

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fulvestrant Sandoz 250 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 250 mg fulvestranttia 5 millilitrassa liuosta.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Etanoli (100 mg/ml)

Bentsyylialkoholi (100 mg/ml)

Bentsyylibentsoaatti (150 mg/ml)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

Kirkas, väritön tai keltainen viskoosi neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fulvestrant Sandoz on tarkoitettu

- monoterapiana estrogeenireseptoripositiivisen paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän hoitoon postmenopausaalisille naisille:
 - jotka eivät ole aiemmin saaneet hormonaalista hoitoa tai
 - joiden sairaus on uusiutunut joko liitännäishoitona annetun antiestrogeenihoidon aikana tai sen jälkeen, tai joiden sairaus on edennyt antiestrogeenihoidon aikana.
- yhdistelmänä palbosiklibin kanssa hormonireseptoripositiivisen, 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 Fulvestrant Sandoz-valmistetta käytetään yhdistelmänä palbosiklibin kanssa, on tutustuttava myös palbosiklibin valmisteyhteenvetoon.

Ennen hoidon aloittamista Fulvestrant Sandoz-valmisteen 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 Sandozia tulisi kuitenkin käyttää varoen kyseisille potilaille, koska fulvestrantille altistuminen saattaa lisääntyä. Tietoa ei ole valmisteen käytöstä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

Jos Fulvestrant Sandoz injisoidaan dorsogluteaaliseen alueeseen, on varovaisuutta noudatettava iskiashermon läheisyyden vuoksi.

Tarkemmat anto-ohjeet, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

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

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 12 tilavuus % etanolia (alkoholia), eli enimmillään 1000 mg per annos, mikä vastaa 20 ml olutta tai 8 ml viiniä per annos.

Haitallinen alkoholismissa.

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

Tämä lääkevalmiste sisältää 100 mg bentsyylialkoholia per millilitra. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Bentsyylialkoholin käyttöön pienille lapsille on liittynyt vakavia haittavaikutuksia kuten hengitysvaikeuksia (niin kutsuttu ”gasping -oireyhtymä”).

Suuria tilavuuksia tulee käyttää varoen ja vain, jos käyttö on välttämätöntä. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta ja siten kumuloitumisen ja toksisuuden riski (metabolinen asidoosi).

Tämä lääkevalmiste sisältää 150 mg bentsyylibentsoaattia per millilitra. Bentsyylibentsoaatti voi lisätä vastasyntyneen (enintään 4 viikon ikäisen) ihon ja silmien keltaisuutta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

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

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Fulvestrant Sandozin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Monoterapia

Tämä kohta sisältää tiedot kaikista kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaituista sekä omaehtoisesti ilmoitetuista haittavaikutuksista. Fulvestranttimonoterapiaa koskevassa yhdistetyssä tietoaineistossa 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 fulvestrantin 500 mg:n annosta fulvestrantin 250 mg:n annokseen [CONFIRM- (tutkimus D6997C00002), FINDER 1- (tutkimus D6997C00004), FINDER 2- (tutkimus D6997C00006) ja NEWEST-tutkimus (tutkimus D6997C00003)], tai pelkästään FALCON-tutkimuksen (tutkimus D699BC00001), jossa verrattiin fulvestrantin 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 tietoaineistossa (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 ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Fulvestrantti monoterapiaa saaneilla potilailla ilmoitetut lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset

Haittavaikutukset elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan		
Infektiot	Yleinen	Virtsatieinfektiot
Veri ja imukudos	Yleinen	Vähentynyt verihiutaleiden määrä ^c
Immuunijärjestelmä	Hyvin yleinen	Yliherkkyysoireet ^c
	Melko harvinainen	Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Anoreksia ^a
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Kuumat aallot ^c
	Yleinen	Laskimotromboemboliat ^a
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Oksentelu, ripuli

Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Maksaentsyymien nousu (ALAT, ASAT, AFOS) ^a
	Yleinen	Bilirubiiniarvon kohoaminen ^a
	Melko harvinainen	Maksan vajaatoiminta ^{c,f} , hepatiitti ^f , gamma-GT-arvon kohoaminen ^f
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen	Ihottuma ^c
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

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

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

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

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

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

^f Lääkkeeseen liittyvää 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 muskuloskeletaalin kipu

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

Yhdistelmähoito palbosiklibin kanssa

Yhdistelmänä palbosiklibin kanssa käytetyn fulvestrantin kokonaisturvallisuusprofiili perustuu satunnaistetussa PALOMA-3-tutkimuksessa saatuihin tietoihin 517 potilaasta, joilla oli hormonireseptoripositiivinen 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. Fulvestranttialtistuksen mediaanikesto oli fulvestrantin ja palbosiklibin yhdistelmän hoitohaarassa 11,2 kuukautta ja fulvestrantin ja lumelääkkeen yhdistelmän hoitohaarassa 4,9 kuukautta. Fulvestrantin ja palbosiklibin yhdistelmän hoitohaarassa palbosiklibialtistuksen mediaanikesto oli 10,8 kuukautta.

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

Elinjärjestelmä Yleisyys Suositeltu termi ^a	fulvestrantti + palbosiklibi (N=345)		fulvestrantti + lume (N=172)	
	Kaikki vaikeusasteet n (%)	Vaikeusaste ≥ 3 n (%)	Kaikki vaikeusasteet n (%)	Vaikeusaste ≥ 3 n (%)
Infektiot				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Infektiot ^b	163 (47.2)	11 (3.2)	54 (31.4)	5 (2.9)
Veri ja imukudos				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Neutropenia ^c	287 (83.2)	228 (66.1)	7 (4.1)	1 (0.6)
Leukopenia ^d	183 (53.0)	105 (30.4)	9 (5.2)	2 (1.2)
Anemia ^e	102 (29.6)	12 (3.5)	22 (12.8)	3 (1.7)
Trombosytopenia ^f	78 (22.6)	8 (2.3)	0 (0.0)	0
<i>Melko harvinainen</i>				
Kuumeinen neutropenia	3 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
Aineenvaihdunta ja 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 erityys	22 (6.4)	0	2 (1.2)	0
Näön hämärtyminen	20 (5.8)	0	3 (1.7)	0
Kuivat silmät	13 (3.8)	0	3 (1.7)	0
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				
<i>Yleinen</i>				
Nenäverenvuoto	23 (6.7)	0	3 (1.7)	0
Ruuansulatuselimistö				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Pahoinvointi	117 (33.9)	0	48 (27.9)	1 (0.6)
Suutulehdus ^g	97 (28.1)	2 (0.6)	22 (12.8)	0
Ripuli	81 (23.5)	0	33 (19.2)	2 (1.2)
Oksentelu	65 (18.8)	2 (0.6)	26 (15.1)	1 (0.6)
Iho ja ihonalainen kudos				
<i>Hyvin yleinen</i>				

Alopesia	62 (18.0)	0	11 (6.4)	0
Ihottuma ^h	58 (16.8)	2 (0.6)	11 (6.4)	0
<i>Yleinen</i>				
Kuiva iho	21 (6.1)	0	2 (1.2)	0
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Väsymys	142 (41.2)	8 (2.3)	50 (29.1)	2 (1.2)
Kuume	44 (12.8)	1 (0.3)	9 (5.2)	0
<i>Yleinen</i>				
Voimattomuus	26 (7.5)	0	9 (5.2)	1 (0.6)
Tutkimukset				
<i>Yleiset</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 = asparaattiaminotransferaasi; N/n = potilaiden määrä.

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

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

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

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

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

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

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

^h Ihottuma sisältää seuraavat suositellut termit: ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, punoittava ihottuma, 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

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 lääkkeaineet, 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 partiaalista (estrogeenin kaltaista) agonistivaikutusta. Vaikutusmekanismiin liittyen estrogeenireseptoriproteiinin määrä vähenee (down-regulation).

Primaarista rintasyöpää sairastavia postmenopausaalaisia naisia koskevat kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että fulvestrantti vähentää estrogeenireseptoriproteiinia (down-regulation) estrogeenireseptoriposiitivisissa kasvaimissa voimakkaammin kuin plasebo. Myös progesteronireseptorien ekspressio väheni merkittävästi, kuten oli oletettavissa, koska fulvestrantilla ei ole omaa estrogeeniagonistivaikutusta. On myös osoitettu, että rintasyöpäkasvaimien postmenopausaalisisessa 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 3 kliininen tutkimus tehtiin 736:lla edennyttä rintasyöpää sairastavalla postmenopausaalisisella naisella, joilla syöpä oli uusiutunut adjuvanttihoitona annetun hormonaalisen hoidon aikana tai sen jälkeen tai joilla syöpä oli edennyt hormonaalisen hoidon jälkeen. Tässä tutkimuksessa oli mukana 423 potilasta, joilla syöpä oli uusiutunut tai edennyt antiestrogenihoidon aikana (AE-alaryhmä), ja 313 potilasta, joilla syöpä oli uusiutunut tai edennyt aromataasinestäjähoidon aikana (AI-alaryhmä). Tässä tutkimuksessa verrattiin fulvestrantti 500 mg:n (n=362) tehoa ja turvallisuutta fulvestrantti 250 mg:n (n=374) tehoon ja turvallisuuteen. Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elinaika (Progression-free survival, PFS). Tärkeimpiä toissijaisia tehokkuuden päätetapahtumia olivat objektiivinen hoitovasteprosentti (ORR), kliininen hyötyprosentti (CBR) ja kokonaiselinaika (OS). Taulukossa 3 on yhteenveto CONFIRM-tutkimuksen tehokkuustuloksista.

Taulukko 3 Yhteenveto CONFIRM-tutkimuksen tuloksista ensisijaisen päätetapahtuman (PFS) ja tärkeimpien toissijaisten tehokkuuden päätetapahtumien 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; absoluutti- nen ero (%)					
Kaikki potilaat		13,8	14,6	-0,8	-5,8, 6,3	
- AE-alaryhmä	(n=296)	18,1	19,1	-1,0	-8,2, 9,3	
- AI-alaryhmä	(n=205) ^a	7,3	8,3	-1,0	-5,5, 9,8	
CBR ^e	% potilaista, joilla CB; absoluutti- nen ero (%)					
Kaikki potilaat		45,6	39,6	6,0	-1,1, 13,3	
- AE-alaryhmä	(n=423)	52,4	45,1	7,3	-2,2, 16,6	
- AI-alaryhmä	(n=313) ^a	36,2	32,3	3,9	-6,1, 15,2	

^a 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 hoitovasteprocentti) arvioitiin potilailla, joiden vaste voitiin arvioida lähtötilanteessa (eli ne, joiden sairaus oli mitattavissa lähtötilanteessa: 240 potilasta fulvestrantti 500 mg:n ryhmässä ja 261 potilasta fulvestrantti 250 mg:n ryhmässä).

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

PFS: Progression-free survival eli etenemisvapaa elinaika; ORR: Objective response rate eli objektiivinen 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: aromataasinestäjä AE: antiestrogeni.

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

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

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

solunsalpaajahoitoa 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.

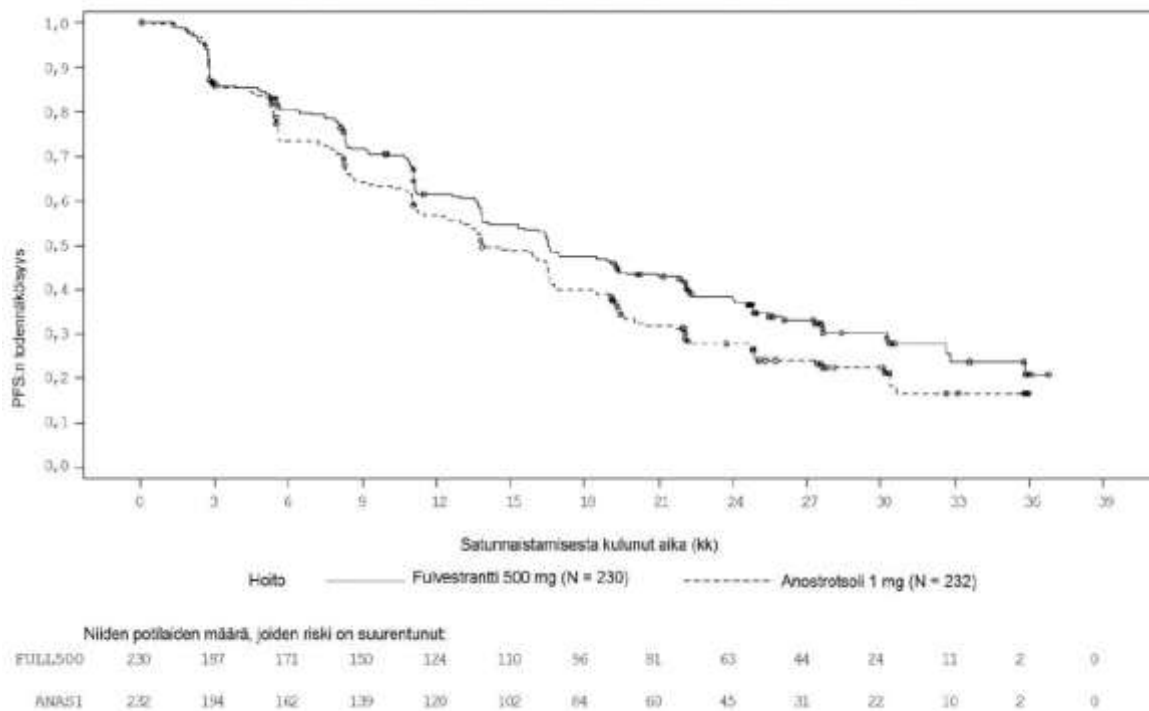
Taulukko 4 Ensisijaisen tehoa koskevan päätemuuttujan (PFS) ja keskeisten toissijaisten tehoa koskevien päätemuuttujien (tutkijalääkärin arvio, hoitoaiepopulaatio) tulosten yhteenveto – FALCON-tutkimus

	Fulvestrantti 500 mg (N=230)	Anastrosooli 1 mg (N=232)
Etenemismvapaa 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 % potilaista kuollut) – ei lopullinen OS-analyysi

**potilailla, joilla oli mitattavissa oleva sairaus

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



Vaiheen 3 kliinisiä tutkimuksia on tehty kaksi, ja niihin osallistui yhteensä 851 edennyttä rintasyöpää sairastavaa postmenopausaalista naista, joilla syöpä oli uusiutunut adjuvanttihoitona annetun hormonaalisen hoidon aikana tai jälkeen tai joilla syöpä oli edennyt hormonaalisen hoidon jälkeen. Tutkimukseen osallistuneista 77 prosentilla oli estrogeenireseptoriposiitivinen rintasyöpä. Näissä tutkimuksissa verrattiin fulvestrantin kerran kuukaudessa annettavan 250 mg annoksen turvallisuutta ja tehoa anastrotsolin (aromataasin estäjän) 1 mg:n vuorokausiannokseen. Fulvestrantin 250 mg:n kuukausiannos osoittautui vähintään yhtä tehokkaaksi kuin anastrotsoli arvioitaessa etenemisvapaata elinaikaa, objektiivista vastetta ja aikaa potilaan kuolemaan. Näissä päätetapahtumissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa kahden hoitoryhmän välillä. Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elin aika. Yhdistetty analyysi kummastakin tutkimuksesta osoitti, että 83 %:lla fulvestranttia saaneista potilaista ja 85 %:lla anastrotsolia saaneista potilaista syöpä eteni. Yhdistetty analyysi kummastakin tutkimuksesta osoitti, että fulvestrantti 250 mg:n ja anastrotsolin välinen etenemisvapaan elinajan riskisuhde oli 0,95 (95 %:n luottamusväli 0,82-1,10). Objektiivinen hoitovasteprocentti fulvestrantti 250 mg:lla oli 19,2 % ja anastrotsolilla 16,5 %. Mediaaniaika potilaan kuolemaan oli fulvestrantilla hoidetuilla potilailla 27,4 kuukautta ja anastrotsolilla hoidetuilla 27,6 kuukautta. Kuolemaan kuluneen ajan riskisuhde fulvestrantti 250 mg:n ja anastrotsolin välillä oli 1,01 (95 %:n luottamusväli 0,86-1,19).

Yhdistelmähoito palbosiklibin kanssa

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

Yhteensä 521 pre- tai peri- ja postmenopausaalista naista, joiden tauti oli edennyt endokriinisen liitännäishoidon aikana tai 12 kuukauden kuluessa sen päättymisestä tai aiemman edenneeseen tautiin annetun endokriinisen hoidon aikana tai yhden kuukauden kuluessa siitä, satunnaistettiin

suhteessa 2:1 saamaan fulvestranttia yhdessä palbosiklibin kanssa tai fulvestranttia yhdessä lumelääkkeen kanssa ja ositettiin dokumentoidun aiemmalle hormonihoitolle osoitetun herkkyuden, tutkimukseen osallistumisen vaiheessa todetun menopausaalisen statuksen (pre- tai perimenopausaalinen vs. postmenopausaalinen) ja sisäelinmetastaasien olemassaolon mukaan. Pre- tai perimenopausaalisille naisille annettiin gosereliinia, joka on LHRH-agonisti. Potilaat, joilla oli edennyt tai metastasoitunut, oireinen sisäelimiin levinnyt tauti ja joilla oli lyhyellä aikavälillä hengenvaarallisten komplikaatioiden riski (mukaan lukien potilaat, joilla oli massiivisia hallitsemattomia effuusioita [pleuraalisia, perikardiaalisia tai peritoneaalisia], pulmonaalinen lymfangiitti ja joilla oli metastaaseja yli 50 %:ssa maksasta), eivät soveltuneet osallistumaan tutkimukseen.

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

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

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

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

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

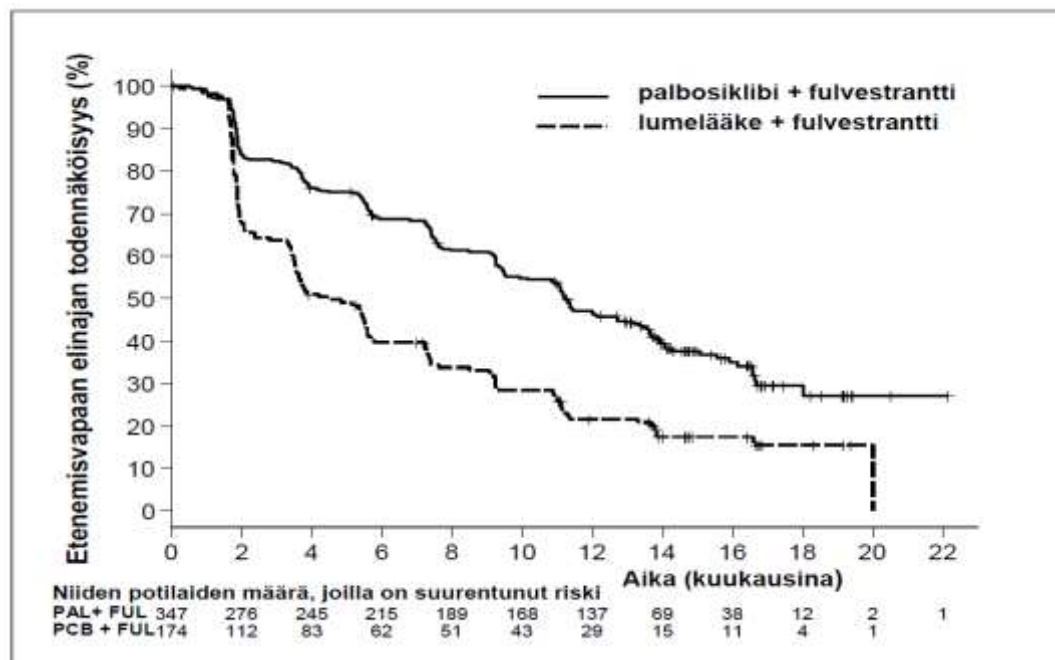
	Päivitetty analyysi (tietojenkeruu päättynyt 23.10.2015)	
	Fulvestrantti ja palbosiklibi (N=347)	Fulvestrantti ja lume (N=174)
Etenemisvapaa elinaika		
Mediaani [kk (95%:n luottamusväli)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Riskisuhde (95%:n luottamusväli) ja p-arvo	0,497 (0,398, 0,620), p <0,000001	
Toissijaiset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

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

Kuva 2. Etenemisvapaan elinajan (tutkijalääkäriin arvio, hoitoaiepopulaatio) Kaplan-Meier-kuvaaja – PALOMA-3-tutkimus



FUL = fulvestrantti; PAL = palbosyklibi; PCB = lumelääke

Taudin etenemisen tai kuoleman riskin vähenemä todettiin fulvestranttia yhdessä palbosyklibin kanssa saaneiden haarassa kaikissa yksittäisissä potilaiden alaryhmissä, jotka oli määritelty stratifiointitekijöiden ja lähtötilanteen ominaisuuksien mukaan. Vähenemä oli ilmeinen pre- 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 lume (N=105)	Fulvestrantti ja palbosiklibi (N=141)	Fulvestrantti ja lume (N=69)
OR [% (95% :n luottamusväli)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
TTR*, mediaani [kk (vaihteluväli)]	3,8 (3,5, 16,7)	5,4 (3,5, 16,7)	3,7 (1,9, 13,7)	3,6 (3,4, 3,7)

*Vahvistettuihin ja vahvistamattomiin vasteisiin perustuvat vastetulokset.

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

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

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

Vaikutukset postmenopausaaliseen endometriumiin

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

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

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

Vaikutukset luustoon

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

Pediatriset potilaat

Fulvestrantti ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille. Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset fulvestrantin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa rintasyövän kohdalla (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen 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 päätetapahtumia ja todettiin emätinvuotojen esiintymistiheyden pientymistä ja luustoiän etenemisen hidastumista. Fulvestrantin vakaan tilan minimipitoisuudet lapsilla olivat tässä tutkimuksessa samankaltaiset kuin aikuisilla (ks. kohta 5.2). Tässä suppeassa tutkimuksessa ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä ongelmia. 5 vuoden tietoja ei kuitenkaan ole vielä saatavilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Fulvestrantin metaboliaa ei ole täysin selvitetty, mutta se sisältää yhdistelmiä useista mahdollisista endogeenisten steroidien biotransformaatioreiteistä. Antiestrogeenimallien avulla arvioituna tunnistetut metaboliitit (mukaan lukien 17-ketoni-, sulfoni-, 3-sulfaatti-, 3- ja 7-glukuronidimetaboliitit) ovat aktiivisuudeltaan heikompia tai fulvestrantin kaltaisia. Tutkimukset, joissa on käytetty ihmisen maksapreparaatteja ja rekombinantteja ihmisen entsyymejä, osoittavat, että CYP3A4 on 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 3 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 vajaatoimintapotilailla todettiin 2,5-kertaiset AUC-arvot terveisiin naisiin verrattuna. On odotettavissa, että fulvestranttia saavat potilaat sietävät hyvin tämän suuruisen lisäaltistumisen. 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 ennenaikainen murrosikä (ks. kohta 5.1). Pediatriset potilaat olivat iältään 1–8-vuotiaita ja saivat fulvestranttia lihakseen 4 mg/kg/kk. Vakaan tilan minimipitoisuuden ($C_{min, ss}$) geometrinen keskiarvo oli 4,2 ng/ml (keskihajonta 0,9 ng/ml) ja AUC_{SS} :n geometrinen keskiarvo oli 3 680 ng·h/ml (keskihajonta 1 020 ng·h/ml). Näiden rajallisten tietojen perusteella fulvestrantin vakaan tilan minimipitoisuudet lapsilla näyttävät olevan samankaltaisia kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Fulvestrantin akuutti toksisuus on vähäistä.

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

Koirilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa lääke annettiin suun kautta ja laskimoon, havaittiin sydämeen ja verenkiertoelimiin kohdistuvia vaikutuksia (vähäinen ST-nousu EKG:ssä [suun kautta], sinuspsähdys yhdellä koiralla [laskimoon]). Näitä esiintyi, kun fulvestranttiannokset olivat suuremmat potilaiden saamiin annoksiin verrattuna ($C_{max} > 15$ -kertainen), ja niillä on todennäköisesti vain vähäinen merkitys käytettäessä kliinisiä annoksia ihmisillä.

Fulvestrantilla ei ollut genotoksista vaikutusta.

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

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

Ympäristöriskien arviointi (ERA)

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli (96 %)
Bentsyylialkoholi
Bentsyylibentsoaatti
Risiiniöljy

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet

Anna injektio noudattamalla paikallisia ohjeita suuren tilavuuden lihaksensisäisille injektioille.

HUOM.: Iskiashermon läheisyyden vuoksi on varovaisuutta noudatettava, jos Fulvestrant Sandozia annetaan dorsogluteaalialueelle (ks. kohta 4.4).

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

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

BD SafetyGlide® -turvaneulan käyttöohjeet

Tee seuraavat toimenpiteet kummallekin ruiskulle:

- Ota neula ja ruisku varovasti pakkauksesta.

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



- Poista neulansuojus.
- Pitele ruiskua neula ylöspäin ja työnnä mäntää varovasti, kunnes lääke on ruiskun yläosassa. Ruiskuun ei saa jäädä ilmaa.
- Anna pakaralihakseen hitaasti (1–2 minuuttia/injektio). Käytön helpottamiseksi neulan viistokärki ja vipuvarsi on asetettu samalle puolelle.



- Työnnä heti injektion jälkeen vipuvartta yhdellä sormen painalluksella aktivoiaksesi neulansuojausmekanismin.



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

Terumo SurGuard® -turvaneulan käyttöohjeet

Tee seuraavat toimenpiteet kummallekin ruiskulle:

- Ota neula ja ruisku varovasti pakkauksesta.

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



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



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

- Aktivointi sormella
- Aktivointi peukalolla
- Aktivointi pintaa vasten



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

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

Hävittäminen

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32547

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.10.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.12.2020