

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fulvestrant medac 250 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Esitäytetty ruisku sisältää 250 mg fulvestranttia 5 millilitrassa liuosta.
Yksi ml injektionestettä, liuos, sisältää 50 mg fulvestranttia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml liuosta sisältää 100 mg etanolia (96 %), 100 mg bentsyylialkoholia ja 150 mg bentsyylibentsoaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

Kirkas, väritön tai keltainen, öljymäinen ja paksu neste, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fulvestrant medac on tarkoitettu:

- monoterapiana estrogeenireseptoriposiivisen paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän hoitoon postmenopausaalisille naisille:
 - jotka eivät ole aiemmin saaneet hormonaalista hoitoa tai
 - joiden sairaus on uusiutunut joko liittänaishoitona annetun antiestrogenihoidon aikana tai sen jälkeen, tai joiden sairaus on edennyt antiestrogenihoidon aikana.
- yhdistelmänä palbosiklibin kanssa hormonireseptoriposiivisen, 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). 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 medac -valmistetta 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 medac -valmisteen turvallisuutta ja tehoa vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin lapsipotilaisiin ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

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

Jos Fulvestrant medac 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

Fulvestrantin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

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

Lihaksensisäisestä antoreitistä johtuen fulvestranttia 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 fulvestranttia riskipotilaille.

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

Fulvestrantin pitkäaikaisvaikutuksista luustoon ei ole tietoa. Fulvestrantin vaikutusmekanismin 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 medac -valmistetta ei suositella käytettäväksi lasten eikä nuorten hoitoon, sillä valmisteen turvallisuutta ja tehoa näillä potilailla ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1).

Fulvestrant medac sisältää 96-prosenttista etanolia (alkoholia)

Tämä lääkevalmiste sisältää 12,4 tilavuusprosenttia etanolia (alkoholia), eli enimmillään 1000 mg per annos, mikä vastaa 25 millilitraa olutta tai 10 millilitraa viiniä per annos. Haitallinen alkoholismissa. Otettava huomioon raskaana olevilla ja imettävillä naisilla, lapsilla ja riskiryhmillä, kuten maksasairautta tai epilepsiaa sairastavilla potilailla.

Fulvestrant medac sisältää bentsyylialkoholia

Tämä lääkevalmiste sisältää 500 mg bentsyylialkoholia per 5 ml. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Fulvestrant medac sisältää bentsyylibentsoaattia

Tämä lääkevalmiste sisältää 750 mg bentsyylibentsoaattia per 5 ml.

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 rifampisiinin (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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Raskaus

Fulvestrantti 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 medac -hoidon aikana, potilaalle on kerrottava mahdollisesta sikiölle aiheutuvasta vaarasta ja keskenmenon riskistä.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Fulvestrantin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Fulvestrantin käytöllä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Fulvestrantihoidon aikana on kuitenkin raportoitu hyvin yleisesti voimattomuutta. Potilaiden, joilla esiintyy voimattomuutta, tulisi noudattaa varovaisuutta autolla ajon tai koneiden käytön aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista *Monoterapia*

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

Taulukossa 1 seuraavat lääkkeen haittavaikutusten yleisyysluokat on laskettu fulvestrantti 500 mg -hoitoryhmän perusteella tutkimusten, joissa verrattiin 500 mg:n fulvestranttiannosta 250 mg:n fulvestranttiannokseen [CONFIRM- (tutkimus D6997C00002), FINDER 1- (tutkimus D6997C00004), FINDER 2- (tutkimus D6997C00006) ja NEWEST-tutkimus (tutkimus D6997C00003)], tai pelkästään FALCON-tutkimuksen (tutkimus D699BC00001), jossa verrattiin fulvestrantti 500 mg:n annosta anastrotsolin 1 mg:n annokseen, yhdistetyistä turvallisuusanalyysistä.

Jos esiintyvyydet yhdistetyissä turvallisuusanalyysissä 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

Haittavaikutukset on lueteltu alla yleisyys- ja elinjärjestelmäluokituksen mukaan 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 haittavaikutuksen 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 ^e
Immuunijärjestelmä	Hyvin yleinen	Yliherkkyysoireet ^e
	Melko harvinainen	Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Anoreksia ^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	Maksaentsyymiarvojen kohoaminen (ALAT, ASAT, AFOS) ^a
	Yleinen	Bilirubiiniarvon kohoaminen ^a
	Melko harvinainen	Maksan vajaatoiminta ^{c,f} , hepatiitti ^f , gamma-GT-arvon kohoaminen ^f
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Ihottuma ^e
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivel- ja muskuloskeletaalin kipu ^d
	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 , pistokohdan reaktiot ^b
	Yleinen	Perifeerinen neuropatia ^e , iskias ^e
	Melko harvinainen	Pistokohdan verenvuoto ^f , pistokohdan hematooma ^f , hermosärky ^{c, f}

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

^b Termi pistokohdan reaktiot ei sisällä termejä pistokohdan verenvuoto ja 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”.

^d Sisältää nivelsärlyn ja harvinaisemman muskuloskeetaalisen kivun, lihaskivun ja kivun raajoissa.

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

^f Lääkkeeseen liittyvää haittavaikutusta ei havaittu FALCON-tutkimuksessa.

Valikoitujen haittavaikutusten 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 muskuloskeetaalinen kipu

FALCON-tutkimuksessa nivel- ja muskuloskeetaalista kipua haittavaikutuksena ilmoittaneiden potilaiden määrä oli fulvestranttihaarassa 65 (31,2 %) ja anastrotsolihaarassa 48 (24,1 %).

Fulvestranttihaaran 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 ≥ 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 (≥ 20 %) minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutuksia olivat neutropenia, leukopenia, infektiot, väsymys, pahoinvointi, anemia, suutulehdus, ripuli ja trombosytopenia. Yleisimpiä (≥ 2 %) haittavaikutuksia, joiden vaikeusaste oli ≥ 3 , olivat neutropenia, leukopenia, anemia, infektiot, ASAT-arvon kohoaminen, trombosytopenia ja väsymys.

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

Fulvestranttialistuksen mediaanikesto oli fulvestrantin ja palbosiklibin yhdistelmän hoitohaarassa 11,2 kuukautta ja fulvestrantin ja lumelääkkeen yhdistelmän hoitohaarassa 4,9 kuukautta.

Fulvestrantin ja palbosiklibin yhdistelmän hoitohaarassa palbosiklibialistuksen 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 vaikereasteet n (%)	Vaikereaste ≥ 3 n (%)	Kaikki vaikereasteet n (%)	Vaikereaste ≥ 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 ^c	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 ravitsemus				
<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 erityis ^d	22 (6,4)	0	2 (1,2)	0
Näön hämärtyminen ^d	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

Yleisoreet 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 = aspartaattiamiinotransferaasi; 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 verihutaleiden 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, 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 ≥ 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Fulvestrantin yliannostuksesta ihmisillä on yksittäisiä raportteja. Yliannostustapauksissa suositellaan potilaan oireenmukaista supportiivista hoitoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu muita kuin suoraan tai epäsuorasti antiestrogenivaikutukseen 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) antagonisti, 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 ekspresio 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 rintasyövässä

Monoterapia

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 aromataasinestäjähoitoon aikana (AI-alaryhmä). Tässä tutkimuksessa verrattiin 500 mg:n fulvestranttiannoksen (n = 362) tehoa ja turvallisuutta 250 mg:n fulvestranttiannoksen (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 3 on yhteenveto CONFIRM-tutkimuksen tehokkuustuloksista.

Taulukko 3 Yhteenveto CONFIRM-tutkimuksen tuloksista ensisijaisen päätte tapahtuman (PFS) ja tärkeimpien toissijaisen tehokkuuden päätte tapahtumien suhteen

Muuttuja	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 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^e	% 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 hoitovasteprosentti) arvioitiin potilailla, joiden vaste voitiin arvioida lähtötilanteessa (eli ne, joiden sairaus oli mitattavissa lähtötilanteessa: 240 potilasta 500 mg:n fulvestranttiryhmässä ja 261 potilasta 250 mg:n fulvestranttiryhmässä).

^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 hoitovasteprocentti; OR: objective response eli objektiivinen hoitovaste; CBR: clinical benefit rate eli kliininen hyötöprocentti; CB: clinical benefit eli kliininen hyötö; OS: overall survival eli kokonaiselinaika; K-M: Kaplan-Meier; CI: confidence interval eli luottamusväli; AI: aromataasinessäjä 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 III satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, kaksoislume-, monikeskustutkimus, jossa verrattiin 500 mg:n fulvestranttiannosta 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 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 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 fulvestranttihaarassa verrattuna anastrotsolihaaraan oli 0,592 (95 %:n luottamusväli: 0,419; 0,837). Alaryhmässä, jossa potilailla oli sisäelinmetastaasi (n = 254), riskisuhde fulvestranttihaarassa verrattuna anastrotsolihaaraan oli 0,993 (95 %:n luottamusväli 0,740; 1,331). FALCON-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 4 ja kuvassa 1.

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

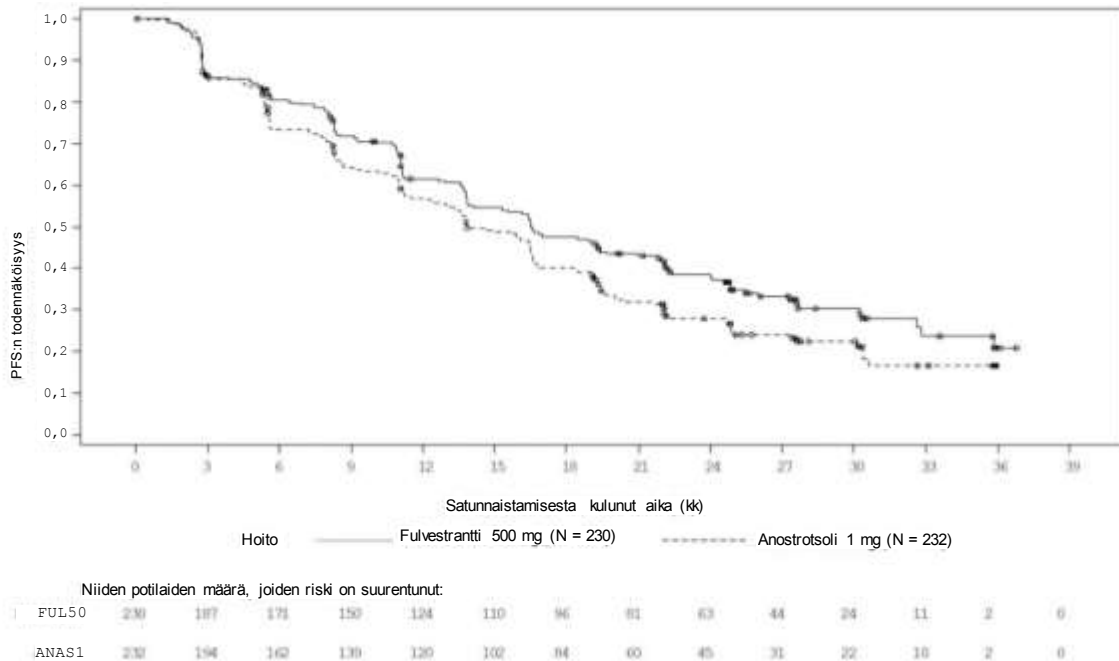
	Fulvestrantti 500 mg (N = 230)	Anastrotsoli 1 mg (N = 232)
Etenemisvapaa elinaika		
PFS-tapahtumien määrä (%)	143 (62,2 %)	166 (71,6 %)
PFS, riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo	HR 0,797 (0,637–0,999) p = 0,0486	
PFS, mediaani [kk (95 %:n luottamusväli)]	16,6 (13,8; 21,0)	13,8 (12,0; 16,6)
OS-tapahtumien 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 % potilasta kuollut) – ei lopullinen OS-analyysi

**potilailla, joilla oli mitattavissa oleva sairaus

Kuva 1 Etenemisvapaan elinajan (tutkijalääkärin arvio, hoitoaiepopulaatio) Kaplan-Meier-kuvaaja – FALCON-tutkimus



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 estrogeenireseptoriposiitivinen rintasyöpä. Näissä tutkimuksissa verrattiin kerran kuukaudessa annettavan 250 mg fulvestranttiannoksen turvallisuutta ja tehoa anastrozolin (aromataasin estäjän) 1 mg:n vuorokausiannokseen. Fulvestrantin 250 mg:n kuukausiannos osoittautui vähintään yhtä tehokkaaksi kuin anastrozoli arvioitaessa etenemisvapaa elinaikaa, objektiivista vastetta ja aikaa potilaan kuolemaan. Näissä päätapahtumissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa kahden hoitoryhmän välillä. Ensisijainen päätapahtuma oli etenemisvapaa elinajan riskisuhde oli 0,95 (95 %:n luottamusväli 0,82-1,10). Objektiivinen hoitovasteprosentti fulvestrantti 250 mg:lla oli 19,2 % ja anastrozolilla 16,5 %. Mediaani aika potilaan kuolemaan oli fulvestrantilla hoidetuilla potilailla 27,4 kuukautta ja anastrozolilla hoidetuilla 27,6 kuukautta. Kuolemaan kuluneen ajan riskisuhde 250 mg:n fulvestrantin ja anastrozolin välillä oli 1,01 (95 %:n luottamusväli 0,86-1,19).

Yhdistelmähoito palbosiklibin kanssa

Vaiheen 3 kansainvälisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin 500 mg:n fulvestranttiannosta yhdistelmänä palbosiklibin 125 mg:n annoksen kanssa 500 mg:n fulvestranttiannokseen 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 liittämissä hoidon 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 ositettiin dokumentoidun aiemmalle hormonihoidolle 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 herkkyyden 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 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 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).

Välianalyysissä, 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-rajaa-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, hoitoaie populaatio)

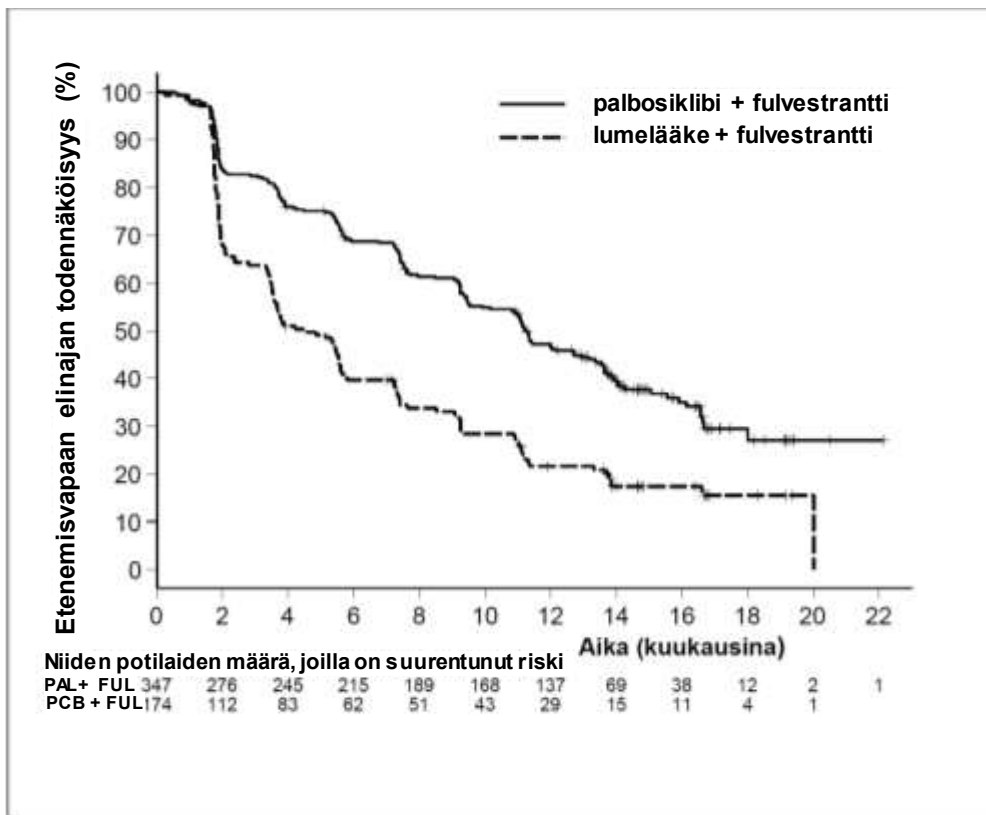
	Päivitetty analyysi (tietojenkeruu päättynyt 23.10.2015)	
	Fulvestrantti ja palbosiklibi (N = 347)	Fulvestrantti ja lumelääke (N = 174)
Etenemisvapaa elinaika		
Mediaani [kk (95 %:n luottamusväli)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo	0,497 (0,398; 0,620), p < 0,000001	
Toissijaiset päätemuuttajat*		

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) [kuukautta (95 %:n luottamusväli)]	9,2 (7,2; 10,4)	7,4 (3,9; NE)
CBR [% (95 %:n luottamusväli)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 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, hoitoaie populaatio) Kaplan-Meier-kuvaaja – 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 stratifiointitekijöiden ja lähtötilanteen ominaisuuksien mukaan. Vähenemä oli ilmeinen pre- tai perimenopausaalisilla naisilla (riskisuhde 0,46 [95 %:n luottamusväli: 0,28; 0,75]) ja postmenopausaalisilla naisilla (riskisuhde 0,52 [95 %:n luottamusväli: 0,40; 0,66]) sekä potilailla, joilla tauti oli metastasoitunut sisäelimiin (riskisuhde 0,50 [95 %:n luottamusväli: 0,38; 0,65]) ja 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 ei-viskeraalisen 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)
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) elämänlaatukyselyä (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 kuului 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 merkittävästi 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 fulvestranttia vähensi postmenopausaalisen endometriumin stimulaatiota merkittävästi enemmän kuin plasebo (arvioitiin endometriumin paksuuden ultraäänitutkimuksella).

Korkeintaan 16 viikkoa kestänyt neoadjuvanttihoito joko 500 mg:lla fulvestranttia tai 250 mg:lla fulvestranttia 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 500 mg:lla fulvestranttia tai 250 mg:lla fulvestranttia hoidetuilla rintasyöpäpotilailla ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia seerumin luun aineenvaihdunnan merkkiaineisiin.

Pediatriset potilaat

Fulvestrant medac -valmistetta 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 enneaikainen murrosikä. Lapsipotilaat saivat fulvestranttia lihakseen 4 mg/kg/kk. Tässä 12 kk:n pituisessa tutkimuksessa arvioitiin useita McCune–Albrightin oireyhtymään liittyviä päätapahtumia 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 fulvestrantti-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.

Metabolia

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 ainoa 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 naisilla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A tai B). Tutkimuksessa käytettiin lyhytkestoisen lihaksensisäisen injektiovalmisteen suurta annosta. Maksan vajaatoimintapotillailla todettiin 2,5-kertaiset AUC-arvot terveisiin naisiin verrattuna. On odotettavissa, että fulvestranttia saavat potilaat sietävät hyvin tämän suuruisen lisääntymisen. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavia naisia 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], sinus pysähdys 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 heikentyneitä naaraiden hedelmällisyyttä ja alkuiden selviytymistä, synnytyshäiriöitä ja sikiöpämuodostumien lisääntymistä (mm. tarsaalifleksuuraa). Fulvestranttia saaneiden kaniin tiineys keskeytyi. Istukan paino ja implantaation jälkeinen sikiökuolleisuus lisääntyi. Kanin sikiömuutosten esiintyvyys kasvoi (lantiokaaren sijoittuminen taaksepäin ja 27 presakraalinelikamaa).

Kahden vuoden onkogeneisuustutkimus rotilla (fulvestrantti-injektio lihakseen) osoitti hyvänlaatuisten munasarjan granulosaosolukasvaimien lisääntymistä naarasrotilla käytettäessä suuria 10 mg/rotta/15 vrk -annoksia, sekä kivesten leydiginsolukasvainten lisääntymistä urosrotilla. Hiirillä tehdyssä kahden vuoden onkogeneisuustutkimuksessa (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.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

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
Risiiniöljy, puhdistettu

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

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

Säilytä esitätetty ruisku alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lämpötilapoikkeamia 2 °C–8 °C:n ulkopuolelle on rajoitettava. Valmisteen säilyttämistä yli 30 °C:n 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 mukaisesti 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 medac -valmisteen 48 kuukauden kestoajan puitteissa (ks. kohta 6.3). Altistuminen alle 2 °C:n lämpötiloille ei vahingoita valmistetta, jos sitä ei säilytetä alle -20 °C:ssa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Esitätetty ruisku koostuu seuraavista osista: tyyppi I kirkkaasta lasista valmistettu säiliöosa, ruiskun kärjen muovinen suojuus, bromobutyylimusta valmistettu mäntätulppa, polypropyleenistä valmistettu männän varsi sekä turvasuljin. Esitätetty ruisku sisältää 5 ml injektioneestettä, liuos.

Fulvestrant medac –valmisteesta on saatavilla kaksi eri pakkauskokoa:

- pahvirasia, joka sisältää yhden esitätetyn ruiskun läpipainopakkauksessa, steriilin hypodermisen turvaneulan (BD SafetyGlide) ja yhden pakkausselosteen, tai
- pahvirasia, joka sisältää kaksi esitätettyä ruiskua kahdessa läpipainopakkauksessa, kaksi steriiliä hypodermistä turvaneulaa (BD SafetyGlide) ja yhden pakkausselosteen.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistetta on käsiteltävä ja se on hävitettävä antineoplastisia valmisteita koskevien ohjeiden mukaisesti ja paikallisten vaatimusten mukaisesti. Raskaana olevien terveydenhuollon ammattihenkilöiden ei pidä käsitellä ja/tai antaa 250 mg Fulvestrant medac –injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku -valmistetta.

Antoohjeet

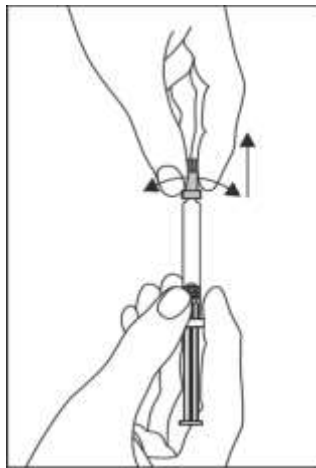
Anna injektio noudattamalla suuren tilavuuden lihaksensisäisten injektioiden antoon tarkoitettuja paikallisia ohjeita.

HUOM.: Iskiashermon läheisyyden vuoksi on varovaisuutta noudatettava, jos Fulvestrant medac annetaan dorsogluteaaliseen alueelle (ks. kohta 4.4).

Varoitukset: Turvaneulaa (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) ei saa autoklavoida ennen käyttöä. Kädet tulee pitää neulan takana aina käytön ja hävityksen aikana.

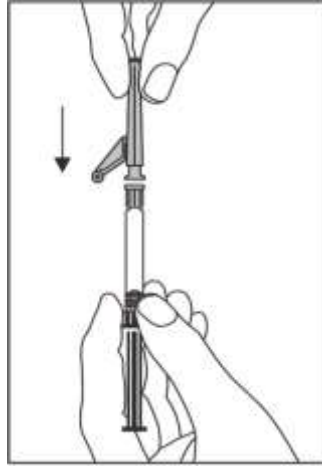
Tee seuraavat toimenpiteet kummallekin ruiskulle:

- Ota lasiruisku läpipainopakkauksesta ja tarkista, ettei ruisku ole vioittunut.
- Poista turvaneulan (BD SafetyGlide) ulompi pakkausmateriaali.
- Ennen antoa on parenteraalisista liuoksista tarkistettava silmämääräisesti, ettei liuos sisällä partikkeleita tai ole värjäytynyt.
- Pidä ruisku pystyasennossa.
- Tartu toisella kädellä suojakorkkiin ja kierrä se varovasti irti. Älä koske ruiskun kärkeen, jotta se säilyy steriilinä (ks. kuva 1).



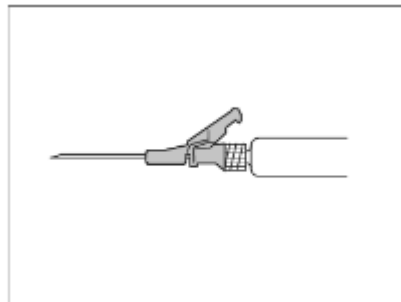
Kuva 1

- Aseta turvaneula Luer-Lock-liittimeen ja kierrä kunnes se on tiukasti kiinni (ks. kuva 2).



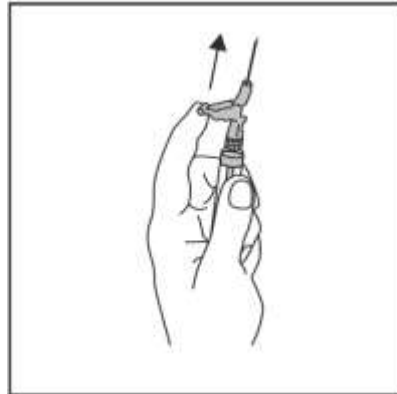
Kuva 2

- Tarkista, että neula on lukittunut Luer-liittimeen ennen kuin pidät ruiskua muussa kuin pystyasennossa.
- Vältä vahingoittamista neulan kärkeä poista neulan suojusta vetämällä se suoraan pois neulasta.
- Vie esitäytetty ruisku antopaikalle.
- Poista neulan hylsy.
- Poista ylimääräinen ilma ruiskusta.
- Anna pakaralihakseen (gluteaalialueelle) hitaasti (1-2 minuuttia/injektio). Käytön helpottamiseksi neulan viistokärki ja vipuvarsi on asetettu samalle puolelle (ks. kuva 3).



Kuva 3

- Työnnä heti injektion jälkeen vipuvartta yhdellä sormen painalluksella aktivoiaksesi neulansuojausmekanismin (ks. kuva 4).
HUOM: Aktivoi pois päin itsestäsi ja muista henkilöistä. Odota kunnes kuulet naksahduksen, ja varmista silmämääräisesti, että neulan kärki on täysin peitossa.



Kuva 4

Hävittäminen

Esitetyt ruiskut on tarkoitettu **vain** kertakäyttöön.

Tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa vaaraa vesistöille. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti (ks. kohta 5.3).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

37966

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.10.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fulvestrant medac 250 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta innehåller 250 mg fulvestrant i 5 ml lösning.
Varje ml injektionsvätska, lösning, innehåller 50 mg fulvestrant.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml lösning innehåller 100 mg etanol (96 %), 100 mg bensylalkohol och 150 mg bensylbensoat.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.
Klar, färglös till gul, oljig och viskös lösning, fri från synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fulvestrant medac är avsett:

- som monoterapi för behandling av östrogenreceptorpositiv, lokalt avancerad eller metastatisk bröstcancer hos postmenopausala kvinnor:
 - som inte tidigare fått endokrin behandling eller
 - med återfall under eller efter adjuvant antiöstrogenbehandling eller sjukdomsprogression vid antiöstrogenbehandling.
- i kombination med palbociklib för behandling av hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ, lokalt avancerad eller metastatisk bröstcancer hos kvinnor som tidigare har fått endokrinbehandling (se avsnitt 5.1).

Hos pre- eller perimenopausala kvinnor ska kombinationsbehandlingen med palbociklib kombineras med en luteiniserande hormonfrisättande hormon-(LHRH)-agonist.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna kvinnor (inklusive äldre)

Rekommenderad dos är 500 mg en gång per månad, med en extra dos på 500 mg två veckor efter den initiala dosen.

Se även produktresumén för palbociklib när fulvestrant används i kombination med palbociklib.

Före och under hela behandlingen med kombinationen fulvestrant plus palbociklib bör pre/perimenopausala kvinnor behandlas med LHRH-agonister enligt lokal klinisk praxis.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Inga dosjusteringar rekommenderas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 ml/min). Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance

< 30 ml/min) har säkerhet och effekt inte utvärderats varför försiktighet rekommenderas i dessa fall (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Inga dosjusteringar rekommenderas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Eftersom exponeringen av fulvestrant kan komma att öka ska dock Fulvestrant medac användas med försiktighet hos dessa patienter. Det finns inga data för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Effekt och säkerhet för Fulvestrant medac för barn från födelsen till 18 års ålder har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Fulvestrant medac ska administreras som två efter varandra följande 5 ml-injektioner genom långsam intramuskulär injektion (1-2 minuter/injektion), en i varje skinka (glutealområdet).

På grund av närheten till den underliggande ischiasnerven ska försiktighet iakttas om Fulvestrant medac injiceras dorsoglutealt.

Detaljerade anvisningar om administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

Svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitten 4.4 och 5.2).

4.4 Varningar och försiktighet

Fulvestrant ska användas med försiktighet till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Fulvestrant ska användas med försiktighet till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min).

På grund av den intramuskulära administreringsvägen ska försiktighet iakttas när fulvestrant administreras till patienter med känd blödningsrubbnings eller trombocytopeni eller behandlas med antikoagulantia.

Tromboemboliska händelser är vanligt förekommande hos kvinnor med avancerad bröstcancer vilket har observerats i kliniska studier med fulvestrant (se avsnitt 4.8). Detta ska tas i beaktande när fulvestrant förskrivs till patienter med ökad risk för tromboembolism.

Biverkningar relaterade till injektionsområdet såsom ischias, neuralgi, neuropatisk smärta och perifer neuropati har rapporterats vid fulvestrantinjektioner. På grund av närheten till den underliggande ischiasnerven måste försiktighet iakttas om fulvestrant administreras vid det dorsogluteala injektionsstället (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Långtidsdata för fulvestrants effekt på benvävnad saknas. På grund av fulvestrants verkningsmekanism finns det en potentiell risk för osteoporos.

Effekt och säkerhet för fulvestrant (antingen som monoterapi eller i kombination med palbociklib) har inte studerats hos patienter med kritisk visceral sjukdom.

Se även produktresumén för palbociklib när fulvestrant kombineras med palbociklib.

Interferens med östradiol-antikroppsanalyser

På grund av den strukturella likheten mellan fulvestrant och östradiol, kan fulvestrant störa antikroppsbaseade östradiolanalyser och leda till falskt förhöjda nivåer av östradiol.

Pediatrik population

Fulvestrant medac rekommenderas inte till barn och ungdomar eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts för denna patientgrupp (se avsnitt 5.1).

Fulvestrant medac innehåller etanol 96 % (alkohol)

Detta läkemedel innehåller 12,4 volymprocent alkohol (etanol), d.v.s. upp till 1 000 mg per dos, motsvarande 25 ml öl eller 10 ml vin per dos. Skadligt för personer som lider av alkoholism. Ska beaktas av gravida eller ammande kvinnor, barn och högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom och epilepsi.

Fulvestrant medac innehåller bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller 500 mg bensylalkohol per 5 ml. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Fulvestrant medac innehåller bensylbensoat

Detta läkemedel innehåller 750 mg bensylbensoat per 5 ml.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

En klinisk interaktionsstudie med midazolam (substrat för CYP3A4) visade att fulvestrant inte hämmar CYP3A4. Kliniska interaktionsstudier med rifampicin (inducerare av CYP3A4) och ketokonazol (hämmare av CYP3A4) visade inte någon kliniskt relevant förändring i clearance av fulvestrant. Dosjustering är därför inte nödvändig hos patienter som får fulvestrant samtidigt med CYP3A4-hämmare eller -inducerare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Patienter som kan tänkas bli gravida ska rådas att använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen.

Graviditet

Fulvestrant är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Efter enstaka intramuskulära doser i råtta och kanin har fulvestrant visats passera placentan. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter såsom ökad incidens av fostermisbildningar och dödsfall (se avsnitt 5.3). Om graviditet inträffar under behandling med Fulvestrant medac ska patienten informeras om de potentiella riskerna för fostret och den potentiella risken för missfall.

Amning

Amning måste avbrytas under behandling med fulvestrant. Fulvestrant utsöndras i mjölk hos lakterande råtta. Det är okänt om fulvestrant utsöndras i bröstmjolk. Med hänsyn till den potentiella risken för allvarliga biverkningar orsakade av fulvestrant hos spädbarn som ammas, är användning under amning kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Effekten av fulvestrant på människans fertilitet har inte studerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fulvestrant har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom kraftlöshet har rapporterats som en mycket vanlig biverkan vid användning av fulvestrant

ska dock patienter som känner av denna biverkan iaktta försiktighet vid bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Monoterapi

Detta avsnitt omfattar information baserad på alla biverkningar som rapporterats från kliniska studier, studier efter marknadsintroduktionen och spontana rapporter. I den poolade datauppsättningen för fulvestrant i monoterapi var de mest frekvent rapporterade biverkningarna reaktioner vid injektionsstället, kraftlöshet, illamående och förhöjda nivåer av leverenzymmer (ALAT, ASAT, ALP).

I tabell 1 är följande frekvenskategorier för biverkningar beräknade på basis av en grupp behandlad med fulvestrant 500 mg i de poolade säkerhetsanalyserna av studier där fulvestrant 500 mg jämfördes med fulvestrant 250 mg [CONFIRM (studie D6997C00002), FINDER 1 (studie D6997C00004), FINDER 2 (studie D6997C00006) och NEWEST (studie D6997C00003)], eller från FALCON (studie D699BC00001) ensam, där fulvestrant 500 mg jämfördes med anastrozol 1 mg.

När frekvenserna skiljer sig mellan de poolade säkerhetsanalyserna och FALCON visas den högsta frekvensen. Frekvenserna i tabell 1 baseras på alla rapporterade fall, oavsett prövarens utvärdering av orsakssambandet. Mediandurationen för behandling med fulvestrant 500 mg i den poolade datauppsättningen (inkluderande de ovan nämnda studierna plus FALCON) var 6,5 månader.

Biverkningar listade i tabellform

Biverkningarna listade nedan är klassificerade efter frekvens och organsystem. Frekvensgrupperna är definierade enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Inom varje frekvensgrupp rapporteras biverkningarna med avtagande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar rapporterade hos patienter behandlade med fulvestrant som monoterapi

Biverkningar enligt klassificering av organsystem och frekvens		
Infektioner och infestationer	Vanliga	Urinvägsinfektioner
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Minskat antal blodplättar ^c
Immunsystemet	Mycket vanliga	Överkänslighetsreaktioner ^c
	Mindre vanliga	Anafylaktiska reaktioner
Metabolism och nutrition	Vanliga	Aptitlöshet ^a
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
Blodkärl	Mycket vanliga	Blodvallningar ^c
	Vanliga	Venös tromboembolism ^a
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Kräkning, diarré
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Förhöjda nivåer av leverenzymmer (ALAT, ASAT, ALP) ^a
	Vanliga	Förhöjd nivå av bilirubin ^a
	Mindre vanliga	Leversvikt ^{c, f} , hepatit ^f , förhöjd nivå av gamma-GT ^f
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag ^c
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ledsmärta och muskuloskeletal smärta ^d
	Vanliga	Ryggsmärta ^a
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Vaginal blödning ^c
	Mindre vanliga	Vaginal moniliasis ^f , vit vaginal flytning ^f
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Kraftlöshet ^a , reaktioner vid injektionsstället ^b
	Vanliga	Perifer neuropati ^c , ischias ^e
	Mindre vanliga	Blödning vid injektionsstället ^f , blåmärken vid injektionsstället ^f , neuralgi ^{c, f}

^a Inkluderar biverkningar för vilka det på grund av den underliggande sjukdomen inte går att exakt fastställa i vilken mån fulvestrant har bidragit.

^b Termen reaktioner vid injektionsstället inkluderar inte blödning vid injektionsstället eller blåmärken vid injektionsstället, ischias, neuralgi eller perifer neuropati.

^c Biverkningen observerades inte i större kliniska studier (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Frekvensen har beräknats med hjälp av övre gränsen för det 95 % konfidensintervallet för punktskattningen. Detta beräknas som 3/560 (där 560 är antalet patienter i de större kliniska studierna), vilket motsvarar frekvenskategorin ”mindre vanliga”.

^d Omfattar: artralgi och mindre frekvent muskuloskeletal smärta, myalgi och smärta i extremitet.

^e Frekvenskategorin skiljer sig mellan poolad säkerhetsdatauppsättning och FALCON.

^f Biverkningen observerades inte i FALCON.

Beskrivning av valda biverkningar

Beskrivningarna som inkluderas nedan är baserade på säkerhetsanalyssetet bestående av 228 patienter som fick minst en (1) dos fulvestrant och 232 patienter som fick minst en (1) dos anastrozol i fas 3-studien FALCON.

Ledsmärta och muskuloskeletal smärta

I FALCON-studien var antalet patienter som rapporterade biverkningarna ledsmärta och muskuloskeletal smärta 65 (31,2 %) och 48 (24,1 %) för fulvestrant- respektive anastrozolarmarna. Av de 65 patienterna i fulvestrantarmen rapporterade 40 % (26/65) av patienterna ledsmärta och muskuloskeletal smärta inom den första behandlingsmånaden, och 66,2 % (43/65) av patienterna inom de första 3 behandlingsmånaderna. Inga patienter rapporterade biverkningar som var CTCAE grad ≥ 3 eller som krävde dosreduktion, dosavbrott eller utsättning av behandlingen på grund av dessa biverkningar.

Kombinationsbehandling med palbociklib

Den övergripande säkerhetsprofilen för fulvestrant vid användning i kombination med palbociklib baseras på data från 517 patienter med HR-positiv, HER2-negativ, avancerad eller metastatisk bröstcancer i den randomiserade PALOMA3-studien (se avsnitt 5.1). De vanligaste (≥ 20 %)

biverkningarna av någon grad som rapporterats hos patienter som fick fulvestrant i kombination med palbociklib var neutropeni, leukopeni, infektioner, trötthet, illamående, anemi, stomatit, diarré och trombocytopeni. De vanligaste ($\geq 2\%$) grad ≥ 3 -biverkningarna var neutropeni, leukopeni, anemi, infektioner, ökat ASAT, trombocytopeni och trötthet.

I tabell 2 rapporteras biverkningarna från PALOMA3.

Medianexponeringsdurationen för fulvestrant var 11,2 månader i fulvestrant + palbociklib-armen och 4,9 månader i fulvestrant + placebo-armen. Medianexponeringsdurationen för palbociklib i fulvestrant + palbociklib-armen var 10,8 månader.

Tabell 2 Biverkningar baserat på PALOMA3-studien (n=517)

Organsystem Frekvens Rekommenderad term ^a	Fulvestrant + palbociklib (N=345)		Fulvestrant + placebo (N=172)	
	Alla grader n (%)	grad ≥ 3 n (%)	Alla grader n (%)	grad ≥ 3 n (%)
Infektioner och infestationer				
<i>Mycket vanliga</i>				
Infektioner ^b	163 (47,2)	11 (3,2)	54 (31,4)	5 (2,9)
Blodet och lymfsystemet				
<i>Mycket vanliga</i>				
Neutropeni ^c	287 (83,2)	228 (66,1)	7 (4,1)	1 (0,6)
Leukopeni ^d	183 (53,0)	105 (30,4)	9 (5,2)	2 (1,2)
Anemi ^e	102 (29,6)	12 (3,5)	22 (12,8)	3 (1,7)
Trombocytopeni ^f	78 (22,6)	8 (2,3)	0 (0,0)	0
<i>Mindre vanliga</i>				
Febril neutropeni	3 (0,9)	3 (0,9)	1 (0,6)	1 (0,6)
Metabolism och nutrition				
<i>Mycket vanliga</i>				
Minskad aptit	55 (15,9)	3 (0,9)	14 (8,1)	1 (0,6)
Centrala och perifera nervsystemet				
<i>Vanliga</i>				
Dysgeusi	23 (6,7)	0	5 (2,9)	0
Ögon				
<i>Vanliga</i>				
Ökat tårflöde ^g	22 (6,4)	0	2 (1,2)	0
Dimsyn ^d	20 (5,8)	0	3 (1,7)	0
Torra ögon	13 (3,8)	0	3 (1,7)	0
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
<i>Vanliga</i>				
Epistaxis	23 (6,7)	0	3 (1,7)	0
Magtarmkanalen				
<i>Mycket vanliga</i>				
Illamående	117 (33,9)	0	48 (27,9)	1 (0,6)
Stomatit ^g	97 (28,1)	2 (0,6)	22 (12,8)	0
Diarré	81 (23,5)	0	33 (19,2)	2 (1,2)
Kräkning	65 (18,8)	2 (0,6)	26 (15,1)	1 (0,6)
Hud och subkutan vävnad				
<i>Mycket vanliga</i>				
Alopeci	62 (18,0)	0	11 (6,4)	0
Hudutslag ^h	58 (16,8)	2 (0,6)	11 (6,4)	0
<i>Vanliga</i>				
Torr hud	21 (6,1)	0	2 (1,2)	0

Organsystem Frekvens Rekommenderad term ^a	Fulvestrant + palbociklib (N=345)		Fulvestrant + placebo (N=172)	
	Alla grader n (%)	grad ≥ 3 n (%)	Alla grader n (%)	grad ≥ 3 n (%)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället				
<i>Mycket vanliga</i>				
Trötthet	142 (41,2)	8 (2,3)	50 (29,1)	2 (1,2)
Pyrexia	44 (12,8)	1 (0,3)	9 (5,2)	0
<i>Vanliga</i>				
Asteni	26 (7,5)	0	9 (5,2)	1 (0,6)
Undersökningar				
<i>Vanliga</i>				
Ökning av ASAT	26 (7,5)	10 (2,9)	9 (5,2)	3 (1,7)
Ökning av ALAT	20 (5,8)	6 (1,7)	6 (3,5)	0

ALAT=alaninaminotransferas; ASAT=aspartataminotransferas; N/n=antal patienter.

^a Rekommenderade termer är listade enligt MedDRA 17.1.

^b Infektioner inkluderar alla rekommenderade termer som ingår i klassificeringen av organsystemet Infektioner och infestationer.

^c Neutropeni inkluderar följande rekommenderade termer: neutropeni, minskat neutrofilantal.

^d Leukopeni inkluderar följande rekommenderade termer: leukopeni, minskat antal vita blodkroppar.

^e Anemi inkluderar följande rekommenderade termer: anemi, minskat hemoglobin, minskat hematokrit.

^f Trombocytopeni inkluderar följande rekommenderade termer: trombocytopeni, minskat antal blodplättar.

^g Stomatit inkluderar följande rekommenderade termer: aftös stomatit, keilit, glossit, glossodyn, orala ulcerationer, mukositis, oral smärta, orofaryngealt obehag, orofaryngeal smärta, stomatit.

^h Hudutslag inkluderar följande rekommenderade termer: hudutslag, makulopapulös utslag, kliande utslag, erytematös utslag, papulös utslag, dermatit, akneliknande dermatit, toxiska hudutslag.

Beskrivning av valda biverkningar

Neutropeni

Hos patienter som fick fulvestrant i kombination med palbociklib i PALOMA3-studien rapporterades neutropeni av någon grad hos 287 (83,2 %) patienter, där neutropeni av grad 3 rapporterades hos 191 (55,4 %) och neutropeni grad 4 rapporterades hos 37 (10,7 %) patienter. I fulvestrant + placebo-armen (n=172) rapporterades neutropeni av någon grad hos 7 (4,1 %) patienter, varav neutropeni av grad 3 rapporterades hos 1 (0,6 %) patient. Det fanns inga rapporter om neutropeni av grad 4 i fulvestrant + placebo-armen.

Hos patienter som fick fulvestrant i kombination med palbociklib var mediantiden till första episoden av neutropeni av någon grad 15 dagar (intervall: 13-317) och mediandurationen av neutropeni av grad ≥ 3 var 7 dagar. Febril neutropeni har rapporterats hos 0,9 % patienter som fick fulvestrant i kombination med palbociklib.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för

läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Det finns enstaka rapporter om överdosering med fulvestrant hos människa. Vid överdosering rekommenderas symtomatisk, stödjande behandling. Djurstudier med höga doser av fulvestrant tyder inte på några andra effekter än de som kan relateras direkt eller indirekt till antiöstrogen aktivitet (se avsnitt 5.3).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Endokrin terapi, Antiöstrogener, ATC-kod: L02BA03

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Fulvestrant är en kompetitiv östrogenreceptorantagonist (ER) med en affinitet som är jämförbar med östradiol. Fulvestrant blockerar de trofiska effekterna av östrogener utan någon partiell agonist- (östrogenlik)-aktivitet. Verkningsmekanismen är associerad med nedreglering av nivåerna av östrogenreceptorprotein. Kliniska studier som genomförts på postmenopausala kvinnor med primär bröstcancer har visat att fulvestrant signifikant nedreglerar östrogenreceptorprotein i östrogenreceptorpositiva tumörer jämfört med placebo. Uttrycket av progesteronreceptorer minskade också signifikant, vilket väl överensstämmer med avsaknad av egen östrogenlik agonistisk effekt. Det har även visats att fulvestrant 500 mg nedreglerar ER och proloferationsmarkören Ki67, i större utsträckning än fulvestrant 250 mg i brösttumörer vid postmenopausal neoadjuvant behandling.

Klinisk effekt och säkerhet vid avancerad bröstcancer

Monoterapi

En klinisk fas III-studie genomfördes på 736 postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer som hade recidiv under pågående eller efter adjuvant endokrin terapi. Studien inkluderade 423 patienter som hade recidiv efter eller progredierade under antiöstrogenbehandling (AE-subgrupp) och 313 patienter som hade recidiv efter eller progredierade under behandling med aromatashämmare (AI-subgrupp). I denna studie jämfördes effekten och säkerheten för fulvestrant 500 mg (n=362) med fulvestrant 250 mg (n=374). Progressionsfri överlevnad (PFS) var primärt effektmått. De viktigaste sekundära effektmåtten inkluderade den objektiva responsen (ORR), den kliniska nyttan (CBR) och den totala överlevnaden (OS). Effektergebnat för CONFIRM-studien är summerade i tabell 3.

Tabell 3 Summering av resultaten för det primära effektmåttet (PFS) och de viktigaste sekundära effektmåtten i CONFIRM-studien

Variabel	Typ av estimat; behandlingsjämförelse	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Jämförelse mellan grupper (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				Hazard ratio	95 % CI	p-värde
PFS	K-M median i månader; hazard ratio					
Alla patienter		6,5	5,5	0,80	0,68; 0,94	0,006
-AE-subgrupp (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62; 0,94	0,013
-AI-subgrupp (n=313)^a		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
OS^b	K-M median i månader; hazard ratio					
Alla patienter		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 ^c
-AE-subgrupp (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 ^c
-AI-subgrupp (n=313)^a		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 ^c
Variabel	Typ av estimat; behandlingsjämförelse	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Jämförelse mellan grupper (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				Absolut differens i %	95 % CI	
ORR^d	% patienter med OR; absolut differens i %					
Alla Patienter		13,8	14,6	-0,8	-5,8; 6,3	
-AE-subgrupp (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2; 9,3	
-AI-subgrupp (n=205)^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8	
CBR^e	% patienter med CB; absolut differens i %					
Alla Patienter		45,6	39,6	6,0	-1,1; 13,3	
-AE-subgrupp (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2; 16,6	
-AI-subgrupp (n=313)^a		36,2	32,3	3,9	-6,1; 15,2	

^a Fulvestrant är indicerat för patienter vars sjukdom har recidiverat eller progredierat vid antiöstrogenterapi. Resultaten i AI-subgruppen är inte övertygande.

^b OS presenteras för de slutliga överlevnadsanalyserna vid 75 % mognad.

^c Nominellt p-värde utan justeringar för multiplicitet mellan de initiala analyserna av total överlevnad vid 50 % mognad och de uppdaterade analyserna av överlevnad vid 75 % mognad.

^d ORR fastställdes för patienter som var möjliga att utvärdera med avseende på respons vid baslinjen (d.v.s. de med mätbar sjukdom vid baslinjen: 240 patienter i fulvestrant 500 mg-gruppen och 261 patienter i 250 mg-gruppen).

^e Patienter med bästa objektiva respons av endera komplett respons, partiell respons eller stabil sjukdom \geq 24 veckor.

PFS: progressionsfri överlevnad; ORR: objektiv responsfrekvens; OR: objektiv respons; CBR: frekvens för klinisk nytta; CB: klinisk nytta; OS: total överlevnad; K-M: Kaplan-Meier; CI: konfidensintervall. AI: aromatashämmare, AE: antiöstrogen.

En randomiserad, dubbelblind, dubbelplacebo, multicenterstudie i fas 3 av fulvestrant 500 mg jämfört med anastrozol 1 mg utfördes på postmenopausala kvinnor med ER-positiv och/eller PgR-positiv lokalt avancerad eller metastatisk bröstcancer som inte tidigare behandlats med någon hormonell

behandling. Totalt randomiserades 462 patienter 1:1 i följd att få antingen fulvestrant 500 mg eller anastrozol 1 mg.

Randomiseringen stratifierades enligt sjukdomstillstånd (lokalt avancerat eller metastatiskt), tidigare kemoterapi för avancerad sjukdom och mätbar sjukdom.

Studiens primära effektmått var prövarens bedömning av progressionsfri överlevnad (PFS) beräknad enligt RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Viktiga sekundära effektmått inkluderade total överlevnad (OS) och objektiv responsfrekvens (ORR).

Medianåldern för patienterna som skrivits in i studien var 63 år (intervall 36-90). Majoriteten av patienterna (87,0 %) hade metastatisk sjukdom vid baslinjen. Femtiofem procent (55,0 %) av patienterna hade visceral metastasering vid baslinjen. Totalt hade 17,1 % av patienterna fått en tidigare kemoterapibehandling för avancerad sjukdom; 84,2 % av patienterna hade mätbar sjukdom.

Överensstämmande resultat observerades för majoriteten av de fördefinierade patientsubgrupperna. För patienter i den fördefinierade subgruppen icke-visceral metastasering (n=208), var HR 0,592 (95 % CI: 0,419; 0,837) för fulvestrantarmen jämfört med anastrozolarmen. För patienter i subgruppen visceral metastasering (n=254), var HR 0,993 (95 % CI: 0,740; 1,331) för fulvestrantarmen jämfört med anastrozolarmen. Effekts resultatet för FALCON-studien presenteras i tabell 4 och bild 1.

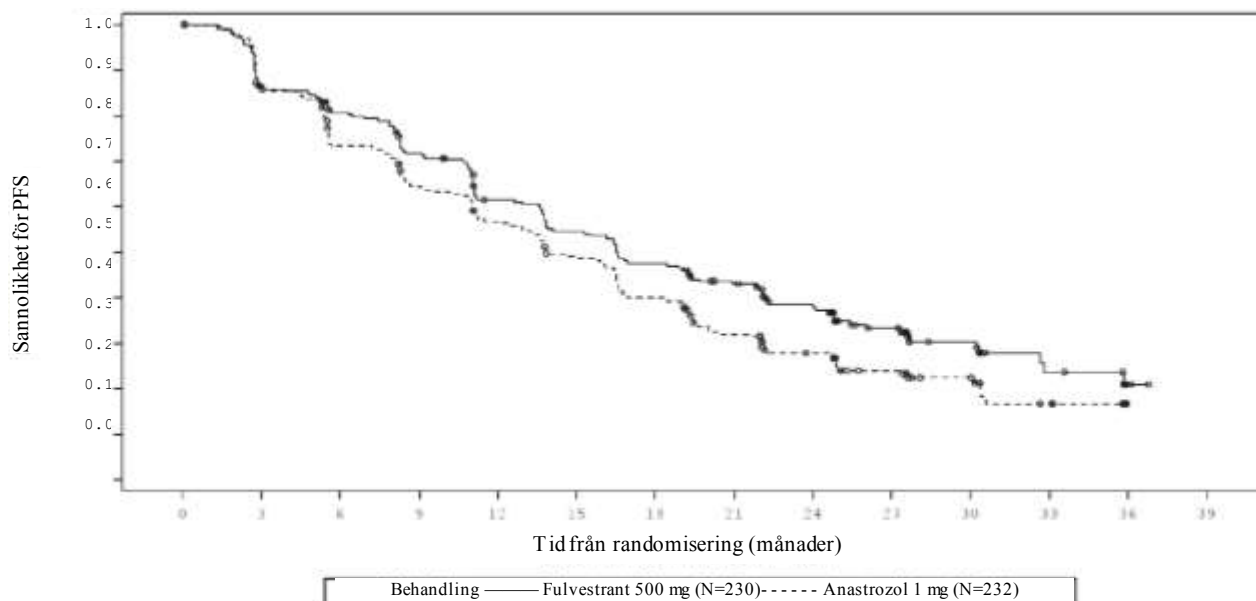
Tabell 4 Summering av resultaten för det primära effektmåttet (PFS) och de viktigaste sekundära effektmåtten (prövarens bedömning, intent-to-treat-populationen) – FALCON-studien

	Fulvestrant 500 mg (N=230)	Anastrozol 1 mg (N=232)
Progressionsfri överlevnad		
Antal PFS-händelser (%)	143 (62,2 %)	166 (71,6 %)
PFS Hazard ratio (95 % CI) och p-värde	HR 0,797 (0,637- 0,999) p = 0,0486	
PFS-median [månader (95 % CI)]	16,6 (13,8; 21,0)	13,8 (12,0; 16,6)
Antal OS-händelser*	67 (29,1 %)	75 (32,3 %)
OS Hazard ratio (95 % CI) och p-värde	HR 0,875 (0,629-1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1 %)	88 (44,9 %)
ORR odds ratio (95 % CI) och p-värde	OR 1,074 (0,716-1,614) p = 0,7290	
Median DoR (månader)	20,0	13,2
CBR	180 (78,3 %)	172 (74,1 %)
CBR odds ratio (95 % CI) och p-värde	OR 1,253 (0,815-1,932) p = 0,3045	

***(31% mognad)-inte slutgiltig OS-analys**

****för patienter med mätbar sjukdom**

Bild 1 Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad (prövarens bedömning, intent-to-treat-population) – FALCON-studie



Antal riskutsatta patienter:

FUL500	230	187	171	150	124	110	96	81	63	44	24	11	2	0
ANAS1	232	194	162	139	120	102	84	60	45	31	22	10	0	0

Två kliniska studier i fas III genomfördes på totalt 851 postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer, vilka antingen fick återfall i sjukdomen under eller efter adjuvant hormonell behandling eller progredierade efter hormonell behandling för avancerad sjukdom. Sjuttiosju procent (77 %) av studiepopulationen hade östrogenreceptorpositiv bröstcancer. I dessa studier jämfördes säkerhet och effekt vid månadsvis administrering av fulvestrant 250 mg med en daglig administrering av 1 mg anastrozol (aromatashämmare). Sammantaget var fulvestrant, vid månadsvis dosering av 250 mg, minst lika effektivt som anastrozol vad gällde progressionsfri överlevnad, objektiv respons och tid till död. Det fanns inga statistiskt signifikanta skillnader i några av dessa effektmått (endpoints) mellan de två behandlingsgrupperna. Progressionsfri överlevnad var primärt effektmått. En kombinerad analys av båda studierna visade att 83 % av patienterna som fick fulvestrant progredierade i sin sjukdom, jämfört med 85 % av patienterna som fick anastrozol. Kombinerad analys av båda studierna visade att riskförhållandet (hazard ratio) mellan fulvestrant 250 mg och anastrozol vad gäller progressionsfri överlevnad var 0,95 (95 % CI 0,82 till 1,10). Den objektiva responsen var 19,2 % för fulvestrant 250 mg jämfört med 16,5 % för anastrozol. Mediantid till död var 27,4 månader för patienter som behandlats med fulvestrant och 27,6 månader för patienter som behandlats med anastrozol. Riskförhållandet mellan fulvestrant 250 mg och anastrozol vad gäller tid till död var 1,01 (95 % CI 0,86 till 1,19).

Kombinationsbehandling med palbociklib

En internationell, randomiserad, dubbelblind, multicenterstudie i fas 3 med parallella grupper av fulvestrant 500 mg plus palbociklib 125 mg jämfört med fulvestrant 500 mg plus placebo utfördes på kvinnor med HR-positiv, HER2-negativ, lokalt avancerad bröstcancer som inte var mottaglig för resektion eller strålbehandling med kurativ avsikt eller metastatisk bröstcancer, oberoende av deras menopausala status, vars sjukdom fortskred efter tidigare endokrin terapi som (neo) adjuvant behandling eller vid metastatiskt tillstånd.

Totalt 521 pre/peri- och postmenopausala kvinnor som hade progredierat senast 12 månader efter fullbordad adjuvant endokrin behandling senast 1 månad, efter tidigare endokrin behandling för avancerad sjukdom, randomiserades 2:1 till fulvestrant plus palbociklib eller fulvestrant plus placebo och stratifierades enligt dokumenterad känslighet för tidigare hormonell behandling, menopausal status vid studiens inledning (pre/peri- jämfört med postmenopausal) och förekomst av visceral metastaser. Pre/perimenopausala kvinnor fick LHRH-agonisten goserelin. Patienter med

avancerad/metastatisk, symtomatisk, visceral spridning, med risk för livshotande komplikationer på kort sikt (inklusive patienter med massiva okontrollerade utgjutningar [pleurala, perikardiella, peritoneala], pulmonell lymfangit och mer än 50 % involvering av levern) var inte lämpliga som studiedeltagare.

Patienterna fick den tilldelade behandlingen fram till objektiv sjukdomsprogression, symtomatisk försämring, oacceptabel toxicitet, död eller tillbakadraget samtycke, beroende på vilket som inträffade först. Cross-over mellan behandlingsarmar var inte tillåtet.

Patienterna var väl matchade för demografiska och prognostiska baslinjekarakteristika mellan armen fulvestrant plus palbociklib och armen fulvestrant plus placebo. Medianåldern för patienterna som inkluderats i denna studie var 57 år (intervall 29, 88). I båda behandlingsarmarna var majoriteten av patienterna vita, hade dokumenterad känslighet för tidigare hormonell behandling och var postmenopausala.

Cirka 20 % av patienterna var pre/perimenopausala. Alla patienter hade fått tidigare systemisk behandling och de flesta patienterna i båda behandlingsarmarna hade fått en tidigare kemoterapibehandling för sin primära diagnos. Mer än hälften (62 %) hade en ECOG PS på 0, 60 % hade visceral metastaser och 60 % hade fått mer än 1 tidigare hormonell behandling för sin primära diagnos.

Studiens primära effektmått var prövarens bedömning av PFS beräknad enligt RECIST 1.1. Understödjande PFS-analyser baserade sig på oberoende central radiologisk granskning. Sekundära effektmått inkluderade OR, CBR, OS, säkerhet och tid till försämring (TTD) för smärteffektmått.

Studien uppfyllde det primära effektmåttet genom att förlänga prövarbedömt PFS vid interimsanalysen som utfördes på 82 % av de planerade PFS-händelserna; resultaten överskred de förbestämda Haybittle-Peto-effektgränserna ($\alpha=0,00135$), vilket visade på en statistiskt signifikant förlängning av PFS och en kliniskt meningsfull behandlingseffekt. En noggrannare uppdatering av effektivitetsdata rapporteras i tabell 5.

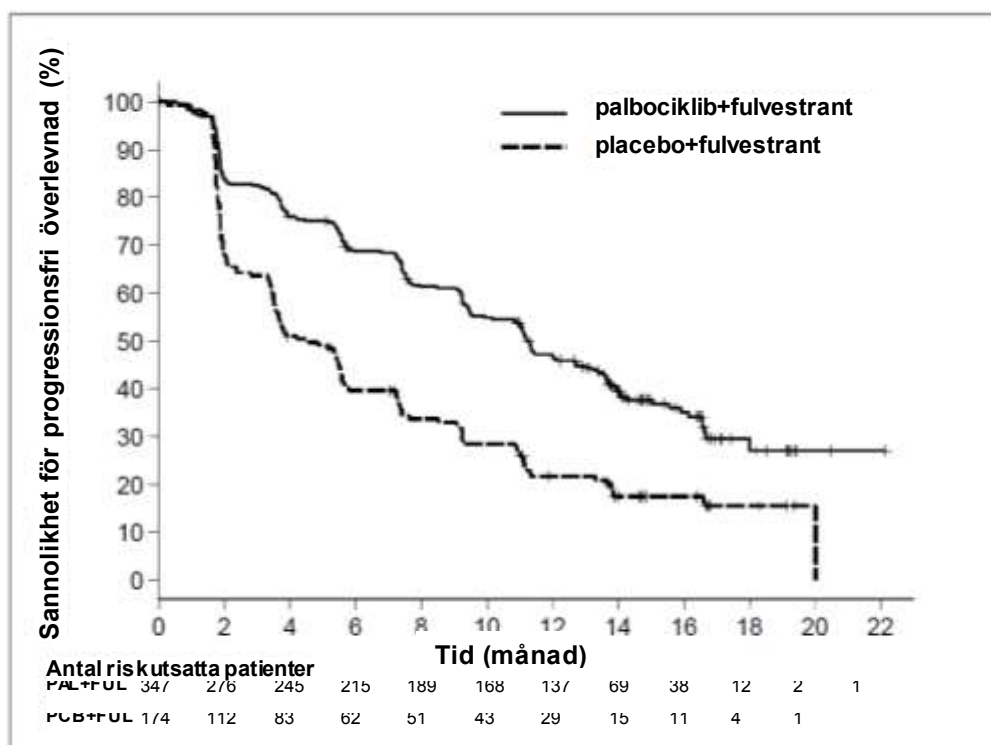
Tabell 5 Resultat effektmått – PALOMA3-studien (prövarens bedömning, intent-to-treat-population)

	Uppdaterad analys (brytpunkt 23 oktober 2015)	
	Fulvestrant plus palbociklib (N=347)	Fulvestrant plus placebo (N=174)
Progressionsfri överlevnad		
Median [månader (95 % CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Hazard ratio (95 % CI) och p-värde	0,497 (0,398; 0,620), p < 0,000001	
Sekundära effektmått*		
OR [% (95 % CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (mätbar sjukdom) [% (95 % CI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
DOR (mätbar sjukdom) (månader [95 % CI])	9,2 (7,2; 10,4)	7,4 (3,9; NE)
CBR [% (95 % CI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)

*Responseeffektmått baserade på bekräftade och obekräftade svar.

N=antal patienter; CI=konfidsintervall; NE = ej beräkningsbar; OR=objektiv respons; CBR=kliniskt nyttig respons; DOR = svarduration

Bild 2 Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad (prövarens bedömning, intent-to-treat-population) – PALOMA3-studien



FUL=fulvestrant; PAL=palbociklib; PCB=placebo.

En minskad risk för sjukdomsprogression eller död i armen fulvestrant plus palbociklib observerades i alla individuella patientsubgrupper definierade genom stratifieringsfaktorer och baslinjekarakteristika. Detta var tydligt hos pre/perimenopausala kvinnor (HR på 0,46 [95 % CI: 0,28; 0,75]) och postmenopausala kvinnor (HR på 0,52 [95 % CI: 0,40; 0,66]) och patienter med visceral metastaser (HR på 0,50 [95 % CI: 0,38; 0,65]) och icke-viscerala metastaser (HR på 0,48 [95 % CI: 0,33; 0,71]). Nyttan kunde även observeras oberoende av tidigare behandlingslinjer vid metastatisk sjukdom, oavsett om antalet behandlingslinjer var 0 (HR på 0,59 [95 % CI: 0,37; 0,93]), 1 (HR på 0,46 [95 % CI: 0,32; 0,64]), 2 (HR på 0,48 [95 % CI: 0,30; 0,76]), eller ≥ 3 (HR på 0,59 [95 % CI: 0,28; 1,22]). Ytterligare effektmått (OR och TTR) bedömda i patientsubgrupperna med eller utan visceral sjukdom visas i tabell 6.

Tabell 6 Resultat effektmått vid visceral och icke-visceral sjukdom från PALOMA3-studien (Intent-to-Treat-population)

	Visceral sjukdom		Icke-visceral sjukdom	
	Fulvestrant plus palbociklib (N=206)	Fulvestrant plus placebo (N=105)	Fulvestrant plus palbociklib (N=141)	Fulvestrant plus placebo (N=69)
OR [% (95 % CI)]	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*, Median [månader (område)]	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

*Responsresultat baserat på bekräftade och obekräftade responser.

N=antal patienter; CI=konfidensintervall; OR=objektiv respons; TTR=tid till första tumörrespons.

Patientrapporterade symtom bedömdes med frågeformuläret från European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) för livskvalitet (QLQ)-C30 och dess bröstcancermodul (EORTC QLQ-BR23). Totalt 335 patienter i armen fulvestrant plus palbociklib och 166 patienter i

armen fulvestrant plus placebo fyllde i frågeformuläret vid baslinjebesöket och vid minst 1 besök efter baslinjebesöket.

Tid till försämring förspecificerades som tiden mellan baslinjen och första förekomsten av ≥ 10 poängs ökning från baslinjen vad gäller smärtsymtompoäng. Tillägg av palbociklib till fulvestrant medförde en symtomfördel genom att signifikant fördröja tid till försämring av smärtsymtomen jämfört med fulvestrant plus placebo (median 8,0 månader jämfört med 2,8 månader; HR på 0,64 [95 % CI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Effekter på postmenopausalt endometrium

Prekliniska data tyder inte på någon stimulerande effekt av fulvestrant på endometriet postmenopausalt (se avsnitt 5.3). En 2 veckors studie med friska frivilliga postmenopausala kvinnor som behandlades med etinylestadiol 20 mikrogram/dag visade att förbehandling med fulvestrant 250 mg resulterade i en signifikant minskad stimulering av det postmenopausala endometriet jämfört med förbehandling med placebo, enligt ultraljudsmätning av endometriets tjocklek.

Neoadjuvant behandling i upp till 16 veckor för bröstcancerpatienter behandlade med antingen fulvestrant 500 mg eller fulvestrant 250 mg resulterade inte i kliniskt signifikanta skillnader i endometriets tjocklek vilket indikerar frånvaro av agonisteffekt. Det finns inget som tyder på biverkningar i endometriet hos de studerade bröstcancerpatienterna. Data gällande endometriets morfologi finns inte tillgängliga.

I två korttidsstudier (1 och 12 veckor) på premenopausala patienter med benign, gynekologisk sjukdom, observerades inte någon signifikant skillnad i endometriets tjocklek (mätt med ultraljud) när fulvestrant jämfördes med placebo.

Effekter på benvävnad

Långtidsdata för fulvestrants effekt på benvävnad saknas. Neoadjuvant behandling av bröstcancerpatienter i upp till 16 veckor med antingen fulvestrant 500 mg eller fulvestrant 250 mg resulterade inte i kliniskt signifikanta skillnader i benomsättningsmarkörer i serum.

Pediatrisk population

Fulvestrant medac är inte avsett för barn. Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för fulvestrant för alla grupper av den pediatrika populationen för bröstcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

I en öppen fas II-studie undersöktes säkerhet, effekt och farmakokinetik för fulvestrant hos 30 flickor i åldern 1-8 år med för tidig pubertet kopplad till McCune Albrights syndrom (MAS). De unga patienterna fick en dos av fulvestrant på 4 mg/kg per månad intramuskulärt. I denna 12-månadersstudie undersöktes en rad olika MAS-relaterade effektmått och visade en sänkt frekvens av vaginala blödningar och en sänkt utvecklingstakt för skelettåldern. Dalkoncentrationerna av fulvestrant vid steady state hos barnen i denna studie var överensstämmande med dem hos vuxna (se avsnitt 5.2). Det framkom inga nya säkerhetsproblem från denna lilla studie, men några 5-årsdata är ännu ej tillgängliga.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter administrering av fulvestrant långverkande intramuskulär injektion absorberas fulvestrant långsamt och maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) uppnås efter ca 5 dagar. Administrering av fulvestrant 500 mg-regim ger exponeringsnivåer vid eller nära steady state inom den första månaden av doseringen (i medeltal [CV]: AUC 475 [33,4 %] ng•dagar/ml, C_{max} 25,1 [35,3 %] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9 %] ng/ml). Vid steady state håller sig plasmakoncentrationerna av fulvestrant inom ett ganska snävt intervall upp till en ca 3-faldig skillnad mellan maximum- och minimikoncentrationer. Efter intramuskulär administrering är exponeringen i stort sett dosproportionell i dosområdet 50 till 500 mg.

Distribution

Fulvestrant distribueras omfattande och snabbt efter administrering. Den stora distributionsvolymen vid steady state ($V_{d,ss}$) (ca 3 till 5 l/kg), tyder på att distributionen är mestadels extravaskulär. Fulvestrant binder i hög grad till plasmaproteiner (99 %). Huvuddelen av dessa plasmaproteiner utgörs av fraktioner av VLDL (very low density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein) och HDL (high density lipoprotein) lipoprotein. Inga studier avseende proteinbindningsinteraktioner har utförts. Det könshormonbindande globulinets (SHGB) roll har inte utvärderats.

Metabolism

Fulvestrants metabolism har inte utvärderats fullständigt, men innefattar kombinationer av ett antal möjliga metaboliseringsvägar som är analoga med dem för endogena steroider. Identifierade metaboliter (inklusive 17-keton, sulfan, 3-sulfat, 3- och 17-glukuronidmetaboliter) är antingen mindre aktiva eller uppvisar en liknande aktivitetsprofil som fulvestrant i antiöstrogena modeller. Studier med humana leverpreparat och humana rekombinanta enzymer indikerar att CYP3A4 är det enda av P450-isoenzymerna som är involverat i oxidationen av fulvestrant. *In vivo* förefaller dock andra metaboliseringsvägar än P450 vara vanligast förekommande. *In vitro*-data tyder på att fulvestrant inte hämmar CYP450-isoenzymer.

Eliminering

Fulvestrant elimineras huvudsakligen i metaboliserad form. Den främsta utsöndringsvägen är via feces och mindre än 1 % utsöndras med urinen. Fulvestrant har ett högt clearance, $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, vilket tyder på hög extraktionsgrad i levern. Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) efter intramuskulär administrering styrs av absorptionshastigheten och har uppskattats till 50 dagar.

Särskilda patientgrupper

I en populationsfarmakokinetisk analys av data från fas III-studier sågs ingen skillnad i den farmakokinetiska profilen för fulvestrant beroende på ålder (mellan 33 och 89 år), vikt (40-127 kg) eller etnicitet.

Nedsatt njurfunktion

Lätt till måttligt nedsatt njurfunktion påverkade inte fulvestrants farmakokinetik i någon kliniskt relevant omfattning.

Nedsatt leverfunktion

Fulvestrants farmakokinetik har utvärderats i en singeldosstudie genomförd på kvinnor med lätt till måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass A och B). En hög dos av en formulering för intramuskulär injektion med kortare duration användes. Hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion sågs en upp till 2,5-faldig ökning av AUC jämfört med friska kvinnor. Hos patienter som administreras fulvestrant förväntas en ökad exponering i denna omfattning vara väl tolererad. Kvinnor med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass C) utvärderades inte.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för fulvestrant utvärderades i en klinisk studie på 30 flickor med för tidig pubertet kopplad till McCune-Albrights syndrom (MAS) (se avsnitt 5.1). De unga patienterna var i åldern 1-8 år och fick en dos av fulvestrant på 4 mg/kg per månad intramuskulärt. Det geometriska medelvärdet (standardavvikelsen) för dalkoncentrationen ($C_{min,ss}$) och för AUC_{ss} i steady state var 4,2 (0,9) ng/ml respektive 3 680 (1 020) ng•h/ml. Även om insamlade data var begränsade förefaller dalkoncentrationerna av fulvestrant vid steady state hos barn överensstämma med dem hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Fulvestrant har låg akut toxicitet.

Fulvestrant tolererades väl i alla djurarter som testades i flerdosstudier. Lokala reaktioner, såsom myosit och granulom vid injektionsstället, ansågs bero på vehikeln, men allvarlighetsgraden av myosit hos kaniner ökade med fulvestrantmängden jämfört med kontroller (saltlösning). I multipla intramuskulära dostoxicitetsstudier på råttor och hund kunde de flesta av effekterna hänföras till

fulvestrants antiöstrogena aktivitet. Detta kunde särskilt ses i reproduktionssystemet hos honor men också i andra organ känsliga för hormoner hos båda könen. Arterit som påverkade ett flertal olika vävnader sågs hos några hundar efter kronisk (12 månader) behandling.

Efter oral och intravenös administrering till hund sågs effekter på det kardiovaskulära systemet (mindre höjningar av ST-segmentet i EKG [oralt], i en hund sågs sinushämning [intravenöst]). Detta inträffade vid exponeringsnivåer som var högre än för patienter ($C_{max} > 15$ gånger), och är därför sannolikt av begränsad betydelse för människans säkerhet vid kliniska doser.

Fulvestrant visade ingen gentoxicitet.

Fulvestrant visade reproduktionseffekter och effekter på embryo/fosterutveckling som överensstämde med dess antiöstrogena aktivitet, vid doser jämförbara den kliniska dosen. En reversibel minskad fertilitet och embryonal överlevnad, dystoci och en ökad incidens av missbildningar inklusive böjd fotled observerades hos råttor. Kaniner som fick fulvestrant kunde inte fullfölja dräktighet och en ökning av placentavikten samt post-implantationsförlust av foster sågs. En ökad incidens av fostervariationer hos kaniner (omvänd placering av bäckengördeln samt 27 pre-sakralkotor) noterades.

En tvåårig onkogenicitetsstudie på råttor (intramuskulär administrering av fulvestrant) visade på en ökad incidens av benigna ovariala granulocelltumörer hos honrättor vid hög dos (10 mg/råtta/15 dagar) och en ökad incidens av Leydigcelltumörer hos hanrättor. I en tvåårig onkogenicitetsstudie på mus (daglig oral administrering) fanns en ökad incidens av könssträngstumörer i äggstockarna (både benigna och maligna) i doser på 150 och 500 mg/kg/dag. Vid nivån utan effekt för dessa fynd var den systemiska exponeringen (AUC) hos rättor cirka 1,5 gånger den förväntade humana exponeringen hos honor och 0,8 gånger hos hanar, och hos möss cirka 0,8 gånger den förväntade humana exponeringen hos både hanar och honor. Induktionen av sådana tumörer överensstämmer med farmakologiska endokrina förändringar i gonadotropinnivåer orsakade av antiöstrogener hos cykliska djur. Därför anses dessa fynd inte vara relevanta för användning av fulvestrant hos postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer.

Miljöriskbedömning

Miljöriskbedömningsstudier har visat att fulvestrant kan ha potential att orsaka skadliga effekter på vattenmiljön (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol (96 procent)
Bensylalkohol
Bensylbensoat
Ricinolja, raffinerad

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2 °C-8 °C).
Förvara den förfyllda sprutan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Avvikelse utanför temperaturområdet 2 °C-8 °C ska begränsas. Det innebär att undvika förvaring vid temperaturer som överstiger 30 °C och att inte överskrida en period på 28 dagar när den genomsnittliga förvaringstemperaturen för produkten är under 25 °C (men över 2 °C-8 °C). Efter temperaturavvikelse ska produkten omedelbart återföras till förvaring enligt rekommendationerna (förvaras och transporteras kallt, 2 °C-8 °C). Temperaturavvikelse har en kumulativ effekt på produktkvaliteten och tidsperioden på 28 dagar får inte överskridas under hela hållbarhetstiden på 48 månader för Fulvestrant medac (se avsnitt 6.3). Exponering för temperaturer under 2 °C skadar inte produkten förutsatt att den inte förvaras under -20 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Den förfyllda sprutan består av: Cylinder av klart typ I-glas med ett sprutlock av plast över spetsen, kolvpropp av brombutylgummi, kolvstav av polypropen och säkerhetsmekanism, innehållande 5 ml injektionsvätska, lösning.

Fulvestrant medac finns i två förpackningar:

- kartong med ett blister med en förfylld spruta, en steril nål för subkutana injektioner (BD SafetyGlide) och en bipacksedel eller
- kartong med två blister med en förfylld spruta vardera, två sterila nålar för subkutana injektioner (BD SafetyGlide) och en bipacksedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rutinerna för hantering och kassering måste överensstämma med dem vid beredning av andra antineoplastiska medel i enlighet med lokala krav. Gravid hälso- och sjukvårdspersonal ska inte hantera och/eller administrera Fulvestrant medac 250 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta.

Instruktioner för administrering

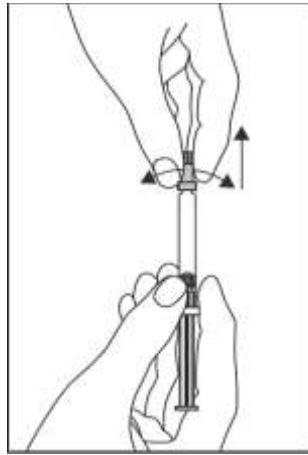
Administrera injektionen enligt lokala riktlinjer för utförande av intramuskulära injektioner med stor volym.

OBS! På grund av närheten till den underliggande ischiasnerven måste försiktighet iaktas om Fulvestrant medac administreras vid det dorsogluteala injektionsstället (se avsnitt 4.4).

Varning – Autoklavera inte den skyddade nålen (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) före användning. Händerna måste hela tiden hållas bakom nålen vid all användning och vid destruktion.

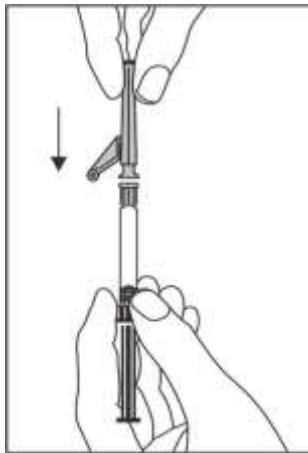
För var och en av de båda sprutorna:

- Ta ut glassprutan ur bliset och kontrollera att den inte är skadad.
- Ta bort den yttre förpackningen kring den skyddade nålen (SafetyGlide).
- Parenterala lösningar måste granskas visuellt avseende partiklar och missfärgning före administrering.
- Håll sprutan upprätt.
- Ta med andra handen tag i locket och vrid locket på spetsen försiktigt och ta bort det. Behåll steriliteten genom att inte vidröra sprutspetsen (se figur 1).



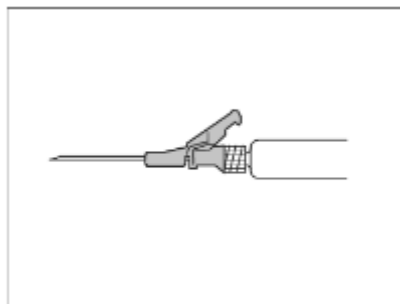
Figur 1

- Sätt fast den skyddade nålen på luerlockfattningen och vrid tills den sitter fast (se figur 2).



Figur 2

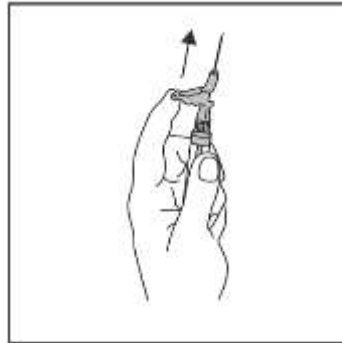
- Kontrollera att nålen är låst vid luerlockfattningen innan du flyttar sprutan från vertikallplanet.
- Dra skyddshylsan rakt av nålen för att undvika att skada nålspetsen.
- För den fyllda sprutan till administreringsstället.
- Ta bort nålskyddet.
- Tryck ut överskott av luft från sprutan.
- Administrera intramuskulärt långsamt (1-2 minuter/injektion) i skinkan (glutealområdet). För att underlätta användning nålens avfasning är riktad uppåt mot hävarmen (se figur 3).



Figur 3

- Efter injektion, tryck omedelbart med ett finger mot den aktiverande hävarmen för att aktivera skyddsmekanismen (se figur 4).

OBSERVERA: Aktivera med nålen riktad bort från dig själv och andra. Lyssna efter ett klick och kontrollera visuellt att nålspetsen är fullständigt täckt.



Figur 4

Destruktion

Förfyllda sprutor är endast avsedda **för engångsbruk**.

Detta läkemedel kan utgöra en risk för vattenmiljön. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar (se avsnitt 5.3).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37966

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.10.2020