

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФАЗЛОДЕКС

(FASLODEX[®])

Склад:

діюча речовина: 1 попередньо заповнений шприц (5 мл) містить фулвестранту 250 мг;

допоміжні речовини: етанол 96 %, спирт бензиловий, бензилбензоат, олія рицинова.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора, від безбарвного до жовтого кольору, в'язка рідина.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Антиестрогенні засоби. Код АТХ L02B A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії та фармакодинамічні ефекти

Фулвестрант є конкурентним антагоністом естрогенових рецепторів (ER), спорідненість з якими порівнянна з естрадіолом. Фулвестрант блокує трофічну дію естрогенів, не проявляючи часткової агоністичної (естрогеноподібної) активності. Механізм дії пов'язаний з негативною регуляцією рівнів білків естрогенових рецепторів.

Клінічні дослідження за участю жінок у постменопаузі з первинним раком молочної залози показали, що фулвестрант порівняно з плацебо значно зменшує рівень білків ER при пухлинах із позитивними ER. Спостерігалось також значне зменшення експресії прогестеронових рецепторів, що узгоджується з відсутністю характерних для агоністів естрогенів ефектів. Також було показано, що фулвестрант у дозі 500 мг більшою мірою, ніж фулвестрант у дозі 250 мг, пригнічує ER і маркер проліферації Ki67 у пухлинах молочної залози при неoad'ювантному лікуванні жінок у постменопаузі.

Клінічна безпека та ефективність застосування лікарського засобу на пізніх стадіях раку

Моноterapia

Клінічне дослідження фази 3 було проведено за участю 736 жінок у період постменопаузи з поширеним раком молочної залози, які мали рецидив захворювання на тлі чи після ад'ювантної ендокринної терапії або прогресування після ендокринної терапії з приводу поширеного захворювання. У дослідженні брали участь 423 пацієнтки, у яких захворювання рецидивувало чи прогресувало під час антиестрогенної терапії (підгрупа АЕ), і 313 пацієнток, у яких захворювання рецидивувало чи прогресувало на тлі лікування інгібіторами ароматази (підгрупа АІ). Це дослідження порівнювало ефективність та безпеку застосування лікарського засобу Фазлодекс у дозі 500 мг (n = 362) та у дозі 250 мг (n = 374). Головною кінцевою точкою була виживаність без прогресування захворювання (ВБП); ключові вторинні кінцеві точки ефективності включали частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ), частоту клінічної ефективності (ЧКЕ) і загальну виживаність (ЗВ). Результати дослідження CONFIRM щодо ефективності узагальнено нижче у таблиці 1.

Таблиця 1. Узагальнення результатів аналізу головної кінцевої точки ефективності (ВБП) і ключових вторинних кінцевих точок ефективності у дослідженні CONFIRM

Перемінна	Тип оцінки; порівняння лікування	Фазлодекс 500 мг (n = 362)	Фазлодекс 250 мг (n = 374)	Порівняння груп (Фазлодекс 500 мг/Фазлодекс 250 мг)		
				Співвідношення ризиків	95 % ДІ	p-значення
ВБП	К-М медіана у місяцях; співвідношення ризиків					
Усі пацієнти		6,5	5,5	0,80	0,68; 0,94	0,006
- підгрупа АЕ (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62; 0,94	0,013
- підгрупа АІ (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
ЗВ ^b	К-М медіана у місяцях; співвідношення ризиків					
Усі пацієнти		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 ^c
- підгрупа АЕ (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 ^c
- підгрупа АІ (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 ^c
Перемінна	Тип оцінки; порівняння лікування	Фазлодекс 500 мг (n = 362)	Фазлодекс 250 мг (n = 374)	Порівняння між групами (Фазлодекс 500 мг/Фазлодекс 250 мг)		
				Абсолютна різниця у %	95 % ДІ	
ЧОВ ^d	% пацієнтів з ОВ; абсолютна різниця у %					
Усі пацієнти		13,8	14,6	-0,8	-5,8; 6,3	
- підгрупа АЕ (n=296)		18,1	19,1	-1,0	8,2; -9,3	

- підгрупа AI (n=205) ^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8	
ЧКЕ ^e	% пацієнтів з КЕ; абсолютна різниця у %					
Усі пацієнти		45,6	39,6	6,0	-1,1; 13,3	
- підгрупа АЕ (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2; 16,6	
- підгрупа AI (n=313) ^a		36,2	32,3	3,9	-6,1; 15,2	

^a Фазлодекс показаний пацієнткам, у яких хвороба рецидивувала або прогресувала на тлі антиестрогенної терапії. Результати у підгрупі AI не є остаточними.

^b Значення ЗВ представлено для остаточного аналізу виживаності при 75 % обробці даних.

^c Номінальне р-значення без будь-яких коригувань, зроблених для повторюваності між первинними аналізами загальної виживаності при 50 % обробці та оновленими аналізами виживаності при 75 % обробці даних.

^d ЧОВ була проаналізована у пацієток, відповідь яких оцінювалася на вихідному рівні (тобто вони мали прояви захворювання, які можна було оцінити на вихідному рівні: 240 пацієток у групі застосування Фазлодекс у дозі 500 мг і 261 пацієтка у групі застосування Фазлодекс у дозі 250 мг).

^e Пацієнти з кращою об'єктивною відповіддю у вигляді повної відповіді, з частковою відповіддю або стабілізацією захворювання впродовж ≥ 24 тижнів.

ВБП - виживаність без прогресування захворювання; ЧОВ - частота об'єктивної відповіді; ОВ - об'єктивна відповідь; ЧКЕ - частота клінічної ефективності; КЕ - клінічна ефективність; ЗВ - загальна виживаність; К-М - Каплан - Мейер; ДІ - довірчий інтервал; AI - інгібітор ароматази; АЕ - антиестроген.

Було проведено рандомізоване подвійно сліпе з подвійним маскуванням мультицентрове дослідження фази 3 з вивчення ефективності лікарського засобу Фазлодекс 500 мг у порівнянні з анастрозолом 1 мг у жінок у постменопаузі з місцевопоширеним або метастатичним раком молочної залози з позитивними естроген- і/або прогестерон-рецепторами, які раніше не отримували гормонотерапії. Загалом 462 пацієнтки були послідовно рандомізовані 1:1 в групу фулвестранту 500 мг або анастрозолу 1 мг.

Рандомізація була стратифікована за ознаками захворювання (місцевопоширений рак або метастатичний), попередньо проведеною хіміотерапією у разі поширеного захворювання та клінічними проявами захворювання.

Первинною кінцевою точкою ефективності була виживаність без прогресування захворювання (ВБП) за оцінкою дослідника відповідно до RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Ключовими вторинними точками ефективності були прийняті загальна виживаність (ЗВ) та частота об'єктивної відповіді (ЧОВ).

Медіана віку пацієток, залучених у це дослідження, становила 63 роки (у діапазоні від 39 до 90 років). У більшості пацієток (87,0 %) спостерігалася метастатична форма захворювання на початку дослідження. П'ятдесят п'ять відсотків (55 %) пацієток мали метастази у внутрішні

органи на початку дослідження. Загалом 17,1 % пацієток отримували хіміотерапію раніше у зв'язку з поширеним захворюванням; 84,2 % пацієток мали вимірювані прояви захворювання.

Достовірні результати спостерігалися у більшості пацієток з попередньо визначених підгруп. У підгрупі пацієток з метастазами не у внутрішні органи (n=208), які отримували Фазлодекс, показник ВР (відношення ризиків) становив 0,592 (95 % ДІ: 0,419; 0,837) порівняно з пацієтками, які отримували анастрозол. У підгрупі пацієток з метастазами у внутрішні органи (n = 254), які отримували Фазлодекс, показник ВР становив 0,993 (95 % ДІ: 0,740; 1,331), порівняно з пацієтками, які отримували анастрозол. Результати ефективності дослідження FALCON наведено в таблиці 2 та на графіку 1.

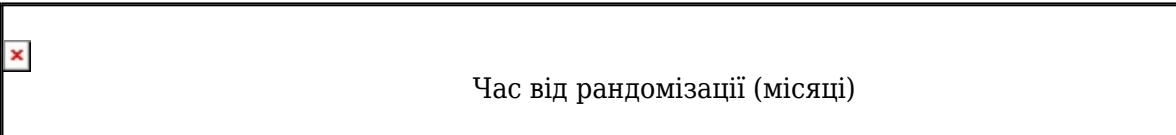
Таблиця 2. Узагальнення результатів аналізу первинної кінцевої точки ефективності (ВБП) і ключових вторинних кінцевих точок ефективності у дослідженні FALCON (оцінювання дослідником, вибірка «усі рандомізовані пацієнти відповідно до призначеного лікування»).

	Фазлодекс 500 мг (n = 230)	Анастрозол 1 мг (n = 232)
Вживаність без прогресування		
Кількість випадків ВБП (%)	143 (62,2 %)	166 (71,6 %)
ВБП відношення ризиків (95 % ДІ) та р-значення	ВР 0,797 (0,637-0,999) p = 0,0486	
Медіана ВБП [місяць (95 % ДІ)]	16,6 (13,8; 21,0)	13,8 (12,0; 16,6)
Кількість випадків ЗВ*	67 (29,1 %)	75 (32,3 %)
Загальна вживаність відношення ризиків (95% ДІ) та р-значення	ВР 0,875 (0,629-1,217) p = 0,4277	
ЧОВ**	89 (46,1%)	88 (44,9%)
ЧОВ відношення шансів (95 % ДІ) та р-значення	ВШ 1,074 (0,716-1,614) p = 0,7290	
Медіана тривалості відповіді (місяців)	20,0	13,2
ЧКЕ (частота клінічної ефективності)	180 (78,3%)	172 (74,1%)
ЧКЕ відношення шансів (95 % ДІ) та р-значення	ВШ 1,253 (0,815-1,932) p = 0,3045	

*(31% обробка) - аналіз ЗВ не є фінальним.

**Для пацієток з вимірюваними проявами хвороби.

Графік 1. Крива ВБП за Капланом – Мейєром (оцінка дослідника, вибірка «усі рандомізовані пацієнти відповідно до призначеного лікування»), дослідження FALCON.

Імовірність ВБП	
	Лікування: Фулвестрант 500 мг (n = 230) ... Анастрозол 1 мг (n = 232)

	Кількість пацієнтів з ризиками												
Фулв. 500	230	187	171	150	124	110	96	81	63	44	24	11	2
0													
Анаст. 1	232	194	162	139	120	102	81	60	45	31	22	10	0
0													

Два клінічні дослідження фази 3 були проведені в цілому з участю 851 жінки у постменопаузі з пізніми стадіями раку молочної залози, які мали рецидив захворювання на тлі чи після ад'ювантної гормональної терапії або прогресування після гормональної терапії з приводу пізніх стадій захворювання. Сімдесят сім відсотків (77 %) популяції дослідження хворіли на рак молочної залози з позитивними естрогеновими рецепторами. Ці дослідження порівнювали безпеку та ефективність щомісячного введення лікарського засобу Фазлодекс у дозі 250 мг зі щоденним введенням 1 мг анастрозолу (інгібітора ароматази). Загалом Фазлодекс у щомісячній дозі 250 мг був принаймні настільки ж ефективним, як анастрозол, у значенні виживаності без прогресування захворювання, об'єктивної відповіді і часу до смерті. Між двома групами лікування не було статистично значущої різниці за жодною з цих кінцевих точок. Головною кінцевою точкою була виживаність без прогресування захворювання. Об'єднаний аналіз обох досліджень показав, що прогресування спостерігалось у 83 % пацієток, які отримували Фазлодекс, порівняно з 85 % пацієток, які отримували анастрозол. Об'єднаний аналіз обох досліджень виявив, що співвідношення ризиків для лікарського засобу Фазлодекс у дозі 250 мг та анастрозолу щодо параметра виживаності без прогресування захворювання становило 0,95 (95 % ДІ 0,82-1,10). Рівень об'єктивної відповіді для лікарського засобу Фазлодекс у дозі 250 мг становив 19,2 % порівняно з 16,5 % для анастрозолу. Медіана часу до смерті становила 27,4 місяця для пацієток, які отримували Фазлодекс, і 27,6 місяця для пацієток, які отримували анастрозол. Співвідношення ризиків лікарського засобу Фазлодекс у дозі 250 мг та анастрозолу щодо часу до смерті становило 1,01 (95 % ДІ 0,86-1,19).

Комбінована терапія з палбоциклібом

Міжнародне рандомізоване подвійно сліпе мультицентрове дослідження фази 3 в паралельних групах для вивчення застосування лікарського засобу Фазлодекс 500 мг з палбоциклібом 125 мг порівняно із застосуванням лікарського засобу Фазлодекс 500 мг з плацебо проводилося за участю жінок із HR-позитивним, HER2-негативним місцевопоширеним раком молочної залози, який не піддається резекції або променевої терапії з лікувальною метою, незалежно від статусу менопаузи, у яких захворювання прогресувало після раніше проведеної ендокринної терапії у складі (нео)ад'ювантної терапії або при метастазах.

Загалом 521 жінку в період пре-/пери- та постменопаузи з прогресуванням захворювання протягом 12 місяців або після завершення ад'ювантної ендокринної терапії, або протягом 1 місяця чи після завершення попередньої ендокринної терапії поширеного захворювання було рандомізовано у співвідношенні 2:1 до групи застосування лікарського засобу Фазлодекс з палбоциклібом або лікарського засобу Фазлодекс з плацебо та стратифіковано за задокументованою чутливістю до попередньої гормональної терапії, статусом менопаузи на момент включення у дослідження (в період пре-/пери- або постменопаузи) та наявністю метастазів у внутрішні органи. Жінки в період пре-/перименопаузи отримували агоніст ЛГРГ гозерелін. Пацієнти з поширеним/метастатичним, симптоматичним, вісцеральним захворюванням із ризиком небезпечних для життя ускладнень у короткостроковій перспективі (включно з пацієнтками з масивним неконтрольованим випотом [плевральним, перикардіальним, перитонеальним], легневим лімфангітом і ураженням печінки понад 50 %) не могли бути залучені в дослідження.

Пацієнтки продовжували отримувати призначене лікування до об'єктивного прогресування захворювання, погіршення симптомів, неприйнятної токсичності, смерті або відкликання згоди на участь у дослідженні. Перехресна зміна лікування в групах не дозволялася.

Пацієнтки були ретельно розподілені за початковими демографічними і прогностичними характеристиками у групи Фазлодекс плюс палбоцикліб та групу Фазлодекс плюс плацебо. Медіана віку включених у дослідження пацієнток становила 57 років (діапазон 29, 88). У кожній групі лікування більшість учасниць дослідження належали до європеїдної раси, мали зареєстровану чутливість до попередньої гормональної терапії та були в періоді постменопаузи. Приблизно 20 % пацієнток були в періоді пре-/перименопаузи. Усі пацієнтки попередньо отримували системну терапію, і більшість пацієнток кожної групи лікування попередньо отримували хіміотерапію з приводу первинного діагнозу. Більш ніж половина пацієнток (62 %) мали функціональний статус за ECOG PS 0, у 60 % пацієнток були метастази у внутрішні органи і 60 % пацієнток отримали більше 1 попередньої гормональної терапії з приводу первинного діагнозу.

Первинною кінцевою точкою дослідження була виживаність без прогресування захворювання, визначеного за критеріями RECIST 1.1, за оцінкою дослідника. Додаткові аналізи ВБП було визначено на підставі оцінки незалежної центральної радіологічної експертизи. Вторинні кінцеві точки включали ОВ, ЧКЕ, загальну виживаність (ЗВ), безпеку та час до погіршення симптомів (TTD) за кінцевою точкою інтенсивності болю.

Дослідження досягло своєї основної кінцевої точки – тривалості ВБП за оцінками дослідника при проміжному аналізі 82 % запланованих даних ВБП; результати були вищими заздалегідь визначеної межі ефективності Хейбіттла-Пето ($\alpha=0,00135$), демонструючи статистично значуще подовження ВБП і клінічно значущий ефект лікування. Медіана виживаності без прогресування захворювання при застосуванні комбінації Фазлодекс плюс палбоцикліб та комбінації Фазлодекс плюс плацебо становила 11,2 місяця та 4,6 місяця відповідно. Більш докладну інформацію щодо ефективності наведено у таблиці 3.

Після середнього періоду подальшого спостереження тривалістю 45 місяців був проведений заключний аналіз ЗВ на основі 310 небажаних явищ (60 % від рандомізованих пацієнтів). Виявлено різницю в середній ЗВ тривалістю 6,9 місяця у групі застосування палбоциклібу з фулвестрантом у порівнянні з плацебо з фулвестрантом; цей результат не був статистично достовірним на заданому рівні значущості 0,0235 (односторонній). У групі застосування плацебо з фулвестрантом 15,5 % з рандомізованих пацієнтів отримували палбоцикліб та інші інгібітори циклінзалежної кінази як наступні курси лікування після прогресування захворювання.

Результати аналізів ВБП та дані заключної ЗВ, оцінені дослідником, у дослідженні PALOMA3 представлено в таблиці 3.

Таблиця 3. Результати щодо ефективності, дослідження PALOMA3 (за оцінкою дослідника, вибірка пацієнтів «усі рандомізовані пацієнти відповідно до призначеного лікування»)

Оновлений аналіз (дата закінчення збору даних – 23 жовтня 2015 р.)		
	Фазлодекс плюс палбоцикліб (N=347)	Фазлодекс плюс плацебо (N=174)
Виживаність без прогресування		
Медіана [місяців (95 % ДІ)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)

Відношення ризиків (95 % ДІ) і р-значення	0,497 (0,398; 0,620), $p < 0,000001$	
Вторинні кінцеві точки ефективності*		
ОВ [% (95% ДІ)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
ОВ (прояви захворювання, які піддаються вимірюванню) [% (95% ДІ)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
ЧКЕ [% (95% ДІ)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Заклучна загальна виживаність (ЗВ) (дата завершення збору даних – 13 квітня 2018)		
Число подій (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Медіана [місяців (95 % ДІ)]	34,9 (28,8 – 40,0)	28,0 (23,6 – 34,6)
Відношення ризиків (95 % ДІ) і р-значення [†]	0,814 (0,644 – 1,029)	$p = 0,0429^{**}$

ЧКЕ – частота клінічної ефективності; ДІ – довірчий інтервал; N – кількість пацієнтів; ОВ – об’єктивна відповідь.

Результати вторинних кінцевих точок базуються на підтверджених та непідтверджених відповідях згідно з критеріями RECIST 1.1.

* Статистично недостовірно.

[†] Односторонні р-значення, стратифіковані згідно з лог-ранговим критерієм за наявністю вісцеральних метастазів та чутливістю до попередньої ендокринної терапії на момент рандомізації.

Зниження ризику прогресування захворювання або смерті на користь групи застосування Фазлодекс плюс палбоцикліб спостерігалось в усіх окремих підгрупах пацієнток, визначених за показниками стратифікації й початковими характеристиками. Ефект був показовим у жінок у пре-/перименопаузі (ВР 0,46 [95% ДІ: 0,28; 0,75]) та жінок у постменопаузі (ВР 0,52 [95% ДІ: 0,40; 0,66]), а також у пацієнток з метастазами у внутрішні органи (ВР 0,50 [95% ДІ: 0,38; 0,65]) та пацієнток без метастазів у внутрішні органи (ВР 0,48 [95% ДІ: 0,33; 0,71]). Користь також спостерігалась незалежно від ліній попередньої терапії за наявності метастазів, при 0 (ВР 0,59 [95% ДІ: 0,37; 0,93]), 1 (ВР 0,46 [95% ДІ: 0,32; 0,64]), 2 (ВР 0,48 [95% ДІ: 0,30; 0,76]) або ≥ 3 ліній (ВР 0,59 [95% ДІ: 0,28; 1,22]). Додаткові показники ефективності (ОВ і ЧПВ), які оцінювали в підгрупах пацієнтів із вісцеральним захворюванням або без нього, показано у таблиці 4.

Таблиця 4. Результати дослідження PALOMA3 щодо ефективності при вісцеральному та невісцеральному захворюванні (вибірка «усі рандомізовані пацієнти відповідно до призначеного лікування»)

	Вісцеральне захворювання		Невісцеральне захворювання	
	Фазлодекс плюс палбоцикліб (N=206)	Фазлодекс плюс плацебо (N=105)	Фазлодекс плюс палбоцикліб (N=141)	Фазлодекс плюс плацебо (N=69)
ОВ [% (95% ДІ)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
ЧПВ*, медіана [місяців (діапазон)]	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

*Результати відповідей на підставі підтверджених і непідтверджених відповідей.

N – кількість пацієнтів; ДІ – довірчий інтервал; ОВ – об’єктивна відповідь; ЧПВ – час до першої

відповіді пухлини.

Було зібрано інформацію про симптоми, про які повідомляли пацієнти, і проведено загальну оцінку якості життя з використанням анкети, розробленої Європейською організацією досліджень і лікування раку (EORTC) (QLQ)-C30, і модуля для раку молочних залоз (EORTC QLQ-BR23). Загалом 335 пацієнтів із групи застосування лікарського засобу Фазлодекс з палбоциклібом і 166 пацієнтів із групи застосування лікарського засобу Фазлодекс з плацебо відповіли на анкету на початку дослідження і принаймні під час 1-го візиту після початку.

Час до погіршення був заздалегідь встановлений як час між початковим рівнем болю й першим виникненням збільшення ≥ 10 балів у порівнянні з початковим станом за шкалою больового симптому. Включення палбоциклібу до схеми лікування лікарським засобом Фазлодекс призвело до значної затримки часу до погіршення симптомів болю в порівнянні з застосуванням лікарського засобу Фазлодекс з плацебо (в середньому 8,0 місяця порівняно з 2,8 місяця, ВР 0,64 [95 % ДІ: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Вплив на ендометрій у постменопаузальний період

Доклінічні дані свідчать про відсутність стимулюючого впливу фулвестранту на ендометрій у постменопаузальний період. Двотижневе дослідження за участю здорових добровольців у постменопаузальному періоді, які отримували етинілестрадіол у дозі 20 мкг на добу, показало, що порівняно з попереднім лікуванням плацебо попереднє лікування лікарським засобом Фазлодекс у дозі 250 мг призводило до значного зменшення стимулюючого впливу на ендометрій у постменопаузальний період за даними ультразвукового вимірювання товщини ендометрія.

Неоад'ювантне лікування тривалістю до 16 тижнів у пацієнтів з раком молочної залози, які отримували лікування або лікарським засобом Фазлодекс у дозі 500 мг, або Фазлодекс у дозі 250 мг, не призводило до клінічно значущих змін у товщині ендометрія, що вказувало на відсутність агоністичного впливу. На сьогодні немає доказів небажаного впливу на ендометрій при лікуванні пацієток з раком молочної залози. Немає доступних даних відносно морфологічної структури ендометрія.

У двох короткострокових дослідженнях (1 і 12 тижнів) за участю пацієток у пременопаузі з доброякісними гінекологічними захворюваннями між групами лікування фулвестрантом і плацебо не спостерігалось жодних статистично значущих відмінностей за товщиною ендометрія, що було підтверджено даними ультразвукового обстеження.

Вплив на кістки

Довгострокові дані стосовно впливу фулвестранту на кістки відсутні. Неоад'ювантне лікування тривалістю до 16 тижнів у пацієнтів з раком молочної залози, які отримували лікування або Фазлодексом у дозі 500 мг, або Фазлодексом у дозі 250 мг, не призводило до клінічно значущих змін у рівнях сироваткових маркерів кісткового ремоделювання.

Педіатрична популяція

Фазлодекс не показаний для лікування дітей. Європейська агенція лікарських засобів дозволила не подавати результати досліджень із застосування лікарського засобу Фазлодекс в усіх підгрупах пацієнтів дитячого віку з раком молочної залози (інформацію про застосування лікарського засобу дітям див. у розділі «Спосіб застосування та дози»).

У відкритому дослідженні фази 2 вивчали безпеку, ефективність і фармакокінетику

фулвестранту у 30 дівчаток віком від 1 до 8 років з наростаючим передчасним статевим дозріванням, пов'язаним із синдромом Олбрайта – Мак-К'юна (MAS). Діти отримували щомісячно внутрішньом'язово 4 мг/кг фулвестранту. У цьому 12-місячному дослідженні вивчався спектр кінцевих точок щодо ефективності застосування лікарського засобу при MAS. Результати дослідження показали зниження частоти вагінальних кровотеч і зниження темпів дозрівання кісткового віку. Стійкі мінімальні концентрації фулвестранту в рівноважному стані в дітей у цьому дослідженні відповідали концентраціям у дорослих (див. розділ «Фармакокінетика»). Жодних нових питань, пов'язаних із безпекою застосування лікарського засобу, не виникло у ході проведення цього невеликого дослідження, однак п'ятирічні дані ще недоступні.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після введення лікарського засобу Фазлодекс у вигляді внутрішньом'язової ін'єкції пролонгованої дії фулвестрант повільно всмоктується, а максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається приблизно через 5 днів. При режимі застосування лікарського засобу Фазлодекс у дозі 500 мг рівні експозиції рівноважного стану або близького до нього досягаються протягом першого місяця лікування (середнє значення [коефіцієнт варіації (КВ)]: AUC 475 [33,4 %] нг·день/мл, C_{max} 25,1 [35,3 %] нг/мл, C_{min} 16,3 [25,9 %] нг/мл відповідно). У рівноважному стані концентрації фулвестранту у плазмі крові зберігаються у межах відносно вузького діапазону із приблизно триразовою різницею між максимальною та мінімальною концентраціями. Після внутрішньом'язового введення в діапазоні доз від 50 до 500 мг експозиція є приблизно пропорційною до дози.

Розподіл

Фулвестрант екстенсивно і швидко розподіляється. Значний уявний об'єм розподілу в рівноважному стані (Vd_{ss}), що становить приблизно від 3 до 5 л/кг, свідчить про переважно екстраваскулярний розподіл.

Фулвестрант значною мірою (99 %) зв'язується з білками плазми крові. Головними компонентами зв'язування є фракції ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Досліджень взаємодії щодо конкурентного зв'язування білків не проводилось. Роль глобуліну, що зв'язується із статевими гормонами (ГЗСГ), не встановлена.

Біотрансформація

Метаболізм фулвестранту повністю не вивчений, але включає комбінацію численних можливих метаболічних шляхів біотрансформації, що є аналогічними до метаболічних шляхів біотрансформації ендогенних стероїдів. Ідентифіковані метаболіти (включаючи метаболіти 17-кетон, сульфон, 3-сульфат, 3- і 17-глюкуронід) в антиестрогенних моделях є або менш активними, або демонструють подібну до фулвестранту активність. Дослідження з використанням препаратів печінки людини та рекомбінантних людських ферментів показують, що CYP3A4 є єдиним ізоферментом P450, що бере участь в окисленні фулвестранту; однак вважається, що *in vivo* переважають не пов'язані з P450 шляхи метаболізму. *In vitro* дані свідчать, що фулвестрант не пригнічує ізоферменти CYP450.

Виведення

Фулвестрант виводиться переважно у метаболізованій формі. Основний шлях виведення – з калом, при цьому менше 1 % виводиться із сечею. Фулвестрант має високий кліренс, $11 \pm 1,7$ мл/хв/кг, що свідчить про високий печінковий коефіцієнт екстракції. Термінальний період напіввиведення ($t_{1/2}$) після внутрішньом'язового введення визначається швидкістю всмоктування та оцінений на рівні 50 днів.

Особливі групи пацієнтів

При популяційному фармакокінетичному аналізі даних досліджень фази 3 не виявлено відмінностей у фармакокінетичному профілі фулвестранту з огляду на вік (діапазон від 33 до 89 років), масу тіла (від 40 до 127 кг) або расову належність.

Порушення функції нирок

Ступінь впливу легкого або помірного порушення функції нирок на фармакокінетику фулвестранту не досягає клінічно істотного значення.

Порушення функції печінки

Фармакокінетика фулвестранту оцінювалась у клінічному дослідженні з використанням одноразової дози лікарського засобу, проведеному за участю жінок з легким та помірним порушенням функції печінки (клас А та В за Чайлдом – П'ю). Нетривало застосовували високу дозу лікарського засобу для внутрішньом'язових ін'єкцій. Порівняно зі здоровими особами у жінок з порушенням функції печінки спостерігалось збільшення AUC майже у 2,5 раза. Очікується, що збільшення експозиції до такої величини у пацієнтів, яким вводиться Фазлодекс, буде добре переноситись. Жінки з тяжким порушенням функції печінки (клас С за Чайлдом – П'ю) не оцінювалися.

Педіатрична популяція

Фармакокінетика фулвестранту оцінювалась у клінічному дослідженні, проведеному за участю 30 дівчаток з наростаючим передчасним статевим дозріванням, пов'язаним із синдромом Олбрайта – Мак-К'юна – Штернберга (див. розділ «Фармакодинаміка»). Педіатричні пацієнти мали вік від 1 до 8 років і отримували внутрішньом'язово фулвестрант у дозі 4 мг/кг щомісяця. Геометрична середня (стандартне відхилення) мінімальна концентрація у рівноважному стані ($C_{min, ss}$) і AUC_{ss} становили 4,2 (0,9) нг/мл і 3680 (1020) нг*год/мл відповідно. Хоча отримані дані обмежені, рівноважні мінімальні концентрації фулвестранту у дітей, імовірно, узгоджуються з такими у дорослих.

Клінічні характеристики.

Показання.

Фазлодекс показаний:

- як монотерапія для лікування місцевопоширеного або метастатичного раку молочної залози з естроген-позитивними рецепторами в жінок у постменопаузі:

- які раніше не отримували ендокринну терапію, або

- у разі рецидиву хвороби під час чи після ад'ювантної антиестрогенної терапії або прогресування хвороби під час антиестрогенної терапії;

- у комбінації з палбоциклібом для лікування гормон-рецептор-позитивного (HR-позитивного), негативного за рецептором епідермального фактора росту людини 2 (HER2) місцевопоширеного або метастатичного раку молочної залози в жінок, які отримували попередню ендокринну терапію (див. розділ «Фармакодинаміка»).

У жінок у пременопаузі або перименопаузі комбіноване лікування з палбоциклібом слід проводити в комбінації з агоністом лютеїнізуючого гормон-рилізінгового гормону (ЛГРГ).

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Вагітність і лактація (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Тяжка печінкова недостатність (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження клінічної взаємодії з мідазоламом (субстратом CYP3A4) продемонструвало, що фулвестрант не пригнічує CYP3A4. Дослідження клінічної взаємодії з рифампіцином (індуктором CYP3A4) та кетоконазолом (інгібітором CYP3A4) не показали клінічно значущих змін кліренсу фулвестранту. Таким чином, для пацієнтів, яким одночасно призначено фулвестрант та інгібітори або індуктори CYP 3A4, корекція дози не потрібна.

Особливості застосування.

Фазлодекс слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушенням функції печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» і «Фармакокінетика»).

Фазлодекс слід з обережністю застосовувати пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв).

Зважаючи на внутрішньом'язовий шлях введення, Фазлодекс слід з обережністю застосовувати при лікуванні пацієнтів, хворих на геморагічний діатез, тромбоцитопенію, та тих, хто приймає антикоагулянти.

Тромбоемболічні реакції зазвичай спостерігаються у жінок з поширеним раком молочної залози і були зареєстровані у клінічних дослідженнях лікарського засобу Фазлодекс (див. розділ «Побічні реакції»). Це слід враховувати при призначенні лікарського засобу Фазлодекс пацієнтам, які входять до групи ризику.

При введенні лікарського засобу Фазлодекс повідомляли про реакції, пов'язані з місцем ін'єкції, включаючи ішіас, невралгію, нейропатичний біль та периферичну нейропатію. Через близькість розташування сідничного нерва слід дотримуватися обережності при введенні лікарського засобу Фазлодекс у верхній зовнішній квадрант сідничної ділянки (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Не існує даних довгострокових досліджень щодо впливу фулвестранту на кістки. Через механізм дії фулвестранту існує потенційний ризик розвитку остеопорозу.

Безпека й ефективність застосування лікарського засобу Фазлодекс (як монотерапія або в комбінації з палбоциклібом) пацієнтам із критичним захворюванням внутрішніх органів не досліджувалися.

При комбінації лікарського засобу Фазлодекс із палбоциклібом див. також коротку характеристику лікарського засобу палбоциклібу.

Вплив на дослідження естрадіолу за допомогою антитіл

Через структурну подібність фулвестранту та естрадіолу фулвестрант може впливати на результати досліджень рівня естрадіолу, що проводяться на основі реакції з антитілами, і спричиняти отримання хибно підвищених рівнів естрадіолу.

Етанол

Фазлодекс містить 10 % мас./об. етанолу (спирту) як допоміжну речовину, тобто до 500 мг в одній ін'єкції, що еквівалентно 10 мл пива чи 4 мл вина. Це може нашкодити тим, хто страждає від алкоголізму, а також це потрібно враховувати пацієнтам з груп високого ризику, зокрема пацієнтам з ураженням печінки та епілепсією.

Бензиловий спирт

Фазлодекс містить бензиловий спирт як допоміжну речовину, що може спричиняти алергічні реакції.

Педіатрична популяція

Фазлодекс не рекомендується для застосування дітям та підліткам, оскільки його безпеку та ефективність для цієї вікової групи не встановлено (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

Пацієнтки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні методи контрацепції під час лікування лікарським засобом Фазлодекс та протягом 2 років після введення останньої дози.

-

-

Вагітність

Фазлодекс протипоказаний у період вагітності (див. розділ «Протипоказання»). Було показано, що фулвестрант проходить через плацентарний бар'єр після одноразового внутрішньом'язового введення лікарського засобу у щурів і кролів. Дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність, включаючи зростання частоти аномалій і смерті плода. Якщо пацієнтка завагітніла у період лікування лікарським засобом Фазлодекс, її слід поінформувати про потенційну небезпеку для плода та потенційний ризик переривання вагітності.

Грудне вигодовування

Під час лікування лікарським засобом Фазлодекс грудне вигодовування слід припинити. Фулвестрант екскретується в молоко у лактуючих щурів. Невідомо, чи виділяється фулвестрант у грудне молоко людини. Зважаючи на можливість виникнення у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, серйозних небажаних реакцій, спричинених фулвестрантом, протягом періоду годування груддю протипоказане застосування цього лікарського засобу (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність

Вплив лікарського засобу Фазлодекс на фертильність у людини не досліджений.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Фазлодекс не впливає або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Однак, оскільки при лікуванні лікарським засобом Фазлодекс повідомлялося про дуже часті випадки астенії, пацієнтам, у яких під час керування транспортними засобами або роботі з іншими механізмами розвинулася ця побічна реакція, слід дотримуватися обережності.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Дорослі жінки (включаючи осіб літнього віку)

Рекомендована доза становить 500 мг, яку застосовують з інтервалом один місяць, через два тижні після першої ін'єкції вводиться додаткова доза 500 мг.

При застосуванні лікарського засобу Фазлодекс у комбінації з палбоциклібом також див. коротку характеристику палбоциклібу.

Жінкам у пре-/перименопаузальний період перед початком та під час комбінованої терапії лікарським засобом Фазлодекс та палбоциклібом слід застосовувати агоністи ЛГРГ (лютеїнізуючого гормону рилізінг-гормону) відповідно до локальних стандартів клінічної практики.

Особливі групи пацієнтів

Порушення функції нирок

Для пацієнтів із порушенням функції нирок від легкого до помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв) коригувати дозу не потрібно. Ефективність та безпеку лікарського засобу не оцінювали у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), тому таким пацієнтам лікарський засіб слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення функції печінки

Для пацієнтів з порушенням функції печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості коригування дози не потрібно. Однак таким пацієнтам Фазлодекс слід застосовувати з обережністю з огляду на можливе зростання експозиції фулвестранту. Дані щодо пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки відсутні (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»).

Спосіб застосування

Фазлодекс слід вводити у вигляді двох послідовних повільних (1-2 хвилини на ін'єкцію), внутрішньом'язових ін'єкцій по 5 мл, по одній у кожную сідницю (сідничну ділянку).

Через близькість розташування сідничного нерва слід дотримуватися обережності при введенні лікарського засобу Фазлодекс у верхній зовнішній квадрант сідничної ділянки.

Інструкція для введення

Лікарський засіб слід вводити відповідно до місцевих правил проведення внутрішньом'язових ін'єкцій великого об'єму.

ПРИМІТКА. Через близькість розташування сідничного нерва слід дотримуватися обережності при введенні лікарського засобу Фазлодекс у верхній зовнішній квадрант сідничної ділянки (див. розділ «Особливості застосування»).

Застереження: не стерилізувати в автоклаві безпечну голку (вкриту ковпачком підшкірну голку «BD SafetyGlide®») перед використанням.

Упродовж усього часу використання та видалення руки повинні знаходитися позаду голки.

Для кожного з двох шприців:

- Витягнути скляний циліндр шприца з картриджа і перевірити, чи він не пошкоджений.
- Відкрити зовнішню упаковку безпечної голки («BD SafetyGlide™»).
- Розчини для парентерального введення перед застосуванням слід перевірити візуально на наявність твердих частинок і зміни кольору.
- Тримати шприц ребристою частиною вверх (С). Іншою рукою взяти ковпачок (А) і обережно нахилити назад і вперед до тих пір, коли ковпачок від'єднається і його можна буде зняти, не крутити (див. мал. 1).
- Зняти ковпачок (А), рухаючи його у напрямку вверх. Для збереження стерильності не торкатися наконечника шприца (В) (див. мал. 2).

Малюнок 1



Малюнок 2



- Приєднати безпечну голку до насадки Люера і прокрутити  Малюнок 3 до щільного прилягання (див. мал. 3).
- Перевірити, щоб голка була закріплена на наконечнику шприца Люера, перед переміщенням з вертикальної площини.
- Витягнути захисний ковпачок з голки прямо, щоб уникнути пошкодження кінчика голки.
- Наблизити заповнений шприц до точки введення.
- Зняти з голки ковпачок.
- Видалити зі шприца надлишок повітря.
- Вводити повільно внутрішньом'язово (1–2 хвилини/ін'єкцію)  Малюнок 4 у сідницю (сідничну ділянку). Для зручності користувача зріз голки повинен бути направлений на плече важеля (див. мал. 4).

- Одразу після виведення голки натиснути одним пальцем на плече важеля, щоб активувати захисний поршневий механізм (див. мал. 5).

ПРИМІТКА. При активації тримати голку направленою у бік від себе та інших. Прислухатися до клацання та візуально переконаватися, що кінчик голки повністю закрився.

 Малюнок 5

Утилізація

Попередньо заповнені шприци призначені **тільки** для одноразового використання.

Цей лікарський засіб може становити небезпеку для водного середовища. Будь-який невикористаний лікарський засіб або його відходи необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

-

Діти.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Фазлодекс дітям (віком до 18 років) не встановлені. Доступних на сьогодні даних, що описані в розділах «Фармакокінетика» і «Фармакодинаміка», недостатньо, щоб встановити рекомендації щодо дозування дітям.

Передозування.

Є окремі повідомлення про випадки передозування лікарського засобу Фазлодекс у людей. У разі передозування рекомендується проводити симптоматичне підтримувальне лікування. Дослідження на тваринах вказують на відсутність ефектів вищих доз фулвестранту, окрім тих, що безпосередньо чи опосередковано пов'язані з антиестрогенною дією.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Моноterapia

У цьому розділі наведено інформацію щодо всіх побічних реакцій, повідомлення про які отримано з клінічних досліджень, післяреєстраційних досліджень або спонтанних повідомлень. В об'єднаній вибірці даних монотерапії фулвестрантом побічними реакціями, про які повідомляється найчастіше, є реакції у місці ін'єкції, астения, нудота та збільшення рівнів печінкових ферментів (АЛТ (аланінамінотрансфераза), АСТ (аспаратамінотрансфераза), ЛФ (лужна фосфатаза)).

У таблиці 5 зазначені категорії частоти виникнення побічних реакцій були розраховані на підставі даних групи лікування лікарським засобом Фазлодекс 500 мг з об'єданого аналізу безпеки досліджень, де порівнювалися Фазлодекс 500 мг та Фазлодекс 250 мг [CONFIRM (дослідження D6997C00002), FINDER 1 (дослідження D6997C00004), FINDER 2 (дослідження D6997C00006) та NEWEST (дослідження D6997C00003)], або ж з окремого дослідження FALCON (дослідження D699BC00001), у якому порівнювалися Фазлодекс 500 мг та анастрозол 1 мг. Якщо частота побічних реакцій у об'єданому аналізі безпеки та у FALCON відрізнялася, то брали найвищу частоту. Частота у наведеній таблиці 5 була визначена на підставі даних щодо усіх повідомлених побічних реакцій, незалежно від оцінки дослідником причинного зв'язку. Медіана тривалості лікування фулвестрантом 500 мг в об'єднаній вибірці даних (зокрема в наведених вище дослідженнях та дослідженні FALCON) становила 6,5 місяця.

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

Наведені нижче побічні реакції класифіковані за частотою та класами систем органів. Групи за частотою визначено згідно з такими критеріями: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$). У межах групи за частотою побічні реакції зазначено у порядку зменшення їхньої серйозності.

Таблиця 5. Побічні реакції, про які повідомлялося у пацієнтів під час монотерапії лікарським засобом Фазлодекс.

Побічні реакції, класифіковані відповідно до частоти і класу систем органів		
Інфекції та інвазії	Часто	Інфекції сечовивідних шляхів
З боку крові та лімфатичної системи	Часто	Зниження кількості тромбоцитів ^e
З боку імунної системи	Дуже часто	Реакції гіперчутливості ^e
	Нечасто	Анафілактичні реакції
З боку метаболізму та харчування	Часто	Анорексія ^a
З боку нервової системи	Часто	Головний біль
З боку судин	Дуже часто	Припливи ^e
	Часто	Венозна тромбоемболія ^a
З боку травного тракту	Дуже часто	Нудота
	Часто	Блювання, діарея
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Дуже часто	Підвищення рівнів печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ЛФ) ^a
	Часто	Підвищення рівнів білірубину ^a
	Нечасто	Печінкова недостатність ^{c, f} , гепатит ^f , підвищення рівнів ГГТ ^f
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Дуже часто	Висип ^e

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Дуже часто	Біль у суглобах та скелетних м'язах ^d
	Часто	Біль у спині ^a
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Часто	Вагінальна кровотеча ^e
	Нечасто	Вагінальний кандидоз ^f , лейкорея ^f
Загальні розлади та стани у місці введення лікарського засобу	Дуже часто	Астенія, ^a реакції у місці ін'єкції ^b
	Часто	Периферична нейропатія ^e , ішіас ^e
	Нечасто	Геморагії у місці ін'єкції ^f , гематоми у місці ін'єкції ^f , невралгія ^{c,f}

^a Включено побічні реакції на лікарський засіб, для яких зв'язок із Фазлодекс не може бути встановлений через основне захворювання.

^b Термін «реакції у місці ін'єкції» не включає в себе терміни «геморагії у місці ін'єкції» і «гематома у місці ін'єкції», «ішіас», «невралгія», «периферична нейропатія».

^c Реакція не спостерігалася у великих клінічних дослідженнях (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Частота була розрахована з використанням верхньої межі 95 % довірчого інтервалу для оцінки точки. Вона розраховувалася як 3/560 (де 560 – це кількість пацієнтів у великих клінічних дослідженнях), що відповідає частоті категорії «нечасто».

^d Включає артралгію та менш часто – м'язово-кістковий біль, міалгію та біль у кінцівках.

^e Існують деякі відмінності між частотою побічних реакцій у відповідних категоріях щодо об'єднаних даних з безпеки та дослідженні FALCON.

^f Побічні реакції не спостерігали в дослідженні FALCON.

Опис окремих побічних реакцій.

Наведений опис базується на аналізі безпеки групи з 228 пацієнток, які отримали щонайменше одну (1) дозу фулвестранту, та групи з 232 пацієнток, які отримали щонайменше одну (1) дозу анастрозолу в дослідженні фази 3 FALCON.

Біль у суглобах та кістково-м'язовий біль

За даними дослідження FALCON, кількість пацієнтів, які повідомили про біль у суглобах та кістково-м'язовий біль, становила 65 (31,2 %) та 48 (24,1 %) при прийомі фулвестранту та анастрозолу відповідно. Із 65 пацієнток, які отримували Фазлодекс, 40 % (26/65) пацієнток відмічали суглобовий та кістково-м'язовий біль впродовж першого місяця лікування, 66,2 % (43/65) пацієнток – впродовж перших 3 місяців лікування. Жоден з пацієнтів не повідомляв про випадки ступеня ≥ 3 за СТСАЕ або про випадки, що потребували зниження дози лікарського засобу, тимчасового припинення прийому або відміни лікування лікарським засобом у зв'язку з цими побічними реакціями.

Комбінована терапія з палбоциклібом

Загальний профіль безпеки фулвестранту при застосуванні в комбінації з палбоциклібом, ґрунтується на даних 517 пацієнток із HR-позитивним, HER2-негативним місцевопоширеним або метастатичним раком молочної залози в рандомізованому дослідженні PALOMA3 (див. розділ «Фармакодинаміка»). Найбільш поширеними (≥ 20 %) побічними реакціями будь-якого ступеня, про які повідомлялося в пацієнток, які отримували фулвестрант у комбінації з

палбоциклібом, були нейтропенія, лейкопенія, інфекції, втома, нудота, анемія, стоматит, діарея, тромбоцитопенія і блювання. Найбільш поширеними ($\geq 2\%$) побічними реакціями ≥ 3 ступеня були нейтропенія, лейкопенія, інфекції, анемія, підвищення рівня АСТ, тромбоцитопенія та втома.

У таблиці 6 наведено дані про побічні реакції, що відзначалися в дослідженні PALOMA3.

Медіана лікування фулвестрантом становила 11,2 місяця у групі застосування фулвестранту палбоциклібу та 4,8 місяця у групі застосування фулвестранту плацебо. Середня тривалість лікування палбоциклібом у групі застосування фулвестранту палбоциклібу становила 10,8 місяця.

Таблиця 6. Побічні реакції за даними дослідження PALOMA3 (N=517)

Клас систем органів	Фазлодекс Палбоцикліб (N=345)		Фазлодекс плацебо (N=172)	
	Усі ступені	Ступінь ≥ 3	Усі ступені	Ступінь ≥ 3
Частота	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Термін переважного використання ^a				
Інфекційні та паразитарні захворювання				
Дуже часто				
Інфекції ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Порушення з боку крові та лімфатичної системи				
Дуже часто				
Нейтропенія ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Лейкопенія ^d	207 (6,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Анемія ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Тромбоцитопенія ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
Нечасто				
Фебрильна нейтропенія	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Порушення з боку обміну речовин і харчування				
Дуже часто				
Погіршення апетиту	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Порушення з боку нервової системи				
Часто				
Дисгевзія	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Порушення з боку органів зору				
Часто				
Підвищене сльозовиділення	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Нечіткість зору	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Сухість очей	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння				
Часто				
Носова кровотеча	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту				
Дуже часто				
Нудота	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Стоматит ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Діарея	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Блювання	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини				
Дуже часто				

Алопеція	67 (19,4)	Не застосовується	11 (6,4)	Не застосовується
Висип ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
Часто				
Сухість шкіри	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Загальні порушення та реакції в місці введення				
Дуже часто				
Втома	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Лихоманка	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
Часто				
Астенія	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Результати лабораторних досліджень				
Дуже часто				
Підвищення рівня АСТ	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
Часто				
Підвищення рівня АЛТ	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

АЛТ - аланінамінотрансфераза; АСТ - аспартатамінотрансфераза; N/n - кількість пацієнтів.

^a Зазначено переважні терміни (ПТ) для реакцій згідно з MedDRA 17.1.

^b Усі ПТ, що належать до класу «Інфекційні та паразитарні захворювання».

^c Нейтропенія включає такі ПТ: нейтропенія, знижена кількість нейтрофілів.

^d Лейкопенія включає такі ПТ: лейкопенія, знижена кількість лейкоцитів.

^e Анемія включає такі ПТ: анемія, зниження рівня гемоглобіну, зниження рівня гематокриту.

^f Тромбоцитопенія включає такі ПТ: тромбоцитопенія, знижена кількість тромбоцитів.

^g Стоматит включає такі ПТ: афтозний стоматит, хейліт, глосит, глосоденія, виразки в ротовій порожнині, запалення слизових оболонок, біль у ротовій порожнині, орофарингеальний дискомфорт, орофарингеальний біль, стоматит.

^h Висип включає такі ПТ: висип, макулопапульозний висип, висип зі свербіжем, еритематозний висип, папульозний висип, дерматит, вугреподібний дерматит, токсичні шкірні висипи.

Опис окремих побічних реакцій

Нейтропенія

У дослідженні PALOMA3, у якому застосовували фулвестрант у поєднанні з палбоциклібом, повідомлялося про нейтропенію будь-якого ступеня у 290 (84,1%) пацієнтів, про нейтропенію 3 ступеня - у 200 (58,0 %) пацієнтів, а про нейтропенію 4 ступеня - у 40 (11,6%) пацієнтів. У групі застосування фулвестранту плацебо (n = 172) повідомлялося про нейтропенію будь-якого ступеня в 6 (3,5 %) пацієнтів. Про випадки нейтропенії 3 і 4 ступеня в групі застосування фулвестранту плацебо не повідомлялося.

У пацієнтів, які отримували фулвестрант у комбінації з палбоциклібом, медіана часу до першого епізоду нейтропенії становила 15 днів (діапазон: 13-512 днів), а медіана тривалості нейтропенії ступеня ≥ 3 становила 16 днів. У 3 (0,9 %) пацієнтів, які отримували фулвестрант у комбінації з палбоциклібом, повідомлялося про випадки фебрильної нейтропенії.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період застосування лікарського засобу. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти про будь-які випадки підозрюваних побічних реакцій через національну систему звітності.

Термін придатності.

4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Зберігати попередньо заповнені шприци в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Температурні коливання поза діапазоном від 2 до 8 °C повинні бути обмежені. При цьому слід уникати зберігання при температурах вище 30 °C і не перевищувати 28-денного періоду, при якому середня температура зберігання лікарського засобу становить нижче 25 °C (але вище 2-8 °C). Після коливань температури лікарський засіб повинен бути негайно повернутий у рекомендовані умови зберігання (зберігання і транспортування в холодильнику при температурі від 2 до 8 °C). Температурні коливання чинять кумулятивний ефект на якість лікарського засобу, і 28-денний період не повинен перевищуватися протягом 4-річного терміну придатності лікарського засобу Фазлодекс. Вплив температур нижче 2 °C не призводить до пошкодження лікарського засобу за умови, що лікарський засіб не зберігається при температурі нижче -20 °C.

Несумісність.

Оскільки дослідження сумісності відсутні, цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

1 картонна коробка містить контурну чарункову упаковку, що містить 2 попередньо заповнені

скляні шприци з контролем першого відкриття, кожен з яких містить по 5 мл розчину, з двома безпечними голками «BD SafetyGlide®».

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АстраЗенека ЮК Лімітед.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Сілк Роад Бізнес Парк, Макклсфілд, SK10 2NA, Велика Британія.