

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Faslodex 250 mg injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Esitäytetty ruisku sisältää 250 mg fulvestranttia 5 millilitran liuoksessa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Etanoli

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai keltainen paksu neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Faslodex on tarkoitettu:

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

Pre- tai perimenopausaalisilla naisilla palbosiklibia sisältävään yhdistelmähoitoon on yhdistettävä luteinisoivan hormonin vapauttajahormonin (LHRH) agonisti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset naiset (mukaan lukien ikääntyneet)

Suositusannos on 500 mg yhden kuukauden välein. Lisäksi annetaan 500 mg:n annos kahden viikon kuluttua aloitusannoksesta.

Kun Faslodex-valmistetta käytetään yhdistelmänä palbosiklibin kanssa, on tutustuttava myös palbosiklibin valmisteyhteenvetoon.

Ennen hoidon aloittamista Faslodex-valmisteen ja palbosiklibin yhdistelmällä ja koko yhdistelmähoidon ajan on premenopausaalisia ja perimenopausaalisia naisia hoidettava LHRH-agonisteilla paikallisen kliinisen käytännön mukaisesti.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta

(kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min). Turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Siksi varovaisuutta tulee noudattaa näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

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

Tarkemmat anto-ohjeet, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

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

Fulvestrantin pitkäaikaisvaikutuksista luustoon ei ole tietoa. Fulvestrantin vaikutusmekanismin vuoksi osteoporoosiriski on mahdollinen.

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

Kun Faslodex-valmistetta käytetään yhdessä palbosiklibin kanssa, on tutustuttava myös palbosiklibin valmisteyhteenvedoon.

Interferenssi estradiolin vasta-ainemäärityksissä

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

Pediatriset potilaat

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

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

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Faslodexin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Monoterapia

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

Taulukossa 1 seuraavat lääkkeen haittavaikutusten yleisyysluokat on laskettu Faslodex 500 mg -hoitoryhmän perusteella tutkimusten, joissa verrattiin Faslodex-valmisteen 500 mg:n annosta

Faslodex-valmisteiden 250 mg:n annokseen [CONFIRM- (tutkimus D6997C00002), FINDER 1- (tutkimus D6997C00004), FINDER 2- (tutkimus D6997C00006) ja NEWEST-tutkimus (tutkimus D6997C00003)], tai pelkästään FALCON-tutkimuksen (tutkimus D699BC00001), jossa verrattiin Faslodex-valmisteiden 500 mg:n annosta anastrotsolin 1 mg:n annokseen, yhdistetyistä turvallisuusanalyysistä. Jos esiintyvyydet yhdistetyissä turvallisuusanalyysissä ja FALCON-tutkimuksessa olivat erilaiset, esiintyvyys on ilmoitettu suuremman esiintyvyyden mukaisesti. Taulukossa 1 olevat esiintyvyydet perustuvat kaikkiin raportoituihin tapauksiin riippumatta tutkijan syy-yhteysarvioista. Fulvestrantri 500 mg -hoidon mediaanikesto koko yhdistetyssä tietoaaineistossa (edellä mainitut tutkimukset ja FALCON mukaan lukien) oli 6,5 kuukautta.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on lueteltu alla yleisyys- ja elinjärjestelmäluokituksen mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Faslodex-monoterapiaa saaneilla potilailla ilmoitetut lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset

Haittavaikutukset elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan		
Infektiot	Yleinen	Virtsatieinfektiot
Veri ja imukudos	Yleinen	Vähentynyt verihytaleiden määrä ^e
Immuunijärjestelmä	Hyvin yleinen	Yliherkkyysoireet ^e
	Melko harvinainen	Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Anoreksia ^a
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Kuumat aallot ^e
	Yleinen	Laskimotromboemboliat ^a
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Oksentelu, ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Maksaentsyymiarvojen kohoaminen (ALAT, ASAT, AFOS) ^a
	Yleinen	Bilirubiiniarvon kohoaminen ^a
	Melko harvinainen	Maksan vajaatoiminta ^{c, f} , hepatiitti ^f , gamma-GT-arvon kohoaminen ^f
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Ihottuma ^e
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivel- ja muskuloskeletaaliset kiput ^d
	Yleinen	Selkäkipu ^a
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Emätinverenvuoto ^e
	Melko harvinainen	Emättimen kandidiaasi ^f , valkovuoto ^f
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus ^a , pistokohdan reaktiot ^b
	Yleinen	Perifeerinen neuropatia ^e , iskias ^e
	Melko harvinainen	Pistokohdan verenvuoto ^f , pistokohdan hematooma ^f , hermosärky ^{c, f}

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

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

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

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

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

^f Lääkkeeseen liittyvää haittavaikutusta ei havaittu FALCON-tutkimuksessa.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Jäljempänä esitetyt kuvaukset perustuvat turvallisuusanalyysisarjaan, joka sisälsi 228 potilasta, jotka olivat saaneet ainakin yhden (1) annoksen fulvestranttia, ja 232 potilasta, jotka olivat saaneet ainakin yhden (1) annoksen anastrotsolia vaiheen 3 FALCON-tutkimuksessa.

Nivel- ja muskuloskeletaalinen kipu

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

Yhdistelmähoito palbosiklibin kanssa

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

Taulukossa 2 on esitetty PALOMA-3-tutkimuksen yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset.
Fulvestranttialtistuksen mediaanikesto oli fulvestrantin ja palbosiklibin yhdistelmän hoitohaarassa
11,2 kuukautta ja fulvestrantin ja lumelääkkeen yhdistelmän hoitohaarassa 4,9 kuukautta.
Fulvestrantin ja palbosiklibin yhdistelmän hoitohaarassa palbosiklibialtistuksen mediaanikesto oli
10,8 kuukautta.

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

Elinjärjestelmä Yleisyys Suositeltu termi ^a	Faslodex + palbosiklibi (N = 345)		Faslodex + lumelääke (N = 172)	
	Kaikki vaikeusasteet n (%)	Vaikeusaste ≥ 3 n (%)	Kaikki vaikeus- asteet n (%)	Vaikeus- aste ≥ 3 n (%)
Infektiot				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Infektiot ^b	163 (47,2)	11 (3,2)	54 (31,4)	5 (2,9)
Veri ja imukudos				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Neutropenia ^c	287 (83,2)	228 (66,1)	7 (4,1)	1 (0,6)
Leukopenia ^d	183 (53,0)	105 (30,4)	9 (5,2)	2 (1,2)
Anemia ^e	102 (29,6)	12 (3,5)	22 (12,8)	3 (1,7)
Trombosytopenia ^f	78 (22,6)	8 (2,3)	0 (0,0)	0
<i>Melko harvinainen</i>				
Kuumeinen neutropenia	3 (0,9)	3 (0,9)	1 (0,6)	1 (0,6)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				

<i>Hyvin yleinen</i>				
Vähentynyt ruokahalu	55 (15,9)	3 (0,9)	14 (8,1)	1 (0,6)
Hermosto				
<i>Yleinen</i>				
Makuhäiriöt	23 (6,7)	0	5 (2,9)	0
Silmät				
<i>Yleinen</i>				
Lisääntynyt kyynelnesteen erityys	22 (6,4)	0	2 (1,2)	0
Näön hämärtyminen	20 (5,8)	0	3 (1,7)	0
Kuivat silmät	13 (3,8)	0	3 (1,7)	0
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				
<i>Yleinen</i>				
Nenäverenvuoto	23 (6,7)	0	3 (1,7)	0
Ruoansulatuselimistö				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Pahoinvointi	117 (33,9)	0	48 (27,9)	1 (0,6)
Suutulehdus ^g	97 (28,1)	2 (0,6)	22 (12,8)	0
Ripuli	81 (23,5)	0	33 (19,2)	2 (1,2)
Oksentelu	65 (18,8)	2 (0,6)	26 (15,1)	1 (0,6)
Iho ja ihonalainen kudος				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Alopesia	62 (18,0)	0	11 (6,4)	0
Ihottuma ^h	58 (16,8)	2 (0,6)	11 (6,4)	0
<i>Yleinen</i>				
Kuiva iho	21 (6,1)	0	2 (1,2)	0
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Väsymys	142 (41,2)	8 (2,3)	50 (29,1)	2 (1,2)
Kuume	44 (12,8)	1 (0,3)	9 (5,2)	0
<i>Yleinen</i>				
Voimattomuus	26 (7,5)	0	9 (5,2)	1 (0,6)
Tutkimukset				
<i>Yleinen</i>				
Kohonnut ASAT-arvo	26 (7,5)	10 (2,9)	9 (5,2)	3 (1,7)
Kohonnut ALAT-arvo	20 (5,8)	6 (1,7)	6 (3,5)	0

ALAT = alaniiniaminotransferaasi; ASAT = aspartaattiamiinotransferaasi; N/n = potilaiden määrä.

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

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

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

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

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

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

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

^h Ihottuma sisältää seuraavat suositellut termit: ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, punoittava ihottuma, näppyläinen ihottuma, dermatiitti, aknetyypinen dermatiitti, toksinen ihottuma.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Neutropenia

PALOMA-3-tutkimuksessa, jossa annettiin fulvestranttia yhdistelmänä palbosiklibin kanssa, ilmoitettiin minkä tahansa vaikeusasteen neutropeniaa 287 potilaalla (83,2 %). Vaikeusasteen 3 neutropeniaa ilmoitettiin 191 potilaalla (55,4 %) ja vaikeusasteen 4 neutropeniaa 37 potilaalla (10,7 %). Fulvestrantin ja lumelääkkeen yhdistelmän hoitohaarassa (n = 172) minkä tahansa vaikeusasteen neutropeniaa ilmoitettiin 7 potilaalla (4,1 %) ja vaikeusasteen 3 neutropeniaa ilmoitettiin 1 potilaalla (0,6 %). Fulvestrantin ja lumelääkkeen yhdistelmän hoitohaarassa ei ollut ilmoitettu yhtään vaikeusasteen 4 neutropeniatapausta.

Potilailla, jotka saivat fulvestranttia yhdistelmänä palbosiklibin kanssa, mediaaniaika minkä tahansa vaikeusasteen neutropenian ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 15 vuorokautta (vaihteluväli: 13–317) ja vaikeusasteen ≥ 3 neutropenian mediaanikesto oli 7 vuorokautta. Kuumeista neutropeniaa ilmoitettiin 0,9 %:lla potilaista, jotka saivat fulvestranttia yhdistelmänä palbosiklibin kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Faslodex-valmisteiden yliannostuksesta ihmisillä on yksittäisiä raportteja. Yliannostustapauksissa suositellaan potilaan oireenmukaista supportiivista hoitoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu muita kuin suoraan tai epäsuorasti antiestrogenivaikutukseen liittyviä vaikutuksia silloin, kun fulvestranttia annettiin suurina annoksina (ks. kohta 5.3).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Endokrinologiset lääkkeaineet, antiestrogenit, ATC-koodi: L02BA03

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Fulvestrantti on kilpaileva estrogeenireseptorin (ER) antagonisti, joka sitoutuu estrogeenireseptoreihin yhtä voimakkaasti kuin estradioli. Fulvestrantti salpaa estrogeenien troofiset vaikutukset täysin ilman partiaalista (estrogeenin kaltaista) agonistivaikutusta. Vaikutusmekanismiin liittyen estrogeenireseptoriproteiinin määrä vähenee (down-regulation). Primaarista rintasyöpää sairastavia postmenopausaalisia naisia koskevat kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että fulvestrantti vähentää estrogeenireseptoriproteiinia (down-regulation) estrogeenireseptoripositivisissa kasvaimissa voimakkaammin kuin plasebo. Myös progesteronireseptorien ekspressio väheni merkittävästi, kuten oli oletettavissa, koska fulvestrantilla ei ole omaa estrogeeniagonistivaikutusta. On myös osoitettu, että rintasyöpäkasvaimien postmenopausaalisissa neoadjuvanttihoitoissa fulvestrantti 500 mg vähentää ER:n ja proliferaation merkkiaineen Ki67:n ilmentymistä enemmän kuin fulvestrantti 250 mg.

Kliininen teho ja turvallisuus edenneessä rintasyövässä

Monoterapia

Vaiheen 3 kliininen tutkimus tehtiin 736:lla edennyttä rintasyöpää sairastavalla postmenopausaalisella naisella, joilla syöpä oli uusiutunut adjuvanttihoitona annetun hormonaalisen hoidon aikana tai sen jälkeen tai joilla syöpä oli edennyt hormonaalisen hoidon jälkeen. Tässä tutkimuksessa oli mukana 423 potilasta, joilla syöpä oli uusiutunut tai edennyt antiestrogenihoidon aikana (AE-alaryhmä), ja 313 potilasta, joilla syöpä oli uusiutunut tai edennyt aromataasinestäjähoitoon aikana (AI-alaryhmä). Tässä tutkimuksessa verrattiin Faslodex 500 mg:n (n=362) tehoa ja turvallisuutta Faslodex 250 mg:n (n=374) tehoon ja turvallisuuteen. Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elinaika (Progression-free survival, PFS). Tärkeimpiä toissijaisia tehokkuuden päätetapahtumia olivat

objektiivinen hoitovasteprosentti (ORR), kliininen hyötyprosentti (CBR) ja kokonaiselinaika (OS). Taulukossa 3 on yhteenveto CONFIRM-tutkimuksen tehokkuustuloksista.

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

Muuttuja	Arvion tyyppi; hoidon vertailu	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Vertailu ryhmien välillä (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Riskisuhde	95 % CI	p-arvo
PFS	K-M-mediaani (kk); riskisuhde					
Kaikki potilaat		6,5	5,5	0,80	0,68, 0,94	0,006
-AE-alaryhmä (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62, 0,94	0,013
-AI-alaryhmä (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67, 1,08	0,195
OS^b	K-M-mediaani (kk); riskisuhde					
Kaikki potilaat		26,4	22,3	0,81	0,69, 0,96	0,016 ^c
-AE-alaryhmä (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63, 0,99	0,038 ^c
-AI-alaryhmä (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67, 1,11	0,241 ^c
Muuttuja	Arvion tyyppi; hoidon vertailu	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Vertailu ryhmien välillä (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				absoluuttinen ero (%)	95 % CI	
ORR^d	% potilaista, joilla OR; absoluuttinen ero (%)					
Kaikki potilaat		13,8	14,6	-0,8	-5,8, 6,3	
-AE-alaryhmä (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2, 9,3	
-AI-alaryhmä (n=205) ^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5, 9,8	
CBR^e	% potilaista, joilla CB; absoluuttinen ero (%)					
Kaikki potilaat		45,6	39,6	6,0	-1,1, 13,3	
-AE-alaryhmä (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2, 16,6	
-AI-alaryhmä (n=313) ^a		36,2	32,3	3,9	-6,1, 15,2	

^a Faslodex on tarkoitettu käytettäväksi potilaille, joiden sairaus on uusiutunut tai edennyt antiestrogenihoidon aikana. AI-alaryhmän tulokset eivät ole vakuuttavia.

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

^c p-arvo ilman monivertailukorjausta ensimmäisen kokonaiselinaika-analyysin (50% potilaista kuollut) ja päivitetyt 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 Faslodex 500 mg:n ryhmässä ja 261 potilasta Faslodex 250 mg:n ryhmässä).

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

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

Postmenopausaalilla naisilla, joilla oli ER-positiivinen ja/tai PgR-positiivinen paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet mitään hormonihoitoa, tehtiin

vaiheen 3 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, kaksoislume-, monikeskustutkimus, jossa verrattiin Faslodex-valmisteen 500 mg:n annosta anastrotsolin 1 mg:n annokseen. Yhteensä 462 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko fulvestranttia 500 mg tai anastrotsolia 1 mg.

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

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

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

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

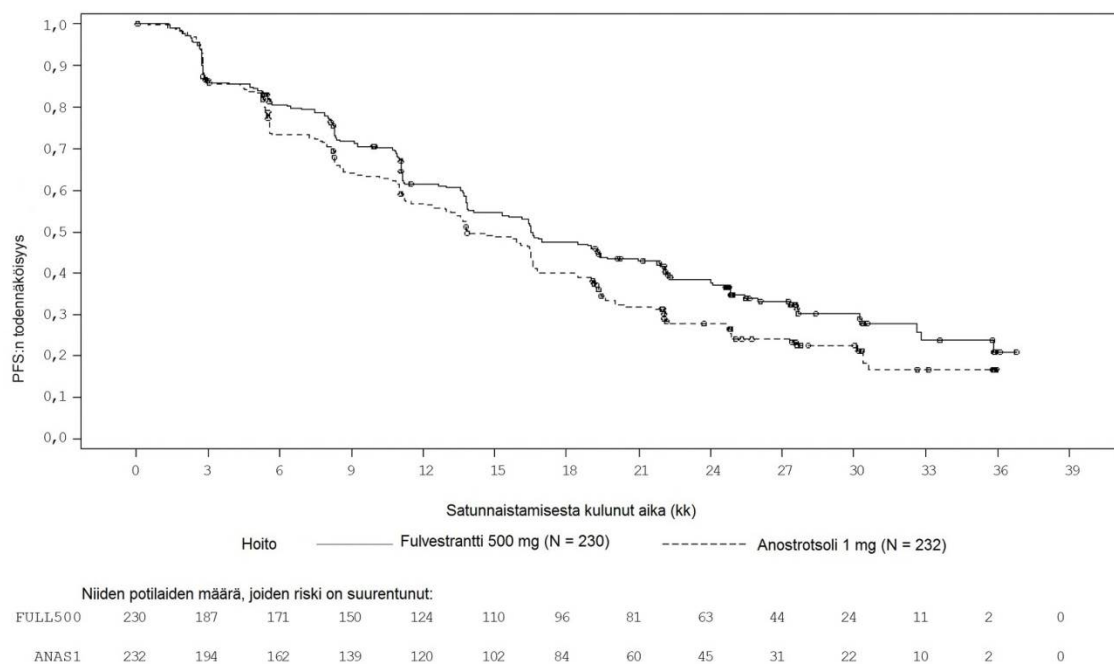
Taulukko 4 Ensisijaisen tehoa koskevan päätemuuttujan (PFS) ja keskeisten toissijaisen tehoa koskevien päätemuuttujien (tutkijalääkärin arvio, hoitoaiepopulaatio) tulosten yhteenveto – FALCON-tutkimus

	Faslodex 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 (tutkijalääkäriin arvio, hoitoaiepopulaatio) Kaplan-Meier-kuvaaja – FALCON-tutkimus



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

Yhdistelmähoito palbosiklibin kanssa

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

Yhteensä 521 pre- tai peri- ja postmenopausaalista naista, joiden tauti oli edennyt endokriinisen liitännäishoidon aikana tai 12 kuukauden kuluessa sen päättymisestä tai aiemman edenneeseen tautiin annetun endokriinisen hoidon aikana tai yhden kuukauden kuluessa siitä, satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan Faslodex-valmistetta yhdessä palbosiklibin kanssa tai Faslodex-valmistetta yhdessä lumelääkkeen kanssa ja ositettiin dokumentoidun aiemmalle hormonihoitolle osoitetun herkkyyden, tutkimukseen osallistumisen vaiheessa todetun menopausaalisen statuksen (pre- tai perimenopausaalinen vs. postmenopausaalinen) ja sisäelinmetastaasien olemassaolon mukaan. Pre- tai perimenopausaalisille naisille annettiin gosereliinia, joka on LHRH-agonisti. Potilaat, joilla oli edennyt tai metastasoitunut, oireinen sisäelimiin levinnyt tauti ja joilla oli lyhyellä aikavälillä hengenvaarallisten komplikaatioiden riski (mukaan lukien potilaat, joilla oli massiivisia hallitsemattomia effusioita [pleuraalisia, perikardiaalisia tai peritoneaalisia], pulmonaalinen lymfangiitti ja joilla oli metastaaseja yli 50 %:ssa maksasta), eivät soveltuneet osallistumaan tutkimukseen.

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

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

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

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

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

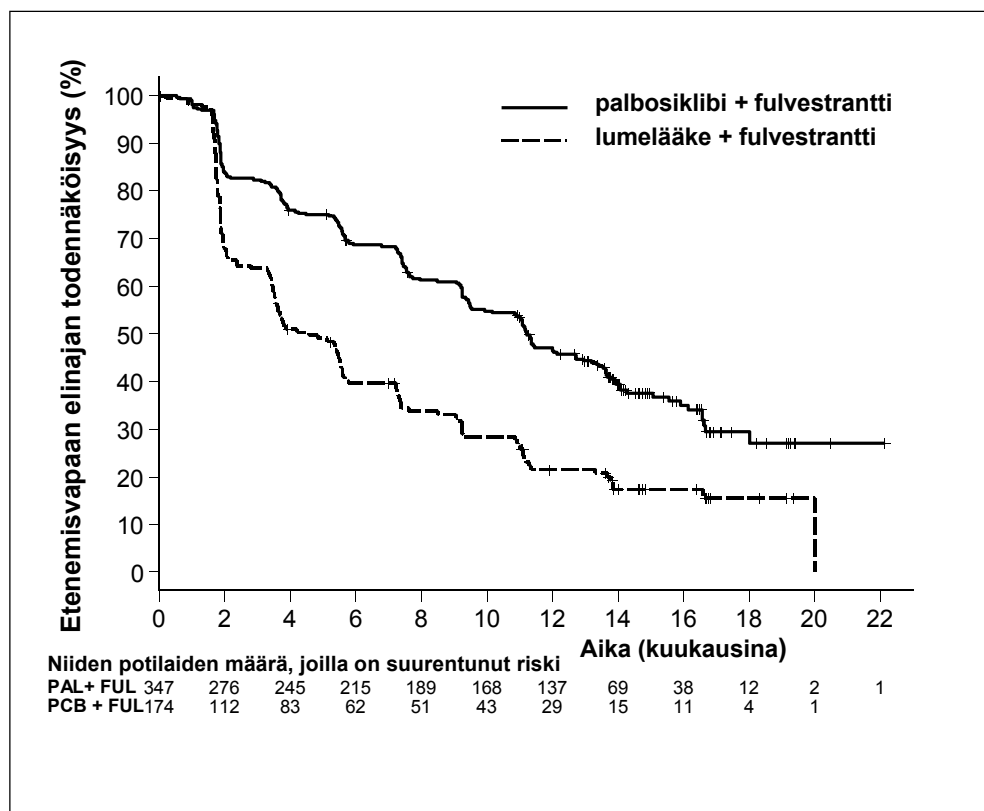
	Päivitetty analyysi (tietojenkeruu päättynyt 23.10.2015)	
	Faslodex ja palbosiklibi (N = 347)	Faslodex ja lumelääke (N = 174)
Etenemisvapaa elinaika		
Mediaani [kk (95 %:n luottamusväli)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo	0,497 (0,398, 0,620), p < 0,000001	
Toissijaiset päätemuuttajat*		
OR [% (95 %:n luottamusväli)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)

luottamusväli]		
OR (mitattavissa oleva sairaus) [% (95 %:n luottamusväli)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
DOR (mitattavissa oleva sairaus) [kk (95 %:n luottamusväli)]	9,2 (7,2, 10,4)	7,4 (3,9, NE)
CBR [% (95 %:n luottamusväli)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)

*Vahvistettuihin ja vahvistamattomiin vasteisiin perustuvat vastepäätemuuttajat.

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

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



FUL = fulvestrantti; PAL = palbosyklibi; PCB = lumelääke

Taudin etenemisen tai kuoleman riskin vähenemä todettiin Faslodex-valmistetta yhdessä palbosyklibin kanssa saaneiden haarassa kaikissa yksittäisissä potilaiden alaryhmissä, jotka oli määritelty stratifiointitekijöiden ja lähtötilanteen ominaisuuksien mukaan. Vähenemä oli ilmeinen pre- tai perimenopausaalisisilla naisilla (riskisuhde 0,46 [95 %:n luottamusväli: 0,28, 0,75]) ja postmenopausaalisisilla naisilla (riskisuhde 0,52 [95 %:n luottamusväli: 0,40, 0,66]) sekä potilailla, joilla tauti oli metastasoitunut sisäelimiin (riskisuhde 0,50 [95 %:n luottamusväli: 0,38, 0,65]), ja potilailla, joilla tauti oli metastasoitunut muualle kuin sisäelimiin (riskisuhde 0,48 [95 %:n luottamusväli: 0,33, 0,71]). Hyöty todettiin myös metastasoituneen taudin aiemmista hoitolinjoista riippumatta, olipa hoitolinjoja ollut nolla (riskisuhde 0,59 [95 %:n luottamusväli: 0,37, 0,93]), yksi (riskisuhde 0,46 [95 %:n luottamusväli: 0,32, 0,64]), kaksi (riskisuhde 0,48 [95 %:n luottamusväli: 0,30, 0,76]) tai vähintään kolme (riskisuhde 0,59 [95 %:n luottamusväli: 0,28, 1,22]). Taulukossa 6 on esitetty muut arvioidut tehoa koskevat mittarit (OR ja TTR) alaryhmistä, joissa potilailla oli tai ei ollut viskeraalista tautia.

Taulukko 6 PALOMA-3-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset viskeraalisen ja ei-viskeraalisen taudin yhteydessä (hoitoaiepopulaatio)

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

*Vahvistettuihin ja vahvistamattomiin vasteisiin perustuvat vastetulokset.

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

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

Aika tilan huononemiseen oli määritelty etukäteen ajaksi, joka kului lähtötilanteesta siihen, että kipuoireiden pistemäärä suureni lähtötilanteesta ensimmäisen kerran vähintään 10 pisteellä. Palbosiklibin lisääminen Faslodex-hoitoon johti oireiden suhteen saavutettuun hyötyyn, sillä kipuoireiden suhteen todettu aika tilan huononemiseen piteni merkitsevästi verrattuna lumelääkkeen kanssa annettuun Faslodex-hoitoon (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 Faslodex 250 mg vähensi postmenopausaalisen endometriumin stimulaatiota merkitsevästi enemmän kuin plasebo (arvioitiin endometriumin paksuuden ultraäänitutkimuksella).

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

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

Vaikutukset luustoon

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

Pediatriset potilaat

Faslodex ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille. Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Faslodexin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa rintasyövän kohdalla (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Avoimessa vaiheen 2 tutkimuksessa arvioitiin fulvestrantin turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa kolmellakymmenellä 1–8-vuotiaalla tytöllä, joilla oli McCune–Albrightin oireyhtymään liittyvä progressiivinen enneaikainen murrosikä. Lapsipotilaat saivat fulvestranttia lihakseen 4 mg/kg/kk. Tässä 12 kk:n pituisessa tutkimuksessa arvioitiin useita McCune–Albrightin oireyhtymään liittyviä päätetapahtumia ja todettiin emätinvuotojen esiintymistiheyden pientymistä ja luustoiän etenemisen hidastumista. Fulvestrantin vakaan tilan minimipitoisuudet lapsilla olivat tässä tutkimuksessa samankaltaiset kuin aikuisilla (ks. kohta 5.2). Tässä suppeassa tutkimuksessa ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä ongelmia. 5 vuoden tietoja ei kuitenkaan ole vielä saatavilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Pitkävaikutteisen lihakseen annetun Faslodex-injektion jälkeen fulvestranti imeytyy hitaasti, ja huippupitoisuudet plasmassa (C_{\max}) saavutetaan noin 5 päivän kuluttua annosta. Annettaessa Faslodexia 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

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

Biotransformaatio

Fulvestrantin metaboliaa ei ole täysin selvitetty, mutta se sisältää yhdistelmiä useista mahdollisista endogeenisten steroidien biotransformaatioreiteistä. Antiestrogeenimallien avulla arvioituna tunnistetut metaboliitit (mukaan lukien 17-ketoni-, sulfoni-, 3-sulfaatti-, 3- ja 7-glukuronidimetaboliitit) ovat aktiivisuudeltaan heikompia tai fulvestrantin kaltaisia. Tutkimukset, joissa on käytetty ihmisen maksapreparaatteja ja rekombinantteja ihmisen entsyymejä, osoittavat, että CYP3A4 on ainoa fulvestrantin oksidaatioon osallistuva P-450-isoentsyymi, mutta metaboloituminen näyttäisi tapahtuvan *in vivo* useammin muuta reittiä kuin P450-entsyymien kautta. *In vitro* -tutkimustulosten mukaan fulvestranti ei estä CYP450 isoentsyymejä.

Eliminaatio

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

Erityisryhmät

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Fulvestrantin akuutti toksisuus on vähäistä.

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

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

Fulvestrantilla ei ollut genotoksista vaikutusta.

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

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

merkityksellisinä, kun fulvestrantilla hoidetaan edennyttä rintasyöpää sairastavia postmenopausaalisia naisia.

Ympäristöriskien arviointi (ERA)

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli (96 %)
Bentsyylialkoholi
Bentsyylibentsoaatti
Risiiniöljy, puhdistettu

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

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

Lämpötilapoikkeamia 2 °C–8 °C ulkopuolelle on rajoitettava. Valmisteen säilyttämistä yli 30 °C lämpötiloissa on vältettävä, eikä valmistetta saa säilyttää yli 28 päivää olosuhteissa, joissa keskimääräinen säilytyslämpötila on alle 25 °C (mutta yli 2 °C–8 °C). Valmiste on palautettava ohjeiden mukaisesti säilytysolosuhteisiin (säilytä ja kuljeta jääkaapissa (2 °C–8 °C)) välittömästi lämpötilapoikkeamien jälkeen. Lämpötilapoikkeamilla on kumulatiivinen vaikutus valmisteen laatuun, eikä 28 päivän säilytysajanjaksoa poikkeavissa olosuhteissa saa ylittää Faslodexin 4 vuoden kestoajan puitteissa (ks. kohta 6.3). Altistuminen alle 2 °C lämpötiloille ei vahingoita valmistetta, jos sitä ei säilytetä alle - 20 °C:ssa.

Säilytä esitäytetty ruisku alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Esitäytetty ruisku koostuu seuraavista osista:

Yksi tyyppin I kirkkaasta lasista valmistettu, polystyreenisellä männällä ja turvasulkimella varustettu esitäytetty ruisku, jossa 5 ml Faslodex-injektionestettä, liuos.

Pakkaukseen kuuluu myös turvaneula (BD SafetyGlide), joka kiinnitetään ruiskuun.

Tai

Kaksi tyyppin I kirkkaasta lasista valmistettua, polystyreenisellä männällä ja turvasulkimella varustettua esitäytetty ruiskua, joissa kummassakin 5 ml Faslodex-injektionestettä, liuos. Pakkaukseen kuuluu myös turvaneulat (BD SafetyGlide), jotka kiinnitetään ruiskuihin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet

Anna injektio noudattamalla paikallisia ohjeita suuren tilavuuden lihaksensisäisille injektioille.

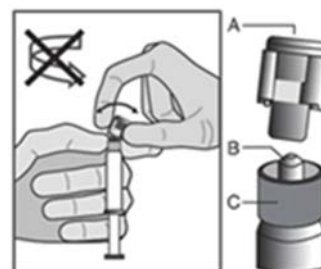
HUOM.: Ikiasheron läheisyyden vuoksi on varovaisuutta noudatettava jos Faslodex annetaan dorsogluteaalialueelle (ks. kohta 4.4).

Varoitus – 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:

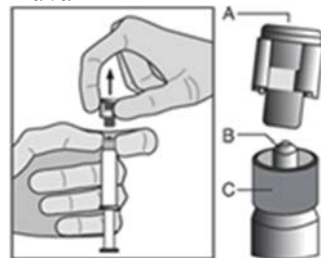
- Ota lasiruisku alustalta ja tarkista, ettei ruisku ole vioittunut.
- Poista turvaneulan (BD SafetyGlide) ulompi pakkausmateriaali.
- Ennen antoa on parenteraalisista liuoksista tarkistettava silmämääräisesti, ettei liuos sisällä partikkeleita tai ole värjäytynyt.
- Pidä ruisku pystyasennossa pitämällä kiinni sen uurretusta osasta (C). Tartu toisella kädellä korkkiin (A) ja kallistele varovasti edestakaisin, kunnes korkki irtoaa ja sen voi vetää pois, älä kierrä (ks. kuva 1).

Kuva 1



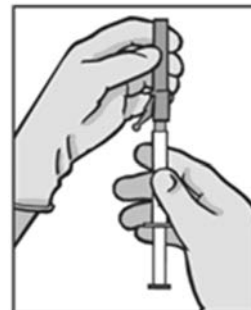
- Poista korkki (A) suoraan ylöspäin. Älä koske ruiskun kärkeen (B), jotta se säilyy steriilinä (ks. kuva 2).

Kuva 2



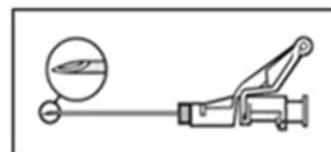
Kuva 3

- Aseta turvaneula Luer-Lok ruiskuun ja kierrä kunnes se on tiukasti kiinni (ks. kuva 3).
- Tarkista, että neula on lukittunut Luer-liittimeen ennen kuin pidät neulaa muussa kuin pystyasennossa.
- Vältä vahingoittamasta neulan kärkeä poista neulan suojuksen vetämällä se suoraan pois neulasta.
- Vie esitäytetty ruisku antopaikalle.
- Poista neulan hylsy.
- Poista ylimääräinen ilma ruiskusta.



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

Kuva 4



- Työnnä heti injektion jälkeen vipuvartta yhdellä sormen painalluksella aktivoiaksesi neulansuojausmekanismin (ks. kuva 5).

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

Kuva 5



Hävittäminen

Esitetyt ruiskut on tarkoitettu **vain** kertakäyttöön.

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/03/269/001

EU/1/03/269/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10. maaliskuuta 2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10. maaliskuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätieto tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, SK10 2NA
Iso-Britannia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Faslodex 250 mg injektioneste, liuos
fulvestrantti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 250 mg fulvestranttia 5 millilitran liuoksessa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Etanoli 96 %, bentsyylialkoholi, bentsyylibentsoaatti ja puhdistettu risiiniöljy. Katso pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa.

1 esitäytetty ruisku (5 ml).

1 turvaneula.

2 esitäytettyä ruiskua (kumpikin 5 ml).

2 turvaneulaa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Lihakseen.

Vain kertakäyttöön.

Katso ohjeet Faslodexin antoon ja turvaneulan käyttöön oheisesta anto-ohjeesta.

On annettava kaksi ruiskua, jotta saataisiin suositeltu 500 mg:n kuukausiannos.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta jääkaapissa.

Säilytä esitötetty ruisku alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Katso lisätietoja lämpötilapoikkeamista pakkausselosteesta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/269/001
EU/1/03/269/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Faslodex 250 mg injektioneste, liuos
fulvestrantti
Lihakseen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Faslodex 250 mg injektioneste, liuos fulvestrantti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Faslodex on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Faslodexia
3. Miten Faslodexia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Faslodexin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Faslodex on ja mihin sitä käytetään

Faslodexin sisältämä vaikuttava aine on fulvestrantti, joka estää estrogeenin vaikutuksia elimistössä. Estrogeeni on naishormoni, joka voi joissakin tapauksissa vaikuttaa rintasyöpäkasvaimen kasvuun.

Faslodexia käytetään joko

- yksinään estrogeenireseptoriposiitiivisen paikallisesti edenneen tai muualle elimistöön levinneen (etäpesäkkeisen) rintasyövän hoitoon vaihdevuodet ohittaneille naisille tai
- yhdistelmänä palbosiklibin kanssa hormonireseptoriposiitiivisen, HER2-negatiivisen (ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptorin 2 suhteen negatiivisen) paikallisesti edenneen tai muualle elimistöön levinneen (etäpesäkkeisen) rintasyövän hoitoon naisille. Naisille, jotka eivät ole saavuttaneet vaihdevuotia, annetaan myös toista lääkettä, LHRH-agonistia (luteinisoivan hormonin vapauttajahormonin agonistia).

Kun Faslodex-valmistetta käytetään yhdistelmänä palbosiklibin kanssa on tärkeää, että luet myös palbosiklibin pakkausselosteen. Jos sinulla on kysyttävää palbosiklibista, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Faslodexia

Älä käytä Faslodexia

- jos olet allerginen fulvestrantille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6, Mitä Faslodex sisältää)
- jos olet raskaana tai imetät
- jos sinulla on vaikea maksasairaus.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Faslodexia, jos sinulla on jokin seuraavista:

- maksa- tai munuaisongelmia
- verihiihtaleniukkuus (verihiihtaleet edesauttavat veren hyytymistä) tai verenvuotohäiriöitä
- aiemmin esiintyneitä veritulppia
- osteoporoosi (pienentynyt luun mineraalitiheys)

- alkoholismi.

Lapset ja nuoret

Faslodexia ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Faslodex

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille erityisesti siitä, jos käytät verenohennuslääkkeitä (lääkkeitä, joilla estetään veritulppien muodostumista).

Raskaus ja imetys

Älä käytä Faslodexia, jos olet raskaana tai imetät. Jos on mahdollista, että voit tulla raskaaksi, sinun tulee käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana.

Älä imetä Faslodex-hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Faslodex ei todennäköisesti vaikuta kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita. Jos kuitenkin tunnet Faslodex-hoidon jälkeen väsymystä, älä aja autoa tai käytä koneita.

Faslodex sisältää 10 % (paino/tilavuus) etanolia (alkoholia) jokaista 1000 mg:n annosta kohti, mikä vastaa yhtä 20 ml:n olut- tai 8 ml:n viiniannosta.

Tämä on haitallista niille, jotka sairastavat alkoholismia.

Tämä on huomioitava myös raskaana olevien tai imettävien naisten, lasten sekä korkean riskin ryhmiin kuuluvien, kuten maksasairautta tai epilepsiaa sairastavien potilaiden kohdalla.

3. Miten Faslodexia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelut annos on 500 mg fulvestranttia (kaksi 250 mg/5 ml:n injeksiota) kerran kuukaudessa. Lisäksi annetaan 500 mg:n annos kahden viikon kuluttua aloitusannoksesta.

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Faslodex-injektion hitaasti kumpaankin pakaralihakseen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Saatat tarvita välitöntä lääkärinhoitoa, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista:

- Allergiset (yliherkkyys) reaktiot mukaan lukien kasvojen, huulien, kielen ja/tai kurkun turpoaminen, jotka voivat olla anafylaktisen reaktion oireita
- Tromboembolia (suurentunut veritulppariski)*
- Maksatulehdus (hepatiitti)
- Maksan vajaatoiminta.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (esiintyy useammalla kuin yhdellä 10 ihmisestä)

- Pistokohdan reaktiot, kuten kipu ja/tai tulehdus
- Maksasentsyymiarvojen epätavalliset tasot (verikokeissa)*
- Pahoinvointi
- Voimattomuus, väsymys*
- Nivelkipu ja tuki- ja liikuntaelinperäinen kipu
- Kuumat aallot
- Ihottuma
- Allergiset reaktiot (yliherkkyys), mukaan lukien kasvojen, huulien, kielen ja/tai kurkun turpoaminen.

Kaikki muut haittavaikutukset:

Yleiset haittavaikutukset (esiintyy alle yhdellä 10 ihmisestä)

- Päänsärky
- Oksentelu, ripuli tai ruokahaluttomuus*
- Virtsatieinfektiot
- Selkäkipu*
- Kohonnut bilirubiiniarvo (maksan tuottama sappiväriaine)
- Tromboembolia (suurentunut veritulppariski)*
- Vähentynyt verihiutaleiden määrä (trombosytopenia)
- Emätinverenvuoto
- Alaselkäkipu, joka säteilee toiseen jalkaan (iskias)
- Äkillinen heikkous, puutuminen, pistely tai jalan liikuntakyvyn heikkeneminen, erityisesti vain toisella puolella kehoa, äkilliset kävely- tai tasapainohäiriöt (perifeerinen neuropatia).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy alle yhdellä 100 ihmisestä)

- Paksu, valkeahko erite emättimestä ja kandidiaasi (tulehdus)
- Mustelmat ja verenvuoto injektio kohdassa
- Kohonnut gamma-GT-arvo (verikokeissa näkyvä maksasentsyymi)
- Maksatulehdus (hepatiitti)
- Maksan vajaatoiminta
- Tunnottomuus, pistely ja kipu
- Anafylaktiset reaktiot.

* Sisältää haittavaikutukset, joihin Faslodexin myötävaikutusta ei voida tarkalleen arvioida taustalla olevan sairauden takia.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Faslodexin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa tai ruiskun etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

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

Lämpötilapoikkeamia 2 °C–8 °C ulkopuolelle on rajoitettava. Valmisteen säilyttämistä yli 30 °C lämpötiloissa on vältettävä, eikä valmistetta saa säilyttää yli 28 päivää olosuhteissa, joissa keskimääräinen säilytyslämpötila on alle 25 °C (mutta yli 2 °C–8 °C). Valmiste on palautettava ohjeiden mukaisesti säilytysolosuhteisiin (säilytä ja kuljeta jääkaapissa (2 °C–8 °C)) välittömästi lämpötilapoikkeamien jälkeen. Lämpötilapoikkeamilla on kumulatiivinen vaikutus valmisteeseen laatuun, eikä 28 päivän säilytysajanjaksoa poikkeavissa olosuhteissa saa ylittää Faslodexin 4 vuoden kestoajan puitteissa. Altistuminen alle 2 °C lämpötiloille ei vahingoita valmistetta, jos sitä ei säilytetä alle -20 °C:ssa.

Säilytä esitötetty ruisku alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Hoitohenkilökunta vastaa Faslodexin asianmukaisesta säilytyksestä, käytöstä ja hävittämisestä.

Tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa vaaraa vesistöille. Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Faslodex sisältää

- Vaikuttava aine on fulvestrantti. Yksi esitötetty ruisku (5 ml) sisältää 250 mg fulvestranttia.
- Muut aineet (apuaineet) ovat etanoli (96 %), bentsyylialkoholi, bentsyylibentsoaatti ja puhdistettu risiiniöljy.

Faslodexin kuvaus ja pakkauskoko

Faslodex on kirkasta, värittömästä keltaiseen olevaa viskoosia nestettä, joka on turvasulkimella suljetussa esitötetyssä ruiskussa. Yksi ruisku sisältää 5 ml liuosta. On annettava kaksi ruiskua, jotta saataisiin suositeltu 500 mg:n kuukausiannos.

Faslodexia on saatavana kahdessa eri pakkauskoossa, joko yhden esitötetyn lasisen ruiskun sisältävä pakkaus tai kaksi esitötettyä lasista ruiskua sisältävä pakkaus. Pakkauksiin kuuluu myös turvaneulat (BD SafetyGlide), jotka kiinnitetään ruiskuihin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Valmistaja

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 244 55 000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft
Tel: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: + 47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Faslodex 500 mg (2 x 250 mg/5 ml injektioneste) tulee antaa käyttämällä kahta esitäytettyä ruiskua (ks. kohta 3).

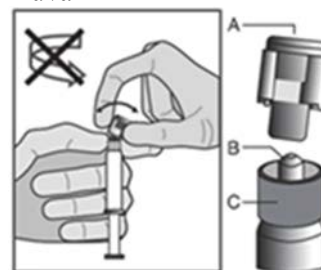
Käyttöohjeet

Varoitus – 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:

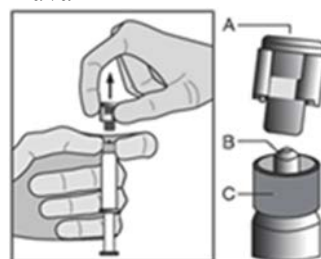
- Ota lasiruisku alustalta ja tarkista, ettei ruisku ole vioittunut.
- Poista turvaneulan (BD SafetyGlide) ulompi pakkausmateriaali.
- Ennen antoa on parenteraalisista liuoksista tarkistettava silmämääräisesti, ettei liuos sisällä partikkeleita tai ole värjäytynyt.
- Pidä ruisku pystyasennossa pitämällä kiinni sen uurretusta osasta (C). Tartu toisella kädellä korkkiin (A) ja kallistele varovasti edestakaisin, kunnes korkki irtoaa ja sen voi vetää pois, älä kierrä (ks. kuva 1).

Kuva 1



- Poista korkki (A) suoraan ylöspäin. Älä koske ruiskun kärkeen (B), jotta se säilyy steriilinä (ks. kuva 2).

Kuva 2



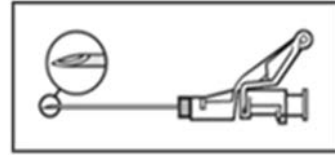
- Aseta turvaneula Luer-Lok ruiskuun ja kierrä kunnes se on tiukasti kiinni (ks. kuva 3).
- Tarkista, että neula on lukittunut Luer-liittimeen ennen kuin pidät neulaa muussa kuin pystyasennossa.
- Vältä vahingoittamasta neulan kärkeä poista neulan suojus vetämällä se suoraan pois neulasta.
- Vie esitäytetty ruisku antopaikalle.
- Poista neulan hylsy.
- Poista ylimääräinen ilma ruiskusta.

Kuva 3



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

Kuva 4



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

Kuva 5



Hävittäminen

Esitetyt ruiskut ovat **vain** kertakäyttöön.

Tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa vaaraa vesistöille. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.