

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fulvestrant Sandoz 250 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 250 mg fulvestranttia 5 millilitrassa liuosta.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Etanoli (100 mg/ml)

Bentsyylialkoholi (100 mg/ml)

Bentsyylibentsoaatti (150 mg/ml)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

Kirkas, väritön tai keltainen viskoosi neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fulvestrant Sandoz on tarkoitettu estrogeenireseptoriposiitivisen paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän hoitoon postmenopausaalille naisille, joiden sairaus on uusiutunut joko liitännäishoitona annetun antiestrogenihoidon aikana tai sen jälkeen, tai joiden sairaus on edennyt antiestrogenihoidon aikana.

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.

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). Siksi varovaisuutta tulee noudattaa näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Fulvestrant Sandozin turvallisuutta ja tehoa vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin lapsipotilaisiin ei ole varmistettu. Saatavilla olevat tiedot kuvataan kohdissa 5.1 ja 5.2, mutta annostussuosituksia ei voida antaa.

Antotapa

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

Jos Fulvestrant Sandoz injisoidaan dorsogluteaaliseen alueelle, on varovaisuutta noudatettava iskiashermon läheisyyden vuoksi.
Tarkemmat anto-ohjeet, ks. kohta 6.6.

Lääkevalmistetta koskevat ohjeet ennen annostelua, 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 Sandozin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Fulvestrant Sandozin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min).

Lihaksensisäisestä antoreitistä johtuen Fulvestrant Sandozia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on verenvuototaipumus tai trombosytopenia, sekä potilaille, jotka käyttävät antikoagulaatiolääkkeitä.

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

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

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

Interferenssi estradiolin vasta-ainemäärityksissä

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

Pediatriset potilaat

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 10 tilavuus % etanolia (alkoholia), eli enimmillään 1000 mg per annos, mikä vastaa 20 ml olutta tai 8 ml viiniä per annos.

Haitallinen alkoholismissa.

Ottettava huomioon raskaana olevilla ja imettävillä naisilla, lapsilla ja suuren riskin ryhmissä kuten potilailla, joilla on maksa- tai munuaissairaus tai epilepsia.

Tämä lääkevalmiste sisältää 100 mg bentsyylialkoholia per millilitra. Ei saa antaa keskosille eikä vastasyntyneille. Voi aiheuttaa toksisia reaktioita ja anafylaktoidisia reaktioita imeväisille ja alle 3-vuotiaille lapsille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 150 mg bentsyylibentsoaattia per millilitra. Voi lisätä vastasyntyneen keltaisuuden riskiä.

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-indusori) ja ketokonatsolin (CYP3A4-estäjä) kanssa eivät osoittaneet kliinisesti merkitsevää muutosta fulvestrantin puhdistumassa. Annoksen muuttaminen ei siksi ole tarpeen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti fulvestranttia ja CYP3A4-estäjää tai -indusoria.

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevia naisia tulee neuvoa käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana.

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Fulvestrant Sandozin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Fulvestrant Sandozilla ei ole lainkaan tai juuri lainkaan vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Fulvestrant Sandoz -hoidon aikana on kuitenkin raportoitu hyvin yleisesti voimattomuutta. Potilaiden, joilla esiintyy voimattomuutta, tulisi noudattaa varovaisuutta autolla ajon tai koneiden käytön aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Tämä kohta sisältää tiedot kaikista kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaituista sekä omaehtoisesti ilmoitetuista haittavaikutuksista. Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat pistokohdan reaktiot, voimattomuus, pahoinvointi ja maksaentsyymien nousu (ALAT, ASAT, AFOS).

Seuraavat lääkkeen haittavaikutusten yleisyysluokat on laskettu fulvestrantti 500 mg -hoitoryhmään perustuen CONFIRM- (tutkimus D6997C00002), FINDER 1- (tutkimus D6997C00004), FINDER 2- (tutkimus D6997C00006) ja NEWEST- (tutkimus D6997C00003) -tutkimusten yhdistetyissä turvallisuusanalyysissä. Tutkimuksissa verrattiin fulvestrantti 500 mg:n annosta fulvestrantti 250 mg:n annokseen. Taulukossa olevat esiintyvyydet perustuvat kaikkiin raportoituihin tapauksiin riippumatta tutkijan syy-yhteysarvioista.

Haittavaikutukset on lueteltu alla yleisyys- ja elinjärjestelmäluokituksen mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$).
Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan		
Infektiot	Yleinen	Virtsatieinfektiot
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	Vähentynyt verihiutaleiden määrä
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyysoireet
	Melko harvinainen	Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Anoreksia ^a
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
Verisuonisto	Yleinen	Laskimotromboemboliat ^a , kuumat aallot
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Oksentelu, ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Maksaentsyymien nousu (ALAT, ASAT, AFOS) ^a
	Yleinen	Bilirubiiniarvon kohoaminen ^a
	Melko harvinainen	Maksan vajaatoiminta ^c , hepatiitti ^c , gamma-GT-arvon kohoaminen
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Selkärangan kivertäminen ^a
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Emättimen kandidiaasi, valkovuoto, emätinverenvuoto
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus ^a , pistokohdan reaktiot ^b
	Melko harvinainen	Pistokohdan verenvuoto, pistokohdan hematooma, iskias, hermosärky ^c , perifeerinen neuropatia

^a Sisältää haittavaikutukset, joihin fulvestrantin myötävaikutusta ei voida tarkalleen arvioida taustalla olevan sairauden takia.

^b Termi pistokohdan reaktiot ei sisällä termiä pistokohdan verenvuoto, pistokohdan hematooma, iskias, hermosärky eikä perifeerinen neuropatia.

^c Haittavaikutusta 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 (560 on laajoihin kliinisiin tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden määrä), joka vastaa yleisyysluokitusta 'melko harvinainen'.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä

haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ihmisen saamasta yliannostuksesta ei ole kokemusta. Eläinkokeissa ei ole havaittu muita kuin suoraan tai epäsuorasti antiestrogenivaikutukseen liittyviä vaikutuksia silloin, kun fulvestranttia annettiin suurina annoksina (ks. kohta 5.3). Yliannostustapauksissa suositellaan potilaan oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Fulvestrantti on kilpaileva estrogeenireseptorin (ER) antagonistin, joka sitoutuu estrogeenireseptoreihin yhtä voimakkaasti kuin estradioli. Fulvestrantti salpaa estrogeenien troofiset vaikutukset täysin ilman osittaisia (estrogeenin kaltaista) agonistivaikutusta. Vaikutusmekanismiin liittyen estrogeenireseptoriproteiinin määrä vähenee (down-regulation).

Primaarista rintasyöpää sairastavia postmenopausaalisia naisia koskevat kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että fulvestrantti vähentää estrogeenireseptoriproteiinia (down-regulation) estrogeenireseptoriposiivisissa kasvaimissa voimakkaammin kuin plasebo. Myös progesteronireseptorien ekspressio väheni merkittävästi, kuten oli oletettavissa, koska fulvestrantilla ei ole omaa estrogeeniagonistivaikutusta. On myös osoitettu, että rintasyöpäkasvaimien postmenopausaalisessa neoadjuvanttihoitossa fulvestrantti 500 mg vähentää ER:n ja proliferaation merkkiaineen Ki67:n ilmentymistä enemmän kuin fulvestrantti 250 mg.

Kliininen teho ja turvallisuus edenneessä rintasyöpässä

Vaiheen III kliininen tutkimus tehtiin 736:lla edennyttä rintasyöpää sairastavalla postmenopausaalisella naisella, joilla syöpä oli uusiutunut adjuvanttihoitona annetun hormonaalisen hoidon aikana tai sen jälkeen tai joilla syöpä oli edennyt hormonaalisen hoidon jälkeen. Tässä tutkimuksessa oli mukana 423 potilasta, joilla syöpä oli uusiutunut tai edennyt antiestrogenihoidon aikana (AE-alaryhmä), ja 313 potilasta, joilla syöpä oli uusiutunut tai edennyt aromataasinestäjähoidon aikana (AI-alaryhmä). Tässä tutkimuksessa verrattiin fulvestrantti 500 mg:n (n=362) tehoa ja turvallisuutta fulvestrantti 250 mg:n (n=374) tehoon ja turvallisuuteen. Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elinaika (Progression-free survival, PFS). Tärkeimpiä toissijaisia tehokkuuden päätetapahtumia olivat objektiivinen hoitovasteprosentti (ORR), kliininen hyötyprosentti (CBR) ja kokonaiselinaika (OS). Taulukossa 2 on yhteenveto CONFIRM-tutkimuksen tehokkuustuloksista.

Taulukko 2 Yhteenveto CONFIRM-tutkimuksen tuloksista ensisijaisen päätetapahtuman (PFS) ja tärkeimpien toissijaisien tehokkuuden päätetapahtumien suhteen

Muuttaja	Arvion tyyppi; hoidon vertailu	Fulvestrantti 500 mg (N=362)	Fulvestrantti 250 mg (N=374)	Vertailu ryhmien välillä (fulvestrantti 500 mg/fulvestrantti 250 mg)		
				Riskisuhde	95 % CI	p-arvo
PFS	K-M-mediaani (kk);					

		riskisuhde				
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					
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)	Vertailu ryhmien välillä (fulvestrantti 500 mg/fulvestrantti 250 mg) absoluuttinen 95 % CI ero (%)		
ORR ^d	% potilaista, joilla OR; absoluutti- nen 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 ^e	% potilaista, joilla CB; absoluutti- nen 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 Faslodex 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 hoitovaste prosentti) arvioitiin potilailla, joiden vaste voitiin arvioida lähtötilanteessa (eli ne, joiden sairaus oli mitattavissa lähtötilanteessa: 240 potilasta Faslodex 500 mg:n ryhmässä ja 261 potilasta Faslodex 250 mg:n ryhmässä).
- ^e Potilaat, joilla parhaana objektiivisena vasteena täydellinen vaste, osittainen vaste tai stabiili tauti ≥ 24 viikon ajan.

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

Vaiheen III kliinisiä tutkimuksia on tehty kaksi, ja niihin osallistui yhteensä 851 edennyttä rintasyöpää sairastavaa postmenopausaalista naista, joilla syöpä oli uusiutunut adjuvanttihoitona annetun hormonaalisen hoidon aikana tai jälkeen tai joilla syöpä oli edennyt hormonaalisen hoidon jälkeen. Tutkimukseen osallistuneista 77 prosentilla oli estrogeenireseptoripositiivinen rintasyöpä. Näissä tutkimuksissa verrattiin fulvestrantin kerran kuukaudessa annettavan 250 mg annoksen turvallisuutta ja tehoa anastrotsolin (aromataasimestäjä) 1 mg:n vuorokausiannokseen. Fulvestrantin 250 mg:n kuukausiannos osoittautui vähintään yhtä tehokkaaksi kuin anastrotsoli arvioidessa etenemisvapaa elinaikaa, objektiivista vastetta ja aikaa potilaan kuolemaan. Näissä päätetapahtumissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa kahden hoitoryhmän välillä. Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elinaika. Yhdistetty analyysi kummastakin tutkimuksesta osoitti,

että 83 %:lla fulvestranttia saaneista potilaista ja 85 %:lla anastratsolia saaneista potilaista syöpä eteni. Yhdistetty analyysi kummastakin tutkimuksesta osoitti, että fulvestrantti 250 mg:n ja anastratsolin välinen etenemisvapaan elinajan riskisuhde oli 0,95 (95 %:n luottamusväli 0,82-1,10). Objektiiivinen hoitovasteprosentti fulvestrantti 250 mg:lla oli 19,2 % ja anastratsolilla 16,5 %. Mediaani aika potilaan kuolemaan oli fulvestrantilla hoidetuilla potilailla 27,4 kuukautta ja anastratsolilla hoidetuilla 27,6 kuukautta. Kuolemaan kuluneen ajan riskisuhde fulvestrantti 250 mg:n ja anastratsolin välillä oli 1,01 (95 %:n luottamusväli 0,86-1,19).

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 etinyliestradiolin 20 µg:n vuorokausiannoksilla, osoitti, että estrogeenihoitoa edeltävästi annettu fulvestrantti 250 mg vähensi postmenopausaalisen endometriumin stimulaatiota merkitsevästi enemmän kuin plasebo (arvioitiin endometriumin paksuuden ultraäänitutkimuksella).

Korkeintaan 16 viikkoa kestänyt neoadjuvanttihoito joko fulvestrantti 500 mg:lla tai fulvestrantti 250 mg:lla 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 hyvänlaatuinen gynekologinen sairaus, ei havaittu merkittäviä eroja endometriumin paksuudessa (mitattiin ultraäänellä) fulvestrantti- ja plaseboryhmien välillä.

Vaikutukset luustoon

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

Pediatriset potilaat

Fulvestrantti ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille. Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset fulvestrantin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa rintasyövän kohdalla (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Avoimessa vaiheen II tutkimuksessa arvioitiin fulvestrantin turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa kolmellakymmenellä 1–8-vuotiaalla tytöllä, joilla oli McCune–Albrightin oireyhtymään liittyvä progressiivinen ennenaikainen 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 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Pitkävaikutteisen lihakseen annetun injektion jälkeen fulvestrantti imeytyy hitaasti, ja huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) saavutetaan noin 5 päivän kuluttua annosta. Annettaessa fulvestranttia 500 mg:n annoksella 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 ekstravaskulaaritalaan. Fulvestrantin sitoutumisaste 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 sisältää yhdistelmiä useista mahdollisista endogeenisten steroidien biotransformaatioreiteistä. Antiestrogeenimallien avulla arvioituna tunnistetut metaboliitit (mukaan lukien 17-ketoni-, sulfoni-, 3-sulfaatti-, 3- ja 7-glukuronidimetaboliitit) ovat aktiivisuudeltaan heikompia tai fulvestrantin kaltaisia. Tutkimukset, joissa on käytetty ihmisen maksapreparaatteja ja rekombinantteja ihmisen entsyymejä, osoittavat, että CYP3A4 on ainut fulvestrantin oksidaatioon osallistuva P-450-isoentsyymi, mutta metaboloituminen näyttäisi tapahtuvan *in vivo* useammin muuta reittiä kuin P450-entsyymien kautta. *In vitro*-tutkimustulosten mukaan fulvestrantti ei estä CYP450 isoentsyymejä.

Eliminaatio

Fulvestrantti eliminoituu pääasiassa metaboloituneessa muodossa. Erittyminen tapahtuu pääasiassa ulosteiden mukana. Virtsan mukana poistuva määrä on alle 1 %. 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.

Erityisryhmät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut fulvestrantin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkitsevästi.

Maksan vajaatoiminta

Fulvestrantin farmakokinetiikkaa on arvioitu kliinisessä kerta-annostutkimuksessa potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A tai B). Tutkimuksessa käytettiin lyhytkestoisen lihaksensisäisen injektiovalmisteen suurta annosta. Maksan vajaatoimintapotilailla todettiin 2,5-kertaiset AUC-arvot terveisiin henkilöihin verrattuna. On odotettavissa, että Faslodexia saavat potilaat sietävät hyvin tämän suuruisen lisääntymisen. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavia potilaita ei tutkittu.

Pediatriset potilaat

Fulvestrantin farmakokinetiikkaa arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa kolmellakymmenellä tytöllä, joilla oli McCune–Albrightin oireyhtymään liittyvä progressiivinen enneaikainen 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 näyttäivät olevan samankaltaisia kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Fulvestrantin akuutti toksisuus on vähäistä.

Fulvestrantti oli moniannostutkimuksissa hyvin siedetty kaikilla eläinlajeilla. Vehikkelin 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], sinuspsähdys yhdellä koiralla [laskimoon]). Näitä esiintyi, kun fulvestranttiannokset olivat suuremmat potilaiden saamiin annoksiin verrattuna ($C_{max} > 15$ -kertainen), ja niillä on todennäköisesti vain vähäinen merkitys käytettäessä kliinisiä annoksia ihmisillä.

Fulvestrantilla ei ollut genotoksista vaikutusta.

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

Kahden vuoden onkogeenisuustutkimus rotilla (fulvestrantti-injektio lihakseen) osoitti hyvänlaatuisten munasarjan granuloosiasolukasvaimien lisääntymistä naarasrotilla käytettäessä suuria 10 mg/rotta/15 vrk -annoksia, sekä kivesten leydiginsolukasvainten lisääntymistä urosrotilla. Hiirillä tehdyssä kahden vuoden onkogeenisuustutkimuksessa (suun kautta anto kerran vuorokaudessa) sekä hyvänlaatuiset että pahanlaatuiset munasarjojen sukupienakasvaimet lisääntyivät 150 ja 500 mg/kg 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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli (96 %)
Bentsyylialkoholi
Bentsyylibentsoaatti
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 jääkaapissa (2 °C-8 °C).

Säilytä esitäytetty ruisku alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Fulvestrant Sandoz toimitetaan yhden tai kahden kertakäyttöisen esitäytetyn ruiskun pakkauksissa. Ruiskut on valmistettu silikonisoidusta tyyppin 1 lasista, ja niissä on turvasuljin, kumimäntä (silikonisoitu bromobutyylä), kärkikorkki (bromobutyylä/synteettinen isopreeni), männänvarsi (polystyreeni) ja männän pysäytin (polypropyleeni). Lisäksi jokaiseen ruiskuun toimitetaan steriilit neulat.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet

Varoitus – Turvaneulaa ei saa autoklavoida ennen käyttöä. Kädet tulee pitää neulan takana aina käytön ja hävityksen aikana.

Ruiskuissa on BD SafetyGlide®- tai Terumo SurGuard® -turvaneula.

BD SafetyGlide® -turvaneulan käyttöohjeet

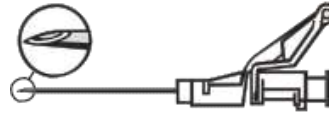
Tee seuraavat toimenpiteet kummallekin ruiskulle:

- Ota neula ja ruisku varovasti pakkauksesta.
- Poista suojakorkki ruiskun kärjestä.
- Avaa turvaneulan (BD SafetyGlide) ulkopakkaus. Kiinnitä turvaneula Luer-Lock-liittimeen.
- Kierrä neula Luer-liittimeen niin, että se lukittuu. Kierrä, kunnes se on varmasti paikallaan.
- Vedä neulansuojus suoraan pois neulasta, jotta neulan kärki ei vahingoitu.



- Poista neulansuojus.
- Pitele ruiskua neula ylöspäin ja työnnä mäntää varovasti, kunnes lääke on ruiskun yläosassa. Ruiskuun ei saa jäädä ilmaa.

- Anna pakaralihakseen hitaasti (1–2 minuuttia/injektio). Käytön helpottamiseksi neulan viistokärki ja vipuvarsi on asetettu samalle puolelle.



- Työnnä heti injektion jälkeen vipuvartta yhdellä sormen painalluksella aktivoitaksesi neulansuojusmekanismin.



HUOMAA: Aktivoi pois päin itsensä ja muista henkilöistä. Odota, kunnes kuulet naksahduksen, ja varmista silmämääräisesti, että neulan kärki on täysin peitossa.

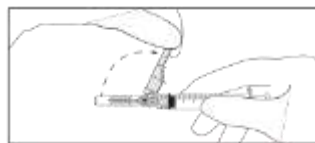
Terumo SurGuard® -turvaneulan käyttöohjeet

Tee seuraavat toimenpiteet kummallekin ruiskulle:

- Ota neula ja ruisku varovasti pakkauksesta.
- Poista suojakorkki ruiskun kärjestä.
- Kierrä ruisku aseptisesti kiinni neulaan. Ota kiinni neulan alaosasta, ei neulansuojuksesta, ja kierrä ruiskua myötäpäivään.



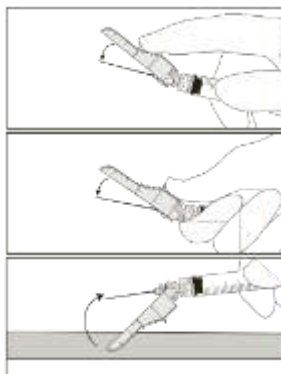
- Siirrä neulansuojus pois neulasta ruiskua kohti kuvassa esitetystä suunnasta. Poista sen jälkeen neulan suojakorkki.



- Pitele ruiskua neula ylöspäin ja työnnä mäntää varovasti, kunnes lääke on ruiskun yläosassa. Ruiskuun ei saa jäädä ilmaa.
- Anna pakaralihakseen hitaasti (1–2 minuuttia/injektio).
- Kun olet antanut injektion, vedä neula pois ihosta ja aktivoi neulansuojusmekanismi yhdellä

kädellä. Käytä jotakin seuraavista kolmesta menetelmästä:

- Aktivointi sormella
- Aktivointi peukalolla
- Aktivointi pintaa vasten



Aktivoinnin merkiksi kuuluu ja/tai tuntuu napsahdus. Lisäksi aktivoitumisen voi varmistaa silmämääräisesti.

Jos et ole varma, että neulansuojus on täysin paikallaan, toista tämä vaihe.

Hävittäminen

Esitetyt ruiskut on tarkoitettu **vain yhtä käyttökertaa varten.**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32547

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.10.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.09.2017