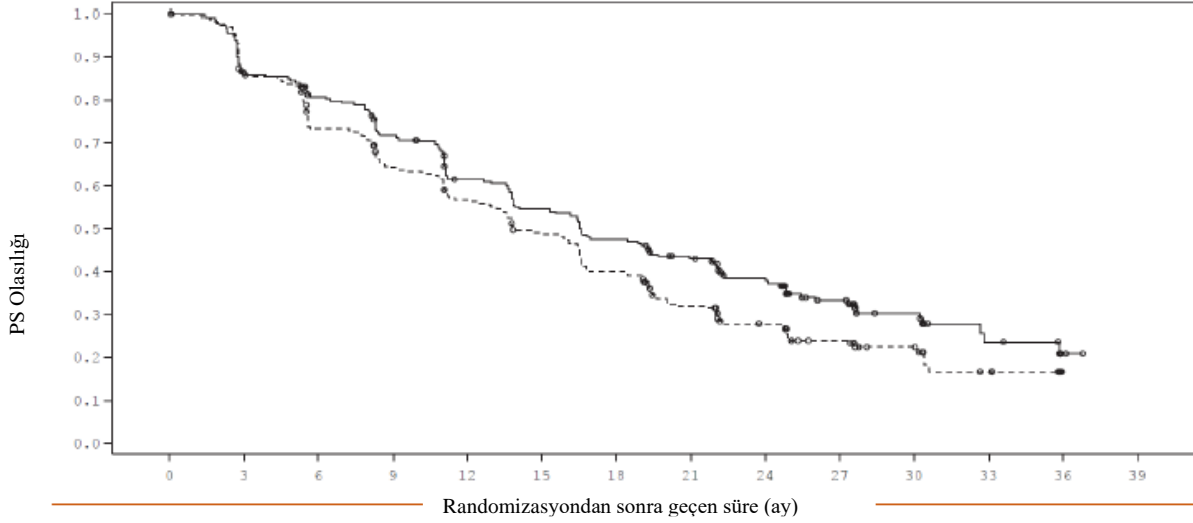
Önceden belirlenmiş hasta alt gruplarının çoğunda tutarlı sonuçlar gözlenmiştir. Hastalığı viseral olmayan metastazlarla sınırlı hastalardan oluşan alt grupta (n = 208) anastrozol koluna kıyasla Faslodex kolunun HR değerinin 0,592 (%95 GA: 0,419, 0,837) olduğu belirlenmiştir. Viseral metastazların görüldüğü hastalardan oluşan alt grupta (n = 254) anastrozol koluna kıyasla Faslodex kolunun HR değerinin 0,993 (%95 GA: 0,740, 1,331) olduğu belirlenmiştir. FALCON Çalışması'nın etkililik sonuçları Tablo 3 ve Şekil 1'de yer almaktadır.

Tablo 3: Birincil etkililik sonlanma noktasına (PS) ve kilit ikincil etkililik sonlanma noktalarına (Araştırmacı Değerlendirmesi, Tedavi Amaçlı Popülasyon) ilişkin bulguların özeti – FALCON Çalışması

	Faslodex	Anastrozol
	<u>500 mg</u>	<u>1 mg</u>
	<u>(N = 230)</u>	<u>(N = 232)</u>
Progresyonsuz Sağkalım		
PS Olaylarının Sayısı (%)	<u>143 (%62,2)</u>	<u>166 (%71,6)</u>
PS Tehlike Oranı (%95 GA) ve p değeri	<u>HR 0,797 (0,637 – 0,999)</u> <u>p = 0,0486</u>	
Medyan PS [ay (%95 GA)]	<u>16,6 (13,8 – 21,0)</u>	<u>13,8 (12,0 – 16,6)</u>
GS Olaylarının Sayısı*	<u>67 (%29,1)</u>	<u>75 (%32,3)</u>
GS Tehlike Oranı (%95 GA) ve p değeri	<u>HR 0,875 (0,629 – 1,217)</u> <u>p = 0,04277</u>	
OYO**	<u>89 (%46,1)</u>	<u>88 (%44,9)</u>
OYO Olasılık Oranı (%95 GA) ve p değeri	<u>OR 1,074 (0,716 – 1,614)</u> <u>p = 0,7290</u>	
Medyan DoR (ay)	<u>20,0</u>	<u>13,2</u>
KYO	<u>180 (%78,3)</u>	<u>172 (%74,1)</u>
KYO Olasılık Oranı (%95 GA) ve p değeri	<u>OR 1,253 (0,815 – 1,932)</u>	

*(%31 olgunluk)-nihai olmayan GS analizi
 **ölçülebilir hastalığa sahip hastalar için

Şekil 1: Kaplan-Meier Progresyonsuz Sağlıkım Grafiği (Araştırmacı Değerlendirmesi, Tedavi Amaçlı Popülasyon) – FALCON Çalışması



		Randomizasyondan sonra geçen süre (ay)													
		Tedavi ----- Fulvestrant 500 mg (N = 230)							----- Anastrozol 1 mg (N = 232)						
Risk altındaki hastaların sayısı		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
FUL500	230	187	171	150	124	110	96	81	63	44	24	11	2	0	
ANAS1	232	194	162	139	120	102	84	60	45	31	22	10	0	0	

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 3 klinik çalışması tamamlanmıştır.

Çalışma popülasyonunun yüzde yetmiş yedisi (%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).

Palbosiklib ile uygulanan kombinasyon tedavisi

Menopozal durumlarından bağımsız şekilde küratif amaçlı radyoterapiye veya rezeksiyona uygun olmayan HR-pozitif, HER2-negatif lokal olarak ilerlemiş meme kanseri görülen veya

(neo) adjuvan veya metastatik ortamda uygulanan önceki endokrin tedavisinden sonra hastalıkları ilerlemiş olan metastatik meme kanserli kadınlar üzerinde FASLODEX 500 mg + palbosiklib 125 mg ile FASLODEX 500 mg + plasebonun karşılaştırıldığı bir Faz 3, uluslararası, randomize, çift kör, paralel-gruplu, çok merkezli çalışma gerçekleştirilmiştir.

İlerlemiş hastalık için uygulanan önceki endokrin tedavi sırasında veya takip eden 1 ay içinde uygulanan adjuvan endokrin tedavi sırasında veya tedavinin tamamlanmasını takip eden 12 ay içinde hastalıkta ilerleme yaşayan toplam 521 pre/perimenopozal ve postmenopozal kadın FASLODEX + palbosiklib veya FASLODEX + plasebo almak üzere 2/1 oranında randomize edilmiştir ve önceki hormonal tedaviye olan belgelenmiş hassasiyet, çalışmaya girişteki menopozal durum (pre/perimenopozal veya postmenopozal) ve viseral metastaz varlığına göre basamaklandırılmıştır. Pre/perimenopozal kadınlara LHRH agonisti goserelin verilmiştir. Kısa dönemde yaşamı tehdit edici komplikasyon riski altında olan ilerlemiş/metastatik, semptomatik, viseral yayımlı hastalar (kontrol altına alınmamış masif efüzyonlar [plevral, perikardial, peritoneal], pulmoner lenfanjit ve %50'nin üzerinde karaciğer tutulumu gözlenen hastalar dahil) çalışmaya katılım açısından uygun kabul edilmemiştir.

Hastalar objektif hastalık ilerlemesi, semptomatik kötüleşme, kabul edilemez toksisite, ölüm veya onamın geri çekilmesine kadar (hangisi önce gerçekleşirse) belirlenmiş olan tedaviyi almaya devam etmiştir. Tedavi kolları arasında çaprazlama yapılmasına izin verilmemiştir.

Hastalar FASLODEX + palbosiklib kolu ile FASLODEX + plasebo kolu arasında başlangıçtaki demografik özelliklere ve prognostik özelliklere göre eşleştirilmiştir. Bu çalışmaya kaydedilen hastaların medyan yaşı 57 olarak belirlenmiştir (aralık 29, 88). Her bir tedavi kolunda hastaların çoğunun beyaz olduğu, önceki hormonal tedaviye karşı belgelenmiş sensitivite sergilediği ve postmenopozal olduğu tespit edilmiştir. Hastaların yaklaşık %20'sinin pre/perimenopozal olduğu görülmüştür. Tüm hastalar daha önce sistemik tedavi görmüştür ve her bir tedavi kolundaki hastaların çoğuna primer tanıları için daha önce bir kemoterapi rejimi uygulanmıştır. Yarısından çoğunun (%62) ECOG performans skoru 0 olarak belirlenmiştir, %60'ında viseral metastazlar tespit edilmiştir ve %60'ına primer tanıları için daha önce 1'den fazla hormon rejimi uygulanmıştır.

Çalışmanın primer sonlanım noktası araştırmacı tarafından RECIST 1.1'e göre değerlendirilen PS'dir. Destekleyici PS analizleri Bağımsız Merkezi Radyoloji İncelemesi'ni temel almıştır. Sekonder sonlanım noktaları OY, KYO, genel sağkalım (GS), güvenilirlik ve ağrıda kötüleşmeye kadar geçen süreyi (TTD) içermektedir.

Çalışma, planlanmış PS olaylarının %82'sinde gerçekleştirilmiş olan ara analizde araştırmacı tarafından değerlendirilen PS'nin uzatılması şeklindeki primer sonlanım noktasına ulaşmıştır; sonuçlar önceden belirlenmiş Haybittle-Peto etkililik sınırını ($\alpha=0,00135$) aşmıştır ve PS'de istatistiksel açıdan anlamlı bir uzama ve klinik açıdan anlamlı bir tedavi etkisi ortaya koymuştur. Etkililik verilerine ilişkin daha olgunlaşmış bir güncelleme Tablo 4'te sunulmaktadır.

Ortalama 45 aylık takip süresinden sonra, son GS analizi 310 olay temel alınarak gerçekleştirildi (randomize hastaların %60'ı). Palbosiklib ve fulvestrant kolu, plasebo ve fulvestrant kolu ile karşılaştırıldığında ortalama GS' de 6,9 aylık fark gözlemlendi. Bu sonuç 0,0235 (1 taraflı) olarak önceden belirlenmiş anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değildir. Plasebo ve fulvestrant kolunda, randomize hastaların % 15,5'i palbosiklib ve diğer CDK inhibitörlerini progresyon sonrasında müteakip tedavi olarak aldılar.

Araştırmacı tarafından değerlendirilen PS ve PALOMA3 çalışmasından elde edilen final GS verileri Tablo 4'te sunulmaktadır. İlgili Kaplan-Meier grafikleri sırasıyla Şekil 2 ve 3'te gösterilmektedir.

Tablo 4: Etkililik sonuçları – PALOMA3 Çalışması (Araştırmacı değerlendirmesi, tedavi amaçlı popülasyon)

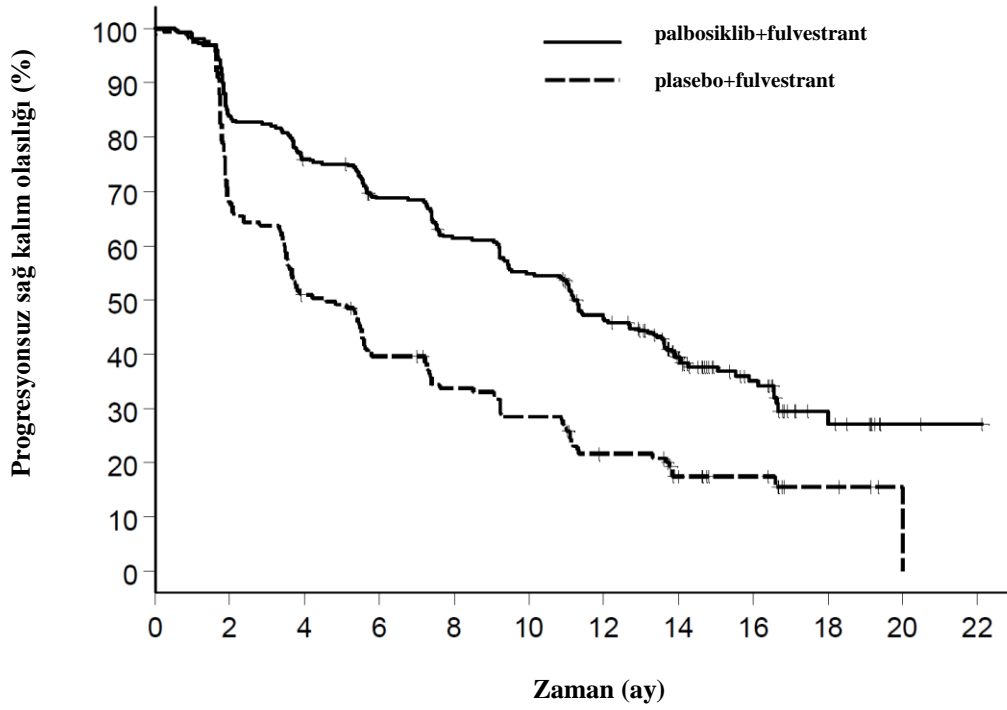
	Güncellenmiş Analiz (kesme tarihi 23 Ekim 2015)	
	Faslodex + palbosiklib (N=347)	Faslodex + plasebo (N=174)
Progresyonsuz Sağ Kalım		
Medyan [ay (%95 GA)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Tehlike oranı (%95 GA) ve p-değeri	0,497 (0,398, 0,620), p <0,000001	
Sekonder sonlanım noktaları*		
OY[% (%95 GA)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OY(ölçülebilir hastalık) [% (%95 GA)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
DOR (ölçülebilir hastalık) [ay (%95 GA)]	9,2 (7,2, 10,4)	7,4 (3,9, NE)
KYY[% (%95 GA)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
Final genel sağkalım (GS) (kesme tarihi 13 Nisan 2018)		
Olay sayısı (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Ortalama [aylar (%95 GA)]	34,9 (28,8 , 40,0)	28,0 (23,6 , 34,6)
Risk oranı (%95 GA) ve p-değeri [†]	0,814 (0,644 , 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

N=hasta sayısı; GA=güven aralığı; OY=objektif yanıt; KYY=klınik yarar yanıtı; DOR=yanıt süresi
Sekonder sonlanım noktası sonuçları, RECIST 1.1'e göre doğrulanmış ve doğrulanmamış yanıtlara dayanmaktadır.

*İstatistiksel olarak anlamlı değil

[†]Visseral metastazların varlığı tarafından tabakalandırılan log-rank testinden 1 taraflı p-değeri ve randomizasyon başına önceki endokrin tedavisine hassasiyet.

Şekil 2: Kaplan-Meier progresyonsuz sağkalım grafiği (araştırmacı değerlendirmesi, tedavi amaçlı popülasyon) – PALOMA3 Çalışması (kesme tarihi 23 Ekim 2015)



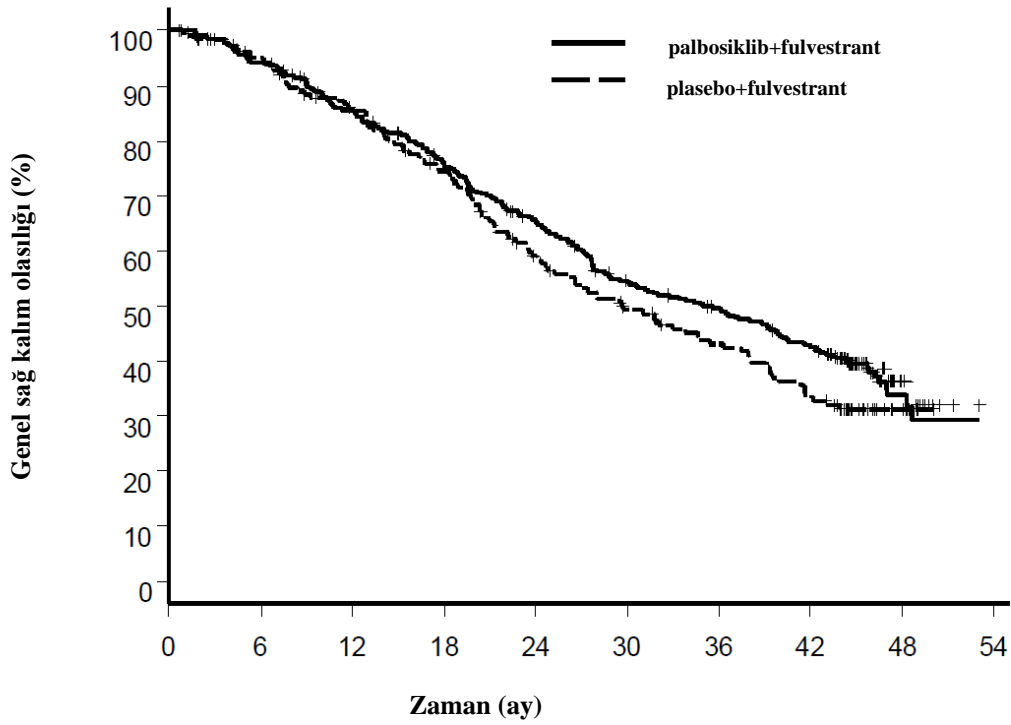
Riskli hastaların sayısı

PAL+FUL	347	276	245	215	189	168	137	69	38	12	2	1
PCB+FUL	174	112	83	62	51	43	29	15	11	4	1	

FUL=fulvestrant; PAL=palbosiklib; PCB=plasebo.

FASLODEX + palbosiklib kolunda basamaklandırma faktörleriyle ve başlangıç özellikleriyle tanımlanmış olan ayrı ayrı tüm hasta alt gruplarında hastalık ilerlemesi veya ölüm riskinde bir azalma meydana geldiği gözlenmiştir. Pre/perimenopozal kadınlar (HR 0,46 [%95 GA: 0,28, 0,75]) ile postmenopozal kadınlarda (HR 0,52 [%95 GA: 0,40, 0,66]) ve viseral metastatik hastalık görülenler (HR 0,50 [%95 GA: 0,38, 0,65]) ile viseral olmayan metastatik hastalık görülen kişilerde (HR 0,48 [%95 GA: 0,33, 0,71]) bu durumun belirgin olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda metastatik ortamda 0 (HR 0,59 [%95 GA: 0,37, 0,93]), 1 (HR 0,46 [%95 GA: 0,32, 0,64]), 2 (HR 0,48 [%95 GA: 0,30, 0,76]) veya ≥ 3 basamak (HR 0,59 [%95 GA: 0,28, 1,22]) tedavi uygulanmış olması durumunda, önceki tedavi basamaklarından bağımsız şekilde fayda gözlenmiştir.

Şekil 3: Kaplan-Meier genel sağkalım grafiği (tedavi amaçlı popülasyon) – PALOMA3 Çalışması (kesme tarihi 13 Nisan 2018)



Riskli hastaların sayısı

PAL+FUL	347	321	286	247	209	165	148	126	17
PCB+FUL	174	155	135	115	86	68	57	43	7

FUL=fulvestrant; PAL=palbosiklib; PCB=plasebo.

Visseral hastalığı olan veya olmayan alt grup hastalarda değerlendirilen ilave etkililik ölçüleri (OY ve TTR) Tablo 5'te verilmektedir.

Tablo 5: PALOMA3 Çalışması'nda viseral ve viseral olmayan hastalıkta etkililik sonuçları (tedavi amaçlı popülasyon)

	Viseral Hastalık		Viseral Olmayan Hastalık	
	FASLODEX + palbosiklib (N=206)	FASLODEX + plasebo (N=105)	FASLODEX + palbosiklib (N=141)	FASLODEX + plasebo (N=69)
OY [% (%95 GA)]	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*, Medyan [ay (aralık)]	3,8 (3,5, 16,7)	5,4 (3,5, 16,7)	3,7 (1,9, 13,7)	3,6 (3,4, 3,7)

*Yanıtlar sonlanma noktaları doğrulanmış ve doğrulanmamış yanıtları temel almaktadır.

N=hasta sayısı; GA=güven aralığı; OY=objektif yanıt; TTR=ilk tümör yanıtına kadar geçen süre.

Hasta tarafından bildirilen semptomlar Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavisi Kurumu (EORTC) yaşam kalitesi anketi (QLQ)-C30 ve Meme Kanseri Modülü (EORTC QLQ-BR23) kullanılarak değerlendirilmiştir. FASLODEX + palbosiklib kolundaki toplam 335 hasta ve

Faslodex + plasebo kolundaki 166 hasta başlangıçta ve en az bir başlangıç sonrası ziyarette anketi doldurmuştur.

Kötüleşmeye kadar geçen süre başlangıç noktası ile ağrı semptomu skorlarında başlangıç noktasına göre ≥ 10 puanlık artışın ilk ortaya çıktığı zaman noktası arasında geçen süre şeklinde önceden belirlenmiştir. FASLODEX'e palbosiklib ilave edilmesi ağrı semptomunda Kötüleşmeye Kadar Geçen Medyan Süre'yi Faslodex + plaseboya kıyasla anlamlı düzeyde uzatarak semptom faydası ortaya çıkarmıştır (medyan 8,0 aya karşılık 2,8 ay; HR 0,64 [%95 GA: 0,49, 0,85]; $p < 0,001$).

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.

İyi huylu 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 verisi 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 sonuçlanmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

FASLODEX çocuklarda kullanılmak üzere endike değildir. Avrupa İlaç Ajansı (EMA), meme kanserinde tüm pediyatrik popülasyon alt-gruplarında FASLODEX ile yapılan çalışma sonuçlarının sunulması zorunluluğundan vazgeçmiştir (pediyatrik kullanım ile ilgili bilgi için Bölüm 4.2'ye bakınız).

Bir açık etiketli faz 2 çalışma, McCune Albright Sendromu (MAS) ile ilişkili olarak İlerleyici Erken Gelişmiş Puberte bulunan 1-8 yaşlarındaki 30 kız çocuğunda fulvestrantın güvenlik, etkililik ve farmakokinetiğini incelemiştir. Pediyatrik hastalar aylık olarak 4 mg/kg intramüsküler fulvestrant dozu almıştır. Bu 12 aylık çalışma bir dizi MAS sonlanma noktasını değerlendirmiş ve vajinal kanama sıklığında bir azalma ve kemik yaşı ilerleme hızında bir azalma olduğunu göstermiştir. Bu çalışmadaki çocuklarda fulvestrantın sabit durum vadi konsantrasyonları erişkinlerle uyumlu bulunmuştur (Bkz. Bölüm 5.2). Bu küçük çalışmada yeni güvenlik sorunları ortaya çıkmamıştır, ancak 5 yıllık veriler henüz elde edilmemiştir.

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 (35,3%) 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 yaygın olarak ve hızla dağılır. Kararlı durumdaki sanal dağılım hacminin (V_{dss}) yüksek olması (yaklaşık 3 ila 5 L/kg), bu bileşiğin dağılımının büyük ölçüde ekstrasvasküler olduğunu göstermektedir. 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, antiöstrojenik olarak ya daha az aktiftir veya fulvestranta benzer aktivite göstermiştir. İnsan karaciğer preparatlarında ve rekombinant 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* olarak 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 $11 \pm 1,7$ 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 500 mg doz aralığında maruziyet yaklaşık olarak doz ile orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Faz 3 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 ile orta derecede karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh sınıf A ve B) kadınlarda yürütülen bir tek doz klinik çalışmasında değerlendirilmiştir. Yüksek doz olarak daha kısa süreli intramüsküler enjeksiyon formülasyonu kullanılmıştır. Sağlıklı gönüllülerle kıyaslandığında karaciğer yetmezliği olan kadınların 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 kadınlar değerlendirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Fulvestrantın farmakokinetiği McCune Albright Sendromu ile ilişkili olarak İlerleyici Erken Gelişmiş Puberte bulunan 30 kız çocuğunda yürütülen bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1). Pediyatrik hastaların yaşları 1 ile 8 arasında değişmiş ve aylık olarak 4 mg/kg intramüsküler fulvestrant dozu almışlardır. Geometrik ortalama (standart sapma) sabit durum vadi konsantrasyonu (C_{min} , ss) ve AUC_{ss} sırasıyla 4,2 (0,9) ng/mL ve 3680 (1020) ng*sa/mL bulunmuştur. Elde edilen veriler sınırlı olsa da fulvestrantın çocuklardaki sabit-durum vadi konsantrasyonları erişkinlerle uyumlu gibi görünmektedir.

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 granülom 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 antiöstrojenik aktivitesi sorumlu bulunmuştur. Kronik (12 ay) dozlama sonrası bazı köpeklerde farklı dokularında artrit 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 maruz kalma düzeylerinde ortaya çıkmış ($C_{maks} >15$) ve klinik dozda insan güvenliği için sınırlı önem arz etmektedir.

Fulvestrant genotoksik potansiyel göstermemiştir.

Klinik doza yakın dozlarda kullanılan fulvestrant, üreme ve embriyo/fetal gelişim üzerinde, antiöstrojenik 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 iyi huylu 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, siklüsü olan hayvanlarda antiöstrojenlerin 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 düşünülmemektedir.

Çevresel Risk Değerlendirmesi (ERA)

Çevresel risk değerlendirme çalışmaları fulvestrantın akuatik ortam açısından advers etkilere neden olma potansiyeline sahip olabileceğini göstermiştir (Bkz. Bölüm 6.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi Etanol %96

Benzil alkol

Benzil benzoat

Rafine 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 iliştilerecek iki güvenli iğne (Safety-Glide™) bir tepsi içinde sunulmaktadır.

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

Uygulama talimatı

Enjeksiyonu, yüksek hacimli intramusküler enjeksiyonlar için yerel kılavuzlarda belirtildiği şekilde uygulayın.

Not: Cilt altı siyatik sinirin yakınlığı nedeniyle FASLODEX'in dorsogluteal enjeksiyon bölgesine uygulanması halinde dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

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

Kullanma Talimatı

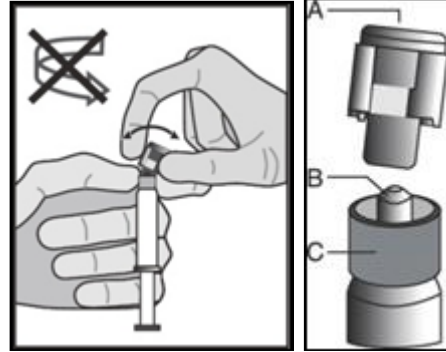
“Kullanım şekli ve dozu” bölümüne bakınız.

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

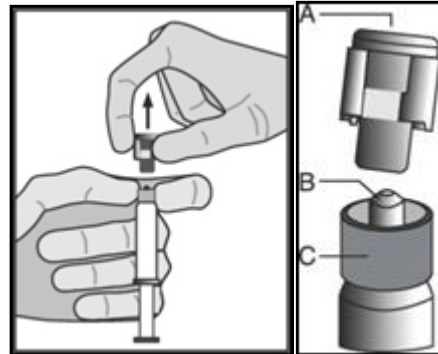
Her iki enjektör için:

- Cam enjektör gövdesini, tepsideen alın ve hasar görüp görmediğini kontrol edin.
- Güvenli iğnenin (Safety-Glide™) dış ambalajını açın.
- Parenteral çözeltiler uygulama öncesi partiküler madde ve renk değişimi açısından görsel olarak incelenmelidir.
- Şırıngayı oluklu kısmından (C) dik olarak tutun. Diğer elinizle başlığı (A) tutun ve dikkatlice başlık ayrılıp çıkarılabilene kadar ileri geri eğin, çevirmeyin. (Şekil 1'e bakınız.)
- Başlığı (A) düz olarak yukarı yönde çıkarın. Steriliteyi korumak için şırınga ucuna (B) dokunmayın (Şekil 2'ye bakınız).

Şekil 1



Şekil 2

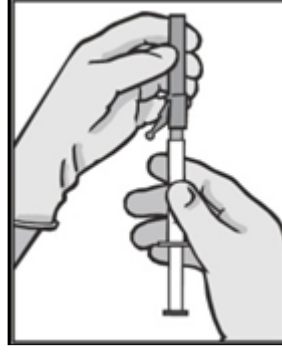


- Güvenli iğneyi Luer-Lok'a bağlayınız ve tam olarak oturana kadar çevirin

Şekil 3

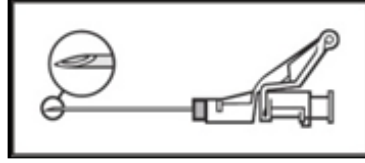
(Şekil 3'e bakınız) .

- Dikey düzlemi değiştirmeden önce iğnenin Luer bağlantı yerine kilitlenmiş olduğunu kontrol edin.
- İğnenin kılıfını, ucuna zarar vermemek için dümdüz çekerek çıkarın.
- Dolu enjektörü uygulama noktasına getirin.
- İğnenin üzerindeki koruyucu kılıfı çıkarın.
- Enjektörün içerisindeki havayı alın.



- Kalçaya (gluteal bölge), 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 4'e bakınız).

Şekil 4



- İğneyi hastadan çeker çekmez, enjektörün üzerindeki kolu tamamen ileriye doğru, iğnenin ucu örtülünceye kadar iterek iğne koruma düzenliğini çalıştırın (Bkz. Şekil 5).

Şekil 5



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

İmha etme:

Doldurulmuş şırıngalar yalnızca tek kullanım içindir. Kullanılmayan tıbbi ürünler veya atık maddeler, yerel yönetmeliklere uygun olarak atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza,
B Blok, Kat: 3-4 Levent/ İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

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