

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fulvestrant ratiopharm 250 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen 5 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 250 mg fulvestranttia.
Yksi millilitra liuosta sisältää 50 mg fulvestranttia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 474 mg alkoholia (etanolia), mikä vastaa pitoisuutta 94,8 mg/ml.
Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 500 mg bentsyylialkoholia, mikä vastaa pitoisuutta 100 mg/ml.
Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 750 mg bentsyylibentsoaattia, mikä vastaa pitoisuutta 150 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fulvestrant ratiopharm on tarkoitettu:

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

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

käytännön mukaisesti.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

Jos Fulvestrant ratiopharm injisoidaan dorsogluteaaliselle alueelle, on varovaisuutta noudatettava iskiashermon läheisyyden vuoksi.

Tarkemmat anto-ohjeet, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

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

Tietoa fulvestrantin pitkäaikaisvaikutuksista luustoon ei ole saatavilla. Fulvestrantin vaikutusmekanismien 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 valmisteyhteenvedoon.

Interferenssi estradiolin vasta-ainemäärityksissä

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

Pediatriset potilaat

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

Apuaineet

Etanoli 96 % (alkoholi)

Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä etanolia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

Bentsyylialkoholi

Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (metabolinen asidoosi). Tulee käyttää varoen ja vain, jos käyttö on välttämätöntä. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta.

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

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on ohjeistettava käyttämään tehokasta raskaudenehkäisymenetelmää Fulvestrant ratiopharm -hoidon aikana ja kahden vuoden ajan viimeisestä annoksesta.

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Fulvestrant ratiopharmin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Monoterapia

Tämä kohta sisältää tiedot kaikista kliinisissä tutkimuksissa, markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa ja haittavaikutusten markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaituista haittavaikutuksista. Fulvestranttimonoterapiaa koskevassa yhdistetyssä tietoaineistossa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat olleet pistoskohdan reaktiot, voimattomuus, pahoinvointi ja maksaentsyymiarvojen nousu (ALAT, ASAT, AFOS).

Taulukossa 1 seuraavat lääkkeen haittavaikutusten yleisyysluokat on laskettu 500 mg fulvestranttia saaneisiin hoitoryhmiin perustuen, joissa verrattiin fulvestrantin 500 mg:n annosta fulvestrantin 250 mg:n annokseen [CONFIRM- (tutkimus D6997C00002), FINDER 1- (tutkimus D6997C00004), FINDER 2- (tutkimus D6997C00006) ja NEWEST (tutkimus D6997C00003)], tai pelkästään FALCON-tutkimuksen (tutkimus D699BC00001), jossa verrattiin fulvestrantin 500 mg:n annosta anastrotsolin 1 mg:n annokseen, yhdistetyistä 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

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

Taulukko 1 Fulvestranttimonoterapiaa 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 ^e
	Melko harvinainen	Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahaluttomuus ^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	Maksanentsyymiarvojen kohoaminen (ALAT, ASAT, AFOS) ^a
	Yleinen	Bilirubiiniarvon kohoaminen ^a
	Melko harvinainen	Maksan vajaatoimina ^{c,f} , hepatiitti ^f , gamma-GT-arvon kohoaminen ^f
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Ihottuma ^e
	Hyvin yleinen	Nivel- ja muskuloskeletaalinen kipu ^d
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Selkäkipu ^a
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Emätinverenvuoto ^e
	Melko harvinainen	Emättimen kandidiaasi ^f , valkovuoto ^f
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus ^a , pistoskohdan reaktiot ^b
	Yleinen	Perifeerinen neuropatia ^e , iskias ^e
	Melko harvinainen	Pistoskohdan verenvuoto ^f , pistoskohdan hematooma ^f , hermosärky ^{c,f}

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

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

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

^d Sisältää nivelsärlyn 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 muskuloskeletaalinen kipu

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

Yhdistelmähoito palbosiklibin kanssa

Yhdistelmänä palbosiklibin kanssa käytetyn fulvestrantin kokonaisturvallisuusprofiili perustuu satunnaistetussa PALOMA-3-tutkimuksessa saatuihin tietoihin 517 potilaasta, joilla oli

hormonireseptoriposiitiivinen ja HER2-negatiivinen edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä (ks. kohta 5.1). Fulvestranttia yhdistelmänä palbosiklibin kanssa saaneilla potilailla ilmoitettuja yleisimpiä ($\geq 20\%$) minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutuksia olivat neutropenia, leukopenia, infektiot, väsymys, pahoinvointi, anemia, suutulehdus, ripuli, trombosytopenia ja oksentelu. Yleisimpiä ($\geq 2\%$) haittavaikutuksia, joiden vaikeusaste oli ≥ 3 , olivat neutropenia, leukopenia, infektiot, anemia, 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 4,8 kuukautta. Fulvestrantin ja palbosiklibin yhdistelmän hoitohaarassa palbosiklibialtistuksen mediaanikesto oli 10,8 kuukautta.

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

Elinjärjestelmä Yleisyys Suositeltu termi ^a	Fulvestrantti + palbosiklibi (n = 345)		Fulvestrantti + lumelääke (n = 172)	
	Kaikki vaikeusasteet n (%)	Vaikeusaste ≥ 3 n (%)	Kaikki vaikeusasteet n (%)	Vaikeusaste ≥ 3 n (%)
Infektiot				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Infektiot ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Veri ja imukudos				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Neutropenia ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leukopenia ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anemia ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombosytopenia ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Melko harvinainen</i>				
Kuumeinen neutropenia	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Vähentynyt ruokahalu	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Hermosto				
<i>Yleinen</i>				
Makuhäiriöt	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Silmät				
<i>Yleinen</i>				
Lisääntynyt kyynelnesteen erityys	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Näön hämärtyminen	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Kuivat silmät	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				
<i>Yleinen</i>				
Nenäverenvuoto	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Ruoansulatuselimistö				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Pahoinvointi	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Suutulehdus ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Ripuli	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Oksentelu	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Iho ja ihonalainen kudos				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Alopesia	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
Ihottuma ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Yleinen</i>				
Kuiva iho	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				

<i>Hyvin yleinen</i>				
Väsytys	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Kuume	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Yleinen</i>				
Voimattomuus	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Tutkimukset				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Kohonnut ASAT-arvo	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Yleinen</i>				
Kohonnut ALAT-arvo	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALAT = alaniiniaminotransferaasi; ASAT = aspartaattiaminotransferaasi; N/n = potilaiden määrä; NA = ei oleellinen

^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 290 potilaalla (84,1 %). Vaikeusasteen 3 neutropeniaa ilmoitettiin 200 potilaalla (58,0 %) ja vaikeusasteen 4 neutropeniaa 40 potilaalla (11,6 %). Fulvestrantin ja lumelääkkeen yhdistelmän hoitohaarassa (n = 172) minkä tahansa vaikeusasteen neutropeniaa ilmoitettiin 6 potilaalla (3,5 %). Fulvestrantin ja lumelääkkeen yhdistelmän hoitohaarassa ei ollut ilmoitettu yhtään vaikeusasteen 3 tai 4 neutropeniatapausta.

Potilailla, jotka saivat fulvestranttia yhdistelmänä palbosiklibin kanssa, mediaaniaika minkä tahansa vaikeusasteen neutropenian ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 15 vuorokautta (vaihteluväli: 13–512) ja vaikeusasteen ≥ 3 neutropenian mediaanikesto oli 16 vuorokautta. Kuumeista neutropeniaa ilmoitettiin 3:lla (0,9 %) potilaista, jotka saivat fulvestranttia yhdistelmänä palbosiklibin kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon 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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Endokrinologiset lääkkeaineet, antiestrogeenit
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 liittyy estrogeenireseptori-proteiinin määrän väheneminen (down-regulation). Primaarista rintasyöpää sairastavia postmenopausaalisia naisia koskevat kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että fulvestrantti vähentää estrogeenireseptoriproteiinia (down-regulation) estrogeenireseptoriposiitivisissa kasvaimissa voimakkaammin kuin lumelääke. Myös progesteronireseptorien ekspressio väheni merkitsevästi, kuten oli oletettavissa, koska fulvestrantilla ei ole omaa estrogeeniagonistivaikutusta. Lisäksi on osoitettu, että rintasyöpäkasvaimien postmenopausaalisessa neoadjuvanttihoiossa 500 mg:n fulvestranttiannokset vähentävät ER:n ja proliferaation merkkiaineen Ki67:n ilmentymistä enemmän kuin 250 mg:n fulvestranttiannokset.

Kliininen teho ja turvallisuus edenneessä rintasyövässä

Monoterapia

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

Taulukko 3 Yhteenveto CONFIRM-tutkimuksen tuloksista ensisijaisen päätetapahtuman (PFS) ja tärkeimpien toissijaisten tehon päätetapahtumien suhteen

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

Muuttuja	Arvion tyyppi; hoidon vertailu	Fulvestrantti 500 mg (n = 362)	Fulvestrantti 250 mg (n = 374)	Ryhmien välinen vertailu (fulvestrantti 500 mg/fulvestrantti 250 mg)	
				Absoluuttinen ero (%)	95% CI
ORR^d	% potilaista joilla OR; absoluuttinen ero (%)				
Kaikki potilaat		13,8	14,6	-0,8	-5,8, 6,3
-AE-alaryhmä (n = 296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2, 9,3
-AI-alaryhmä (n = 205)^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5, 9,8
CBR^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 hoitovasteprocentti) arvioitiin potilailla, joiden vaste voitiin arvioida lähtötilanteessa (eli ne, joiden sairaus oli mitattavissa lähtötilanteessa: 240 potilasta 500 mg:n fulvestranttiannosten ryhmässä ja 261 potilasta 250 mg:n fulvestranttiannosten ryhmässä).

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

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

Postmenopausaalilla naisilla, joilla oli ER-positiivinen ja/tai PgR-positiivinen paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet mitään hormonihoitoa, tehtiin vaiheen 3 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, kaksoislume-, monikeskustutkimus, jossa verrattiin 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 fulvestrantti-haarassa verrattuna anastrotsolihaaraan oli 0,592 (95 %:n luottamusväli: 0,419, 0,837). Alaryhmässä, jossa potilailla oli sisäelinmetastaasi (n = 254), riskisuhde fulvestrantti-haarassa verrattuna anastrotsolihaaraan oli 0,993 (95 %:n luottamusväli 0,740, 1,331). FALCON-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 4 ja kuvassa 1.

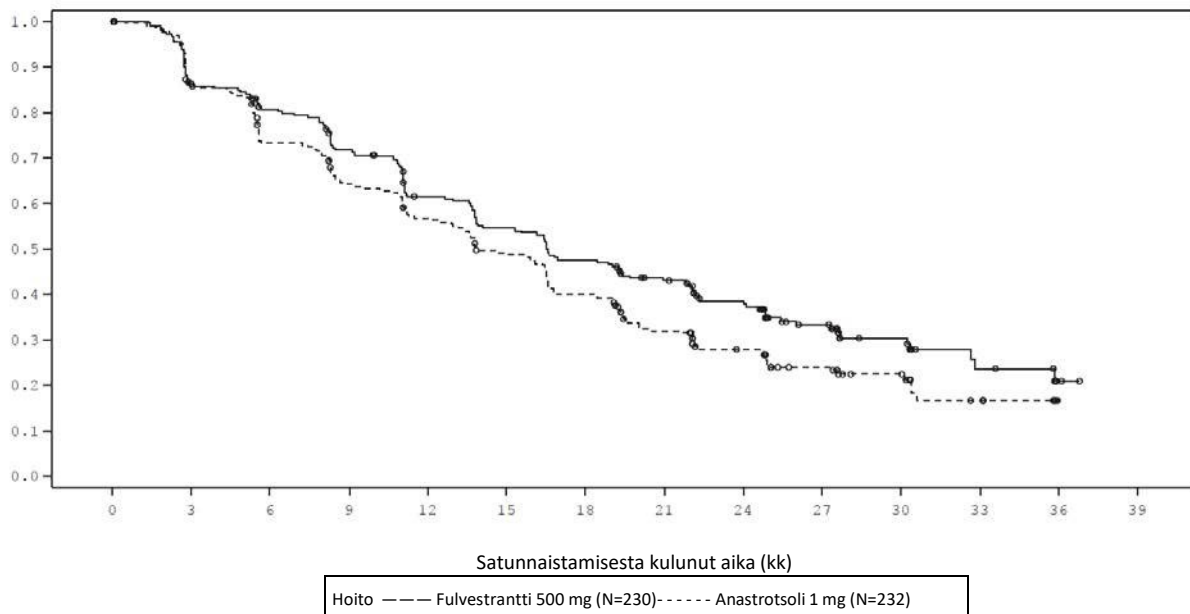
Taulukko 4 Ensisijaisen tehoa koskevan päätemuuttujan (PFS) ja keskeisten toissijaisten tehoa koskevien päätemuuttujien (tutkijalääkärin arvio, hoitoaiepopulaatio) tulosten yhteenveto – FALCON-tutkimus

	Fulvestrantti 500 mg (N=230)	Anastrotsoli 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

**potilailta, joilla oli mitattavissa oleva sairaus

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



Niiden potilaiden määrä, joiden riski on suurentunut:

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

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

PFS:n todennäköisyys

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 hormonireseptori-positiivinen 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

heidät ositettiin dokumentoidun aiemmalle hormonihoitolle osoitetun herkkyyden, tutkimukseen osallistumisen vaiheessa todetun menopausaalisen statuksen (pre- tai perimenopausaalinen vs. postmenopausaalinen) ja sisäelinmetastaasien olemassaolon mukaan. Pre- tai perimenopausaalisille naisille annettiin gosereliinia, joka on LHRH-agonisti. Potilaat, joilla oli edennyt tai metastasoitunut, oireinen sisäelimiin levinnyt tauti ja joilla oli lyhyellä aikavälillä hengenvaarallisten komplikaatioiden riski (mukaan lukien potilaat, joilla oli massiivisia hallitsemattomia effuusioita [pleuraalisia, perikardiaalisia tai peritoneaalisia], pulmonaalinen lymfangiitti ja joilla oli metastaseja 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 sisäelinmetastaseja 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, kokonaiselinaika (OS), turvallisuus ja kipuun liittyvän päätemuuttujan osalta aika tilan huononemiseen (time-to-deterioration, TTD).

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

Kun seuranta-ajan mediaani oli 45 kuukautta, tehtiin lopullinen kokonaiselinaika-analyysi 310 tapahtuman (60 % satunnaistetuista potilaista) perusteella. Palbosiklibin ja fulvestrantin yhdistelmän hoitohaaran ja lumelääkkeen ja fulvestrantin yhdistelmän hoitohaaran välillä havaittiin 6,9 kuukauden ero kokonaiselinaikan mediaanissa. Tämä tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä etukäteen määritetyllä merkitsevyystasolla, joka oli 0,0235 (yksitahoinen). Lumelääkkeen ja fulvestrantin yhdistelmän hoitohaarassa 15,5 % satunnaistetuista potilaista sai palbosiklibia ja muita CDK:n estäjiä seuraavana hoitona taudin etenemisen jälkeen.

PALOMA3-tutkimuksen tutkijalääkärin arvioimista etenemisvapaata elinaikaa ja lopullista kokonaiselinaikaa koskevista tiedoista saadut tulokset on esitetty taulukossa 5. Niitä kuvaavat KaplanMeier-kuvaajat on esitetty kuvissa 2 ja 3.

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

	Päivitetty analyysi (tietojenkeruu päättynyt 23.10.2015)	
	Fulvestrantti ja palbosiklibi (n = 347)	Fulvestrantti ja lumelääke (n = 174)
Etenemisvapaa elinaika		
Mediaani [kk (95 %:n luottamusväli)]	11,2 (9,5–12,9)	4,6 (3,5–5,6)

Riskisuhde (95 %:n luottamusväli ja p-arvo)	0,497 (0,398–0,620), p < 0,000001	
Toissijaiset päätemuuttujat*		
OR [% (95 %:n luottamusväli)]	26,2 (21,7–31,2)	13,8 (9,0–19,8)
OR (mitattavissa oleva sairaus) [% (95 %:n luottamusväli)]	33,7 (28,1–39,7)	17,4 (11,5–24,8)
CBR [% (95 %:n luottamusväli)]	68 (62,8–72,9)	39,7 (32,3–47,3)
Lopullinen kokonaiselinaika (OS) (viimeinen tiedonkeruupäivä 13.4.2018)		
Tapahtumien määrä (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediaani [kk (95 %:n luottamusväli)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo†	0,814 (0,644, 1,029) p = 0,0429†*	

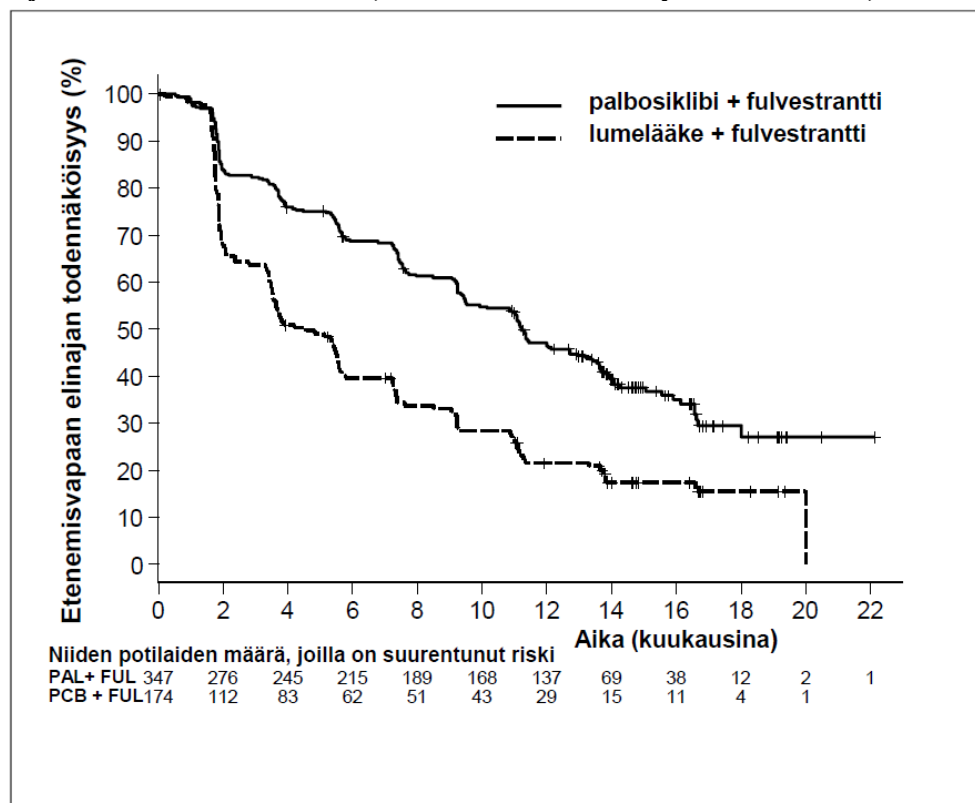
CBR = kliininen hyötyprosentti; n = potilaiden määrä; OR = objektiivinen hoitovaste.

Toissijaisia päätemuuttujia koskevat tulokset perustuvat RECIST 1.1 -kriteerien mukaisesti vahvistettuihin ja vahvistamattomiin vasteisiin.

* Ei tilastollisesti merkitsevä.

† Yksitahoinen p-arvo, joka on saatu satunnaistamisen mukaan ositetulla log-rank-testillä, jossa stratifiointitekijät olivat sisäelinmetastaasien olemassaolo ja herkkyys aiemmalle endokriiniselle hoidolle.

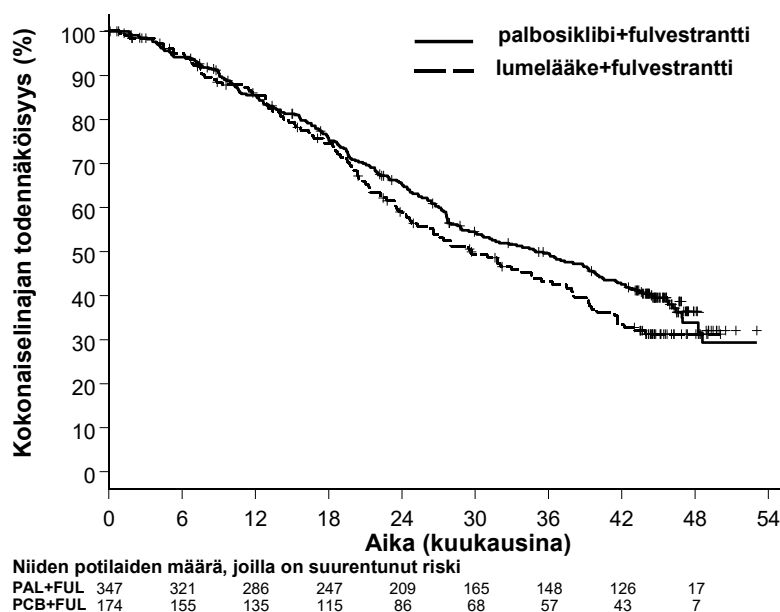
Kuva 2 Etenemisvapaan elinajan (tutkijalääkärin arvio, hoitoaiepopulaatio) Kaplan-Meierkuvaaja – PALOMA-3-tutkimus (viimeinen tiedonkeruupäivä 23.10.2015)



FUL = fulvestrantti; PAL = palbosyklibi; PCB = lumelääke

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

Kuva 3. Kokonaiselinajan Kaplan-Meier-kuvaaja (hoitoaiepopulaatio) – PALOMA3-tutkimus (viimeinen tiedonkeruupäivä 13.4.2018)



FUL = fulvestrantti; PAL = palbosyklibi; PCB = lumelääke

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 palbosyklibi (n = 206)	Fulvestrantti ja lumelääke (n = 105)	Fulvestrantti ja palbosyklibi (n = 141)	Fulvestrantti ja lumelääke (n = 69)
OR [% (95 %-n luottamusväli)]	35,0 (28,5–41,9)	13,3 (7,5–21,4)	13,5 (8,3–20,2)	14,5 (7,2–25,0)
TTR*, mediaani [kk (vaihteluväli)]	3,8 (3,5–16,7)	5,4 (3,5–16,7)	3,7 (1,9–13,7)	3,6 (3,4–3,7)

*Vahvistettuihin ja vahvistamattomiin vasteisiin perustuvat vastetulokset.

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

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

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

Vaikutukset postmenopausaaliseen endometriumiin

Prekliiniset tiedot eivät viittaa siihen, että fulvestrantilla olisi stimuloiva vaikutus postmenopausaaliseen endometriumiin (ks. kohta 5.3). Kaksi viikkoa kestänyt tutkimus, johon osallistui terveitä postmenopausaalisia vapaaehtoisia naisia, joita hoidettiin etinyyliestradiolin 20 µg:n

vuorokausiannoksilla, osoitti, että estrogeenihoitoa edeltävästi annettu 250 mg:n fulvestranttihoito vähensi postmenopausaalisen endometriumin stimulaatiota merkitsevästi enemmän kuin lumelääke (arvioitiin endometriumin paksuuden ultraäänitutkimuksella).

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

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

Vaikutukset luustoon

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

Pediatriset potilaat

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

Avoimessa vaiheen 2 tutkimuksessa arvioitiin fulvestrantin turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa kolmellakymmenellä 1–8-vuotiaalla tytöllä, joilla oli McCune–Albrightin oireyhtymään liittyvä progressiivinen, ennenaikainen murrosikä. Lapsipotilaat saivat fulvestranttia lihakseen 4 mg/kg/kk. Tässä 12 kk:n pituisessa tutkimuksessa arvioitiin useita McCune–Albrightin oireyhtymään liittyviä päätetapahtumia ja todettiin emätinvuotojen esiintymistiheyden 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 fulvestrantti-injektion jälkeen fulvestrantti imeytyy hitaasti, ja huippupitoisuudet plasmassa (C_{\max}) saavutetaan noin 5 päivän kuluttua annosta. Kun fulvestranttia annetaan 500 mg:n annoksin, saavutetaan ensimmäisen kuukauden aikana altistustasot, jotka ovat vakaan tilan tasolla tai sen lähellä (keskimääräinen [variaatiokerroin] $AUC = 475 [33,4 \text{ \%}] \text{ ng.vrk/ml}$; $C_{\max} = 25,1 [35,3 \text{ \%}] \text{ ng/ml}$; $C_{\min} 16,3 [25,9 \text{ \%}] \text{ ng/ml}$). Vakaassa tilassa fulvestranttipitoisuudet vaihtelevat verrattain vähän, ja ero huippupitoisuuden ja pienimmän pitoisuuden välillä on korkeintaan noin 3-kertainen. Lihakseen annetun injektioin jälkeen altistus on suunnilleen annosriippuvaista annosvälillä 50 - 500 mg.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Fulvestrantin metaboliaa ei ole täysin selvitetty, mutta se muodostuu useiden endogeenisten steroidien biotransformaatioreittien yhdistelmästä. Antiestrogeenimallien avulla arvioituna, tunnistetut fulvestrantin

metaboliitit (mukaan lukien 17-ketoni-, sulfoni-, 3-sulfaatti-, 3- ja 7-glukuronidimetaboliitit) ovat aktiivisuudeltaan heikompia tai fulvestrantin kaltaisia. Tutkimuksissa, joissa on käytetty ihmisen maksapreparaatteja ja rekombinantteja ihmisen entsyymejä, on osoitettu, että CYP3A4 on ainut fulvestrantin oksidaatioon osallistuva P-450-isoentsyymi, mutta metaboloituminen *in vivo* näyttäisi välittyvän pääosin muuta reittiä kuin P450-entsyymien kautta. *In vitro* -tutkimustulosten mukaan fulvestrantti ei estä CYP450:n isoentsyymejä.

Eliminaatio

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

Erityisryhmät

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Fulvestrantin akuutti toksisuus on vähäistä.

Viitevalmiste ja muut fulvestrantin valmistemuodot olivat moniannostutkimuksissa hyvin siedettyjä kaikilla eläinlajeilla. 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], sinuspysähdys yhdellä koiralla [laskimoon]). Näitä esiintyi, kun fulvestranttiannokset aikaansaivat suuremman altistuksen kuin potilaille tarkoitetut annokset ihmisille ($C_{max} > 15$ -kertainen), ja näillä vaikutuksilla on todennäköisesti vain vähäinen merkitys käytettäessä kliinisiä annoksia ihmisillä.

Fulvestrantilla ei ole todettu geenitoksisia vaikutuksia.

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

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

Ympäristöriskien arviointi (ERA)

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

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

Lämpötilapoikkeamia 2 °C–8 °C ulkopuolelle on rajoitettava. Valmisteen säilyttämistä yli 25 °C lämpötiloissa on vältettävä, eikä valmistetta saa säilyttää yli 28 päivää olosuhteissa, joissa keskimääräinen säilytyslämpötila on alle 25 °C (mutta yli 2 °C–8 °C). Valmiste on palautettava ohjeiden 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 ratiopharm 2 vuoden kestoajan puitteissa (ks. kohta 6.3). Altistuminen alle 2 °C:een lämpötiloille ei vahingoita valmistetta, jos sitä ei säilytetä alle -20 °C:ssa.

Säilytä esitäytetty ruisku alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Esitetyt ruiskut sisältävät pakkaukset:

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

Tai:

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

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet

Anna injektio noudattamalla paikallisia ohjeita suuren tilavuuden lihaksensisäisille injektioille.

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

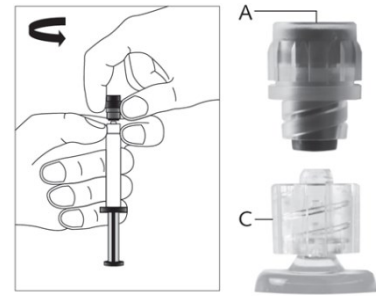
Varoitus – Turvaneulaa ei saa autoklavoida ennen käyttöä.

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

Tee seuraavat toimenpiteet kummallekin ruiskulle:

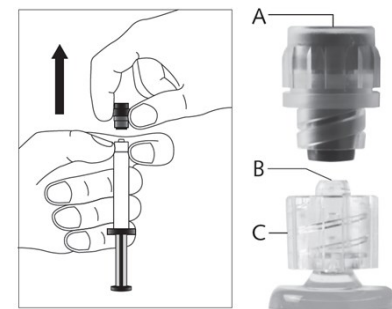
- Ota lasiruisku alustalta ja tarkista, ettei ruisku ole vioittunut.
- Avaa turvaneulan ulompi pakkaus.
- Ennen antoa parenteraalisista liuoksista on aina silmämääräisesti tarkistettava, etteivät ne sisällä partikkeleita tai ole värjäytyneitä.
- Pidä ruisku pystyasennosta pitämällä kiinni sen uurretusta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

Kuva 1



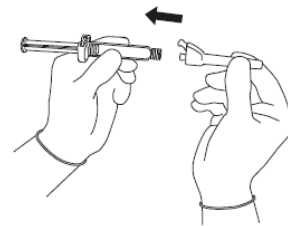
- Poista korkki (A) suoraan ylöspäin. ÄLÄ KOSKE RUISKUN STERIILIIN (Luer-Lock-)KÄRKEEN (B), jotta se säilyy steriilinä (ks. kuva 2).

Kuva 2



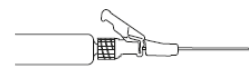
- Aseta turvaneula Luer-Lock-liittimeen ja kierrä, kunnes se on tiukasti kiinni (ks. kuva 3).
- Tarkista, että neula on lukkiutunut Luer-Lock-liittimeen ennen kuin pidät ruiskua muussa kuin pystyasennossa.
- Vie esitötetty ruisku lääkkeen antopaikalle.
- Vedä neulan suojuksen suoraan pois neulasta, jotta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

Kuva 3



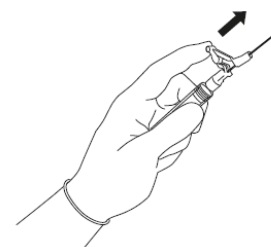
- Poista ylimääräiset kuplat ruiskusta.
- Anna pakaralihakseen (gluteaalialueelle) hitaasti (1-2 minuuttia/injektio). Käytön helpottamiseksi neulan viistokärki ja vipuvarsi on asetettu samalle puolelle (ks. kuva 4).

Kuva 4



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

Kuva 5



Hävittäminen

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32984

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.5.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.2.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.6.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fulvestrant ratiopharm 250 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta med 5 ml innehåller 250 mg fulvestrant.

Varje ml innehåller 50 mg fulvestrant.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje förfylld spruta innehåller 474 mg alkohol (etanol) vilket motsvarar 94,8 mg/ml.

Varje förfylld spruta innehåller 500 mg bensylalkohol vilket motsvarar 100 mg/ml.

Varje förfylld spruta innehåller 750 mg bensylbensoat vilket motsvarar 150 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Klar, färglös till gul, viskös lösning. Parenterala lösningar ska kontrolleras visuellt med avseende på förekomst av partiklar eller missfärgning före administrering.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fulvestrant ratiopharm 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 bör 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 dock kan komma att öka bör Fulvestrant ratiopharm användas med försiktighet hos dessa patienter. Det finns inga data för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Effekt och säkerhet av Fulvestrant ratiopharm på barn från nyfödd upp 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 ratiopharm 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 iaktas om Fulvestrant ratiopharm injiceras dorsoglutealt.

För detaljerade instruktioner för administrering se 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

Försiktighet bör iaktas vid användning till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.2, 4.3 och 5.2).

Försiktighet bör iaktas vid användning till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min).

På grund av det intramuskulära administreringssättet bör försiktighet iaktas när Fulvestrant ratiopharm administreras till patienter med känd blödningsrubbing 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 bör tas i beaktande när Fulvestrant ratiopharm förskrivs till patienter med ökad risk för tromboembolism.

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

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

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

Hjälpämnen

Etanol 96 % (alkohol)

Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Bensylalkohol

Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Stora mängder bensylalkohol kan lagras i kroppen och orsaka biverkningar (metabolisk acidosis). Stora volymer ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt till patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

En klinisk interaktionsstudie med midazolam (substrat av CYP3A4) visade att fulvestrant inte hämmar CYP3A4. Kliniska interaktionsstudier med rifampicin (inducerare av CYP 3A4) och ketokonazol (hämmare av CYP 3A4) visade inte någon kliniskt relevant förändring i clearance av fulvestrant. Dosjustering är därför inte nödvändigt hos patienter som får fulvestrant samtidigt med CYP 3A4-hämmare eller -inducerare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Patienter som kan tänkas bli gravida ska ges rådet att använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen med Fulvestrant och i 2 år efter sista dosen.

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

Effekten av Fulvestrant ratiopharm på fertilitet hos människa har inte studerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fulvestrant ratiopharm 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 ratiopharm ska dock patienter som känner av denna biverkning 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, marknadsstudier och spontana rapporter. I den poolade datauppsättningen för fulvestrant monoterapi var de mest frekventa 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 jämförs 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 jämförs 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 över den poolade datauppsättningen (inklusive de ovan nämnda studierna plus FALCON) var 6,5 månader.

Lista på biverkningar 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
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ledsmärta och muskuloskeletala smärta ^d
	Vanliga	Ryggsmärta ^a
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Vaginal blödning ^c

	Mindre vanliga	Vaginal moniliasis ^f , 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 den exakta omfattningen av inverkan av fulvestrant inte kan fastställas på grund av den underliggande sjukdomen.

^b Termen reaktioner vid injektionsstället inkluderar inte blödning vid injektionsstället, 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 av det 95 % konfidensintervallet för punktskattningen. Detta beräknas som 3/560 (där 560 är antalet patienter i de större kliniska studierna), som 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 baserar sig på säkerhetsanalyser från 228 patienter som fick minst en (1) dos fulvestrant och 232 patienter som fick minst en (1) dos anastrozol i FALCON fas 3-studien.

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 fulvestrant-armen 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, trombocytopeni och kräkningar. De vanligaste (≥ 2 %) grad ≥ 3 biverkningarna var neutropeni, leukopeni, infektioner, anemi, ökad ASAT, trombocytopeni och trötthet.

I tabell 2 rapporteras biverkningarna från PALOMA3.

Medianexponeringsdurationen för fulvestrant var 11,2 månader i fulvestrant + palbociklib-armen och 4,8 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)

Frekvens per organsystem	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	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Blodet och lymfsystemet				
<i>Mycket vanliga</i>				
Neutropeni ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leukopeni ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anemi ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombocytopeni ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Mindre vanliga</i>				
Febril neutropeni	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Metabolism och nutrition				
<i>Mycket vanliga</i>				
Minskad aptit	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Centrala och perifera nervsystemet				
<i>Vanliga</i>				
Dysgeusi	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Ögon				
<i>Vanliga</i>				
Ökat tårflöde	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Dimsyn	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Torra ögon	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
<i>Vanliga</i>				
Epistaxis	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Magtarmkanalen				
<i>Mycket vanliga</i>				
Illamående	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Stomatit ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Diarré	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Kräkning	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Hud och subkutan vävnad				
<i>Mycket vanliga</i>				
Alopeci	67 (19,4)	N/A	11 (6,4)	N/A
Hudutslag ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Vanliga</i>				
Torr hud	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
<i>Mycket vanliga</i>				
Trötthet	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Pyrexia	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Vanliga</i>				
Asteni	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Undersökningar				
<i>Mycket vanliga</i>				

Ökning av ASAT2	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Vanliga</i>				
Ökning av ALAT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALAT=alanin aminotransferas; ASAT=aspartat aminotransferas; N/n=antal patienter; N/A=ej tillämpligt.

^a Rekommenderade termer är listade enligt MedDRA 17.1.

^b Infektioner inkluderar alla rekommenderade termer som är en del av 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, minskad hematokrit.

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

^g Stomatit inkluderar följande rekommenderade termer: Aftös stomatit, cheilit, glossit, glossodyn, orala ulcerationer, mukos, oral smärta, orofaryngealt obehag, orofaryngeal smärta, stomatit.

^h Hudutslag inkluderar följande rekommenderade termer: Hudutslag, makulopapulära utslag, kliande utslag, erytematösa utslag, papulära 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 290 (84,1%) patienter, där neutropeni av grad 3 rapporterades hos 200 (58,0%) och neutropeni grad 4 rapporterades hos 40 (11,6%) patienter. I fulvestrant + placebo-armen (n = 172) rapporterades neutropeni av någon grad hos 6 (3,5%) patienter. Det fanns inga rapporter om neutropeni av grad 3 och 4 i fulvestrant+ placeboarmen.

Hos patienter som fick fulvestrant i kombination med palbociklib var mediantiden till första episoden av neutropeni av någon grad 15 dagar (intervall: 13-512 dagar) och medianvaraktigheten för neutropeni av grad ≥ 3 var 16 dagar. Febril neutropeni har rapporterats hos 3 (0,9 %) patienter som erhåller 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 till

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 symptomatisk, stödjande behandling. Djurstudier med höga doser av fulvestrant tyder inte på några andra effekter än de som kan relateras direkt eller indirekt till antiöstrogener 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 östrogen utan någon partiell agonist (östrogenlik)-aktivitet. Verkningsmekanismen är associerad med nedreglering av nivåer 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 3-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), kliniska nyttan (CBR) och totalöverlevnad (OS). Effektnät för CONFIRM-studien är summerade i tabell 3

Tabell 3 Summering av resultaten för primärt effektmått (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					
All Patients		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 anti-östrogenerapi. 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 fulvestrant 250 mg-gruppen).

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

PFS: Progressionsfri överlevnad; ORR: Objektiv responsfrekvens; OR: Objektiv respons; CBR: Frekvens för klinisk nytta; CB: Klinisk nytta; OS: Totalöverlevnad; K-M: Kaplan-Meier; CI: Konfidensintervall.

AI: Aromatashämmare, AE: Antiöstrogener.

En fas 3, randomiserad, dubbelblind, dubbelplacebo, multicenterstudie 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 eller visceral metastasering vid baslinjen. Totalt erhöll 17,1 % av patienterna en tidigare kemoterapibehandling för avancerad sjukdom; 84,2 % av patienterna hade mätbar sjukdom.

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

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

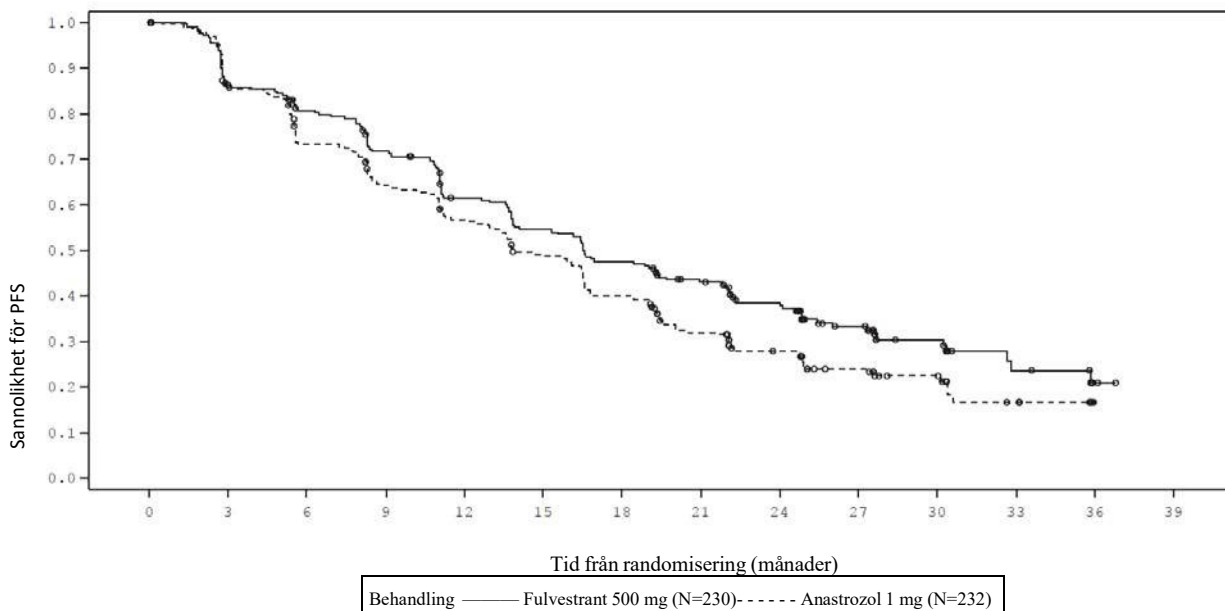
	Fulvestrant 500 mg (N=230)	Anastrozol 1 mg (N=232)
Progressionsfri överlevnad		
Antal PFS-händelser (%)	143 (62,2 %)	166 (71,6 %)
PFS Hazard ratio (95 % CI) och p-värde	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
PFS-median [månader (95 % CI)]	16,6 (13,8, 21,0)	13,8 (12,0, 16,6)

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 3 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 vid 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 250 mg, minst lika effektivt som anastrozol vad gäller 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 fas 3, internationell, randomiserad, dubbelblind, parallellgrupp, multicenterstudie 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, inte mottaglig för resektion eller strålbehandling med kurativ avsikt eller metastatisk bröstcancer, oberoende av deras menopausala status, vars sjukdom fortskred efter tidigare endokrin behandling i (neo) adjuvant eller metastatiskt tillstånd.

Totalt 521 pre/peri- och postmenopausala kvinnor som hade progredierat under eller inom 12 månader efter fullgjord adjuvant endokrin behandling under eller inom 1 månad från 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 effusioner [pleurala, perikardiella, peritoneala], pulmonell lymfangit och mer än 50 % involvering av levern), var inte lämpliga att inkluderas i studien.

Patienter fortsatte att få den tilldelade behandlingen 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 varje behandlingsarm var största delen 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 varje behandlingsarm 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 radiologigranskning. Sekundära effektmått inkluderade OR, CBR, totalöverlevnad (OS), säkerhet och tid till försämring (TTD) för smärteffektmått.

Studien uppfyllde det primära effektmåttet genom att förlänga det prövarbedömda PFS vid interimanalysen 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.

Efter en medianuppföljningstid på 45 månader utfördes den slutliga OS-analysen baserad på 310 händelser (60 % av de randomiserade patienterna). En skillnad på 6,9 månader i median OS observerades i armen palbociklib plus fulvestrant jämfört med armen placebo plus fulvestrant; resultatet var inte statistiskt signifikant vid den förspecificerade signifikansnivån på 0,0235 (1-sidig). I armen placebo plus fulvestrant fick 15,5 % av de randomiserade patienterna palbociklib och andra CDK-hämmare som efterföljande behandlingar efter progression.

Resultaten från prövarens bedömning av PFS och slutlig OS-data från PALOMA3-studien presenteras i tabell 5. Relevanta Kaplan-Meier-kurvor presenteras i bild 2 respektive 3.

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

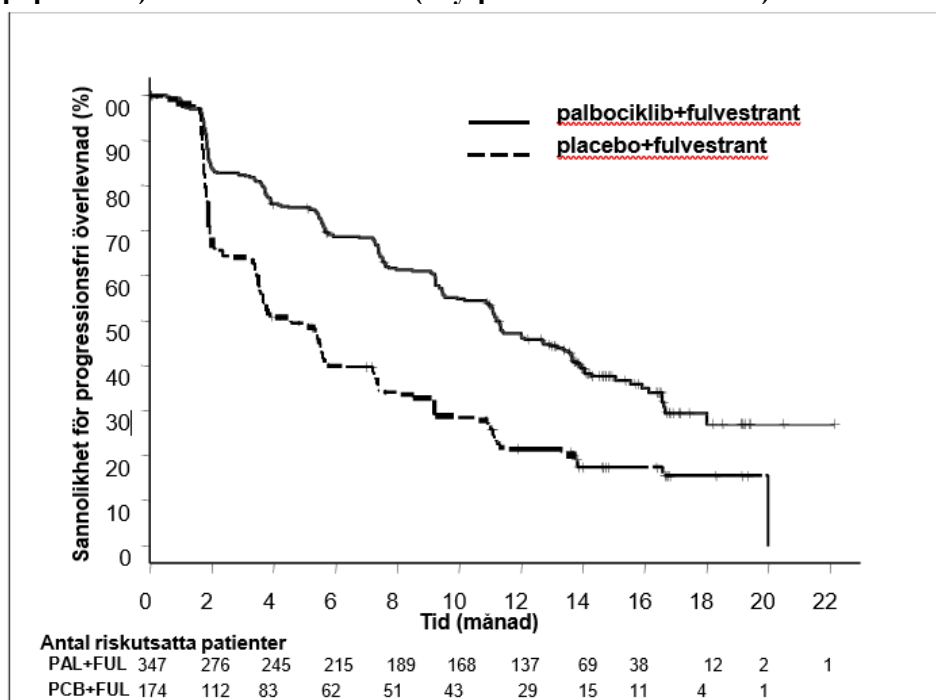
	Uppdaterad analys (brytpunkt 23 oktober 2015)	
	Fulvestrant plus palbociklib (N=347)	Fulvestrant plus placebo (N=174)
Progressionsfri överlevnad		
Median [månader (95 % CI)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Hazard ratio (95 % CI) och p-värde	0,497 (0,398, 0,620), p <0,000001	
Sekundära effektmått*		
OR [% (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)
CBR [% (95 % CI)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
Slutlig totalöverlevnad (OS) (brytpunkt 13 april 2018)		
Antal händelser (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Median [månader (95 % CI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Hazard ratio (95 % CI) och p-värde [†]	0,814 (0,644, 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

CBR=frekvens för klinisk nytta; CI=konfidensintervall; N=antal patienter; OR=objektiv respons
Resultaten för sekundära effektmått är baserade på bekräftade och obekräftade svar enligt RECIST 1.1.

* Ej statistiskt signifikant.

[†] 1-sidigt p-värde från log-rank-testet som stratifierats efter förekomst av visceral metastaser och känslighet för tidigare endokrin behandling per randomisering.

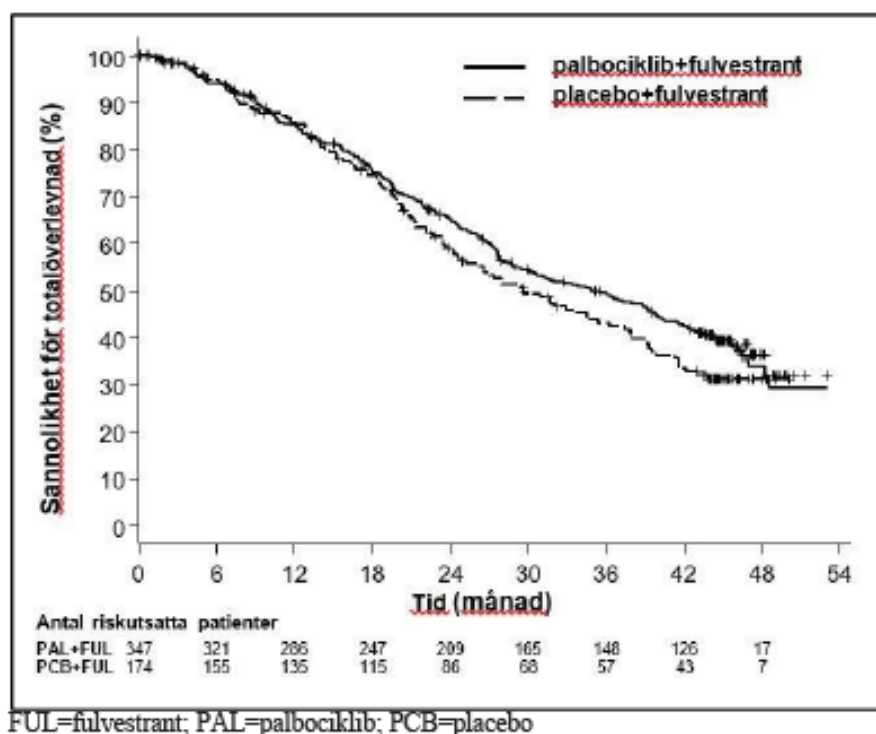
Bild 2. Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad (prövarens bedömning, intent-to-treat-population) – PALOMA3-studie (brytpunkt 23 oktober 2015)



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

En minskad risk för sjukdomsprogression eller död i armen fulvestrant plus palbociklib observerades i alla individuella patientundergrupper definierat 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 metastatisk sjukdom (HR på 0,50 [95 % CI: 0,38, 0,65]) och icke-visceral metastatisk sjukdom (HR på 0,48 [95 % CI: 0,33, 0,71]). Nyttan kunde även observeras oberoende av tidigare behandlingslinjer i det metastatiska tillståndet, om 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 linjer (HR på 0,59 [95 % CI: 0,28, 1,22]).

Bild 3. Kaplan-Meier-kurva för totalöverlevnad (intent-to-treat-population – PALOMA3-studien (brytpunkt 13 april 2018))



Ytterligare effektmått (ORR och TTR) bedömda i patientundergrupperna 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 etinylestradiol 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 agonist effekt. 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

Långtidseffektdata för fulvestrant på benvävnad saknas. Neoadjuvant behandling av bröstcancer-patienter 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 är ej indicerat till barn. Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller fulvestrant för alla grupper av den pediatrika populationen för bröstcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

I en öppen fas 2-studie undersöktes säkerhet, effekt och farmakokinetik för fulvestrant på 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 har en hög plasmaproteinbindning (99 %). Fraktioner av VLDL (very low density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein) och HDL (high density lipoprotein) lipoprotein utgör huvuddelen av dessa plasmaproteiner. Inga studier avseende proteinbindningsinteraktioner har utförts. Könshormonbindande globulinets (SHGB) roll har inte utvärderats.

Metabolism

Fulvestrants metabolism har inte utvärderats fullständigt, men innefattar kombinationer av ett antal möjliga biotransformeringsvägar som ingår i metabolismen av 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 leverpreparationer och humana rekombinanta enzymer indikerar att CYP 3A4 är det enda av P-450-isoenzym 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-isoenzym.

Eliminering

Fulvestrant elimineras huvudsakligen i metaboliserad form. Den främsta utsöndringsvägen är via faeces 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 3-studier sågs ingen skillnad i den farmakokinetiska profilen av 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.

Pediatrisk 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 vara överensstämmande med dem hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Fulvestrant har låg akut toxicitet.

Referensläkemedlet och andra beredningsformer av 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 kontroll (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 i båda könen. Arterit som omfattade ett flertal olika vävnader

sågs hos några hundar efter kronisk (12 månader) behandling.

I hundstudier efter oral och intravenös administrering, sågs effekter på kardiovaskulära systemet (mindre höjningar av ST-segmentet vid EKG [oral], 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 i överensstämmelse med dess antiöstrogena aktivitet, vid doser jämförbara den kliniska dosen. En reversibel minskad fertilitet och överlevnad av embryo, 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 två-års-onkogenicitetsstudie på råttor (intramuskulär administrering med fulvestrant) visade på en ökad incidens av benigna ovariala granulosa celltumörer hos honråttor vid hög dos (10 mg/råtta/15 dagar) och en ökad incidens av Leydigcelltumörer hos hanråttor. 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 nivå utan effekt för dessa fynd var systemiska exponeringen (AUC), hos råttor approximativt 1,5 gånger den förväntade humana exponeringen hos honor och 0,8 gånger hos hanar, och hos möss approximativt 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 antiöstrogena hos cykliska djur. Därför anses dessa fynd inte vara relevanta för användandet av fulvestrant hos postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer.

Miljöriskbedömning (ERA)

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 %)
Bensylalkohol
Bensylbensoat
Ricinolja, raffinerad

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2 °C-8 °C).

Avvikelse utanför temperaturområdet 2 °C-8 °C ska begränsas. Detta inkluderar att undvika förvaring vid temperaturer som överstiger 25 °C och att inte överskrida en period på 28 dagar där den genomsnittliga

förvaringstemperaturen för produkten är under 25 °C (men över 2 °C-8 °C). Efter temperaturavvikelser ska produkten omedelbart återgå till de rekommenderade förvaringsförhållandena (förvaras och transporteras kallt, 2 °C-8 °C). Temperaturavvikelser har en kumulativ effekt på produktkvaliteten och tidsperioden på 28 dagar får inte överskridas under hela hållbarhetstiden på 2 år för Fulvestrant ratiopharm (se avsnitt 6.3). Exponering för temperaturer under 2 °C skadar inte produkten, förutsatt att den inte förvaras under -20 °C.

Förvara den förfyllda sprutan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Den förfyllda sprutan består av:

En förfylld spruta av klart typ I-glas med kolvstav av polypropylen, försedd med en Luer-Lock-koppling, innehållande 5 ml Fulvestrant ratiopharm injektionsvätska, lösning. En skyddad nål som ska kopplas på sprutan ingår också.

Eller

Två förfyllda sprutor av klart typ I-glas med kolvstavar av polypropylen, försedda med Luer-Lock-koppling, vardera innehållande 5 ml Fulvestrant ratiopharm injektionsvätska, lösning. Skyddade nålar som ska kopplas på sprutorerna ingår också.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för administrering

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

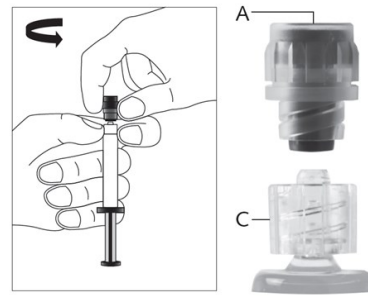
OBS! På grund av närheten till den underliggande ischiasnerven måste försiktighet iakttas om Fulvestrant ratiopharm administreras vid det dorsogluteala injektionsstället (se avsnitt 4.4).

Varning – Autoklavera inte den skyddade nålen före användning. Händerna måste hela tiden hållas bakom nålen vid all användning och vid destruktion.

För var och en av de båda sprutorerna:

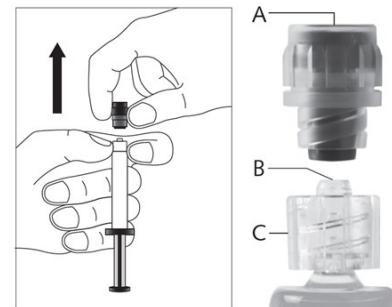
- Ta glassprutan från brickan och kontrollera att den inte är skadad.
- Ta bort den yttre förpackningen kring den skyddade nålen.
- Parenterala lösningar måste granskas visuellt avseende partiklar och missfärgning före administrering.
- Håll sprutan upprätt i den räfflade delen (C). Ta med andra handen tag i locket (A) och vrid försiktigt moturs tills locket lossnar och kan tas bort (se figur 1).

Figur 1



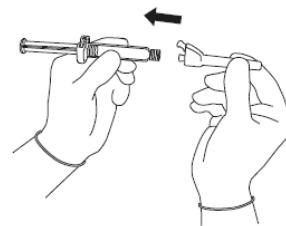
- Ta bort locket (A) genom att dra rakt upp. För att behålla steriliteten VIDRÖR INTE DEN STERILA SPRUTSPETSEN (B) (se figur 2).

Figur 2



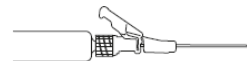
- Sätt fast den skyddade nålen på Luer Lock kopplingen och vrid tills den sitter fast (se figur 3).
- Kontrollera att nålen är låst vid Luerfattningen innan du flyttar sprutan från vertikalplanet.
- För den fyllda sprutan till administreringsstället.
- Dra skyddshylsan rakt av nålen för att undvika att skada nålspetsen.

Figur 3



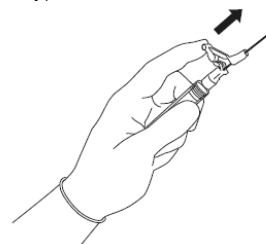
- Tryck ut överskott av luft från sprutan.
- Administrera intramuskulärt långsamt (1–2 minuter/injektion) i skinkan (glutealområdet). För att underlätta användning ska nålens avfasning vara riktad uppåt mot hävarmen (se figur 4).

Figur 4



- Efter injektion, tryck omedelbart med ett finger mot den aktiverade hävarmen för att aktivera nålskyddsmekanismen (se figur 5). OBS! Aktivera genom att rikta nålen bort från dig själv och andra. Lyssna efter ett klick och kontrollera visuellt att nålspetsen är fullständigt täckt.

Figur 5



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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32984

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.5.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 17.2.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

9.6.2021