

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fulvestrant medac 250 mg injektioneste, liuos, esitältötty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Esitältötty ruisku sisältää 250 mg fulvestrantia 5 millilitrassa liuosta.
Yksi ml injektionestettä, liuos, sisältää 50 mg fulvestrantia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml liuosta sisältää 100 mg etanolia (96 %), 100 mg bentsyylialkoholia ja 150 mg bentsylibentsoaattia.
Täydellinen apuainelueteloa, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitältötty ruisku.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fulvestrant medac on tarkoitettu:

- monoterapiana estrogeenireseptoripositiivisen paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän hoitoon postmenopausaalaisille naisille:
 - jotka eivät ole aiemmin saaneet hormonaalista hoitoa tai
 - joiden sairaus on uusiutunut joko liitännäishoitona annetun antiestrogeenihoidon aikana tai sen jälkeen, tai joiden sairaus on edennyt antiestrogeenihoidon aikana.
- yhdistelmänä palbosiklibin kanssa hormonireseptoripositiivisen, ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptorin 2 (HER2) suhteen negatiivisen, paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän hoitoon aiemmin endokriinistä hoitoa saaneille naisille (ks. kohta 5.1).

Pre- tai perimenopausaalilla naisilla palbosiklibia sisältäväan 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 fulvestrantia 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 klinisen käytännön mukaisesti.

Eritisyryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma $\geq 30 \text{ ml/min}$). Turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma $< 30 \text{ ml/min}$). Siksi varovaisuutta tulee noudattaa näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Fulvestrant medac -valmisten turvallisuutta ja tehoa vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin lapsipotilaisiin ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

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

Jos Fulvestrant medac injisoidaan dorsoglutealiselle alueelle, on varovaisuutta noudatettava iskiashermon läheisyyden vuoksi.

Tarkemmat anto-ohjeet, ks. kohta 6.6

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Lihaksensisäisestä antoreitistä johtuen fulvestrantia tulee käyttää varoen potilaalle, joilla on verenvuototaipumus tai trombosytopenia, sekä potilaalle, jotka käyttävät antikoagulaatiolääkkeitä.

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

Fulvestrantti-injektion yhteydessä on raportoitu injektiokohtaan liittyviä reaktioita, kuten iskiasta, hermosärkyä, neuropaatista kipua ja perifeeristä neuropatiaa. Injisoitaessa fulvestrantia dorsoglutealiselle alueelle on varovaisuutta noudatettava iskiashermon läheisyyden vuoksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Fulvestrantin pitkääikaisaikaisvaikutuksista luustoon ei ole tietoa. Fulvestrantin vaikutusmekanismin vuoksi osteoporosiriski on mahdollinen.

Fulvestrantin tehoa ja turvallisuutta (monoterapiana tai yhdistelmänä palbosiklibin kanssa) ei ole tutkittu potilailla, joilla on kriittinen viskeraalinen tauti.

Kun fulvestrantia käytetään yhdessä palbosiklibin kanssa, on tutustuttava myös palbosiklibin valmisteyhteenvetoon.

Interferenssi estradiolin vasta-ainemääritysissä

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

Pediatriset potilaat

Fulvestrant medac -valmistetta ei suositella käytettäväksi lasten eikä nuorten hoitoon, sillä valmisten turvallisuutta ja tehoa näillä potilailla ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1).

Fulvestrant medac sisältää 96-prosenttista etanolia (alkoholia)

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

Fulvestrant medac sisältää bentsyylylalkoholia

Tämä lääkevalmiste sisältää 500 mg bentsyylylalkoholia per 5 ml. Bentsyylylalkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Fulvestrant medac sisältää bentsyylibentsoaattia

Tämä lääkevalmiste sisältää 750 mg bentsyylibentsoaattia per 5 ml.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Fulvestrantin ja midatsolaamin (CYP3A4:n substraatti) klininen yhteisvaikutustutkimus osoitti, että fulvestrantti ei estä CYP3A4-entsyymiä. Fulvestrantin kliiniset yhteisvaikutustutkimukset rifampisiinin (CYP3A4-indusori) ja ketokonatsolin (CYP3A4-estääjä) kanssa eivät osoittaneet klinisesti merkitsevää muutosta fulvestrantin puhdistumassa. Annoksen muuttaminen ei siksi ole tarpeen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti fulvestrantia ja CYP3A4-estääjää tai -indusoria.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä Fulvestrant medac -hoidon aikana ja kahden vuoden ajan viimeisestä annoksesta.

Raskaus

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

Imetys

Rintaruokinta on lopetettava fulvestrantihoidon ajaksi. Fulvestrantti erityy imettävien rottien maitoon. Ei tiedetä, erityykö fulvestrantti ihmisen rintamaitoon. Ottaen huomioon imetettävälle lapselle fulvestrantin käytöstä mahdollisesti aiheutuvat vakavat haittavaikutukset valmisten käyttö on vasta-aiheinen rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Fulvestrantin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Fulvestrantin käytöllä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

Fulvestranttihoidon aikana on kuitenkin raportoitu hyvin yleisesti voimattomuutta. Potilaiden, joilla esiintyy voimattomuutta, tulisi noudattaa varovaisuutta autolla ajon tai koneiden käytön aikana.

4.8 Hattavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Monoterapia

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

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

Jos esiintyvyydet yhdistetyissä turvallisuusanalyyseissä ja FALCON-tutkimuksessa olivat erilaiset, esiintyvyys on ilmoitettu suuremman esiintyvyyden mukaisesti. Taulukossa 1 olevat esiintyvyydet perustuvat kaikkiin raportoituihin tapauksiin riippumatta tutkijan syy-yhteysarvioista. Fulvestranti 500 mg -hoidon mediaanikesto koko yhdistetyssä tietoaineistossa (edellä mainitut tutkimukset ja FALCON mukaan lukien) oli 6,5 kuukautta.

Taulukoitu luettelo hattavaikutuksista

Hattavaikutukset on lueteltu alla yleisyys- ja elinjärjestelmäläuokituksen mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$; $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$; $< 1/100$). Hattavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa hattavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Fulvestranttimonoterapiaa saaneilla potilailla ilmoitetut lääkkeen aiheuttamat hattavaikutukset

Hattavaikutukset elinjärjestelmä- ja yleisyysluokitukseen mukaan		
Infektiot	Yleinen	Virtsatieinfektiot
Veri ja imukudos	Yleinen	Vähentynyt verihiuanteiden määrä ^e
Immuunijärjestelmä	Hyvin yleinen	Yliherkkyyssreaktiot ^c
	Melko harvinainen	Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Anoreksia ^a
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Kuumat aallot ^e
	Yleinen	Laskimotromboemboliat ^a
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Oksentelu, ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Maksaentsyymiарvojen kohoaminen (ALAT, ASAT, AFOS) ^a
	Yleinen	Bilirubiiniарvon kohoaminen ^a
	Melko harvinainen	Maksan vajaatoiminta ^{c,f} , hepatiitti ^f , gamma-GT-арvon kohoaminen ^f
Iho ja iholalainen kudos	Hyvin yleinen	Ihottuma ^e
Luusto, lihakset ja	Hyvin yleinen	Nivel- ja muskuloskelettaalinen kipu ^d

sidekudos	Yleinen	Selkäkipu ^a
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Emätinverenvuoto ^e
	Melko harvinainen	Emättimen kandidaasi ^f , valkovuoto ^f
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus ^a , pistokohdan reaktiot ^b
	Yleinen	Perifeerinen neuropatia ^e , iskias ^e
	Melko harvinainen	Pistokohdan verenvuoto ^f , pistokohdan hematooma ^f , hermosärky ^{c, f}

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

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

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

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

^e Yleisyyssluokitukset yhdistetyssä turvallisuuusaineistossa ja FALCON-tutkimuksessa ovat erilaiset.

^f Lääkkeeseen liittyvä haittavaikutusta ei havaittu FALCON-tutkimuksessa.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Jäljempänä esitettyt kuvaukset perustuvat turvallisuuusanalyysisarjaan, joka sisälsi 228 potilasta, jotka olivat saaneet ainakin yhden (1) annoksen fulvestrantia, ja 232 potilasta, jotka olivat saaneet ainakin yhden (1) annoksen anastrotsolia vaiheen III 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 %).

Fulvestranttihaarassa 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 kokonaisturvallisusprofiili perustuu satunnaistetussa PALOMA-3-tutkimuksessa saatuihin tietoihin 517 potilaasta, joilla oli hormonireseptoripositiivinen ja HER2-negatiivinen edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä (ks. kohta 5.1). Fulvestrantia yhdistelmänä palbosiklibin kanssa saaneilla potilailla ilmoitettuja yleisimpiä (≥ 20 %) minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutuksia olivat neutropenia, leukopenia, infektiot, väsymys, pahoinvoimi, anemia, suutulehdus, ripuli ja trombosytopenia. Yleisimpiä (≥ 2 %) haittavaikutuksia, joiden vaikeusaste oli ≥ 3 , olivat neutropenia, leukopenia, anemia, infektiot, ASAT-arvon kohoaminen, trombosytopenia ja väsymys.

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

Fulvestranttialtistuksen mediaanikesto oli fulvestrantin ja palbosiklibin yhdistelmän hoitohaarassa 11,2 kuukautta ja fulvestrantin ja lumeläkkinen 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 vaikeus- asteet 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 eritys ^d	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Näön hämärtyminen ^d	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>				
Alopecia	67 (19,4)	N/A	11 (6,4)	N/A
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>				
Väsymys	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 = alaniiniaminotransfераasi; ASAT = aspartaattiaminotransfераasi; N/n = potilaiden määrä, N/A = Ei oleellinen.

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

^b Infektiot sisältävät kaikki suositellut termit, jotka kuuluvat elinjärjestelmälouokkaan 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 pienenneminen, hematokriitin pienenneminen.

^f Trombosytopenia sisältää seuraavat suositellut termit: trombosytopenia, vähentynyt verihiuhtaleiden 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 fulvestrantia 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 %) ja vaikeusasteen 3 neutropeniaa ilmoitettiin 1 potilaalla (0,6 %). Fulvestrantin ja lumelääkkeen yhdistelmän hoitohaarassa ei ollut ilmoitettu yhtään vaikeusasteen 4 neutropeniatapausta.

Potilailla, jotka saivat fulvestrantia 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 kolmella (0,9 %) potilaista, jotka saivat fulvestrantia yhdistelmänä palbosiklibin kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisten hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Tervydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Fulvestrantin yliannostuksesta ihmisillä on yksittäisiä raportteja. Yliannostustapauksissa suositellaan potilaan oireenmukaista supportiivista hoitoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu muita kuin suoraan tai epäsuorasti antiestrogeenivaikutukseen liittyviä vaikutuksia silloin, kun fulvestrantia annettiin surina annoksina (ks. kohta 5.3).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeutinen ryhmä: endokrinologiset lääkeaineet, antiestrogeenit, ATC-koodi: L02BA03

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Fulvestranti on kilpailleva estrogeenireseptorin (ER) antagonistti, joka sitoutuu estrogeenireseptoreihin yhtä voimakkaasti kuin estradioli. Fulvestranti salpaa estrogeenien troofiset vaikutukset täysin ilman partiaalista (estrogeenin kaltaista) agonistivaikutusta. Vaikutusmekanismiin liittyen estrogeenireseptoriproteiinin määrä vähenee (down-regulation). Primaarista rintasyöpää sairastavia postmenopausaalisia naisia koskevat kliniset tutkimukset ovat osoittaneet, että fulvestranti vähentää estrogeenireseptoriproteiinia (down-regulation) estrogeenireseptoripositiivisissa kasvaimissa voimakkaammin kuin placebo. Myös progesteronireseptorien ekspressio väheni merkitsevästi, kuten oli oletettavissa, koska fulvestrantilla ei ole omaa estrogeeniagonistivaikutusta. On myös osoitettu, että rintasyöpäkasvaimien postmenopausaalisenessä neoadjuvanttihoidossa fulvestranti 500 mg vähentää ER:n ja proliferaation merkkiaineen Ki67:n ilmentymistä enemmän kuin fulvestranti 250 mg.

Kliininen teho ja turvallisuus edenneessä rintasyövässä

Monoterapia

Vaiheen III kliininen tutkimus tehtiin 736:lla edennytä rintasyöpää sairastavalla postmenopausalisella naisella, joilla syöpä oli uusiutunut adjuvanttihoitona annetun hormonaalisen hoidon aikana tai sen jälkeen tai joilla syöpä oli edennyt hormonaalisen hoidon jälkeen. Tässä tutkimuksessa oli mukana 423 potilasta, joilla syöpä oli uusiutunut tai edennyt antiestrogeenihoidon aikana (AE-alaryhmä), ja 313 potilasta, joilla syöpä oli uusiutunut tai edennyt aromataasinetäjähoidon aikana (AI-alaryhmä). Tässä tutkimuksessa verrattiin 500 mg:n fulvestranttiannoksen ($n = 362$) tehoa ja turvallisutta 250 mg:n fulvestranttiannoksen ($n = 374$) tehoon ja turvallisuuteen. Ensijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elinaika (progression-free survival, PFS). Tärkeimpä toissijaisia tehokkuuden päätetapahtumia olivat objektiivinen hoitovasteprosentti (ORR), kliininen hyötyprosentti (CBR) ja kokonaiselinaika (OS). Taulukossa 3 on yhteenvetö CONFIRM-tutkimuksen tehokkuustuloksista.

Taulukko 3 Yhteenvetö CONFIRM-tutkimuksen tuloksista ensisijaisen päätetapahtuman (PFS) ja tärkeimpien toissijaisten tehokkuuden päätetapahtumien suhteet

Muuttuja	Arvion typpi; hoidon vertailu	Fulvestrantti 500 mg (N = 362)	Fulvestrantti 250 mg (N = 374)	Vertailu ryhmien välillä (fulvestrantti 500 mg/fulvestrantti 250 mg)		
				Riskisuhde	95 % CI	p-arvo
PFS	K-M-mediaani (kk); riskisuhde					
Kaikki potilaat		6,5	5,5	0,80	0,68; 0,94	0,006
-AE-alaryhmä (n = 423)		8,6	5,8	0,76	0,62; 0,94	0,013
-AI-alaryhmä (n = 313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
OS ^b	K-M-mediaani (kk); riskisuhde					
Kaikki potilaat		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 ^c
-AE-alaryhmä (n = 423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 ^c
-AI-alaryhmä (n = 313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 ^c
Muuttuja	Arvion typpi; hoidon vertailu	fulvestrantti 500 mg (N = 362)	fulvestrantti 250 mg (N = 374)	Vertailu ryhmien välillä (fulvestrantti 500 mg / fulvestrantti 250 mg)		
ORR ^d	% potilaista, joilla OR; absoluuttinen ero (%)			absoluuttinen ero (%)	95 % CI	
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 antiestrogeenioidon aikana. AI-alaryhmän tulokset eivät ole vakuuttavia.

^b OS (kokonaiselinaika) on esitetty lopullisille elinaika-analyyseille, kun 75 % potilaista oli kuollut.

^c p-arvo ilman monivertailukorjausta ensimmäisen kokonaiselinaika-analyysin (50 % potilaista kuollut) ja päivitetyn kokonaiselinaika-analyysin (75 % potilaista kuollut) välillä

^d ORR (objektiivinen hoitovasteprosentti) arvioitiin potilailla, joiden vaste voitiin arvioida lähtötilanteessa (eli ne, joiden sairaus oli mitattavissa lähtötilanteessa: 240 potilasta 500 mg:n fulvestrantiryhmässä ja 261 potilasta 250 mg:n fulvestrantiryhmässä).

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

PFS: progression-free survival eli etenemisvapaa elinaika; ORR: objective response rate eli objektiivinen hoitovasteprosentti; OR: objective response eli objektiivinen hoitovaste; CBR: clinical benefit rate eli kliininen hyötyprosentti; CB: clinical benefit eli kliininen hyöty; OS: overall survival eli kokonaiselinaika; K-M: Kaplan-Meier; CI: confidence interval eli luottamusväli; AI: aromataasinestäjä AE: antiestrogeeni.

Postmenopausaalaisilla naisilla, joilla oli ER-positiivinen ja/tai PgR-positiivinen paikallisesti edennyt tai metastasoidut rintasyöpä ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet mitään hormonihoittoa, tehtiin vaiheen III satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, kaksoislume-, monikeskustutkimus, jossa verrattiin 500 mg:n fulvestranttiannosta anastrotsolin 1 mg:n annokseen. Yhteensä 462 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko fulvestrantia 500 mg tai anastrotsolia 1 mg.

Satunnaistaminen ositettiin sairauden levinneisyyden (paikallisesti edennyt tai metastasoidut), 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 päätemuuttuja olivat kokonaiselinaika (OS) ja objektiivinen hoitovasteprosentti (ORR).

Tähän tutkimukseen osallistuneiden potilaiden mediaani-ikä oli 63 vuotta (vaihteluväli 36–90). Useimmilla (87,0 %) potilailla oli lähtötilanteessa metastasoidut tauti. 55,0 %:lla potilaista oli lähtötilanteessa sisäelinmetastaasi. Yhteensä 17,1 % potilaista oli saanut aiemmin solunsalpaajahoittoa edenneeseen tautiin ja 84,2 %:lla potilaista oli mitattavissa oleva sairaus.

Suurimmassa osassa etukäteen määritellyistä potilaiden alaryhmistä havaittiin yhdenmukaiset tulokset. Alaryhmässä, jossa potilaalla ei ollut sisäelinmetastaasia ($n = 208$), riskisuhde fulvestranttihaarassa verrattuna anastrotsolihaaraan oli 0,592 (95 %:n luottamusväli: 0,419; 0,837). Alaryhmässä, jossa potilaalla oli sisäelinmetastaasi ($n = 254$), riskisuhde fulvestranttihaarassa verrattuna anastrotsolihaaraan oli 0,993 (95 %:n luottamusväli 0,740; 1,331). FALCON-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 4 ja kuvassa 1.

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

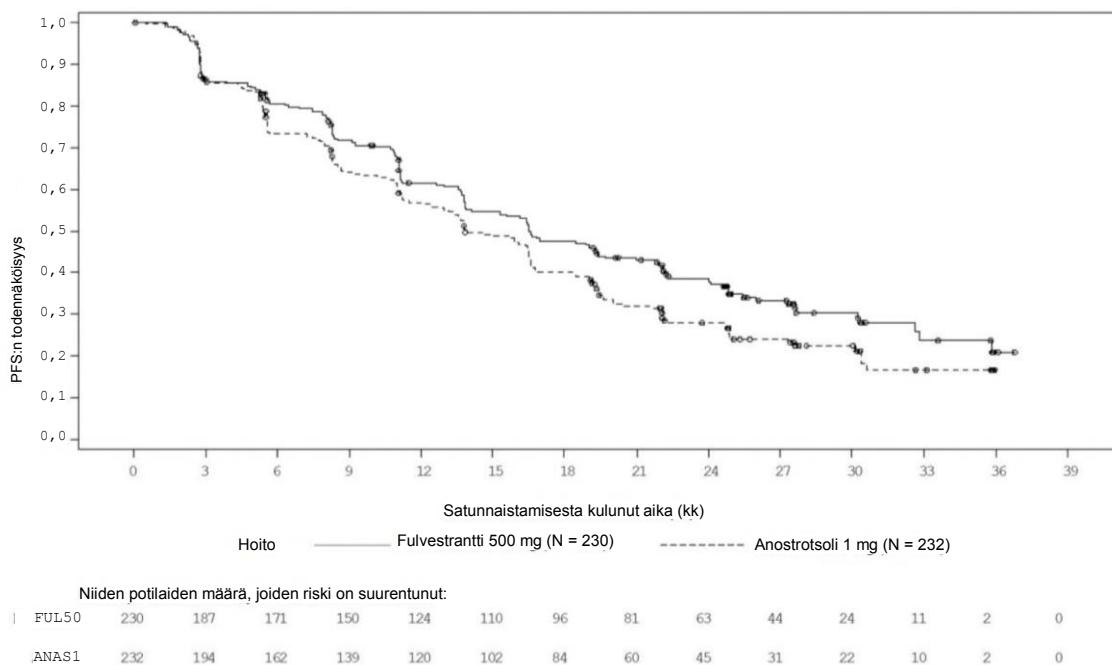
	Fulvestranti 500 mg (N = 230)	Anastrotsoli 1 mg (N = 232)
Etenemisvapaa elinaika		
PFS-tapahtumien määrä (%)	143 (62,2 %)	166 (71,6 %)
PFS, riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo	HR 0,797 (0,637–0,999) p = 0,0486	
PFS, mediaani [kk (95 %:n luottamusväli)]	16,6 (13,8; 21,0)	13,8 (12,0; 16,6)
OS-tapahtumien määrä*	67 (29,1 %)	75 (32,3 %)
OS, riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo	HR 0,875 (0,629–1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1 %)	88 (44,9 %)
ORR, kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo	OR 1,074 (0,716–1,614) p = 0,7290	

Mediaani-DoR (kk)	20,0	13,2
CBR	180 (78,3 %)	172 (74,1 %)
CBR, kerroinsuhde (95 %-n luottamusväli) ja p-arvo	OR 1,253 (0,815–1,932) p = 0,3045	

*(31 % potilaista kuollut) – ei lopullinen OS-analyysi

**potilailla, joilla oli mitattavissa oleva sairaus

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



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

Yhdistelmähoito palbosiklibin kanssa

Vaiheen III kansainvälisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimussa verrattiin 500 mg:n fulvestranttiannosta yhdistelmänä palbosiklibin 125 mg:n annoksen kanssa 500 mg:n fulvestranttiannokseen yhdistelmänä lumelääkkeen kanssa. Tutkimukseen osallistuneilla naisilla oli hormoniresseptoripositiivinen ja HER2- negatiivinen paikallisesti edennyt rintasyöpä, jota ei voitu hoitaa resektiolla tai parantavassa tarkoituksesta annettavalla sädehoidolla, tai menopausaaliseen statukseen katsomatta heillä oli metastasoitunut

rintasyöpä ja heidän tautinsa oli edennyt aiemman, (neo-)adjuvanttihoitona tai metastaatiseen tautiin annetun endokriinisen hoidon jälkeen.

Yhteensä 521 pre- tai peri- ja postmenopausaalista naista, joiden tauti oli edennyt endokriinisen liitännäishoidon aikana tai 12 kuukauden kuluessa sen päättymisestä tai aiemman edenneeseen tautiin annetun endokriinisen hoidon aikana tai yhden kuukauden kuluessa siitä, satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan fulvestrantia yhdessä palbosiklibin kanssa tai fulvestrantia yhdessä lumelääkkeen kanssa ja ositti dokumentoidun aiemmalle hormonihoidolle osoitetun herkkyyden, tutkimukseen osallistumisen vaiheessa todetun menopausaalisen statuksen (pre- tai perimenopausaalinen vs. postmenopausaalinen) ja sisäelinmetastaasien olemassaolon mukaan. Pre- tai perimenopausaalislille 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 effusioita [pleuraalisia, perikardiaalisia tai peritonealisia], pulmonaalinen lymfangiitti ja joilla oli metastaaseja yli 50 %:ssa maksasta), eivät soveltuneet osallistumaan tutkimukseen.

Potilaat saivat heille määritettyä 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 tutkimusryhmään toiseen ei ollut sallittua.

Fulvestrantia yhdessä palbosiklibin kanssa saaneiden hoitohaaran ja fulvestrantia 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 hormonihoidolle ja he olivat postmenopausaalisia. Noin 20 % potilaista oli pre- tai perimenopausaalisia. Kaikki potilaat olivat saaneet aiemmin systeemistä hoitoa ja useimmat potilaat kussakin hoitohaarassa olivat saaneet aiemmin solunsalpaajahoitoa ensisijaisen diagnoosinsa vuoksi. Yli puolella (62 %:lla) potilaista ECOG-suorituskykypistemäärä oli 0, potilaista 60 %:lla oli sisäelinmetastaaseja ja 60 % oli saanut useampaa kuin yhtä hormonihoitaa ensisijaisen diagnoosinsa vuoksi.

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

Välianalyysissä, joka tehtiin 82 %:sta suunniteltuja PFS-tapahtumia, todettiin, että tutkimuksessa saavutettiin sen ensisijainen päätemuuttuja, tutkijalääkärin arvioima etenemisvapaan elinajan piteneminen; tulokset ylittivät etukäteen määritellyn tehoa koskevan Haybittle-Peto-raja-arvon ($\alpha = 0,00135$), mikä osoitti etenemisvapaan elinajan tilastollisesti merkitsevän pitenemisen ja klinisesti 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 kokonaiselinajan mediaanissa. Tämä tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä etukäteen määritellyllä merkitsevyyystasolla, 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.

PALOMA-3-tutkimuksen tutkijalääkärin arvioimista etenemisvapaata elinaikaa ja lopullista kokonaiselinaaka koskevista tiedoista saadut tulokset on esitetty taulukossa 5. Niitä kuvaavat Kaplan-Meier-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 lumeläake (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)]	68,0 (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†*

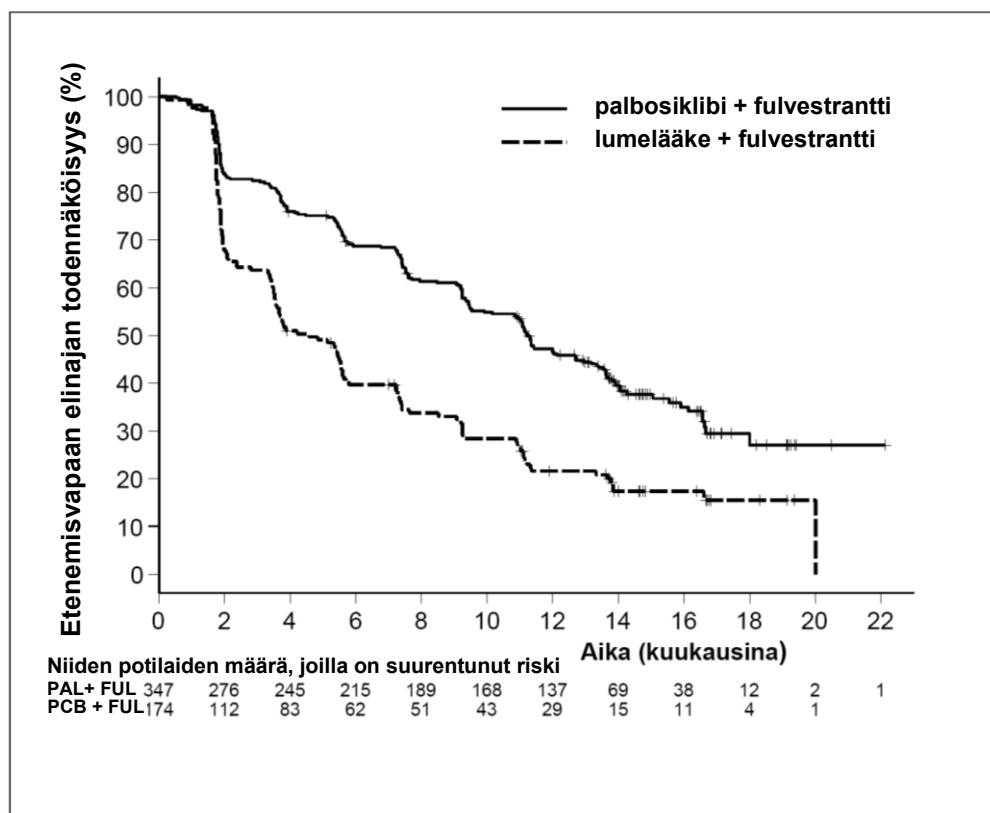
N = potilaiden määrä; NE = ei arvioitavissa; OR = objektiivinen hoitovaste; CBR = kliininen hyötyprosentti.

Toissijaisia päätemuuttuja 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 stratifointitekijät olivat sisäelinmetastaasien olemassaolo ja herkkyys aiemmalle endokriiniselle hoidolle.

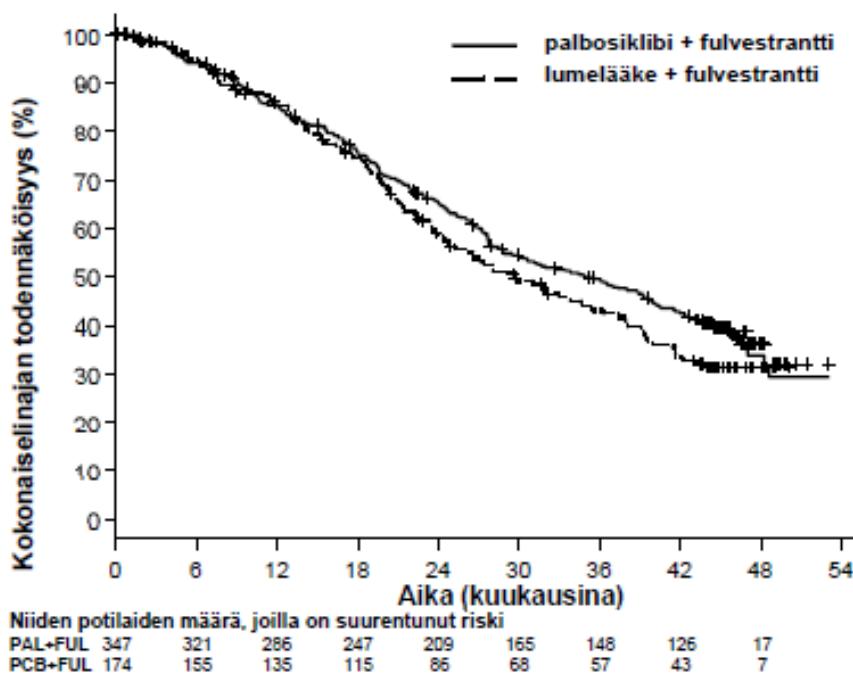
Kuva 2. Etenemisvapaan elinajan (tutkijalääkärin arvio, hoitoaiepopulaatio) Kaplan-Meier-kuvaaja – PALOMA-3-tutkimus (viimeinen tiedonkeruupäivä 23.10.2015)



FUL = fulvestrantti; PAL = palbosiklibi; PCB = lumeläake

Taudin etenemisen tai kuoleman riskin vähentämisen todettiin fulvestrantia yhdessä palbosiklibin kanssa saaneiden haarassa kaikissa yksittäisissä potilaiden alaryhmässä, jotka oli määritelty stratifointitekijöiden ja lähtötilanteen ominaisuuksien mukaan. Vähentämä oli ilmeinen pre- tai perimenopausaalisilla naisilla (riskisuhde 0,46 [95 %-n luottamusväli: 0,28; 0,75]) ja postmenopausaalisilla naisilla (riskisuhde 0,52 [95 %-n luottamusväli: 0,40; 0,66]) sekä potilailla, joilla tauti oli metastasoidut sisäelimiin (riskisuhde 0,50 [95 %-n luottamusväli: 0,38; 0,65]) ja potilailla, joilla tauti oli metastasoidut muualle kuin sisäelimiin (riskisuhde 0,48 [95 %-n luottamusväli: 0,33; 0,71]). Hyöty todettiin myös metastasoiduneen 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) – PALOMA-3-tutkimus (viimeinen tiedonkeruupäivä 13.4.2018)



FUL = fulvestrantti; PAL = palbosiklibi; 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	
	Fulvestranti ja palbosiklibi (N = 206)	Fulvestranti ja lumelääke (N = 105)	Fulvestranti ja palbosiklibi (N = 141)	Fulvestranti 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 kasvainvasteeeseen (time to first tumor response).

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

Aika tilan huononemiseen oli määritelty etukäteen ajaksi, joka kului lähtötilanteesta siihen, että kipuoireiden pistemäärä suurenii lähtötilanteesta ensimmäisen kerran vähintään 10 pisteellä.

Palbosiklibin lisääminen fulvestranttihoitoon johti oireiden suhteen saavutettuun hyötyyn, sillä kipuoireiden suhteen todettiin 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 fulvestrantia vähensi postmenopausaalisen endometriumin stimulaatiota merkitsevästi enemmän kuin placebo (arvioitiin endometriumin paksuuden ultraäänitutkimuksella).

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

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

Vaikutukset luustoon

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

Pediatriset potilaat

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

Avoimessa vaiheen II tutkimuksessa arvioitiin fulvestrantin turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa kolmellakymmenellä 1–8-vuotiaalla tytöllä, joilla oli McCune–Albrightin oireyhtymään liittyvä progressiivinen ennenaikainen murrosikä. Lapsipotilaat saivat fulvestrantia lihakseen 4 mg/kg/kk. Tässä 12 kk:n pituisessa tutkimuksessa arvioitiin useita McCune–Albrightin oireyhtymään liittyviä päättäpähtumia ja todettiin emätinvuotojen esiintymistihyyden pienentymistä ja luustoiän etenemisen hidastumista.

Fulvestrantin vakaan tilan minimipitoisuudet lapsilla olivat tässä tutkimuksessa samankaltaiset kuin aikuisilla (ks. kohta 5.2). Tässä suppeassa tutkimuksessa ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä ongelmia. 5 vuoden tietoja ei kuitenkaan ole vielä saatavilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Fulvestrantti jakautuu laajalle ja nopeasti. Laaja teoreettinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa (Vd_{ss}) on noin 3–5 l/kg. Tästä voidaan päätellä, että pääosa lääkkeestä jakautuu ekstravaskulaaritilaan. Fulvestrantin sitoutumisaste plasman proteiineihin on korkea (99 %). VLDL (very low density lipoprotein)-, LDL (low density lipoprotein)- ja HDL (high density lipoprotein)- lipoproteiinien

fraktiot ovat tärkeimpiä sitoutumiskohitia. Kilpailevaa proteiineihin sitoutumista koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei tehty. Sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) merkitystä ei ole selvitetty.

Metabolia

Fulvestrantin metabolismia ei ole täysin selvitetty, mutta se sisältää yhdistelmiä useista mahdollisista endogeenisten steroidien biotransformaatioreiteistä. Antiestrogeenimallien avulla arvioituna tunnistetut metaboliitit (mukaan lukien 17-ketoni-, sulfoni-, 3-sulfaatti-, 3- ja 7-glukuronidimetaboliitit) ovat aktiivisuudeltaan heikompia tai fulvestrantin kaltaisia. Tutkimukset, joissa on käytetty ihmisen maksapreparaatteja ja rekombinantteja ihmisen entsyymejä, osoittavat, että CYP3A4 on ainut fulvestrantin oksidaatioon osallistuva P-450-isoentsyyymi, mutta metabolointuminen näyttäisi tapahtuvan *in vivo* useammin muuta reittiä kuin P450-entsyymien kautta.

In vitro-tutkimustulosten mukaan fulvestrantti ei estä CYP450-isoentsyymejä.

Eliminaatio

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

Eriatyisryhmät

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Fulvestrantin akuutti toksisuus on vähäistä.

Fulvestrantti oli moniannostutkimuksissa hyvin siedetty kaikilla eläinlajeilla. Vehikkelin katsotaan aiheuttaneen paikallisista reaktioita mukaan lukien myosiittia ja granuloomia pistokohdassa, mutta verrattuna kontrolliin (suolaliuos), myosiitin vaikeusasteen havaittiin lisääntyväni kaneilla käytettäessä fulvestrantia. Toksisuustutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin useana annoksena lihakseen rotille ja koirille, fulvestrantin antiestrogeenivaikutus oli syynä lähes kaikkiin havaittuihin vaikutuksiin, erityisesti naaraiden lisääntymisjärjestelmään kohdistuvien vaikutuksiin, mutta myös muihin hormoniriippuvaisiin elimiin kohdistuvien vaikutuksiin kummallakin sukupuolella. Useisiin eri

kudoksiin liittyvästä 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 fulvestrantiannokset olivat suuremmat potilaiden saamiin annoksiin verrattuna ($C_{\max} > 15$ -kertainen), ja niillä on todennäköisesti vain vähäinen merkitys käytettäessä kliinisiä annoksia ihmisiä.

Fulvestrantilla ei ollut genotoksista vaikutusta.

Kuten antiestrogeenivaikutusten perusteella voidaan olettaa, fulvestrantin havaittiin vaikuttavan lisääntymiseen ja alkion-/sikiönkehitykseen annoksilla, jotka vastaavat kliinisessä käytössä olevia annoksia. Naarasrotilla havaittiin tilapäisesti heikentynytä naaraiden hedelmällisyyttä ja alkioiden selviytymistä, synnytyshäiriötä ja sikiöpämuodostumien lisääntymistä (mm. tarsaalifeksuuraa). Fulvestrantia saaneiden kanien tiineys keskeytyi. Istukan paino ja implantaation jälkeinen sikiökuolleisuus lisääntyi. Kanin sikiömuutosten esiintyyvyys kasvoi (lantiokaaren sijoittuminen taaksepäin ja 27 presakraalinikamaa).

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

Näiden löydösten vaikutuksettomalla annostasolla systeeminen altistus (AUC) ihmisiä 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 takaisinkytkenän muutokset gonadotropiinipitoisuksissa, joita antiestrogeenit aiheuttavat hedelmällisessä iässä oleville eläimille. Siksi näitä havaintoja ei pidetä merkityksellisinä, kun fulvestrantilla hoidetaan edennytä rintasyöpää sairastavia postmenopausalisia naisia.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanol (96 %)
Bentsyylialkoholi
Bentsyylibentsoatti
Risiiniöljy, puhdistettu

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensovivuustutkimuksia ei ole tehty, tästä lääkevalmisteesta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

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

Säilytä esitetyt ruisku alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lämpötilapoikkeamia 2 °C–8 °C:n ulkopuolelle on rajoitettava. Valmisten säilyttämistä yli 30 °C:n lämpötiloissa on vältettävä, eikä valmistetta saa säilyttää yli 28 päivää olosuhteissa, joissa keskimääräinen säilytyslämpötila on alle 25 °C (mutta yli 2 °C–8 °C). Valmiste on palautettava ohjeiden mukaisiin säilytysolosuhteisiin (säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C–8 °C)) välittömästi lämpötilapoikkeamien jälkeen. Lämpötilapoikkeamilla on kumulatiivinen vaikutus valmisten laatuun, eikä 28 päivän säilytysajanjaksoa poikkeavissa olosuhteissa saa ylittää Fulvestrant medac -valmisten 48 kuukauden kestoajan puitteissa (ks. kohta 6.3). Altistuminen alle 2 °C:n lämpötiloille ei vahingoita valmistetta, jos sitä ei säilytetä alle -20 °C:ssa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Esitetyt ruisku koostuu seuraavista osista: tyypin I kirkkaasta lasista valmistettu säiliöosa, ruiskun kärjen muovinen suojuus, bromobutylylikumista valmistettu mäntätulppa, polypropyleenistä valmistettu mänän varsi sekä turvasuljin. Esitetyt ruisku sisältää 5 ml injektionestettä, liuos.

Fulvestrant medac –valmisteesta on saatavilla kaksi eri pakkauskokoaa:

- pahvirasia, joka sisältää yhden esitetytyn ruiskun läpipainopakkauksessa, steriilin hypodermisen turvaneulan (BD SafetyGlide) ja yhden pakkausselosten, tai
- pahvirasia, joka sisältää kaksi esitetytä ruiskua kahdessa läpipainopakkauksessa, kaksi steriliä hypodermistä turvaneulaa (BD SafetyGlide) ja yhden pakkausselosten.

Kaikkia pakkauskokoja ei vältämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitellyohjeet

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

Antooohjeet

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

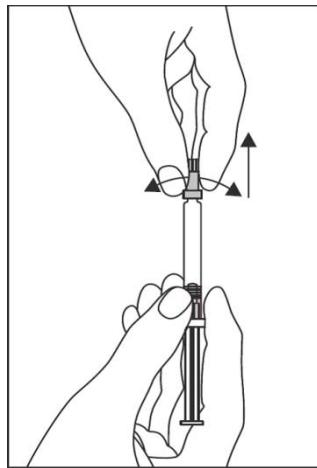
HUOM.: Iskiashermon läheisyyden vuoksi on varovaisuutta noudatettava, jos Fulvestrant medac annetaan dorsoglutealiselle alueelle (ks. kohta 4.4).

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

Tee seuraavat toimenpiteet kummallekin ruiskulle:

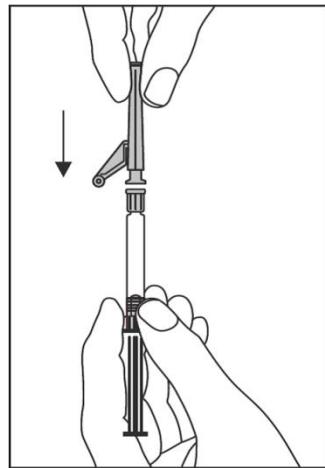
- Ota lasiruisku läpipainopakkauksesta ja tarkista, ettei ruisku ole vioittunut.
- Poista turvaneulan (BD SafetyGlide) ulompi pakausmateriaali.
- Ennen antoa on parenteraalisista liuoksista tarkistettava silmämääräisesti, ettei liuos sisällä partikkeleita tai ole värjätyntä.
- Pidä ruisku pystyasennossa.

- Tartu toisella kädellä suojakorkkiin ja kierrä se varovasti irti. Älä koske ruiskun kärkeen, jotta se säilyy steriilinä (ks. kuva 1).



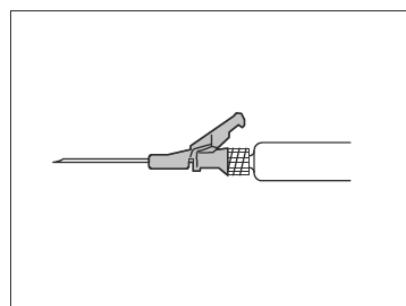
Kuva 1

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



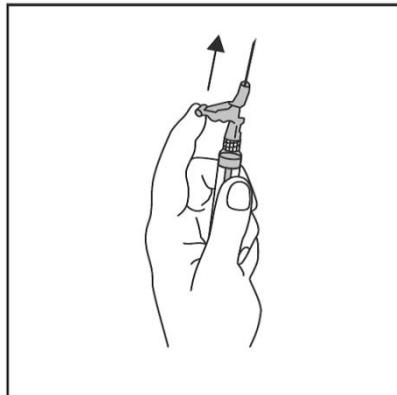
Kuva 2

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



Kuva 3

- Työnnä heti injektion jälkeen vipuvarutta yhdellä sormen painalluksella aktivoitaksesi neulansuojausmekanismin (ks. kuva 4).
HUOM: Aktivoi poispäin itsestäsi ja muista henkilöstä. Odota kunnes kuulet naksahduksen, ja varmista silmämääräisesti, että neulan kärki on täysin peitossa.



Kuva 4

Hävittäminen

Esitetyt ruiskut on tarkoitettu **vain** kertakäyttöön.

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

37966

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06.11.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.12.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fulvestrant medac 250 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta innehåller 250 mg fulvestrant i 5 ml lösning.

Varje ml injektionsvätska, lösning, innehåller 50 mg fulvestrant.

Hjälämnen med känd effekt

Varje ml lösning innehåller 100 mg etanol (96 %), 100 mg bensylalkohol och 150 mg bensylbensoat.

För fullständig förteckning över hjälämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Klar, färglös till gul, oljig och viskös lösning, fri från synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fulvestrant medac är avsett:

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna kvinnor (inklusive äldre)

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

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

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

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

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

Detaljerade anvisningar om administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

Svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitten 4.4 och 5.2).

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

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

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

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

Se även produktresumén för palbociklib när fulvestrant kombineras med palbociklib.

Interferens med östradiol-antikroppsanalyser

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

Pediatrisk population

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

Fulvestrant medac innehåller etanol 96 % (alkohol)

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

Fulvestrant medac innehåller bensylalkohol

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

Fulvestrant medac innehåller bensylbensoat

Detta läkemedel innehåller 750 mg bensylbensoat per 5 ml.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

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

Graviditet

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

Amning

Amning måste avbrytas under behandling med fulvestrant. Fulvestrant utsöndras i mjölk hos laktande råtta. 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 kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Effekten av fulvestrant på människans fertilitet har inte studerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Monoterapi

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

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

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

Biverkningar listade i tabellform

Biverkningarna listade nedan är klassificerade efter frekvens och organсистем. 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 organssystem och frekvens		
Infektioner och infestationer	Vanliga	Urinvägsinfektioner
Blodet och lymfssystemet	Vanliga	Minskat antal blodplättar ^e
Immunsystemet	Mycket vanliga	Överkänslighetsreaktioner ^e
	Mindre vanliga	Anafylaktiska reaktioner
Metabolism och nutrition	Vanliga	Aptitlöshet ^a
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
Blodkärl	Mycket vanliga	Blodvallningar ^e
	Vanliga	Venös tromboembolism ^a
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Kräkning, diarré
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Förhöjda nivåer av leverenzymer (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 ^e
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ledsmärta och muskuloskeletal smärta ^d
	Vanliga	Ryggsmärta ^a
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Vaginal blödning ^e
	Mindre vanliga	Vaginal moniliasis ^f , vit vaginal flytning ^f
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Kraftlöshet ^a , reaktioner vid injektionsstället ^b
	Vanliga	Perifer neuropati ^e , ischias ^e
	Mindre vanliga	Blödning vid injektionsstället ^f , blåmärken vid injektionsstället ^f , neuralgi ^{c,f}

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

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

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

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

^e Frekvenskategorin skiljer sig mellan poolad säkerhetsdatauppsättning och FALCON.

^f Biverkningen observerades inte i FALCON.

Beskrivning av valda biverkningar

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

Ledsmärta och muskuloskeletal smärta

I FALCON-studien var antalet patienter som rapporterade biverkningarna ledsmärta och muskuloskeletal smärta 65 (31,2 %) och 48 (24,1 %) för fulvestrant- respektive anastrozolarmarna.

Av de 65 patienterna i fulvestrantarmen rapporterade 40 % (26/65) av patienterna ledsmärta och muskuloskeletal smärta inom den första behandlingsmånaden, och 66,2 % (43/65) av patienterna inom de första 3 behandlingsmånaderna. Inga patienter rapporterade biverkningar som var CTCAE grad ≥ 3 eller som krävde dosreduktion, dosavbrott eller utsättning av behandlingen på grund av dessa biverkningar.

Kombinationsbehandling med palbociklib

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

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

I tabell 2 rapporteras biverkningarna från PALOMA3.

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

Organsystem Frekvens Rekommenderad term ^a	Fulvestrant + palbociklib (N=345)		Fulvestrant + placebo (N=172)	
	Alla grader n (%)	grad ≥ 3 n (%)	Alla grader n (%)	grad ≥ 3 n (%)
Infektioner och infestationer				
<i>Mycket vanliga</i>				
Infektioner ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Blodet och lymfssystemet				
<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 ^d	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Dimsyn ^d	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Torra ögon	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Andningsvägar, bröstkorg 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

Organsystem Frekvens Rekommenderad term ^a	Fulvestrant + palbociklib (N=345)		Fulvestrant + placebo (N=172)	
	Alla grader n (%)	grad ≥ 3 n (%)	Alla grader n (%)	grad ≥ 3 n (%)
Allmänna symptom och/eller symptom 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 ASAT	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=alaninaminotransferas; ASAT=aspartataminotransferas; N/n=antal patienter; N/A=ej tillämpligt

^a Rekommenderade termer är listade enligt MedDRA 17.1.

^b Infektioner inkluderar alla rekommenderade termer som ingår i klassificeringen av organ-systemet Infektioner och infestationer.

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

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

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

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

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

^h Hudutslag inkluderar följande rekommenderade termer: hudutslag, makulopapulösa utslag, kliande utslag, erytematösa utslag, papulösa 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, varav neutropeni av grad 3 rapporterades hos 1 (0,6 %) patient. Det fanns inga rapporter om neutropeni av grad 4 i fulvestrant + placeboarmen.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för

läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdosering

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 antiöstrogen aktivitet (se avsnitt 5.3).

5. FARMAKOLOGISKA EGENDOMSVERK

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Fulvestrant är en kompetitiv östrogenreceptorantagonist (ER) med en affinitet som är jämförbar med östradiol. Fulvestrant blockerar de trofiska effekterna av östrogener utan någon partiell agonist-(östrogenlik)-aktivitet. Verkningsmekanismen är associerad med nedreglering av nivåerna av östrogenreceptorprotein. Kliniska studier som genomförts på postmenopausala kvinnor med primär bröstdoncancer 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 bröstdoncancer

Monoterapi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En randomiserad, dubbelblind, dubbelplacebo, multicenterstudie i fas III 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 randomiseras 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 metastatisch sjukdom vid baslinjen. Femtiofem procent (55,0 %) av patienterna hade viscerala mestastaser vid baslinjen. Totalt hade 17,1 % av patienterna fått en tidigare kemoterapibehandling för avancerad sjukdom; 84,2 % av patienterna hade mätbar sjukdom.

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

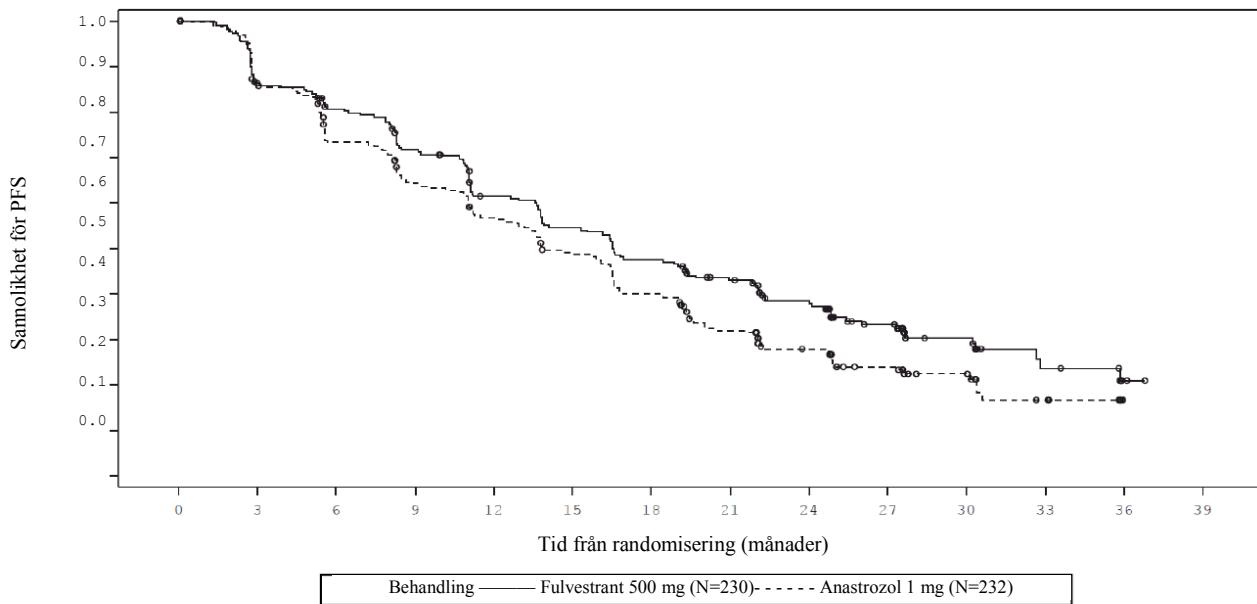
Tabell 4 Summering av resultaten för det primära effektmåttet (PFS) och de viktigaste sekundära effektmåttet (prövarens bedömning, intent-to-treat-populationen) – FALCON-studien

	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 sluttgiltig OS-analys

**för patienter med mätbar sjukdom

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



Antal riskutsatta patienter:

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

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

Kombinationsbehandling med palbociklib

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

Totalt 521 pre/peri- och postmenopausala kvinnor som hade progredierat senast 12 månader efter fullbordad adjuvant endokrin behandling senast 1 månad, efter tidigare endokrin behandling för avancerad sjukdom, randomiseras 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 viscerala metastaser. Pre/perimenopausala kvinnor fick LHRH-agonisten goserelin. Patienter med

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

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

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

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

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

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

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 förspecifierade 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†*

N=antal patienter; CI=konfidensintervall; NE = ej beräkningsbar; OR=objektiv respons;

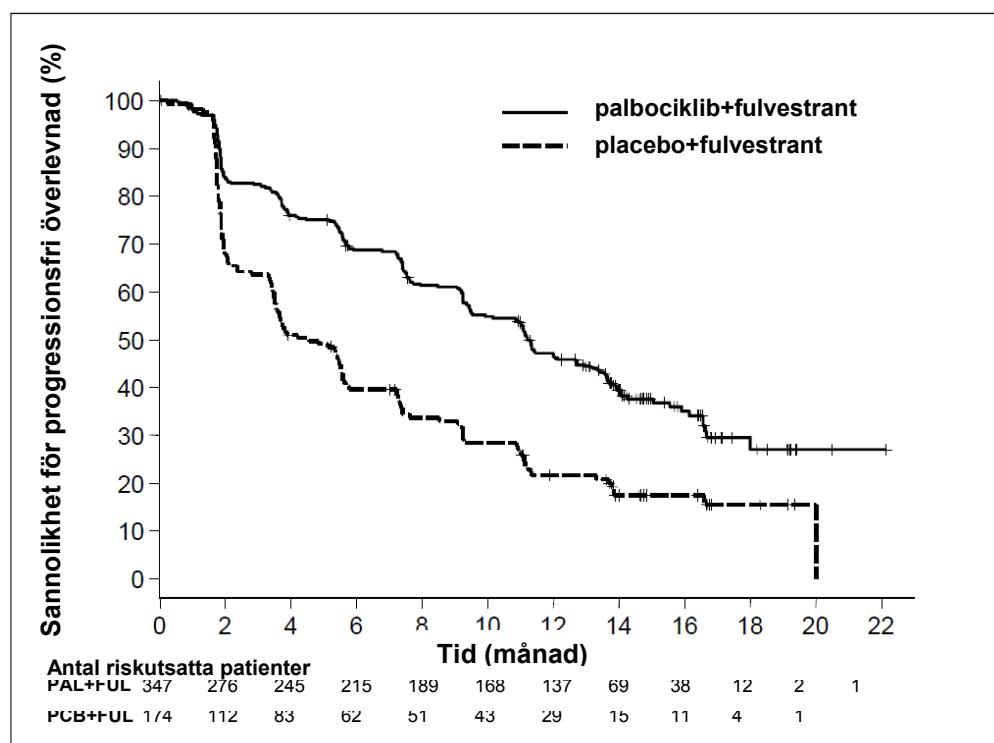
CBR=frekvens för klinisk nytta

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 viscerala metastaser och känslighet för tidigare endokrin behandling per randomisering.

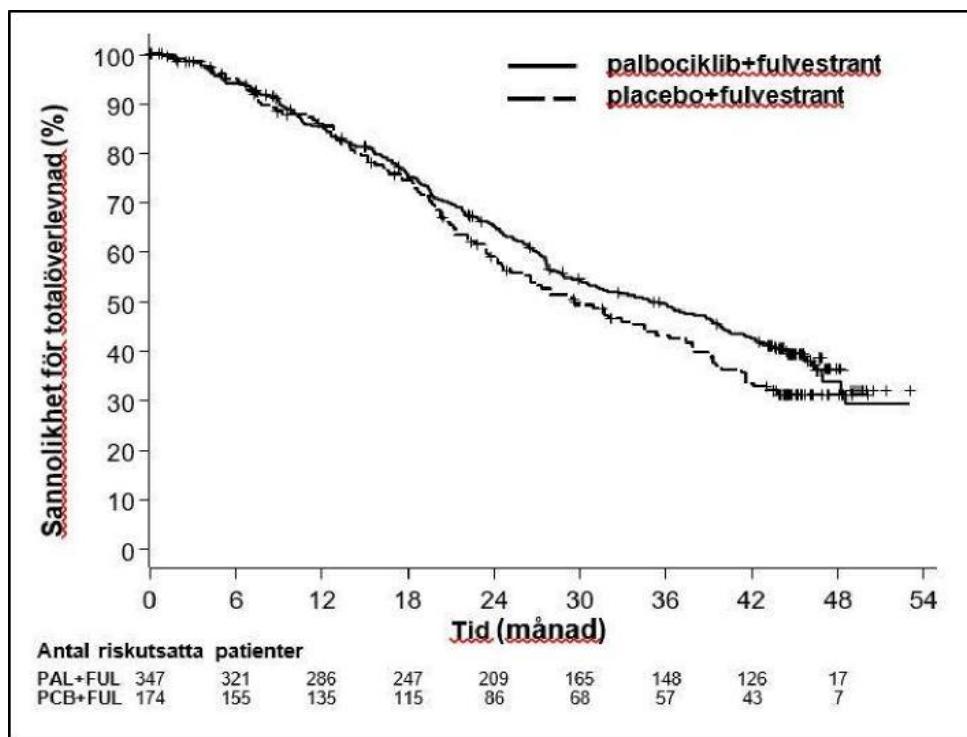
Bild 2 Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad (prövarens bedömning, intent-to-treat-population) – PALOMA3-studien (brytpunkt 23 oktober 2015)



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

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

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



FUL=fulvestrant; PAL=palbociklib; PCB=placebo

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 obekräfte responser.

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

Patientrapporterade symptom 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 förspecifierades som tiden mellan baslinjen och första förekomsten av ≥ 10 poängs ökning från baslinjen vad gäller smärtsymtompoäng. Tillägg av palbociklib till fulvestrant medförde en symptomfördel genom att signifikant födröja 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 signifika skillnader i endometriets tjocklek vilket indikerar frånvaro av agonisteffekt. Det finns inget som tyder på biverkningar i endometriet hos de studerade bröstcancerpatienterna. Data gällande endometriets morfologi finns inte tillgängliga.

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

Effekter på benvävnad

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

Pediatrisk population

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

I en öppen fas II-studie undersöktes säkerhet, effekt och farmakokinetik för fulvestrant hos 30 flickor i åldern 1-8 år med för tidig pubertet kopplad till McCune Albrights syndrom (MAS). De unga patienterna fick en dos av fulvestrant på 4 mg/kg per månad intramuskulärt. I denna 12-månadersstudie undersöktes en rad olika MAS-relaterade effektmått och visade en sänkt frekvens av vaginala blödningar och en sänkt utvecklingstakt för skelettåldern. Dalkoncentrationerna av fulvestrant vid steady state hos barnen i denna studie var överensstämmende 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 (Vd_{ss}) (ca 3 till 5 l/kg), tyder på att distributionen är mestadels extravaskulär. Fulvestrant binder i hög grad till plasmaproteiner (99 %). Huvuddelen av dessa plasmaproteiner utgörs av fraktioner av VLDL (very low density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein) och HDL (high density lipoprotein) lipoprotein. Inga studier avseende proteinbindningsinteraktioner har utförts. Det könshormonbindande globulinets (SHGB) roll har inte utvärderats.

Metabolism

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

Eliminering

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

Särskilda patientgrupper

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

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 (Cmin,ss) och för AUCss i steady state var 4,2 (0,9) ng/ml respektive 3 680 (1 020) ng•h/ml. Även om insamlade data var begränsade förefaller dalkoncentrationerna av fulvestrant vid steady state hos barn överensstämma med dem hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Fulvestrant har låg akut toxicitet.

Fulvestrant tolererades väl i alla djurarter som testades i flerdosstudier. Lokala reaktioner, såsom myosit och granulom vid injektionsstället, ansågs bero på vehikeln, men allvarlighetsgraden av myosit hos kaniner ökade med fulvestrantmängden jämfört med kontroller (saltlösning). I multipla intramuskulära dotoxicitetsstudier på råtta och hund kunde de flesta av effekterna hänföras till fulvestrants antiöstrogena aktivitet. Detta kunde särskilt ses i reproductionssystemet hos honor men också i andra organ känsliga för hormoner hos båda könen. Arterit som påverkade ett flertal olika vävnader sågs hos några hundar efter kronisk (12 månader) behandling.

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

Fulvestrant visade ingen gentoxicitet.

Fulvestrant visade reproduktionseffekter och effekter på embryo/fosterutveckling som överensstämde med dess antiöstrogena aktivitet, vid doser jämförbara den kliniska dosen. En reversibel minskad fertilitet och embryonal överlevnad, dystoci och en ökad incidens av missbildningar inklusive böjd fotled observerades hos råtta. 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 bækengördeln samt 27 pre-sakralkotor) noterades.

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

Miljöriskbedömning

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälvpännen

Etanol (96 procent)

Bensylalkohol

Bensylbensoat

Ricinolja, raffinerad

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvara den förfyllda sprutan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Fulvestrant medac finns i två förpackningar:

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions och övrig hantering

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

Instruktioner för administrering

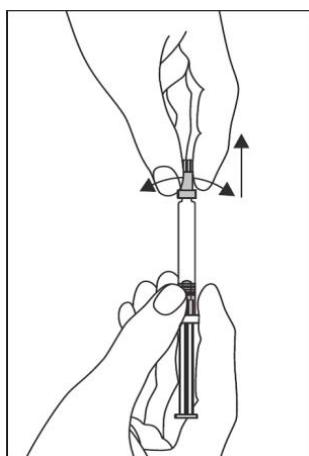
Administrera injektionen enligt lokala riktlinjer för utförande av intramuskulära injektioner med stor volym.

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

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

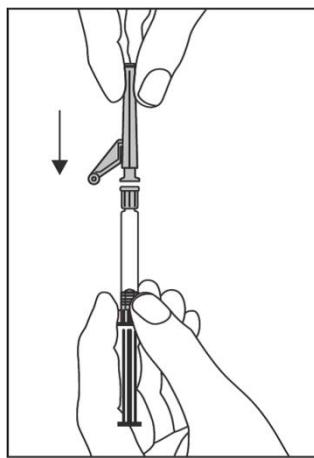
För var och en av de båda sprutorna:

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



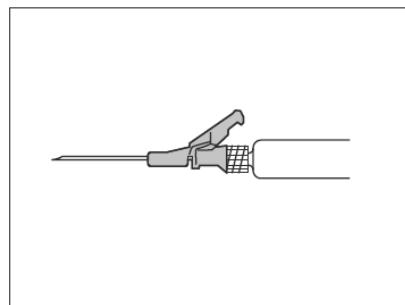
Figur 1

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



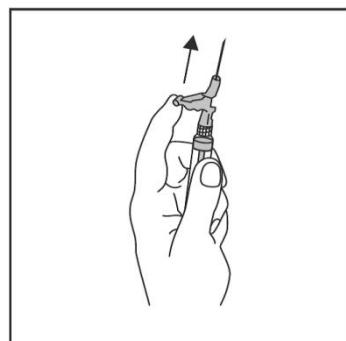
Figur 2

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



Figur 3

- Efter injektion, tryck omedelbart med ett finger mot den aktiverande hävarmen för att aktivera skyddsmekanismen (se figur 4).
- OBSERVERA:** Aktivera med nälen riktad bort från dig själv och andra. Lyssna efter ett klick och kontrollera visuellt att nälspetsen är fullständigt täckt.



Figur 4

Destruktion

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

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37966

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 06.11.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.12.2020