

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fulvestrant ratiopharm 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 ratiopharm 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  $\geq 30$  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 ratiopharmia 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 ratiopharmin 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 ratiopharm annetaan kahtena peräkkäisenä hitaana, lihaksensisäisenä 5 ml:n injektiona (1 - 2 minuuttia/injektio) kumpaankin pakaralihakseen (gluteaalinen alue).

Jos Fulvestrant ratiopharm injisoidaan dorsogluteaaliselle 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 ratiopharmin käytössä on syytä varovaisuuteen hoidettaessa potilaita, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

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

Lihaksensisäisestä antoreitistä johtuen Fulvestrant ratiopharmia 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 ratiopharmia riskipotilaille.

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

Tietoa fulvestrantin pitkäaikaista vaikutuksista 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-ainemäärityksissä*

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

#### Pediatriset potilaat

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

#### Fulvestrant ratiopharm 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 ratiopharm 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 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys**

#### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

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

#### Raskaus

Fulvestrant ratiopharmin 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 ratiopharm -hoidon aikana, on hänelle kerrottava mahdollisesta sikiölle aiheutuvasta vaarasta ja keskenmenon riskistä.

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

Fulvestrant ratiopharmin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Fulvestrant ratiopharmin käytöllä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Fulvestrant ratiopharm -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 tietoaaineistossa 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 tietoaaineistossa (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**

<b>Haittavaikutukset elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan</b>		
Infektiot	Yleinen	Virtsatieinfektiot
Veri ja imukudos	Yleinen	Vähentynyt verihiutaleiden määrä
Immuunijärjestelmä	Hyvin yleinen	Yliherkkyysoireet
	Melko harvinainen	Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahaluttomuus <sup>a</sup>
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Kuumat aallot <sup>c</sup>
	Yleinen	Laskimotromboemboliat <sup>d</sup> ,
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Oksentelu, ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Maksanentsyymiarvojen kohoaminen (ALAT, ASAT, AFOS) <sup>a</sup>
	Yleinen	Bilirubiiniarvon kohoaminen <sup>a</sup>

	Melko harvinainen	Maksan vajaatoimina <sup>c,f</sup> , hepatiitti <sup>f</sup> , gamma-GT-arvon kohoaminen <sup>f</sup>
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Ihottuma <sup>e</sup>
	Hyvin yleinen	Nivel- ja muskuloskeletaalin kipu <sup>d</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Selkäkipu <sup>a</sup>
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Emätinverenvuoto <sup>e</sup>
	Melko harvinainen	Emättimen kandidiaasi <sup>f</sup> , valkovuoto <sup>f</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus <sup>a</sup> , pistoskohdan reaktiot <sup>b</sup>
	Yleinen	Perifeerinen neuropatia <sup>e</sup> , iskias <sup>e</sup>
	Melko harvinainen	Pistoskohdan verenvuoto, pistoskohdan hematooma, hermosärky <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Sisältää haittavaikutukset, joihin fulvestrantin myötäväikutusta ei voida tarkalleen arvioida taustalla olevan sairauden takia.

<sup>b</sup> Termi pistoskohdan reaktiot ei sisällä termejä pistoskohdan verenvuoto, pistoskohdan hematooma, iskias, hermosärky eikä perifeerinen neuropatia.

<sup>c</sup> 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 (jossa 560 on laajoihin kliinisiin tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden lukumäärä), mikä vastaa yleisyysluokitusta 'melko harvinainen'.

<sup>d</sup> Sisältää nivelsäryn ja harvinaisemman muskuloskeetaalisen kivun, lihaskivun ja kivun raajoissa.

<sup>e</sup> Yleisyysluokitukset yhdistetyssä turvallisuusaineistossa ja FALCON-tutkimuksessa ovat erilaiset.

<sup>f</sup> Lääkkeeseen liittyvää haittavaikutusta ei havaittu FALCON-tutkimuksessa.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Jäljempänä esitetyt kuvatukset 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 muskuloskeetaalinen kipu*

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

#### *Yhdistelmähoito palbosiklibin kanssa*

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

ASATarvon kohoaminen, trombosytopenia ja väsymys.

Taulukossa 2 on esitetty PALOMA-3-tutkimuksen yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset. Fulvestranttialtistuksen 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 <sup>a</sup>	Fulvestrantti + palbosiklibi (n = 345)		Fulvestrantti + lumelääke (n = 172)	
	Kaikki vaikausasteet n (%)	Vaikeusaste ≥ 3 n (%)	Kaikki vaikausasteet n (%)	Vaikeusaste ≥ 3 n (%)
<b>Infektiot</b>				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Infektiot <sup>b</sup>	163 (47,2)	11 (3,2)	54 (31,4)	5 (2,9)
<b>Veri ja imukudos</b>				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Neutropenia <sup>c</sup>	287 (83,2)	228 (66,1)	7 (4,1)	1 (0,6)
Leukopenia <sup>d</sup>	183 (53,0)	105 (30,4)	9 (5,2)	2 (1,2)
Anemia <sup>e</sup>	102 (29,6)	12 (3,5)	22 (12,8)	3 (1,7)
Trombosytopenia <sup>f</sup>	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)
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Vähentynyt ruokahalu	55 (15,9)	3 (0,9)	14 (8,1)	1 (0,6)
<b>Hermosto</b>				
<i>Yleinen</i>				
Makuhäiriöt	23 (6,7)	0	5 (2,9)	0
<b>Silmät</b>				
<i>Yleinen</i>				
Lisääntynyt kyynelnesteen erityys	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
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>				
<i>Yleinen</i>				
Nenäverenvuoto	23 (6,7)	0	3 (1,7)	0
<b>Ruoansulatuselimistö</b>				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Pahoinvointi	117 (33,9)	0	48 (27,9)	1 (0,6)
Suutulehdus <sup>g</sup>	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)
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Alopesia	62 (18,0)	0	11 (6,4)	0
Ihottuma <sup>h</sup>	58 (16,8)	2 (0,6)	11 (6,4)	0
<i>Yleinen</i>				
Kuiva iho	21 (6,1)	0	2 (1,2)	0
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>				
<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)

<b>Tutkimukset</b>				
<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.

<sup>a</sup> Suositellut termit on lueteltu MedDRA-version 17.1 mukaisesti.

<sup>b</sup> Infektiot sisältävät kaikki suositellut termit, jotka kuuluvat elinjärjestelmäluokkaan Infektiot.

<sup>c</sup> Neutropenia sisältää seuraavat suositellut termit: neutropenia, vähentynyt neutrofiilien määrä.

<sup>d</sup> Leukopenia sisältää seuraavat suositellut termit: leukopenia, vähentynyt valkosolujen määrä.

<sup>e</sup> Anemia sisältää seuraavat suositellut termit: anemia, hemoglobiiniarvon pieneneminen, hematokriitin pieneneminen.

<sup>f</sup> Trombosytopenia sisältää seuraavat suositellut termit: trombosytopenia, vähentynyt verihiutaleiden määrä.

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

<sup>h</sup> Ihottuma sisältää seuraavat suositellut termit: ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, punoittava ihottuma, näppyläinen 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  $\geq 3$  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](http://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 antiestrogeenivaikutukseen liittyviä vaikutuksia silloin, kun fulvestranttia 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 sairastavia postmenopausaalisia naisia koskevat kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että fulvestrantti vähentää estrogeenireseptoriproteiinia (down-regulation) estrogeenireseptoriposiivisissa kasvaimissa voimakkaammin kuin lumelääke. Myös progesteronireseptorien ekspressio väheni merkittävästi, kuten oli oletettavissa, koska fulvestrantilla ei ole omaa estrogeeniagonistivaikutusta. Lisäksi on osoitettu, että rintasyöpäkasvaimien postmenopausaalisessa neoadjuvanttihoiossa 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 postmenopausaalisella 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 antiestrogenihoidon aikana (AE-alaryhmä), ja 313 potilasta, joilla syöpä oli uusiutunut tai edennyt aromataasinestäjähoidon 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 hoitovasteprosentti (ORR), kliininen hyötyprosentti (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) <sup>a</sup>		5,4	4,1	0,85	0,67–1,08	0,195
OS <sup>b</sup>	K-M-mediaani (kk); Riskisuhde (HR)					
Kaikki potilaat		26,4	22,3	0,81	0,69–0,96	0,016 <sup>c</sup>
-AE-alaryhmä (n = 423)		30,6	23,9	0,79	0,63–0,99	0,038 <sup>c</sup>
-AI-alaryhmä (n = 313) <sup>a</sup>		24,1	20,8	0,86	0,67–1,11	0,241 <sup>c</sup>
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 <sup>d</sup>	% 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) <sup>a</sup>		7,3	8,3	-1,0	-5,5, 9,8
CBR <sup>c</sup>	% 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) <sup>a</sup>		36,2	32,3	3,9	-6,1, 15,2

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

<sup>b</sup> OS (kokonaiselinaika) on esitetty lopullisille elinaika-analyysille, kun 75 % potilaista oli kuollut.

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

<sup>d</sup> ORR (objektiivinen hoitovasteprocentti) arvioitiin potilailla, joiden vaste voitiin arvioida lähtötilanteessa (eli ne, joiden sairaus oli mitattavissa lähtötilanteessa: 240 potilasta 500 mg:n fulvestranttiannosten ryhmässä ja 261 potilasta 250 mg:n fulvestranttiannosten ryhmässä).

<sup>e</sup> 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 hoitovasteprocentti; OR: Objective response eli objektiivinen hoitovaste; CBR: Clinical benefit rate eli kliininen hyötöprocentti; CB: Clinical benefit eli kliininen hyöty; OS: Overall survival eli kokonaiselinaika; K-M: Kaplan-Meier; CI: Confidence interval eli luottamusväli; AI: aromataasineestäjä AE: antiestrogeni.

Postmenopausaalilla 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 anastrotsoliin 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 hoitovasteprocentti (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 solunsalpaajahoidoa 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.

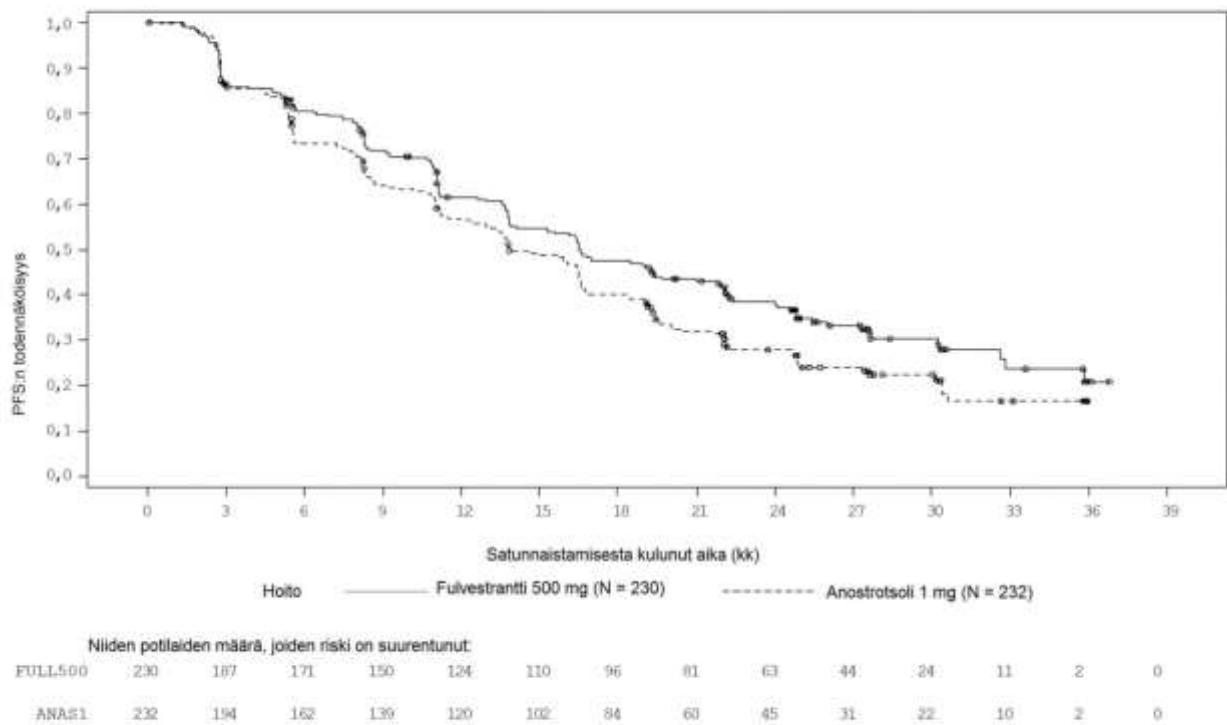
**Taulukko 4 Ensisijaisen tehoa koskevan päätemuuttujan (PFS) ja keskeisten toissijaisen tehoa koskevien päätemuuttujien (tutkijalääkärin arvio, hoitoaiepopulaatio) tulosten yhteenveto – FALCON-tutkimus**

	<b>Fulvestranti 500 mg (N=230)</b>	<b>Anastrotsoli 1 mg (N=232)</b>
<b>Etene misvapaa e linaika</b>		
<b>PFS-tapahtumien määrä (%)</b>	143 (62,2%)	166 (71,6%)
<b>PFS, riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo</b>	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
<b>PFS, mediaani [kk (95 %:n luottamusväli)]</b>	16,6 (13,8 21,0)	13,8 (12,0 16,6)
<b>OS-tapahtumien määrä*</b>	67 (29,1%)	75 (32,3%)
<b>OS, riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo</b>	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
<b>ORR**</b>	89 (46,1%)	88 (44,9%)
<b>ORR, kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo</b>	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
<b>Mediaani-DoR (kk)</b>	20,0	13,2
<b>CBR</b>	180 (78,3%)	172 (74,1%)
<b>CBR, kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo</b>	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

\*(31 % potilais ta kuollut) – ei lopullinen OS-analyysi

\*\*potilailla, joilla oli mitattavissa oleva sairaus

**Kuva 1 Etene misvapaa n 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 annettun hormonaalisen hoidon jälkeen. Tutkimukseen osallistuneista 77 prosentilla oli estrogenireseptoriposiitivinen rintasyöpä. Näissä tutkimuksissa verrattiin kerran kuukaudessa annettavien 250 mg:n fulvestranttiannosten turvallisuutta ja tehoa anastrotsolin (aromataasin estäjä) 1 mg:n vuorokausiannokseen. 250 mg:n kuukausittaiset fulvestranttiannokset osoittautuivat vähintään yhtä tehokkaiksi kuin anastrotsoli arvioitaessa etenemisvapaata 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 etenemisvapaan 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 annettun endokriinisen hoidon jälkeen.

Yhteensä 521 pre- tai peri- ja postmenopausaalista naista, joiden tauti oli edennyt endokriinisen liittäishoidon aikana tai 12 kuukauden kuluessa sen päättymisestä tai aiemman edenneeseen tautiin annettun 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 hormonihoitolle osoitetun herkkyyden, tutkimukseen osallistumisen vaiheessa todetun menopausaalisen statuksen (pre- tai perimenopausaalinen vs. postmenopausaalinen) ja sisäelinmetastaasien olemassaolon mukaan. Pre- tai perimenopausaalisille 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 hormonihoitolle 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 solunsalpaajahoidon 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 elin aika, 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).

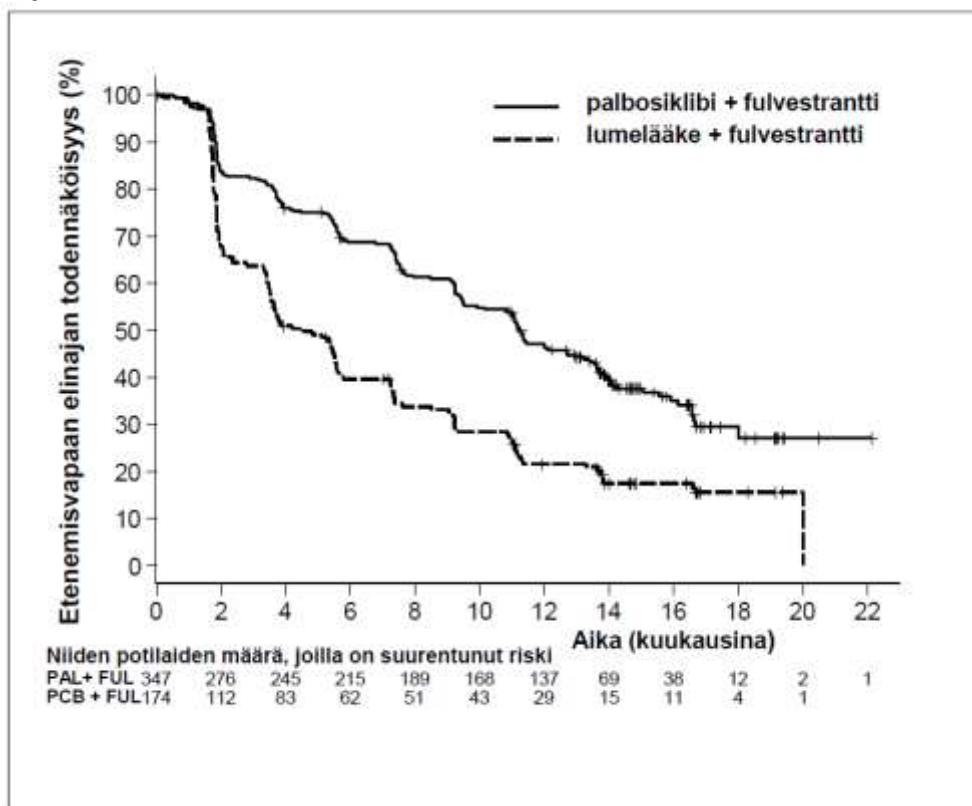
Väliallyysissä, joka tehtiin 82 %:sta suunniteltuja PFS-tapahtumia, todettiin, että tutkimuksessa saavutettiin sen ensisijainen päätemuuttuja, tutkijalääkärin arvioima etenemisvapaa elinajan piteneminen; tulokset ylittivät etukäteen määritellyn tehoa koskevan Haybittle-Peto-raja-arvon ( $\alpha = 0,00135$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

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

	<b>Päivitetty analyysi (tietojenkeruu päättynyt 23.10.2015)</b>	
	<b>Fulvestrantti ja palbosiklibi (n = 347)</b>	<b>Fulvestrantti ja lumelääke (n = 174)</b>
<b>Etenemisvapaa elin aika</b>		
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	
<b>Toissijaiset päätemuuttajat*</b>		
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 vastepäätemuuttajat.  
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 = palbosiklibi; PCB = lumelääke

Taudin etenemisen tai kuoleman riskin vähenemä todettiin fulvestranttia yhdessä palbosiklibin kanssa saaneiden haarassa kaikissa yksittäisissä potilaiden alaryhmissä, jotka oli määritelty stratifointitekijöiden 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 arvioidut 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 palbosiklibi (n = 206)	Fulvestrantti ja lumelääke (n = 105)	Fulvestrantti ja palbosiklibi (n = 141)	Fulvestrantti ja lumelääke (n = 69)
<b>OR [% (95 %:n luottamusväli)]</b>	35,0 (28,5–41,9)	13,3 (7,5–21,4)	13,5 (8,3–20,2)	14,5 (7,2–25,0)
<b>TTR*, mediaani [kk (vaihteluväli)]</b>	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) elämänlaatuselvitystä (QLQ)-C30 ja sen rintasyöpämoduulia (EORTC QLQ-BR23). Fulvestranttia yhdessä palbosiklibin 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 etinyliestradiolin 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 fulvestranttiannoksina tai 250 mg:n fulvestranttiannoksina hoidetuilla rintasyöpäpotilailla ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia endometriumin paksuuteen, mikä osoittaa agonistisen vaikutuksen puuttumista. Näyttöä endometriumin kohdistuvista haittavaikutuksista ei havaittu tutkimuksissa 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 fulvestranttiannoksina 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 rintasyöpässä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Avoimessa vaiheen 2 tutkimuksessa arvioitiin fulvestrantin turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa kolmella kymmenellä 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 pientymistä 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 ainoa 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 %:iin. 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.

### Erytisyhmät

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 lisääntymisen 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 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<sub>ss</sub>: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 eläimlajeilla. 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 aikaansaivat suuremman altistuksen kuin potilaille tarkoitetut annokset ihmisille ( $C_{max} > 15$ -kertainen), ja näillä vaikutuksilla on todennäköisesti vain vähäinen merkitys käytettäessä klinisiä 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 heikentyneitä hedelmällisyyttä, naaraiden kantamien alkioiden selviytymistä, synnytyshäiriöitä ja sikiöpämuodostumien lisääntymistä (mm. tarsaalifleksuuraa). Fulvestranttia saaneiden kanien 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 granulosaosolukasvainien 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 ratiopharm 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 esitetyt ruisku alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

Esitetyt ruiskut sisältävät pakkaukset:

Yksi tyyppi I kirrkaasta lasista valmistettu, polypropyleenista valmistetulla männällä ja Luer-Lock-liittimellä varustettu esitetyt ruisku, jossa on 5 ml Fulvestrant ratiopharm -injektioestettä. Pakkaukseen kuuluu myös turvaneula, joka kiinnitetään ruiskuun.

Tai:

Kaksi tyyppi I kirrkaasta lasista valmistettua, polypropyleenista valmistetulla männällä ja Luer-Lock-liittimellä varustettua esitetyt ruiskua, joissa kummassakin on 5 ml Fulvestrant ratiopharm -injektioestettä. Pakkaukseen kuuluu myös turvaneulat, jotka kiinnitetään ruiskuihin.

Kaikkia pakkauskoostia 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 ratiopharm annetaan dorsogluteaalialueelle (ks. kohta 4.4)

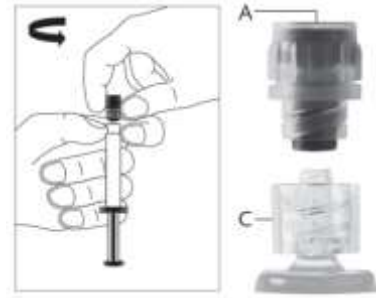
Varoitus – Turvaneulaa ei saa autoklavoida ennen käyttöä.

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

Tee seuraavat toimenpiteet kummallekin ruiskulle:

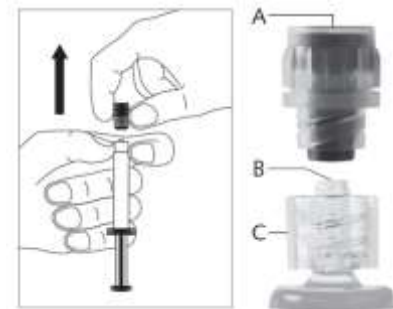
- Ota lasiruisku alustalta ja tarkista, ettei ruisku ole vioittunut.
- Avaa turvaneulan ulompi pakkaus.
- Ennen antoa parenteraalisista liuoksista on aina silmämääräisesti tarkistettava, etteivät ne sisällä partikkeleita tai ole värjäytyneitä.
- Pidä ruisku pystyasennosta pitämällä kiinni sen uurretusta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

Kuva 1



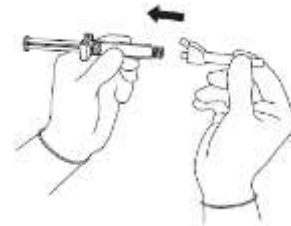
- Poista korkki (A) suoraan ylöspäin. ÄLÄ KOSKE RUISKUN STERIILIIN (Luer-Lock-)KÄRKEEN (B), jotta se säilyy steriilinä (ks. kuva 2).

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 (gluteaalialueelle) hitaasti (1-2 minuuttia/injektio). Käytön helpottamiseksi neulan viistokärki ja vipuvarsi on asetettu samalle puolelle (ks. kuva 4).

Kuva 4



- Työnnä heti injektion jälkeen vipuvartta 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**

23.10.2019