

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fulvestrant Teva 250 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 250 mg fulvestranttia.

Yksi millilitra liuosta sisältää 50 mg fulvestranttia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 500 mg 96 % etanolia (alkoholia), 500 mg bentsyylialkoholia ja 750 mg bentsyylibentsoaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

Kirkas, väritön tai keltainen, paksu neste. Parenteraaliset liuokset on tarkastettava silmämääräisesti mahdollisten hiukkasten tai värjäytymien varalta ennen annostelua.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fulvestrant Teva on tarkoitettu:

- monoterapiana estrogeenireseptoriposiitiivisen, paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän hoitoon postmenopausaalisille naisille:
 - jotka eivät ole aiemmin saaneet hormonaalista hoitoa tai
 - joiden sairaus on uusiutunut joko liitännäishoitona annetun antiestrogenihoidon aikana tai sen jälkeen, tai joiden sairaus on edennyt antiestrogenihoidon aikana.
- yhdistelmänä palbosiklibin kanssa hormonireseptoriposiitiivisen, ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptorin 2 (HER2) suhteen negatiivisen paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän hoitoon aiemmin endokriinistä hoitoa saaneille naisille (ks. kohta 5.1).

Pre- tai perimenopausaalisilla naisilla palbosiklibia sisältävään yhdistelmähoitoon on yhdistettävä luteinisoivan hormonin vapauttajahormonin (LHRH) agonisti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset naiset (mukaan lukien ikääntyneet)

Suositusannos on 500 mg yhden kuukauden välein. Lisäksi annetaan 500 mg:n annos kahden viikon kuluttua aloitusannoksesta.

Kun fulvestranttia käytetään yhdistelmänä palbosiklibin kanssa, on tutustuttava myös palbosiklibin valmisteyhteenvetoon.

Ennen hoidon aloittamista fulvestrantin ja palbosiklibin yhdistelmällä ja koko yhdistelmähoidon ajan on premenopausaalisia ja perimenopausaalisia naisia hoidettava LHRH-agonisteilla paikallisen kliinisen käytännön mukaisesti.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min). Turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Varovaisuutta on siksi noudatettava näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Fulvestrant Tevaa tulisi kuitenkin käyttää varoen kyseisille potilaille, koska fulvestrantille altistuminen saattaa lisääntyä. Tietoa valmisteen käytöstä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole saatavilla (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Fulvestrant Tevan turvallisuutta ja tehoa vastasyntyneistä alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Fulvestrant Teva annetaan kahtena peräkkäisenä hitaana, lihaksensisäisenä 5 ml:n injektiona (1 - 2 minuuttia/injektio) kumpaankin pakaralihakseen (gluteaalinen alue).

Jos Fulvestrant Teva injisoidaan dorsogluteaaliseen alueelle, on varovaisuutta noudatettava iskiashermon läheisyyden vuoksi.

Tarkemmat anto-ohjeet, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

Vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Fulvestrant Tevan käytössä on syytä varovaisuuteen hoidettaessa potilaita, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Fulvestrant Tevan käytössä on noudatettava varovaisuutta myös potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min).

Lihaksensisäisestä antoreitistä johtuen Fulvestrant Tevaa on annettava varoen potilaille, joilla on verenvuototaipumus tai trombosytopenia, sekä potilaille, jotka käyttävät antikoagulanttilääkitystä.

Tromboembolisia tapahtumia esiintyy yleisesti edennyttä rintasyöpää sairastavilla naisilla, ja niitä on havaittu fulvestrantilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Tämä on huomioitava määrättäessä Fulvestrant Tevaa riskipotilaille.

Fulvestrantti-injektion yhteydessä on raportoitu injektiokohtaan liittyviä reaktioita, kuten iskiasta, hermosärkyä, neuropaattista kipua ja perifeeristä neuropatiaa. Injisoiessa Fulvestrant Tevaa dorsogluteaaliseen alueelle on varovaisuutta noudatettava iskiashermon läheisyyden vuoksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Tietoa fulvestrantin pitkäaikaisvaikutuksista luustoon ei ole saatavilla. Fulvestrantin vaikutusmekanismiin vuoksi osteoporoosiriski on mahdollinen.

Fulvestrantin tehoa ja turvallisuutta (monoterapiana tai yhdistelmänä palbosiklibin kanssa) ei ole tutkittu potilailla, joilla on kriittinen viskeraalinen tauti.

Kun fulvestranttia käytetään yhdessä palbosiklibin kanssa, on tutustuttava myös palbosiklibin valmisteyhteenvetoon.

Interferenssi estradiolin vasta-ainemäärytyksissä

Fulvestrantin ja estradiolin rakenteellisen samankaltaisuuden vuoksi fulvestrantti saattaa häiritä vasta-aineisiin perustuvia estradiolimäärytyksiä, mikä saattaa johtaa virheellisesti kohonneisiin estradiolipitoisuuksiin.

Pediatriset potilaat

Fulvestrant Tevaa ei suositella käytettäväksi lasten eikä nuorten hoitoon, sillä valmisteen turvallisuutta ja tehoa näillä potilailla ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1).

Fulvestrant Teva sisältää 96 %:n etanolia (alkoholia)

Tämä lääkevalmiste sisältää 96 tilavuusprosentin etanolia (alkoholia) enimmillään 1 000 mg per annos, mikä vastaa 20 ml olutta tai 8 ml viiniä per annos. Haitallinen alkoholismissa. Otettava huomioon raskaana olevilla ja imettävillä naisilla, lapsilla ja suuren riskin ryhmissä kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

Fulvestrant Teva sisältää bentsyylialkoholia

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsyylialkoholia. Yksi 500 mg:n annos sisältää 5 ml bentsyylialkoholia (100 mg/1 ml), mikä voi aiheuttaa anafylaktoidisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Fulvestrantin ja midatsolaamin (CYP3A4:n substraatti) kliininen yhteisvaikutustutkimus osoitti, että fulvestrantti ei estä CYP3A4-entsyymiä. Fulvestrantin kliiniset yhteisvaikutustutkimukset rifampisiin (CYP3A4:n induktori) ja ketokonatsolin (CYP3A4:n estäjä) kanssa eivät osoittaneet kliinisesti merkittävää muutosta fulvestrantin puhdistumassa. Annoksen muuttaminen ei siksi ole tarpeen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti fulvestranttia ja CYP3A4:n estäjää tai induktoria.

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on ohjeistettava käyttämään tehokasta raskauden ehkäisymenetelmää tämän lääkehoidon aikana.

Raskaus

Fulvestrant Tevan käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Fulvestrantin on osoitettu läpäisevän istukan lihakseen annetun kerta-annoksen jälkeen rotilla ja kaneilla. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, kuten sikiön epämuodostumien ja sikiökuolemien esiintyvyyden lisääntymistä (ks. kohta 5.3). Jos potilas tulee raskaaksi Fulvestrant Teva -hoidon aikana, on hänelle kerrottava mahdollisesta sikiölle aiheutuvasta vaarasta ja keskenmenon riskistä.

Imetys

Rintaruokinta on lopetettava Fulvestrant Teva -hoidon ajaksi. Fulvestrantti erittyy imettävien rottien maitoon. Ei tiedetä, erittyykö fulvestrantti ihmisen rintamaitoon. Ottaen huomioon imetettävälle lapselle fulvestrantin käytöstä mahdollisesti aiheutuvat vakavat haittavaikutukset, valmisteen käyttö on vasta-aiheinen rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Fulvestrant Tevan vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Fulvestrant Tevan käytöllä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Fulvestrant Teva -hoidon aikana on kuitenkin hyvin yleisesti raportoitu voimattomuutta, joten potilaiden, joilla tätä haittavaikutusta esiintyy, on noudatettava varovaisuutta autolla ajon tai koneiden käytön aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Monoterapia

Tämä kohta sisältää tiedot kaikista kliinisissä tutkimuksissa, markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa ja haittavaikutusten markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaituista haittavaikutuksista.

Fulvestranttimonoterapiaa koskevassa yhdistetyssä tietoaineistossa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat olleet pistoskohdan reaktiot, voimattomuus, pahoinvointi ja maksaentsyymiarvojen nousu (ALAT, ASAT, AFOS).

Taulukossa 1 seuraavat lääkkeen haittavaikutusten yleisyysluokat on laskettu 500 mg fulvestranttia saaneisiin hoitoryhmiin perustuen, joissa verrattiin fulvestrantin 500 mg:n annosta fulvestrantin 250 mg:n annokseen [CONFIRM- (tutkimus D6997C00002), FINDER 1- (tutkimus D6997C00004), FINDER 2- (tutkimus D6997C00006) ja NEWEST (tutkimus D6997C00003)], tai pelkästään FALCON-tutkimuksen (tutkimus D699BC00001), jossa verrattiin fulvestrantin 500 mg:n annosta anastrotsolin 1 mg:n annokseen, yhdistetyistä turvallisuusanalyseistä. Jos esiintyvyydet, yhdistetyissä turvallisuusanalyseissä ja FALCON-tutkimuksessa olivat erilaiset, esiintyvyys on ilmoitettu suuremman esiintyvyyden mukaisesti. Taulukossa 1 olevat esiintyvyydet perustuvat kaikkiin raportoituihin tapauksiin riippumatta tutkijan syy-yhteysarvioista. Fulvestrantti 500 mg -hoidon mediaanikesto koko yhdistetyssä tietoaineistossa (edellä mainitut tutkimukset ja FALCON mukaan lukien) oli 6,5 kuukautta.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa haittavaikutukset on lueteltu yleisyys- ja elinjärjestelmäluokituksen mukaan. Yleisyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Fulvestranttimonoterapiaa saaneilla potilailla ilmoitettujen lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset

| Haittavaikutukset elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan | | |
|---|-------------------|--|
| Infektiot | Yleinen | Virtsatieinfektiot |
| Veri ja imukudos | Yleinen | Vähentynyt verihiutaleiden määrä |
| Immuunijärjestelmä | Hyvin yleinen | Yliherkkyysoireet |
| | Melko harvinainen | Anafylaktiset reaktiot |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Yleinen | Ruokahaluttomuus ^a |
| Hermosto | Yleinen | Päänsärky |
| Verisuonisto | Hyvin yleinen | Kuumat aallot ^e |
| | Yleinen | Laskimotromboemboliat ^a , |
| Ruoansulatuselimistö | Hyvin yleinen | Pahoinvointi |
| | Yleinen | Oksentelu, ripuli |
| Maksa ja sappi | Hyvin yleinen | Maksanentsyymiarvojen kohoaminen (ALAT, ASAT, AFOS) ^a |
| | Yleinen | Bilirubiiniarvon kohoaminen ^a |
| | Melko harvinainen | Maksan vajaatoiminta ^{c,d} , hepatiitti ^f , gamma-GT-arvon kohoaminen ^f |

| | | |
|---|-------------------|--|
| Iho ja ihonalainen kudos | Hyvin yleinen | Ihottuma ^c |
| | Hyvin yleinen | Nivel- ja muskuloskeletaalin kipu ^d |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Yleinen | Selkäkipu ^a |
| Sukupuolielimet ja rinnat | Yleinen | Emätinverenvuoto ^e |
| | Melko harvinainen | Emättimen kandidiaasi ^f , valkovuoto ^f |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Hyvin yleinen | Voimattomuus ^a , pistoskohdan reaktiot ^b |
| | Yleinen | Perifeerinen neuropatia ^e , iskias ^e |
| | Melko harvinainen | Pistoskohdan verenvuoto, pistoskohdan hematooma, hermosärky ^c |

^a Sisältää hättävähäikutukset, joihin fulvestrantin myötävähäikutusta ei voida tarkalleen arvioida taustalla olevan sairauden takia.

^b Termi pistoskohdan reaktiot ei sisällä termejä pistoskohdan verenvuoto, pistoskohdan hematooma, iskias, hermosärky eikä perifeerinen neuropatia.

^c Hättävähäikutusta ei havaittu laajoissa kliinisissä tutkimuksissa (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Yleisyys on laskettu käyttämällä 95 % luottamusvälin ylärajalle määritettyä arvoa. Arvon on laskettu olevan 3/560 (jossa 560 on laajoihin kliinisiin tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden lukumäärä), mikä vastaa yleisyysluokitusta 'melko harvinainen'.

^d Sisältää nivelsäryn ja harvinaisemman muskuloskeletaalisen kivun, lihaskivun ja kivun raajoissa.

^e Yleisyysluokitukset yhdistetyssä turvallisuusaineistossa ja FALCON-tutkimuksessa ovat erilaiset.

^f Lääkkeeseen liittyvää hättävähäikutusta ei havaittu FALCON-tutkimuksessa.

Valikoitujen hättävähäikutusten kuvaus

Jäljempänä esitetyt kuvaukset perustuvat turvallisuusanalyysisarjaan, joka sisälsi 228 potilasta, jotka olivat saaneet ainakin yhden (1) annoksen fulvestranttia, ja 232 potilasta, jotka olivat saaneet ainakin yhden (1) annoksen anastrotsolia vaiheen 3 FALCON-tutkimuksessa.

Nivel- ja muskuloskeletaalin kipu

FALCON-tutkimuksessa nivel- ja muskuloskeletaalista kipua hättävähäikutuksena ilmoittaneiden potilaiden määrä oli fulvestranttihaarassa 65 (31,2 %) ja anastrotsolihaarassa 48 (24,1 %). Faslodexhaaran 65 potilaasta 40 % (26/65) ilmoitti nivel- ja muskuloskeletaalista kipua ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja 66,2 % (43/65) ensimmäisten kolmen hoitokuukauden aikana. Yksikään potilas ei ilmoittanut tapahtumia, joiden CTCAE-kriteerien mukainen vaikeusaste oli ≥ 3 tai jotka edellyttivät annoksen pienentämistä, annostuksen keskeyttämistä tai hoidon lopettamista näiden hättävähäikutusten vuoksi.

Yhdistelmähoito palbosiklibin kanssa

Yhdistelmänä palbosiklibin kanssa käytetyn fulvestrantin kokonaisturvallisuusprofiili perustuu satunnaistetussa PALOMA-3-tutkimuksessa saatuihin tietoihin 517 potilaasta, joilla oli hormonireseptoriposiitivinen ja HER2-negatiivinen edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä (ks. kohta 5.1). Fulvestranttia yhdistelmänä palbosiklibin kanssa saaneilla potilailla ilmoitettuja yleisimpiä (≥ 20 %) minkä tahansa vaikeusasteen hättävähäikutuksia olivat neutropenia, leukopenia, infektiot, väsymys, pahoinvointi, anemia, suutulehdus, ripuli ja trombosytopenia. Yleisimpiä (≥ 2 %) hättävähäikutuksia, joiden vaikeusaste oli ≥ 3 , olivat neutropenia, leukopenia, anemia, infektiot, ASATarvon kohoaminen, trombosytopenia ja väsymys.

Taulukossa 2 on esitetty PALOMA-3-tutkimuksen yhteydessä ilmoitetut hättävähäikutukset.

Fulvestrantialtistuksen mediaanikesto oli fulvestrantin ja palbosiklibin yhdistelmän hoitohaarassa 11,2 kuukautta ja fulvestrantin ja lumelääkkeen yhdistelmän hoitohaarassa 4,9 kuukautta. Fulvestrantin ja palbosiklibin yhdistelmän hoitohaarassa palbosiklibialtistuksen mediaanikesto oli 10,8 kuukautta.

Taulukko 2 PALOMA-3-tutkimuksessa todetut haittavaikutukset (n = 517)

| Elinjärjestelmä Yleisyys Suositeltu termi ^a | Fulvestrantti + palbosiklibi (n = 345) | | Fulvestrantti + lumelääke (n = 172) | |
|--|---|-----------------------------|--|-----------------------------|
| | Kaikki vaikausasteet n (%) | Vaikeusaste ≥ 3 n (%) | Kaikki vaikausasteet n (%) | Vaikeusaste ≥ 3 n (%) |
| Infektiot | | | | |
| <i>Hyvin yleinen</i> | | | | |
| Infektiot ^b | 163 (47,2) | 11 (3,2) | 54 (31,4) | 5 (2,9) |
| Veri ja imukudos | | | | |
| <i>Hyvin yleinen</i> | | | | |
| Neutropenia ^c | 287 (83,2) | 228 (66,1) | 7 (4,1) | 1 (0,6) |
| Leukopenia ^d | 183 (53,0) | 105 (30,4) | 9 (5,2) | 2 (1,2) |
| Anemia ^e | 102 (29,6) | 12 (3,5) | 22 (12,8) | 3 (1,7) |
| Trombosytopenia ^f | 78 (22,6) | 8 (2,3) | 0 (0,0) | 0 |
| <i>Melko harvinainen</i> | | | | |
| Kuumeinen neutropenia | 3 (0,9) | 3 (0,9) | 1 (0,6) | 1 (0,6) |
| Aineenvaihdunta ja ravitus | | | | |
| <i>Hyvin yleinen</i> | | | | |
| Vähentynyt ruokahalu | 55 (15,9) | 3 (0,9) | 14 (8,1) | 1 (0,6) |
| Hermosto | | | | |
| <i>Yleinen</i> | | | | |
| Makuhäiriöt | 23 (6,7) | 0 | 5 (2,9) | 0 |
| Silmät | | | | |
| <i>Yleinen</i> | | | | |
| Lisääntynyt kyynelnesteen erityy | 22 (6,4) | 0 | 2 (1,2) | 0 |
| Näön hämärtyminen | 20 (5,8) | 0 | 3 (1,7) | 0 |
| Kuivat silmät | 13 (3,8) | 0 | 3 (1,7) | 0 |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | | | |
| <i>Yleinen</i> | | | | |
| Nenäverenvuoto | 23 (6,7) | 0 | 3 (1,7) | 0 |
| Ruoansulatuselimistö | | | | |
| <i>Hyvin yleinen</i> | | | | |
| Pahoinvointi | 117 (33,9) | 0 | 48 (27,9) | 1 (0,6) |
| Suutulehdus ^g | 97 (28,1) | 2 (0,6) | 22 (12,8) | 0 |
| Ripuli | 81 (23,5) | 0 | 33 (19,2) | 2 (1,2) |
| Oksentelu | 65 (18,8) | 2 (0,6) | 26 (15,1) | 1 (0,6) |
| Iho ja ihonalainen kudos | | | | |
| <i>Hyvin yleinen</i> | | | | |
| Alopesia | 62 (18,0) | 0 | 11 (6,4) | 0 |
| Ihottuma ^h | 58 (16,8) | 2 (0,6) | 11 (6,4) | 0 |
| <i>Yleinen</i> | | | | |
| Kuiva iho | 21 (6,1) | 0 | 2 (1,2) | 0 |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | | | |
| <i>Hyvin yleinen</i> | | | | |
| Väsymys | 142 (41,2) | 8 (2,3) | 50 (29,1) | 2 (1,2) |
| Kuume | 44 (12,8) | 1 (0,3) | 9 (5,2) | 0 |
| <i>Yleinen</i> | | | | |
| Voimattomuus | 26 (7,5) | 0 | 9 (5,2) | 1 (0,6) |
| Tutkimukset | | | | |
| <i>Yleinen</i> | | | | |

| | | | | |
|--------------------|----------|----------|---------|---------|
| Kohonnut ASAT-arvo | 26 (7,5) | 10 (2,9) | 9 (5,2) | 3 (1,7) |
| Kohonnut ALAT-arvo | 20 (5,8) | 6 (1,7) | 6 (3,5) | 0 |

ALAT = alaniiniaminotransferaasi; ASAT = aspartaattiaminotransferaasi; N/n = potilaiden määrä.

^a Suositellut termit on lueteltu MedDRA-version 17.1 mukaisesti.

^b Infektiot sisältävät kaikki suositellut termit, jotka kuuluvat elinjärjestelmäluokkaan Infektiot.

^c Neutropenia sisältää seuraavat suositellut termit: neutropenia, vähentynyt neutrofiilien määrä.

^d Leukopenia sisältää seuraavat suositellut termit: leukopenia, vähentynyt valkosolujen määrä.

^e Anemia sisältää seuraavat suositellut termit: anemia, hemoglobiiniarvon pieneneminen, hematokriitin pieneneminen.

^f Trombosytopenia sisältää seuraavat suositellut termit: trombosytopenia, vähentynyt verihiutaleiden määrä.

^g Suutulehdus sisältää seuraavat suositellut termit: aftainen suutulehdus, huulitulehdus, kielitulehdus, glossodynia, suun haavauma, limakalvotulehdus, suukipu, suunieluvaiva, suunielukipu, suutulehdus.

^h Ihottuma sisältää seuraavat suositellut termit: ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, punoittava ihottuma, näppyäinen ihottuma, dermatiitti, aknetyyppinen dermatiitti, toksinen ihottuma.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Neutropenia

PALOMA-3-tutkimuksessa, jossa annettiin fulvestranttia yhdistelmänä palbosiklibin kanssa, ilmoitettiin minkä tahansa vaikeusasteen neutropeniaa 287 potilaalla (83,2 %). Vaikeusasteen 3 neutropeniaa ilmoitettiin 191 potilaalla (55,4 %) ja vaikeusasteen 4 neutropeniaa 37 potilaalla (10,7 %). Fulvestrantin ja lumelääkkeen yhdistelmän hoitohaarassa (n = 172) minkä tahansa vaikeusasteen neutropeniaa ilmoitettiin 7 potilaalla (4,1 %) ja vaikeusasteen 3 neutropeniaa ilmoitettiin 1 potilaalla (0,6 %). Fulvestrantin ja lumelääkkeen yhdistelmän hoitohaarassa ei ollut ilmoitettu yhtään vaikeusasteen 4 neutropeniatapausta.

Potilailla, jotka saivat fulvestranttia yhdistelmänä palbosiklibin kanssa, mediaaniaika minkä tahansa vaikeusasteen neutropenian ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 15 vuorokautta (vaihteluväli: 13–317) ja vaikeusasteen ≥ 3 neutropenian mediaanikesto oli 7 vuorokautta. Kuumeista neutropeniaa ilmoitettiin 0,9 %:lla potilaista, jotka saivat fulvestranttia yhdistelmänä palbosiklibin kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Fluvestrantin yliannostuksesta ihmisillä on yksittäisiä raportteja. Yliannostustapauksissa suositellaan potilaan oireenmukaista supportiivista hoitoa. Eläinkokeissa ei ole todettu viitteitä mistään muista vaikutuksista kuin suoraan tai epäsuorasti antiestrogenivaikutukseen liittyviä vaikutuksia silloin, kun fluvestranttia annettiin suurina annoksina (ks. kohta 5.3).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Endokrinologiset lääkeaineet, antiestrogenit
ATC-koodi: L02BA03

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Fulvestrantti on kilpaileva estrogeenireseptorin (ER) antagonistti, joka sitoutuu estrogeenireseptoreihin yhtä voimakkaasti kuin estradioli. Fulvestrantti salpaa estrogeenien troofiset vaikutukset täysin ilman partiaalista (estrogeenin kaltaista) agonistivaikutusta. Vaikutusmekanismiin liittyy estrogeenireseptoriproteiinin määrän väheneminen (down-regulation). Primaarista rintasyöpää sairastavien postmenopausaalisten naisten koskevat kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että fulvestrantti vähentää estrogeenireseptoriproteiinia (down-regulation) estrogeenireseptoripositivisissa kasvaimissa voimakkaammin kuin lumelääke. Myös progesteronireseptorien ekspressio väheni merkittävästi, kuten oli oletettavissa, koska fulvestrantilla ei ole omaa estrogeeniagonistivaikutusta. Lisäksi on osoitettu, että rintasyöpäkasvaimien postmenopausaalisen neoadjuvanttihoitossa 500 mg:n fulvestranttiannokset vähentävät ER:n ja proliferaation merkkiaineen Ki67:n ilmentymistä enemmän kuin 250 mg:n fulvestranttiannokset.

Kliininen teho ja turvallisuus edenneessä rintasyövässä

Monoterapia

Vaiheen 3 kliininen tutkimus tehtiin 736:lla edennyttä rintasyöpää sairastavalla postmenopausaalilla naisella, joilla syöpä oli uusiutunut adjuvanttihoitona annetun hormonaalisen hoidon aikana tai sen jälkeen tai joilla edennyt rintasyöpä oli edennyt edelleen hormonaalisen hoidon jälkeen. Tässä tutkimuksessa oli mukana 423 potilasta, joilla syöpä oli uusiutunut tai edennyt antiestrogeenihoidon aikana (AE-alaryhmä), ja 313 potilasta, joilla syöpä oli uusiutunut tai edennyt aromataasinestäjähoitoon aikana (AI-alaryhmä). Tässä tutkimuksessa verrattiin 500 mg:n fulvestranttiannosten (n = 362) tehoa ja turvallisuutta 250 mg:n fulvestranttiannosten (n = 374) tehoon ja turvallisuuteen. Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elinaika (Progression-free survival, PFS). Tärkeimpiä toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat objektiivinen hoitovasteprocentti (ORR), kliininen hyötyprocentti (CBR) ja kokonaiselinaika (OS). Taulukossa 2 on yhteenveto CONFIRM-tutkimuksen lääkkeen tehoa koskevista tuloksista.

Taulukko 3 Yhteenveto CONFIRM-tutkimuksen tuloksista ensisijaisen pääte tapahtuman (PFS) ja tärkeimpien toissijaisien tehon päätetapahtumien suhteen

| Muuttuja | Arvion tyyppi; hoidon vertailu | Fulvestrantti 500 mg (n = 362) | Fulvestrantti 250 mg (n = 374) | Ryhmien välinen vertailu (fulvestrantti 500 mg/fulvestrantti 250 mg) | | |
|-------------------------------------|---|--------------------------------|--------------------------------|--|-----------|--------------------|
| | | | | Riskisuhde, HR | 95% CI | p-arvo |
| PFS | K-M-mediaani (kk); Riskisuhde HR | | | | | |
| Kaikki potilaat | | 6,5 | 5,5 | 0,80 | 0,68–0,94 | 0,006 |
| -AE-alaryhmä (n = 423) | | 8,6 | 5,8 | 0,76 | 0,62–0,94 | 0,013 |
| -AI-alaryhmä (n = 313) ^a | | 5,4 | 4,1 | 0,85 | 0,67–1,08 | 0,195 |
| OS ^b | K-M-mediaani (kk); Riskisuhde (HR) | | | | | |
| Kaikki potilaat | | 26,4 | 22,3 | 0,81 | 0,69–0,96 | 0,016 ^c |
| -AE-alaryhmä (n = 423) | | 30,6 | 23,9 | 0,79 | 0,63–0,99 | 0,038 ^c |
| -AI-alaryhmä (n = 313) ^a | | 24,1 | 20,8 | 0,86 | 0,67–1,11 | 0,241 ^c |
| Muuttuja | Arvion tyyppi; hoidon vertailu | Fulvestrantti 500 mg (n = 362) | Fulvestrantti 250 mg (n = 374) | Ryhmien välinen vertailu (fulvestrantti 500 mg/fulvestrantti 250 mg) | | |
| | | | | Absoluuttinen ero (%) | 95% CI | |
| ORR ^d | % potilaista joilla OR; absoluuttinen ero (%) | | | | | |

| | | | | |
|--|------|------|------|------------|
| Kaikki potilaat | 13,8 | 14,6 | -0,8 | -5,8, 6,3 |
| -AE-alaryhmä (n = 296) | 18,1 | 19,1 | -1,0 | -8,2, 9,3 |
| -AI-alaryhmä (n = 205) ^a | 7,3 | 8,3 | -1,0 | -5,5, 9,8 |
| CBR ^c % potilaista joilla CB; absoluuttinen ero (%) | | | | |
| Kaikki potilaat | 45,6 | 39,6 | 6,0 | -1,1, 13,3 |
| -AE-alaryhmä (n = 423) | 52,4 | 45,1 | 7,3 | -2,2, 16,6 |
| -AI-alaryhmä (n = 313) ^a | 36,2 | 32,3 | 3,9 | -6,1, 15,2 |

^a Fulvestrantti on tarkoitettu käytettäväksi potilaille, joiden sairaus on uusiutunut tai edennyt antiestrogenihoidon aikana. AI-alaryhmän tulokset eivät ole vakuuttavia.

^b OS (kokonaiselinaika) on esitetty lopullisille elinaika-analyysille, kun 75 % potilaista oli kuollut.

^c p-arvo ilman monivertailukorjausta ensimmäisen kokonaiselinaika-analyysin (50 % potilaista kuollut) ja päivitetyn kokonaiselinaika-analyysin (75 % potilaista kuollut) välillä.

^d ORR (objektiivinen hoitovasteosuus) arvioitiin potilailla, joiden vaste voitiin arvioida lähtötilanteesta (eli ne, joiden sairaus oli mitattavissa lähtötilanteesta: 240 potilasta 500 mg:n fulvestranttiannosten ryhmässä ja 261 potilasta 250 mg:n fulvestranttiannosten ryhmässä).

^e Potilaat, joilla parhaana objektiivisena vasteena täydellinen vaste, osittainen vaste tai stabiili tauti \geq 24 viikon ajan.

PFS: Progression-free survival eli etenemisvapaa elinaika; ORR: Objective response rate eli objektiivinen hoitovasteosuus; OR: Objective response eli objektiivinen hoitovaste; CBR: Clinical benefit rate eli kliininen hyötysuhteisuus; CB: Clinical benefit eli kliininen hyöty; OS: Overall survival eli kokonaiselinaika; K-M: Kaplan-Meier; CI: Confidence interval eli luottamusväli; AI: aromataasinhäiritsejä; AE: antiestrogeni.

Postmenopausaalisilla naisilla, joilla oli ER-positiivinen ja/tai PgR-positiivinen paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet mitään hormonihoitoa, tehtiin vaiheen 3 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, kaksoislume-, monikeskustutkimus, jossa verrattiin Faslodex-valmisteen 500 mg:n annosta anastrotsolin 1 mg:n annokseen. Yhteensä 462 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko fulvestranttia 500 mg tai anastrotsolia 1 mg.

Satunnaistaminen ositettiin sairauden levinneisyyden (paikallisesti edennyt tai metastasoitunut), edenneeseen tautiin aiemmin annetun solunsalpaajahoidon ja mitattavissa olevan sairauden mukaan.

Tutkimuksen ensisijainen tehoa koskeva päätemuuttuja oli tutkijalääkärin arvioima etenemisvapaa elinaika (PFS), joka arvioitiin RECIST 1.1 -kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) mukaisesti. Keskeisiä toissijaisia tehoa koskevia päätemuuttujia olivat kokonaiselinaika (OS) ja objektiivinen hoitovasteosuus (ORR).

Tähän tutkimukseen osallistuneiden potilaiden mediaani-ikä oli 63 vuotta (vaihteluväli 36–90). Useimmilla (87,0 %) potilailla oli lähtötilanteessa metastasoitunut tauti. 55,0 %:lla potilaista oli lähtötilanteessa sisäelinmetastaasi. Yhteensä 17,1 % potilaista oli saanut aiemmin solunsalpaajahoidon edenneeseen tautiin ja 84,2 %:lla potilaista oli mitattavissa oleva sairaus.

Suurimmassa osassa etukäteen määritellyistä potilaiden alaryhmistä havaittiin yhdenmukaiset tulokset. Alaryhmässä, jossa potilaalla ei ollut sisäelinmetastaasia (n = 208), riskisuhde Faslodex-haarassa verrattuna anastrotsolihaaraan oli 0,592 (95 %:n luottamusväli: 0,419, 0,837). Alaryhmässä, jossa potilailla oli sisäelinmetastaasi (n = 254), riskisuhde Faslodex-haarassa verrattuna anastrotsolihaaraan oli 0,993 (95 %:n luottamusväli 0,740, 1,331). FALCON-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 3 ja kuvassa 1.

Taulukko 4 Ensisijaisen tehoa koskevan päätemuuttujan (PFS) ja keskeisten toissijaisen tehoa koskevien päätemuuttujien (tutkijalääkärin arvio, hoitoaiepopulaatio) tulosten yhteenveto – FALCON-tutkimus

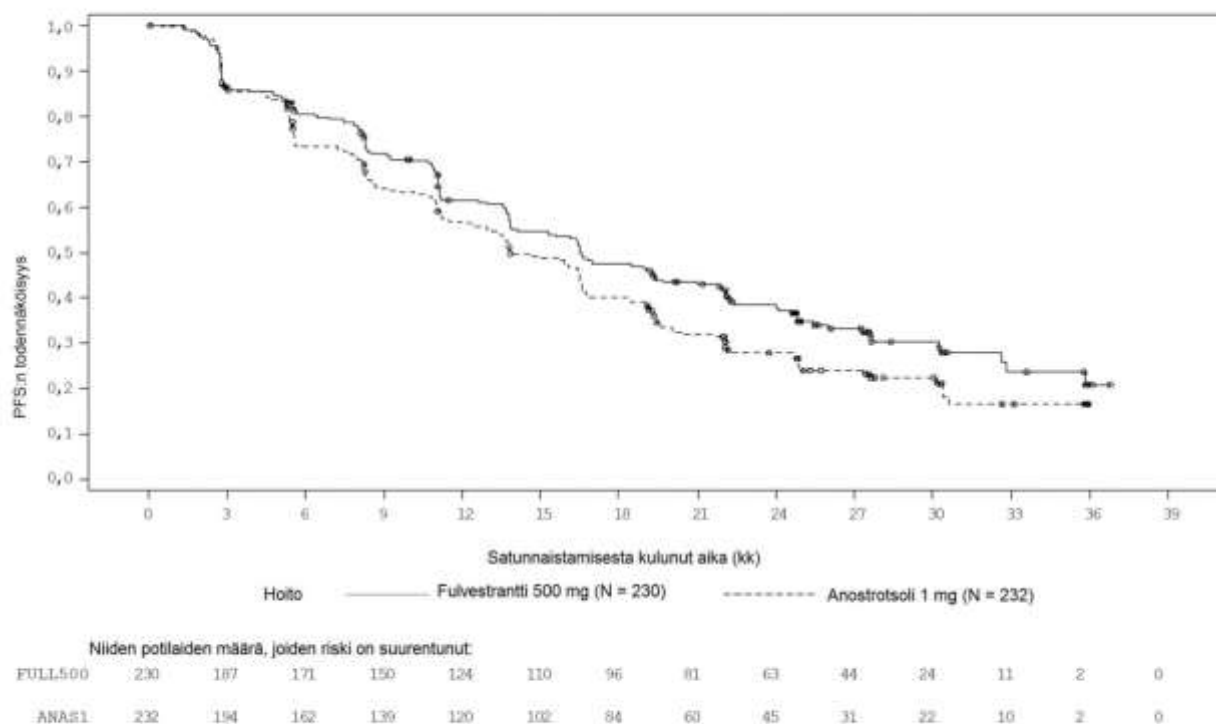
| | Fulvestrantti 500 mg (N=230) | Anastrotsoli 1 mg (N=232) |
|--|---|--|
| | | |

| Etene misvapaa e linaika | | |
|--|--|------------------|
| PFS-tapahtumien määrä (%) | 143 (62,2%) | 166 (71,6%) |
| PFS, riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo | HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486 | |
| PFS, mediaani [kk (95 %:n luottamusväli)] | 16,6 (13,8 21,0) | 13,8 (12,0 16,6) |
| OS-tapahtumien määrä* | 67 (29,1%) | 75 (32,3%) |
| OS, riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo | HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277 | |
| ORR** | 89 (46,1%) | 88 (44,9%) |
| ORR, kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo | OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290 | |
| Mediaani-DoR (kk) | 20,0 | 13,2 |
| CBR | 180 (78,3%) | 172 (74,1%) |
| CBR, kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo | OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045 | |

*(31 % potilaista kuollut) – ei lopullinen OS-analyysi

**potilailla, joilla oli mitattavissa oleva sairaus

Kuva 1 Etene misvapaa e linajan (tutkijalääkärin arvio, hoitoaiepopulaatio) Kaplan-Meier -kuvaaja – FALCON-tutkimus



Vaiheen 3 kliinisiä tutkimuksia on tehty kaksi, ja niihin osallistui yhteensä 851 edennyttä rintasyöpää sairastavaa postmenopausaalista naista, joilla syöpä oli uusiutunut adjuvanttihoitona annettun

hormonaalisen hoidon aikana tai jälkeen tai joilla edennyt rintasyöpä oli edennyt siihen annetun hormonaalisen hoidon jälkeen. Tutkimukseen osallistuneista 77 prosentilla oli estrogeenireseptoriposiitivinen rintasyöpä. Näissä tutkimuksissa verrattiin kerran kuukaudessa annettavien 250 mg:n fulvestranttiannosten turvallisuutta ja tehoa anastrotsolin (aromataasin estäjän) 1 mg:n vuorokausiannokseen. 250 mg:n kuukausittaiset fulvestranttiannokset osoittautuivat vähintään yhtä tehokkaiksi kuin anastrotsoli arvioitaessa etenemisvapaa elinaikaa, objektiivista vastetta ja aikaa potilaan kuolemaan. Näissä päätetapahtumissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa kahden hoitoryhmän välillä. Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elinaika. Molempien tutkimusten yhdistetty analyysi osoitti, että 83 %:lla fulvestranttia saaneista potilaista ja 85 %:lla anastratsolia saaneista potilaista syöpä eteni. Molempien tutkimusten yhdistetty analyysi osoitti myös, että 250 mg:n fulvestranttiannos- ja anastratsoliryhmien välisen etenemisvapaa elinajan riskisuhde oli 0,95 (95 %:n luottamusväli 0,82 - 1,10). Objektiivinen hoitovasteprosentti 250 mg:n fulvestranttiannoksilla oli 19,2 % ja anastratsolilla 16,5 %. Mediaaniaika potilaan kuolemaan oli 27,4 kuukautta fulvestranttiryhmässä ja 27,6 kuukautta anastratsoliryhmässä. Kuolemaan kuluneen ajan riskisuhde 250 mg:n fulvestranttiannosten ja anastratsolin välillä oli 1,01 (95 %:n luottamusväli 0,86 - 1,19).

Yhdistelmähoito palbosiklibin kanssa

Vaiheen 3 kansainvälisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin fulvestrantin 500 mg:n annosta yhdistelmänä palbosiklibin 125 mg:n annoksen kanssa fulvestrantin 500 mg:n annokseen yhdistelmänä lumelääkkeen kanssa. Tutkimukseen osallistuneilla naisilla oli hormonireseptoriposiitivinen ja HER2-negatiivinen paikallisesti edennyt rintasyöpä, jota ei voitu hoitaa resektiolla tai parantavassa tarkoituksessa annettavalla sädehoidolla, tai menopausaaliseen statukseen katsomatta heillä oli metastasoitunut rintasyöpä ja heidän tautinsa oli edennyt aiemman, (neo-)adjuvanttihoitona tai metastaattiseen tautiin annetun endokriinisen hoidon jälkeen.

Yhteensä 521 pre- tai peri- ja postmenopausaalista naista, joiden tauti oli edennyt endokriinisen liitännäishoidon aikana tai 12 kuukauden kuluessa sen päättymisestä tai aiemman edenneeseen tautiin annetun endokriinisen hoidon aikana tai yhden kuukauden kuluessa siitä, satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan fulvestranttia yhdessä palbosiklibin kanssa tai fulvestranttia yhdessä lumelääkkeen kanssa, ja heidät ositettiin dokumentoidun aiemmalle hormonihoidolle osoitetun herkkyuden, tutkimukseen osallistumisen vaiheessa todetun menopausaalisen statuksen (pre- tai perimenopausaalinen vs. postmenopausaalinen) ja sisäelinmetastaasien olemassaolon mukaan. Pre- tai perimenopausaalille naisille annettiin gosereliinia, joka on LHRH-agonisti. Potilaat, joilla oli edennyt tai metastasoitunut, oireinen sisäelimiin levinnyt tauti ja joilla oli lyhyellä aikavälillä hengenvaarallisten komplikaatioiden riski (mukaan lukien potilaat, joilla oli massiivisia hallitsemattomia effuusioita [pleuraalisia, perikardiaalisia tai peritoneaalisia], pulmonaalinen lymfangiitti ja joilla oli metastaaseja yli 50 %:ssa maksasta), eivät soveltuneet osallistumaan tutkimukseen.

Potilaat saivat heille määrättyä hoitoa siihen asti, kunnes objektiivisesti todettiin taudin eteneminen, oireet pahenivat, ilmeni toksisuutta, jota ei voitu hyväksyä, potilas kuoli tai peruutti suostumuksensa, sen mukaan, mikä näistä tapahtui ensin. Siirtyminen tutkimusryhmästä toiseen ei ollut sallittua.

Fulvestranttia yhdessä palbosiklibin kanssa saaneiden hoitohaaran ja fulvestranttia yhdessä lumelääkettä saaneiden hoitohaaran potilaat vastasivat toisiaan lähtötilanteen demografisten tietojen ja prognostisten ominaisuuksien osalta. Tähän tutkimukseen osallistuneiden potilaiden mediaani-ikä oli 57 vuotta (vaihteluväli 29 - 88). Suurin osa kunkin hoitohaaran potilaista oli valkoihoisia, heillä oli todettu dokumentoidusti herkkyys aiemmalle hormonihoidolle ja he olivat postmenopausaalisia. Noin 20 % potilaista oli pre- tai perimenopausaalisia. Kaikki potilaat olivat saaneet aiemmin systeemistä hoitoa ja useimmat potilaat kussakin hoitohaarassa olivat saaneet aiemmin solunsalpaajahoitoa ensisijaisen diagnoosinsa vuoksi. Yli puolella (62 %:lla) potilaista ECOG-suorituskykypistemäärä oli 0, potilaista 60 %:lla oli sisäelinmetastaaseja ja 60 % oli saanut useampaa kuin yhtä hormonihoitoa ensisijaisen diagnoosinsa vuoksi.

Tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja oli tutkijalääkärin arvioima etenemisvapaa elinaika, joka arvioitiin RECIST 1.1 -kriteerien mukaisesti. Tukena käytetyt PFS-analyysit perustuivat riippumattomaan keskitetysti toteutettuun radiologiseen arvioon. Toissijaisia päätemuuttujia olivat OR, CBR, OS, turvallisuus ja kipuun liittyvän päätemuuttujan osalta aika tilan huononemiseen (time-to-

deterioration, TTD).

Väliallyysissä, joka tehtiin 82 %:sta suunniteltuja PFS-tapahtumia, todettiin, että tutkimuksessa saavutettiin sen ensisijainen päätemuuttuja, tutkijalääkärin arvioima etenemisvapaan elinajan piteneminen; tulokset ylittivät etukäteen määritellyn tehoa koskevan Haybittle-Peto-raja-arvon ($\alpha = 0,00135$), mikä osoitti etenemisvapaan elinajan tilastollisesti merkitsevän pitenemisen ja kliinisesti merkittävän hoitovaikutuksen. Taulukossa 5 on esitetty tehoa koskevien tietojen tuorempi päivitys.

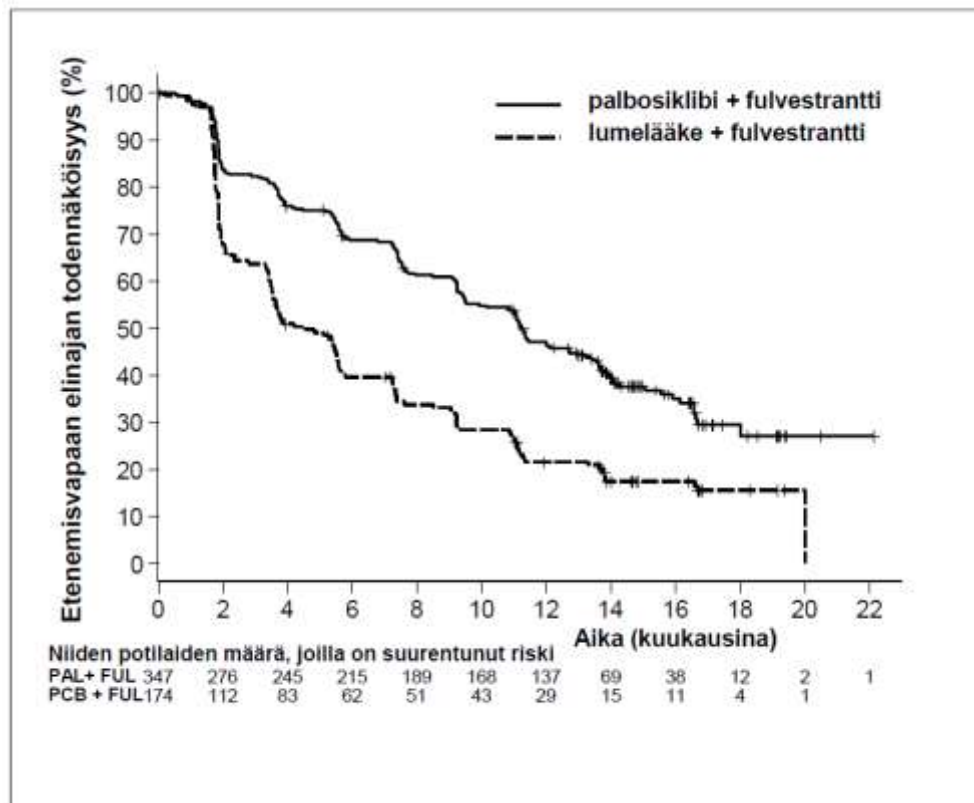
Taulukko 5 Tehoa koskevat tulokset – PALOMA-3-tutkimus (tutkijalääkärin arvio, hoitoaiepopulaatio)

| | Päivitetty analyysi (tietojenkeruu päättynyt 23.10.2015) | |
|--|---|---|
| | Fulvestrantti ja palbosiklibi (n = 347) | Fulvestrantti ja lumelääke (n = 174) |
| Etenemisvapaa elinaika | | |
| Mediaani [kk (95 %:n luottamusväli)] | 11,2 (9,5–12,9) | 4,6 (3,5–5,6) |
| Riskisuhte (95 %:n luottamusväli ja p-arvo) | 0,497 (0,398–0,620), $p < 0,000001$ | |
| Toissijaiset päätemuuttujat* | | |
| OR [% (95 %:n luottamusväli)] | 26,2 (21,7–31,2) | 13,8 (9,0–19,8) |
| OR (mitattavissa oleva sairaus) [% (95 %:n luottamusväli)] | 33,7 (28,1–39,7) | 17,4 (11,5–24,8) |
| DOR (mitattavissa oleva sairaus) [kk (95 %:n luottamusväli)] | 9,2 (7,2–10,4) | 7,4 (3,9–NE) |
| CBR [% (95 %:n luottamusväli)] | 68 (62,8–72,9) | 39,7 (32,2–47,3) |

*Vahvistettuihin ja vahvistamattomiin vasteisiin perustuvat vastepäätemuuttujat.

n = potilaiden määrä; NE = ei arvioitavissa; OR = objektiivinen hoitovaste; CBR = kliininen hyötyprosentti; DOR = vasteen kesto

Kuva 2 Etenemisvapaan elinajan (tutkijalääkärin arvio, hoitoaiepopulaatio) Kaplan-Meierkuvaaja – PALOMA-3-tutkimus



FUL = fulvestrantti; PAL = palbosyklibi; PCB = lumelääke

Taudin etenemisen tai kuoleman riskin vähenemä todettiin fulvestranttia yhdessä palbosyklibin kanssa saaneiden haarassa kaikissa yksittäisissä potilaiden alaryhmissä, jotka oli määritelty stratifiointitekijöiden ja lähtötilanteen ominaisuuksien mukaan. Vähenemä oli ilmeinen pre- ja perimenopausaalisilla naisilla (riskisuhde 0,46 [95 %:n luottamusväli: 0,28 - 0,75]) sekä postmenopausaalisilla naisilla (riskisuhde 0,52 [95 %:n luottamusväli: 0,40 - 0,66]) ja potilailla, joilla tauti oli metastasoitunut sisäelimiin (riskisuhde 0,50 [95 %:n luottamusväli: 0,38 - 0,65]) sekä potilailla, joilla tauti oli metastasoitunut muualle kuin sisäelimiin (riskisuhde 0,48 [95 %:n luottamusväli: 0,33 - 0,71]). Hyöty todettiin myös metastasoituneen taudin aiemmista hoitolinjoista riippumatta, olipa hoitolinjoja ollut nolla (riskisuhde 0,59 [95 %:n luottamusväli: 0,37 - 0,93]), yksi (riskisuhde 0,46 [95 %:n luottamusväli: 0,32 - 0,64]), kaksi (riskisuhde 0,48 [95 %:n luottamusväli: 0,30 - 0,76]) tai vähintään kolme (riskisuhde 0,59 [95 %:n luottamusväli: 0,28 - 1,22]). Taulukossa 6 on esitetty muut arvioitua tehoa koskevat mittarit (OR ja TTR) alaryhmistä, joissa potilailla oli tai ei ollut viskeraalista tautia.

Taulukko 6 PALOMA-3-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset viskeraalisen ja eiviskeraalisen taudin yhteydessä (hoitoaiepopulaatio)

| | Viskeraalinen tauti | | Ei-viskeraalinen tauti | |
|------------------------------------|---|--------------------------------------|---|-------------------------------------|
| | Fulvestrantti ja palbosyklibi (n = 206) | Fulvestrantti ja lumelääke (n = 105) | Fulvestrantti ja palbosyklibi (n = 141) | Fulvestrantti ja lumelääke (n = 69) |
| OR [% (95 %:n luottamusväli)] | 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*, mediaani [kk (vaihteluväli)] | 3,8 (3,5–16,7) | 5,4 (3,5–16,7) | 3,7 (1,9–13,7) | 3,6 (3,4–3,7) |

*Vahvistettuihin ja vahvistamattomiin vasteisiin perustuvat vastetulokset.

n = potilaiden määrä; OR = objektiivinen hoitovaste; TTR = aika ensimmäiseen kasvainvasteeseen (time to first tumor response).

Potilaiden ilmoittamat oireet arvioitiin käyttämällä EORTC-järjestön (European Organization for Research and Treatment of Cancer) elämänlaatukselyä (QLQ)-C30 ja sen rintasyöpämoduulia (EORTC QLQ-BR23). Fulvestranttia yhdessä palbosyklibin kanssa saaneiden haarassa yhteensä 335 potilasta ja fulvestranttia yhdessä lumelääkkeen kanssa saaneiden haarassa 166 potilasta vastasi kyselyyn

lähtötilanteessa ja ainakin yhdellä lähtötilanteen jälkeisellä tutkimuskäynnillä.

Aika tilan huononemiseen oli määritelty etukäteen ajaksi, joka kului lähtötilanteesta siihen, että kipuoireiden pistemäärä suureni lähtötilanteesta ensimmäisen kerran vähintään 10 pisteellä. Palbosiklibin lisääminen fulvestranttihoitoon johti oireiden suhteen saavutettuun hyötyyn, sillä kipuoireiden suhteen todettu aika tilan huononemiseen piteni merkitsevästi verrattuna lumelääkkeen kanssa annettuun fulvestranttihoitoon (mediaani 8,0 kuukautta verrattuna 2,8 kuukauteen; riskisuhde 0,64 [95 %:n luottamusväli: 0,49 - 0,85]; $p < 0,001$).

Vaikutukset postmenopausaaliseen endometriumiin

Prekliiniset tiedot eivät viittaa siihen, että fulvestrantilla olisi stimuloiva vaikutus postmenopausaaliseen endometriumiin (ks. kohta 5.3). Kaksi viikkoa kestänyt tutkimus, johon osallistui terveitä postmenopausaalisia vapaaehtoisia naisia, joita hoidettiin etinyyliestradiolin 20 µg:n vuorokausiannoksilla, osoitti, että estrogeenihoitoa edeltävästi annettu 250 mg:n fulvestranttihoito vähensi postmenopausaalisen endometriumin stimulaatiota merkitsevästi enemmän kuin lumelääke (arvioitiin endometriumin paksuuden ultraäänitutkimuksella).

Korkeintaan 16 viikkoa kestänyt neoadjuvanttihoito joko 500 mg:n fulvestranttiannoksin tai 250 mg:n fulvestranttiannoksin hoidetuilla rintasyöpäpotilailla ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia endometriumin paksuuteen, mikä osoittaa agonistisen vaikutuksen puuttumista. Näyttöä endometriumiin kohdistuvista haittavaikutuksista ei havaittu tutkituissa rintasyöpäpotilaissa. Tietoa endometriumin morfologiasta ei ole saatavilla.

Kahdessa lyhytkestoisessa tutkimuksessa (1 ja 12 viikkoa) premenopausaalisilla naisilla, joilla oli hyvänlaatuisen gynekologinen sairaus, ei havaittu merkittäviä eroja endometriumin paksuudessa (mitattiin ultraäänellä) fulvestrantti- ja lumelääkeryhmien välillä.

Vaikutukset luustoon

Fulvestrantin pitkäaikaisvaikutuksista luustoon ei ole tietoa. Korkeintaan 16 viikkoa kestävä neoadjuvanttihoito joko 500 mg:n tai 250 mg:n fulvestranttiannoksin hoidetuilla rintasyöpäpotilailla ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia luun aineenvaihdunnan merkkiaineisiin seerumissa.

Pediatriset potilaat

Fulvestranttia ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille. Euroopan lääkevirasto on myöntänyt fulvestranttia sisältävälle viitevalmisteelle vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset fulvestrantin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa rintasyövässä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Avoimessa vaiheen 2 tutkimuksessa arvioitiin fulvestrantin turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa kolmellakymmenellä 1–8-vuotiaalla tytöllä, joilla oli McCune–Albrightin oireyhtymään liittyvä progressiivinen, enneaikainen murrosikä. Lapsipotilaat saivat fulvestranttia lihakseen 4 mg/kg/kk. Tässä 12 kk:n pituisessa tutkimuksessa arvioitiin useita McCune–Albrightin oireyhtymään liittyviä päätetapahtumia ja todettiin emätinvuotojen esiintymistiheyden pienentymistä ja luustoiän etenemisen hidastumista. Fulvestrantin vakaan tilan minimipitoisuudet lapsilla olivat tässä tutkimuksessa samankaltaiset kuin aikuisilla (ks. kohta 5.2). Tässä suppeassa tutkimuksessa ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä ongelmia. 5 vuoden tietoja ei kuitenkaan ole vielä saatavilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Pitkävaikutteisen lihakseen annetun fulvestrantti-injektion jälkeen fulvestrantti imeytyy hitaasti, ja huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) saavutetaan noin 5 päivän kuluttua annosta. Kun fulvestranttia annetaan 500 mg:n annoksin, saavutetaan ensimmäisen kuukauden aikana altistustasot, jotka ovat vakaan tilan tasolla tai sen lähellä (keskimääräinen [variaatiokerroin] $AUC = 475$ [33,4 %] ng.vrk/ml; $C_{max} = 25,1$ [35,3 %] ng/ml; $C_{min} = 16,3$ [25,9 %] ng/ml). Vakaassa tilassa fulvestranttipitoisuudet vaihtelevat verrattain vähän, ja ero huippupitoisuuden ja pienimmän pitoisuuden välillä on korkeintaan noin 3-kertainen. Lihakseen annetun injektion jälkeen altistus on suunnilleen annosriippuvaista annosvälillä 50 - 500 mg.

Jakautuminen

Fulvestrantti jakautuu laajalle ja nopeasti. Laaja teoreettinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa ($V_{d_{ss}}$) on noin 3 - 5 l/kg. Tästä voidaan päätellä, että pääosa lääkkeestä jakautuu ekstravaskulaaritilaan. Fulvestrantin sitoutumisen aste plasman proteiineihin on korkea (99 %). VLDL (very low density lipoprotein)-, LDL (low density lipoprotein)- ja HDL (high density lipoprotein) -lipoproteiinien fraktiot ovat tärkeimpiä sitoutumiskohtia. Kilpailevaa proteiineihin sitoutumista koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei tehty. Sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) merkitystä ei ole selvitetty.

Biotransformaatio

Fulvestrantin metaboliaa ei ole täysin selvitetty, mutta se muodostuu useiden endogeenisten steroidien biotransformaatioreittien yhdistelmästä. Antiestrogeenimallien avulla arvioituna, tunnistetut fulvestrantin metaboliitit (mukaan lukien 17-ketoni-, sulfoni-, 3-sulfaatti-, 3- ja 7-glukuronidimetaboliitit) ovat aktiivisuudeltaan heikompia tai fulvestrantin kaltaisia. Tutkimuksissa, joissa on käytetty ihmisen maksapreparaatteja ja rekombinantteja ihmisen entsyymejä, on osoitettu, että CYP3A4 on ainut fulvestrantin oksidaatioon osallistuva P-450-isoentsyymi, mutta metaboloituminen *in vivo* näyttäisi välittyvän pääosin muuta reittiä kuin P450-entsyymien kautta. *In vitro* -tutkimustulosten mukaan fulvestrantti ei estä CYP450:n isoentsyymejä.

Eliminaatio

Fulvestrantti eliminoituu pääasiassa metaboloituneessa muodossa. Erittyminen tapahtuu pääasiassa ulosteiden mukana. Virtsan mukana poistuva osuus jää alle 1 %:in. Fulvestrantin puhdistuma on nopeaa, $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, mikä viittaa erittymiseen paljolti maksan kautta. Terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) lihakseen annetun injektion jälkeen määräytyy imeytymisnopeuden mukaan, ja sen arvioidaan olevan 50 vuorokautta.

Eriyisryhmät

Vaiheen 3 tutkimustulosten populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei havaittu eroja fulvestrantin farmakokineettisessä profiilissa iän (vaihteluväli 33 - 89 vuotta), painon (40 - 127 kg) tai rodun suhteen.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievällä tai kohtalaisella munuaisten vajaatoiminnalla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta fulvestrantin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Fulvestrantin farmakokinetiikkaa on arvioitu kliinisessä kerta-annostutkimuksessa naisilla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A tai B). Tutkimuksessa käytettiin suurta annosta lyhytkestoista lihaksensisäistä injektiovalmistetta. Maksan vajaatoimintapotilailla todettiin 2,5-kertaiset AUC-arvot terveisiin naisiin verrattuna. Fulvestranttia saavien potilaiden oletetaan sietävän tämän suuruisen lisäaltistumisen hyvin. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavia naisia ei tutkittu.

Pediatriset potilaat

Fulvestrantin farmakokinetiikkaa on arvioitu kliinisessä tutkimuksessa kolmellakymmenellä tytöllä, joilla oli McCune–Albrightin oireyhtymään liittyvä progressiivinen ennenaikainen murrosikä (ks. kohta 5.1). Pediatriset potilaat olivat iältään 1–8-vuotiaita ja saivat fulvestranttia lihakseen 4 mg/kg/kk. Vakaan tilan minimipitoisuuden ($C_{min, ss}$) geometrinen keskiarvo oli 4,2 ng/ml (keskihajonta 0,9 ng/ml) ja AUC_{ss} :n geometrinen keskiarvo oli 3 680 ng*h/ml (keskihajonta 1 020 ng*h/ml). Näiden rajallisten tietojen perusteella fulvestrantin vakaan tilan minimipitoisuudet lapsilla näyttäisivät olevan samankaltaiset kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Fulvestrantin akuutti toksisuus on vähäistä.

Viitevalmiste ja muut fulvestrantin valmistemuodot olivat moniannostutkimuksissa hyvin siedettyjä kaikilla eläinlajeilla. Vehikelin katsotaan aiheuttaneen paikallisia reaktioita mukaan lukien myosiittia ja

granuloomia pistokohdassa, mutta verrattuna kontrolliin (suolaliuos), myosiitin vaikeusasteen havaittiin lisääntyvän kaneilla käytettäessä fulvestranttia. Toksisuustutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin useana annoksena lihakseen rotille ja koirille, fulvestrantin antiestrogenivaikutus oli syynä lähes kaikkiin havaittuihin vaikutuksiin, erityisesti naaraiden lisääntymisjärjestelmään kohdistuviin vaikutuksiin, mutta myös muihin hormoniriippuvaisiin elimiin kohdistuviin vaikutuksiin kummallakin sukupuolella. Useisiin eri kudoksiin liittyvää valtimotulehdusta havaittiin joillakin koirilla jatkuvan (12 kuukauden) annostelun jälkeen.

Koirilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa lääke annettiin suun kautta ja laskimoon, havaittiin sydämeen ja verenkiertoelimiin kohdistuvia vaikutuksia (vähäinen ST-nousu EKG:ssä [suun kautta], sinuspysähdys yhdellä koiralla [laskimoon]). Näitä esiintyi, kun fulvestranttiannokset aikaansaivat suuremman altistuksen kuin potilaille tarkoitetut annokset ihmisille (C_{max} > 15-kertainen), ja näillä vaikutuksilla on todennäköisesti vain vähäinen merkitys käytettäessä kliinisiä annoksia ihmisillä.

Fulvestrantilla ei ole todettu geenitoksisia vaikutuksia.

Kuten antiestrogenivaikutusten perusteella voidaan olettaa, fulvestrantin havaittiin vaikuttavan lisääntymiseen ja alkion-/sikiönkehitykseen annoksilla, jotka vastaavat kliinisessä käytössä olevia annoksia. Naarasrotilla havaittiin tilapäisesti heikentynyttä hedelmällisyyttä, naaraiden kantamien alkioden selviytymistä, synnytyshäiriöitä ja sikiöpämuodostumien lisääntymistä (mm. tarsiifleksuuraa). Fulvestranttia saaneiden kaniin tiineys keskeytyi. Istukan paino ja implantaation jälkeinen sikiökuolleisuus lisääntyi. Kanin sikiömuutosten esiintyvyys kasvoi (lantiokaaren sijoittuminen taaksepäin ja 27 presakraalinalueeseen).

Kahden vuoden onkogeenuustutkimus rotilla (fulvestrantti-injektiot lihakseen) osoitti hyvänlaatuisten munasarjan granuloosiasolukasvainien lisääntymistä naarasrotilla käytettäessä suuria 10 mg/rotta/15 vrk -annoksia, sekä kivesten Leydigin solukasvainien lisääntymistä urosrotilla. Hiirillä tehdyssä kahden vuoden onkogeenuustutkimuksessa (suun kautta anto kerran vuorokaudessa) sekä hyvänlaatuiset että pahanlaatuiset munasarjojen sukupienakasvaimet lisääntyivät 150 ja 500 mg/kg:n vuorokausiannoksilla. Näiden löydösten vaikutuksettomalla annostasolla systeeminen altistus (AUC) ihmisillä odotettuun altistukseen nähden oli naarasrotilla suunnilleen 1,5-kertainen ja urosrotilla 0,8-kertainen ja sekä uros- että naarashiirillä 0,8-kertainen. Näiden kasvainten syntyä selittävät lääkkeen farmakologiaan liittyvät endokriinisen takaisinkytkennän muutokset gonadotropiinipitoisuuksissa, joita antiestrogenit aiheuttavat hedelmällisessä iässä oleville eläimille. Siksi näitä havaintoja ei pidetä merkityksellisinä, kun fulvestrantilla hoidetaan edennyttä rintasyöpää sairastavia postmenopausaalisia naisia.

Ympäristöriskien arviointi (ERA)

Ympäristöriskejä arvioivat tutkimukset ovat osoittaneet, että fulvestrantti saattaa aiheuttaa ympäristöhaittoja vesistöille (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli (96 %),
bentsyylialkoholi,
bentsyylibentsoaatti,
puhdistettu risiiniöljy.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C - 8 °C).

Lämpötilapoikkeamia 2 °C–8 °C ulkopuolelle on rajoitettava. Valmisteen säilyttämistä yli 25 °C lämpötiloissa on vältettävä, eikä valmistetta saa säilyttää yli 28 päivää olosuhteissa, joissa keskimääräinen säilytyslämpötila on alle 25 °C (mutta yli 2 °C–8 °C). Valmiste on palautettava ohjeiden mukaisiin säilytysolosuhteisiin (säilytä ja kuljeta kylmässä 2 °C–8 °C) välittömästi lämpötilapoikkeamien jälkeen. Lämpötilapoikkeamilla on kumulatiivinen vaikutus valmisteen laatuun, eikä 28 päivän säilytysajanjaksoa poikkeavissa olosuhteissa saa ylittää Fulvestrant Tevan 2 vuoden kestoajan puitteissa (ks. kohta 6.3). Altistuminen alle 2 °C:een lämpötiloille ei vahingoita valmistetta, jos sitä ei säilytetä alle -20 °C:ssa.

Säilytä esitäytetty ruisku alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Esitäytetyt ruiskut sisältävät pakkaukset:

Yksi tyyppi I kirkkaasta lasista valmistettu, polypropyleenista valmistetulla männällä ja Luer-Lock-liittimellä varustettu esitäytetty ruisku, jossa on 5 ml Fulvestrant Teva -injektionestettä. Pakkaukseen kuuluu myös turvaneula, joka kiinnitetään ruiskuun.

Tai:

Kaksi tyyppi I kirkkaasta lasista valmistettua, polypropyleenista valmistetulla männällä ja Luer-Lock-liittimellä varustettua esitäytettyä ruiskua, joissa kummassakin on 5 ml Fulvestrant Teva -injektionestettä. Pakkaukseen kuuluu myös turvaneulat, jotka kiinnitetään ruiskuihin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet

Anna injektio noudattamalla paikallisia ohjeita suuren tilavuuden lihaksensisäisille injektioille.

HUOM! Iskiashermon läheisyyden vuoksi on varovaisuutta noudatettava jos Fulvestrant Teva annetaan dorsogluteaalialueelle (ks. kohta 4.4)

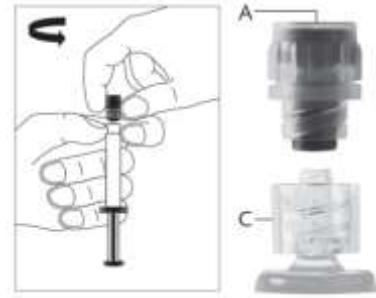
Varoitus – Turvaneulaa ei saa autoklavoida ennen käyttöä.

Kädet on pidettävä neulan takana koko ruiskun käytön ja hävitystoimenpiteen aikana.

Tee seuraavat toimenpiteet kummallekin ruiskulle:

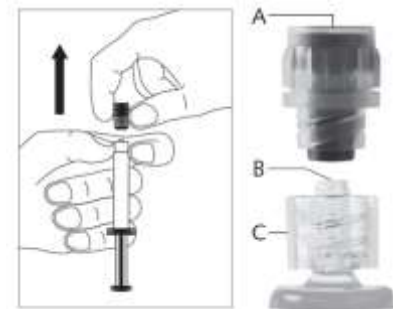
- Ota lasiruisku alustalta ja tarkista, ettei ruisku ole vioittunut.
- Avaa turvaneulan ulompi pakkaus.
- Ennen antoa parenteraalisista liuoksista on aina silmämääräisesti tarkistettava, etteivät ne sisällä partikkeleita tai ole värjäytyneitä.
- Pidä ruisku pystyasennosta pitämällä kiinni sen uurretusta osasta (C). Tartu toisella kädellä korkkiin (A) ja kierrä sitä varovasti vastapäivään, kunnes korkki irtaa ja sen voi poistaa (ks. kuva 1).

Kuva 1



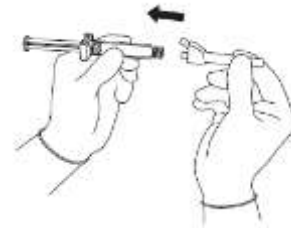
- Poista korkki (A) suoraan ylöspäin. **ÄLÄ KOSKE RUISKUN STERIILIIN (Luer-Lock-)KÄRKEEN (B)**, jotta se säilyy steriilinä (ks. kuva 2).

Kuva 2



- Aseta turvaneula Luer-Lock-liittimeen ja kierrä, kunnes se on tiukasti kiinni (ks. kuva 3).
- Tarkista, että neula on lukkiutunut Luer-Lock-liittimeen ennen kuin pidät ruiskua muussa kuin pystyasennossa.
- Vie esitäytetty ruisku lääkkeen antopaikalle.
- Vedä neulan suojus suoraan pois neulasta, jotta neulan kärki ei vahingoitu.

Kuva 3



- Poista ylimääräiset kuplat ruiskusta.
- Anna pakaralihakseen (gluteaaliseen alueelle) hitaasti (1-2 minuuttia/injektio). Käytön helpottamiseksi neulan viistokärki ja vipuvarsi on asetettu samalle puolelle (ks. kuva 4).

Kuva 4



- Työnnä heti injektion jälkeen vipuvarsta yhden sormen painalluksella aktivoitaksesi neulansuojusmekanismin (ks. kuva 5). **HUOM!** Aktivoi suoja painamalla pois päin itsestäsi ja muista henkilöistä. Odota, kunnes kuulet naksahduksen ja varmista silmämääräisesti, että neulan kärki on täysin peitossa.

Kuva 5



Hävittäminen

Esitäytetyt ruiskut on tarkoitettu **vain** kertakäyttöön.

Tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa vaaraa vesistöille. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32984

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.5.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.4.2018