

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fulvestrant Mylan 250 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Esitäytetty ruisku sisältää 250 mg fulvestranttia 5 ml:n liuoksessa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan (per 5 ml):

Etanoli, vedetön (500 mg)

Bentsyylialkoholi (500 mg)

Bentsyylibentsoaatti (750 mg)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

Kirkas, väritön tai keltainen, viskoosi liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Fulvestrantti 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 liittänoishoitona annetun antiestrogeenihoidon aikana tai sen jälkeen, tai joiden sairaus on edennyt antiestrogeenihoidon 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 (myös iäkkäät)*

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

Kun fulvestranttia käytetään yhdistelmänä palbosiklibin kanssa, on tutustuttava myös palbosiklibin valmisteyhteenvetoon.

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

## Erityisryhmät

### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Fulvestranttia 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*

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

## Antotapa

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

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

Ks. kohdasta 6.6 tarkemmat anto-ohjeet.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

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

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Fulvestrantin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Fulvestrantin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min).

Lihaksensisäisestä antoreitistä johtuen fulvestranttia on annettava varoen potilaille, joilla on verenvuototaipumus tai trombosytopenia, sekä potilaille, jotka käyttävät antikoagulaatiolääkitystä.

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

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

Fulvestrantin pitkäaikaisvaikutuksista luustoon ei ole saatavilla tietoa. Fulvestrantin vaikutusmekanismien vuoksi osteoporoosiriski on mahdollinen.

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

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

#### Interferenssi estradiolin vasta-ainemäärytyksissä

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

#### Pediatriset potilaat

Fulvestranttia ei suositella käytettäväksi lasten eikä nuorten hoitoon, sillä valmisteen turvallisuutta ja tehoa näiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1).

#### Fulvestrant Mylan sisältää 10 % (paino/tilavuus) etanolia (alkoholia)

Tämä lääkevalmiste sisältää 10 % (paino/tilavuus) etanolia (alkoholia) apuaineena, eli 500 mg/5 ml. Yhden hoitoannoksen (eli kaksi ruiskullista) sisältämä määrä vastaa 25 ml olutta tai 10 ml viiniä.

Tämän lääkevalmisteen sisältämällä pienellä alkoholimäärällä ei ole mitään huomattavia vaikutuksia.

#### Fulvestrant Mylan sisältää bentsyylialkoholia

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsyylialkoholia 500 mg/5 ml, mikä vastaa pitoisuutta 100 mg/ml (10 % (paino/tilavuus)). Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Fulvestrant Mylan -hoidon aikana ja 2 vuotta hoidon päättymisen jälkeen.

#### Raskaus

Fulvestrantin 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 fulvestranttihoidon aikana, potilaalle on kerrottava mahdollisesta sikiölle aiheutuvasta vaarasta ja keskenmenon riskistä.

#### Imetys

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

## Hedelmällisyys

Fulvestrantin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

#### *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 pistoskohdan reaktiot, voimattomuus, pahoinvointi ja maksaentsyymiarvojen nousu (ALAT, ASAT, AFOS).

Taulukossa 1 seuraavat lääkkeen haittavaikutusten yleisyysluokat on laskettu fulvestrantti 500 mg -hoitoryhmän perusteella tutkimusten, joissa verrattiin fulvestrantti 500 mg:n annosta fulvestrantti 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 fulvestrantti 500 mg:n annosta anastrotsolin 1 mg:n annokseen, yhdistetyistä turvallisuusanalyysistä. Jos esiintyvyydet yhdistetyissä turvallisuusanalyysissä ja FALCON-tutkimuksessa olivat erilaiset, esiintyvyys on ilmoitettu suuremman esiintyvyyden mukaisesti. Taulukossa 1 olevat esiintyvyydet perustuvat kaikkiin raportoituihin tapauksiin riippumatta tutkijan syy-yhteysarvioista. Fulvestrantti 500 mg -hoidon mediaanikesto koko yhdistetyssä tietoaaineistossa (edellä mainitut tutkimukset ja FALCON mukaan lukien) oli 6,5 kuukautta.

#### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

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

**Taulukko 1 Fulvestrantti-monoterapiaa saaneilla potilailla ilmoitetut lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset**

<b>Haittavaikutukset elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan</b>		
Infektiot	Yleinen	Virtsatieinfektiot
Veri ja imukudos	Yleinen	Vähentynyt verihiutaleiden määrä <sup>c</sup>
Immuunijärjestelmä	Hyvin yleinen	Yliherkkyysoireet <sup>e</sup>
	Melko harvinainen	Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Anoreksia <sup>a</sup>
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Kuumat aallot <sup>c</sup>
	Yleinen	Laskimotromboemboliat <sup>a</sup>
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Oksentelu, ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Maksaentsyymiarvojen kohoaminen (ALAT, ASAT, AFOS) <sup>a</sup>
	Yleinen	Bilirubiiniarvon kohoaminen <sup>a</sup>
	Melko harvinainen	Maksan vajaatoiminta <sup>c, f</sup> , hepatiitti <sup>f</sup> , gamma-GT-arvon kohoaminen <sup>f</sup>

Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen	Ihottuma <sup>c</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivel- ja muskuloskeletaallinen kipu <sup>d</sup>
	Yleinen	Selkäkipu <sup>a</sup>
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Emätinverenvuoto <sup>c</sup>
	Melko harvinainen	Emättimen kandidiaasi <sup>f</sup> , valkovuoto <sup>f</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus <sup>a</sup> , pistokohdan reaktiot <sup>b</sup>
	Yleinen	Perifeerinen neuropatia <sup>e</sup> , iskias <sup>e</sup>
	Melko harvinainen	Pistokohdan verenvuoto <sup>f</sup> , pistokohdan hematooma <sup>f</sup> , hermosärky <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Sisältää haittavaikutukset, joihin fulvestrantin myötävaikutusta ei voida tarkalleen arvioida taustalla olevan sairauden takia.

<sup>b</sup> Termi pistokohdan reaktiot ei sisällä termejä pistokohdan verenvuoto, pistokohdan hematooma, iskias, hermosärky eikä perifeerinen neuropatia.

<sup>c</sup> 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'.

<sup>d</sup> Sisältää nivelsäryn ja harvinaisemman muskuloskeetaalisen kivun, lihaskivun ja kivun raajoissa.

<sup>e</sup> Yleisyysluokitukset yhdistetyssä turvallisuusaineistossa ja FALCON-tutkimuksessa ovat erilaiset.

<sup>f</sup> Lääkkeeseen liittyvää haittavaikutusta ei havaittu FALCON-tutkimuksessa.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Jäljempänä esitetyt kuvatukset 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 muskuloskeetaallinen kipu*

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

Fulvestranttihaaran 65 potilaasta 40 % (26/65) ilmoitti nivel- ja muskuloskeetaalista kipua ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja 66,2 % (43/65) ensimmäisten kolmen hoitokuukauden aikana. Yksikään potilas ei ilmoittanut tapahtumia, joiden CTCAE-kriteerien mukainen vaikeusaste oli  $\geq 3$  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 hormonireseptoriposiitivinen ja HER2-negatiivinen edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä (ks. kohta 5.1). Fulvestranttia yhdistelmänä palbosiklibin kanssa saaneilla potilailla ilmoitettuja yleisimpiä ( $\geq 20$  %) minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutuksia olivat neutropenia, leukopenia, infektiot, väsymys, pahoinvointi, anemia, suutulehdus, ripuli, trombositopenia ja oksentelu. Yleisimpiä ( $\geq 2$  %) haittavaikutuksia, joiden vaikeusaste oli  $\geq 3$ , olivat neutropenia, leukopenia, infektiot, anemia, ASAT-arvon kohoaminen, trombositopenia ja väsymys.

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

Fulvestranttialtistuksen mediaanikesto oli fulvestrantin ja palbosiklibin yhdistelmän hoitohaarassa 11,2 kuukautta ja fulvestrantin ja lumelääkkeen yhdistelmän hoitohaarassa 4,8 kuukautta.

Fulvestrantin ja palbosiklibin yhdistelmän hoitohaarassa palbosiklibialtistuksen mediaanikesto oli 10,8 kuukautta.

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

Elinjärjestelmä Yleisyys Suositeltu termi <sup>a</sup>	Fulvestrantti + palbosiklibi (N = 345)		Fulvestrantti + lumelääke (N = 172)	
	Kaikki vaikeusasteet n (%)	Vaikeusaste ≥ 3 n (%)	Kaikki vaikeus- asteet n (%)	Vaikeus- aste ≥ 3 n (%)
<b>Infektiot</b>				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Infektiot <sup>b</sup>	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
<b>Veri ja imukudos</b>				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Neutropenia <sup>c</sup>	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leukopenia <sup>d</sup>	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anemia <sup>e</sup>	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombosytopenia <sup>f</sup>	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Melko harvinainen</i>				
Kuumeinen neutropenia	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Vähentynyt ruokahalu	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
<b>Hermosto</b>				
<i>Yleinen</i>				
Makuhäiriöt	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
<b>Silmät</b>				
<i>Yleinen</i>				
Lisääntynyt kyynelnesteen erityis	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Näön hämärtyminen	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Kuivat silmät	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>				
<i>Yleinen</i>				
Nenäverenvuoto	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
<b>Ruoansulatuselimistö</b>				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Pahoinvointi	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Suutulehdus <sup>g</sup>	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)
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Alopesia	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
Ihottuma <sup>h</sup>	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Yleinen</i>				
Kuiva iho	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>				
<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)
<b>Tutkimukset</b>				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Kohonnut ASAT-arvo	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Yleinen</i>				
Kohonnut ALAT-arvo	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

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

<sup>a</sup> Suositellut termit on lueteltu MedDRA-version 17.1 mukaisesti.

<sup>b</sup> Infektiot sisältävät kaikki suositellut termit, jotka kuuluvat elinjärjestelmäluokkaan Infektiot.

<sup>c</sup> Neutropenia sisältää seuraavat suositellut termit: neutropenia, vähentynyt neutrofiilien määrä.

<sup>d</sup> Leukopenia sisältää seuraavat suositellut termit: leukopenia, vähentynyt valkosolujen määrä.

<sup>e</sup> Anemia sisältää seuraavat suositellut termit: anemia, hemoglobiiniarvon pieneneminen, hematokriitin pieneneminen.

<sup>f</sup> Trombosytopenia sisältää seuraavat suositellut termit: trombosytopenia, vähentynyt verihiutaleiden määrä.

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

<sup>h</sup> Ihottuma sisältää seuraavat suositellut termit: ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, punoittava ihottuma, näppyläinen ihottuma, dermatiitti, aknetyyppinen dermatiitti, toksinen ihottuma.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Neutropenia*

PALOMA-3-tutkimuksessa, jossa annettiin fulvestranttia yhdistelmänä palbosiklibin kanssa, ilmoitettiin minkä tahansa vaikeusasteen neutropeniaa 290 potilaalla (84,1 %). Vaikeusasteen 3 neutropeniaa ilmoitettiin 200 potilaalla (58,0 %) ja vaikeusasteen 4 neutropeniaa 40 potilaalla (11,6 %). Fulvestrantin ja lumelääkkeen yhdistelmän hoitohaarassa (n = 172) minkä tahansa vaikeusasteen neutropeniaa ilmoitettiin 6 potilaalla (3,5 %). Fulvestrantin ja lumelääkkeen yhdistelmän hoitohaarassa ei ollut ilmoitettu yhtään vaikeusasteen 3 tai 4 neutropeniatapausta.

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

### **4.9 Yliannostus**

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



## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus edenneessä rintasyövässä

##### *Monoterapia*

Vaiheen 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 antiestrogeenihoidon aikana (AE-alaryhmä), ja 313 potilasta, joilla syöpä oli uusiutunut tai edennyt aromataasinestäjähoitona (AI-alaryhmä). Tässä tutkimuksessa verrattiin fulvestrantti 500 mg:n (n=362) tehoa ja turvallisuutta fulvestrantti 250 mg:n (n=374) tehoon ja turvallisuuteen. Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elinaika (Progression-free survival, PFS). Tärkeimpiä toissijaisia tehokkuuden päätetapahtumia olivat objektiivinen hoitovasteprosentti (ORR), kliininen hyötyprosentti (CBR) ja kokonaiselinaika (OS). Taulukossa 3 on yhteenveto CONFIRM-tutkimuksen tehokkuustuloksista.

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

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

<sup>a</sup> Fulvestrantti n tarkoitettu käytettäväksi potilaille, joiden sairaus on uusiutunut tai edennyt antiestrogenihoidon aikana. AI-alaryhmän tulokset eivät ole vakuuttavia.

<sup>b</sup> OS (kokonaiselinaika) on esitetty lopullisille elinaika-analyseille, kun 75 % potilaista oli kuollut.

<sup>c</sup> p-arvo ilman monivertailukorjausta ensimmäisen kokonaiselinaika-analyysin (50 % potilaista kuollut) ja päivitetyn kokonaiselinaika-analyysin (75 % potilaista kuollut) välillä.

<sup>d</sup> ORR (objektiivinen hoitovasteosuus) arvioitiin potilailla, joiden vaste voitiin arvioida lähtötilanteessa (eli ne, joiden sairaus oli mitattavissa lähtötilanteessa: 240 potilasta fulvestrantti 500 mg:n ryhmässä ja 261 potilasta fulvestrantti 250 mg:n ryhmässä).

<sup>e</sup> Potilaat, joilla parhaana objektiivisena vasteena täydellinen vaste, osittainen vaste tai stabiili tauti  $\geq$  24 viikon ajan.

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

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

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

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

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

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

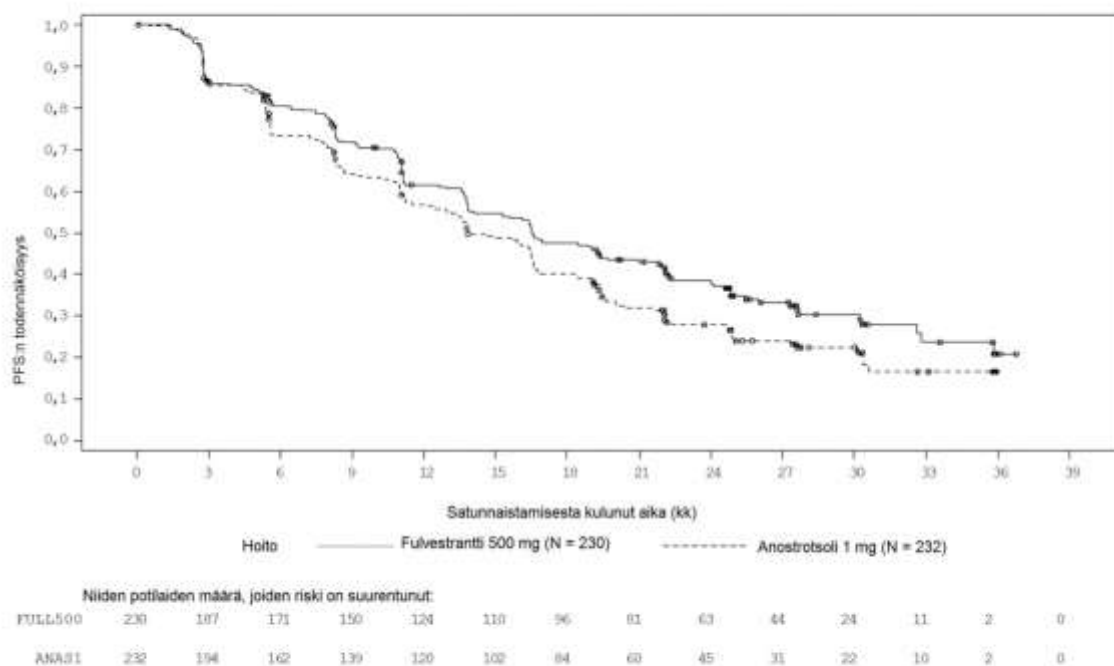
**Taulukko 4 Ensisijaisen tehoa koskevan päätemuuttujan (PFS) ja keskeisten toissijaisten tehoa koskevien päätemuuttujien (tutkijalääkärin arvio, hoitoaiepopulaatio) tulosten yhteenveto – FALCON-tutkimus**

	<b>Fulvestrantti 500 mg (N = 230)</b>	<b>Anastrotsoli 1 mg (N = 232)</b>
<b>Etenemisvapaa elinaika</b>		
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	
<b>PFS, mediaani [kk (95 %:n luottamusväli)]</b>	16,6 (13,8, 21,0)	13,8 (12,0, 16,6)
<b>OS-tapahtumien määrä*</b>	67 (29,1 %)	75 (32,3 %)
<b>OS, riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo</b>	HR 0,875 (0,629–1,217) p = 0,4277	
<b>ORR**</b>	89 (46,1 %)	88 (44,9 %)
<b>ORR, kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo</b>	OR 1,074 (0,716–1,614) p = 0,7290	
<b>Mediaani-DoR (kk)</b>	20,0	13,2
<b>CBR</b>	180 (78,3 %)	172 (74,1 %)
<b>CBR, kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo</b>	OR 1,253 (0,815–1,932) p = 0,3045	

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

\*\*potilailla, joilla oli mitattavissa oleva sairaus

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



Vaiheen 3 kliinisiä tutkimuksia on tehty kaksi, ja niihin osallistui yhteensä 851 edennyttä rintasyöpää sairastavaa postmenopausaalista naista, joilla syöpä oli uusiutunut adjuvanttihoitona annetun hormonaalisen hoidon aikana tai jälkeen tai joilla syöpä oli edennyt hormonaalisen hoidon jälkeen. Tutkimukseen osallistuneista 77 prosentilla oli estrogeenireseptoriposiitivinen rintasyöpä. Näissä tutkimuksissa verrattiin fulvestrantin kerran kuukaudessa annettavan 250 mg:n annoksen turvallisuutta ja tehoa anastrozolin (aromataasin estäjän) 1 mg:n vuorokausiannokseen. Fulvestrantin 250 mg:n kuukausiannos osoittautui vähintään yhtä tehokkaaksi kuin anastrozoli arvioitaessa etenemisvapaata elinaikaa, objektiivista vastetta ja aikaa potilaan kuolemaan. Näissä päätetapahtumissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa kahden hoitoryhmän välillä. Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elin aika. Yhdistetty analyysi kummastakin tutkimuksesta osoitti, että 83 %:lla fulvestranttia saaneista potilaista ja 85 %:lla anastrozolia saaneista potilaista syöpä eteni. Yhdistetty analyysi kummastakin tutkimuksesta osoitti, että fulvestrantti 250 mg:n ja anastrozolin välinen etenemisvapaan elinajan riskisuhde oli 0,95 (95 %:n luottamusväli 0,82–1,10). Objektiivinen hoitovasteprosentti fulvestrantti 250 mg:lla oli 19,2 % ja anastrozolilla 16,5 %. Mediaani aika potilaan kuolemaan oli fulvestrantilla hoidetuilla potilailla 27,4 kuukautta ja anastrozolilla hoidetuilla 27,6 kuukautta. Kuolemaan kuluneen ajan riskisuhde fulvestrantti 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 fulvestrantin 500 mg:n annosta yhdistelmänä palbosiklibin 125 mg:n annoksen kanssa fulvestrantin 500 mg:n annokseen yhdistelmänä lumelääkkeen kanssa. Tutkimukseen osallistuneilla naisilla oli hormonireseptoriposiitivinen ja HER2-negatiivinen paikallisesti edennyt rintasyöpä, jota ei voitu hoitaa resektiolla tai parantavassa tarkoituksessa annettavalla sädehoidolla, tai menopausaaliseen statukseen katsomatta heillä oli metastasoitunut rintasyöpä ja heidän tautinsa oli edennyt aiemman, (neo-)adjuvanttihoitona tai metastaattiseen tautiin annetun endokriinisen hoidon jälkeen.

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

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

Fulvestranttia yhdessä palbosiklibin kanssa saaneiden hoitohaaran ja fulvestranttia yhdessä lumelääkettä saaneiden hoitohaaran potilaat vastasivat toisiaan lähtötilanteen demografisten tietojen ja prognostisten ominaisuuksien osalta. Tähän tutkimukseen osallistuneiden potilaiden mediaani-ikä oli 57 vuotta (vaihteluväli 29, 88). Suurin osa kunkin hoitohaaran potilaista oli valkoihoisia, heillä oli todettu dokumentoidusti herkkyyden aiemmalle 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, kokonaiselinaika (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.

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 määritetyllä merkitsevyystasolla, joka oli 0,0235 (yksitahoinen). Lumelääkkeen ja fulvestrantin yhdistelmän hoitohaarassa 15,5 % satunnaistetuista potilaista sai palbosiklibia ja muita CDK:n estäjiä seuraavana hoitona taudin etenemisen jälkeen.

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

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

	<b>Päivitetty analyysi (tietojenkeruu päättynyt 23.10.2015)</b>	
	<b>fulvestrantti ja palbosiklibi (N = 347)</b>	<b>fulvestrantti ja lumelääke (N = 174)</b>
<b>Etenemismvapaa elinaika</b>		
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	
<b>Toissijaiset päätemuuttajat</b>		
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)
<b>Lopullinen kokonaiselinaika (OS) (viimeinen tiedonkeruupäivä 13.4.2018)</b>		
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 <sup>†</sup>	0,814 (0,644, 1,029) p = 0,0429 <sup>†*</sup>	

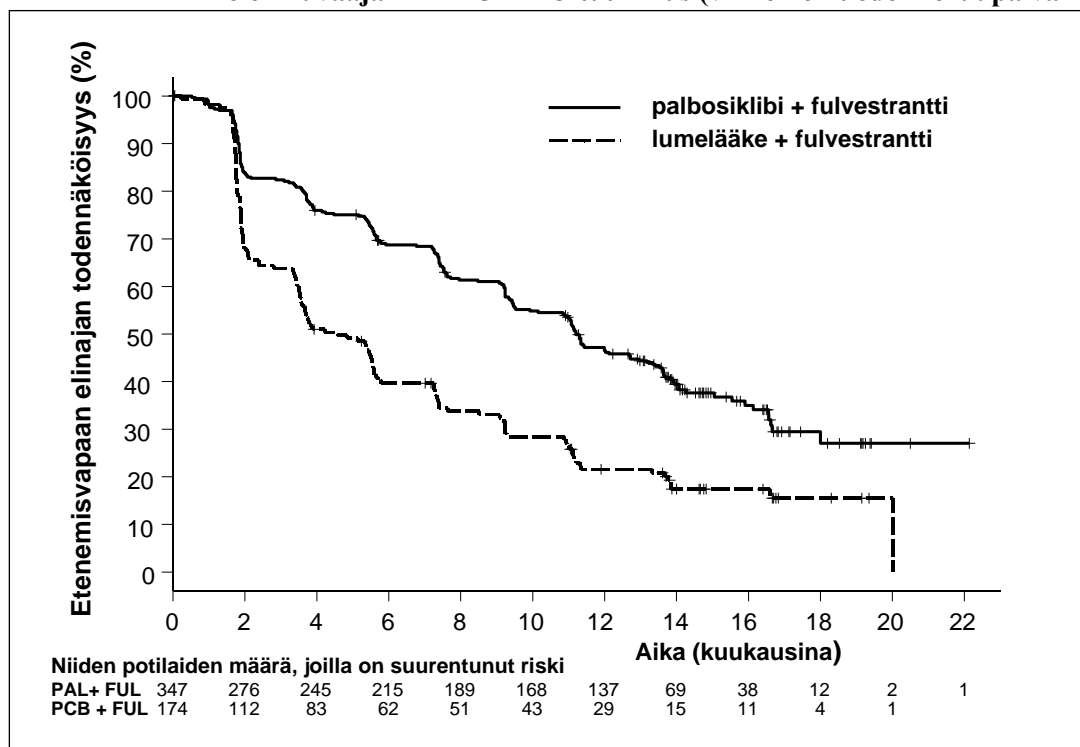
CBR = kliininen hyötyprosentti; N = potilaiden määrä; OR = objektiivinen hoitovaste

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

\* Ei tilastollisesti merkitsevä.

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

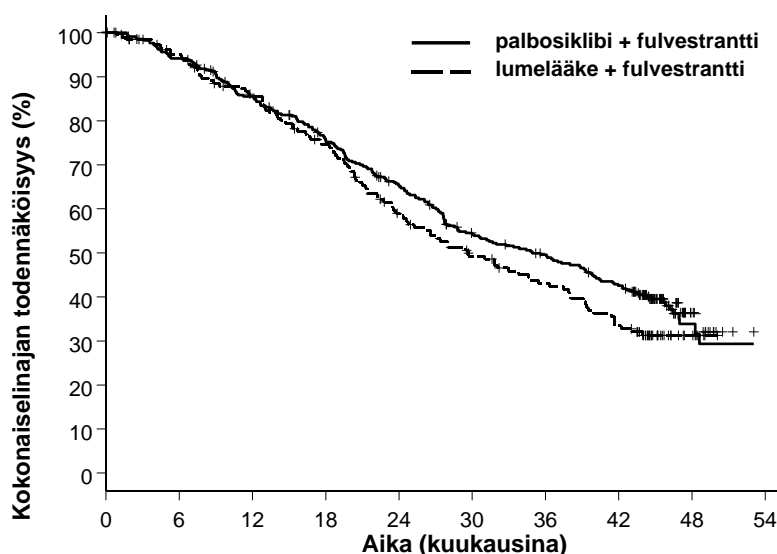
Kuva 2. Etenemismapaan elinajan (tutkijalääkärin arvio, hoitoaiipopulaatio) Kaplan-Meier-kuvaaja – PALOMA-3-tutkimus (viimeinen tiedonkeruupäivä 23.10.2015)



FUL = fulvestrantti; PAL = palbosyklibi; PCB = lumelääke

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

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



Niiden potilaiden määrä, joilla on suurentunut riski									
PAL+FUL	347	321	286	247	209	165	148	126	17
PCB+FUL	174	155	135	115	86	68	57	43	7

FUL = fulvestrantti; PAL = palbosyklibi; PCB = lumelääke

Taulukossa 6 on esitetty muut arvioitua tehoa koskevat mittarit (OR ja TTR) alaryhmistä, joissa potilailla oli tai ei ollut viskeraalista tautia.

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

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

\*Vahvistettuihin ja vahvistamattomiin vasteisiin perustuvat vastetulokset.

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

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

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



### *Vaikutukset postmenopausaaliseen endometriumiin*

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

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

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

### *Vaikutukset luustoon*

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

### Pediatriiset potilaat

Fulvestrantti ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille. Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset fulvestrantin käytöstä rintasyövän hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Avoimessa vaiheen 2 tutkimuksessa arvioitiin fulvestrantin turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa kolmellakymmenellä 1–8-vuotiaalla tytöllä, joilla oli McCune-Albrightin oireyhtymään liittyvä progressiivinen enneaikainen murrosikä. Lapsipotilaat saivat fulvestranttia lihakseen 4 mg/kg/kk. Tässä 12 kk:n pituisessa tutkimuksessa arvioitiin useita McCune-Albrightin oireyhtymään liittyviä päätapahtumia ja todettiin emätinvuotojen esiintymistiheyden 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 turvallisuuden liittyviä ongelmia. Viiden vuoden tietoja ei kuitenkaan ole vielä saatavilla.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

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

#### Eliminaatio

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

#### Erytysryhmät

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Pediatriiset potilaat*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Fulvestrantin akuutti toksisuus on vähäistä.

Fulvestrantti-injektio- ja muut fulvestrantin valmistemuodot olivat moniannostutkimuksissa hyvin siedettyjä kaikilla eläinlajeilla. Vehikkeen katsotaan aiheuttaneen paikallisia reaktioita mukaan lukien myosiittia ja granuloomia pistokohdassa, mutta verrattuna kontrolliin (suolaliuos), myosiitin

vaikeusasteen havaittiin lisääntyvän kaneilla käytettäessä fulvestranttia. Toksisuustutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin useana annoksena lihakseen rotille ja koirille, fulvestrantin antiestrogenivaikutus oli syynä lähes kaikkiin havaittuihin vaikutuksiin, erityisesti naaraiden lisääntymisjärjestelmään kohdistuviin vaikutuksiin, mutta myös muihin hormoniriippuvaisiin elimiin kohdistuviin vaikutuksiin kummallakin sukupuolella. Useisiin eri kudoksiin liittyvää valtimotulehdusta havaittiin joillakin koirilla jatkuvan (12 kuukauden) annostelun jälkeen.

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

Fulvestrantilla ei ollut genotoksista vaikutusta.

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

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

#### Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Bentsyylibentsoaatti  
Bentsyylialkoholi  
Etanoli, vedetön  
Risiiniöljy, puhdistettu

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### 6.3 Kestoaika

2 vuotta.

### 6.4 Säilytys

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

Lämpötilapoikkeamia 2 °C–8 °C ulkopuolelle on rajoitettava. Valmistetta ei 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 valmisteeseen laatuun, eikä 28 päivän säilytysajanjaksoa poikkeavissa olosuhteissa saa ylittää Fulvestrant Mylan -valmisteen 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, polypropeenisella männällä ja turvasulkimella varustettu esitäytetty ruisku, jossa 5 ml Fulvestrant Mylan -injektioestettä, liuosta.

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

Tai

Kaksi tyyppin I kirkkaasta lasista valmistettua, polypropeenisella männällä ja turvasulkimella varustettua esitäytetty ruiskua, joissa kummassakin 5 ml Fulvestrant Mylan -injektioestettä, liuosta. Pakkaukseen kuuluu myös turvaneulat (BD SafetyGlide), jotka kiinnitetään ruiskuihin.

Tai

Neljä tyyppin I kirkkaasta lasista valmistettua, polypropeenisella männällä ja turvasulkimella varustettua esitäytetty ruiskua, joissa jokaisessa 5 ml Fulvestrant Mylan -injektioestettä, liuosta. Pakkaukseen kuuluu myös turvaneulat (BD SafetyGlide), jotka kiinnitetään ruiskuihin.

Tai

Kuusi tyyppin I kirkkaasta lasista valmistettua, polypropeenisella männällä ja turvasulkimella varustettua esitäytetty ruiskua, joissa jokaisessa 5 ml Fulvestrant Mylan -injektioestettä, liuosta. 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.

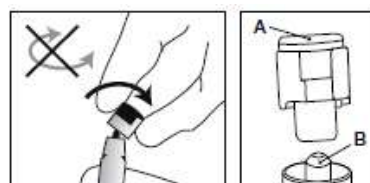
HUOM: Iskiashermon läheisyyden vuoksi varovaisuutta on noudatettava, jos Fulvestrant Mylan annetaan dorsogluteaaliseen alueeseen (ks. kohta 4.4).

Varoitus – Turvaneulaa (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) ei saa autoklavoida ennen käyttöä. Kädet on pidettävä neulan takana aina käytön ja hävityksen aikana.

Tee seuraavat toimenpiteet kummallekin ruiskulle:

- Ota lasiruisku alustalta ja tarkista, ettei ruisku ole vioittunut.

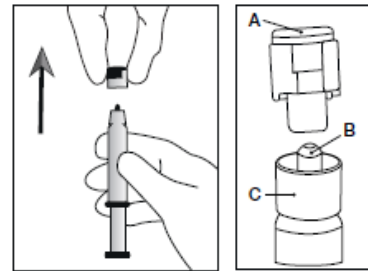
Kuva 1



- Poista turvaneulan (SafetyGlid) ulompi pakkausmateriaali.
- Parenteraalinen liuos on ennen antoa tarkistettava silmämääräisesti, ettei liuos sisällä hiukkasia 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).

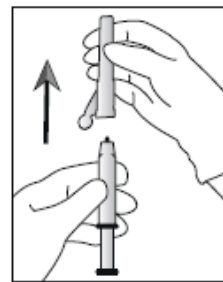
Kuva 2

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



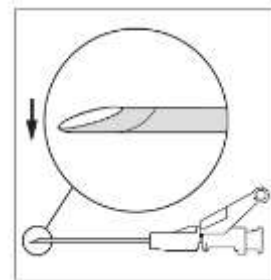
Kuva 3

- 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 suojus vetämällä se suoraan pois neulasta.
- Vie esitäytetty ruisku pistoksen antopaikalle.
- Poista neulan hylsy.
- Poista ylimääräinen ilma ruiskusta.



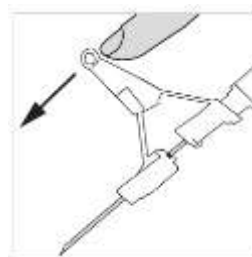
Kuva 4

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



Kuva 5

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



### Hävittäminen

Esitäytetyt 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**

MYLAN S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 SAINT-PIEST  
RANSKA

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1253/001  
EU/1/17/1253/002  
EU/1/17/1253/003  
EU/1/17/1253/004

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08 tammikuu 2018

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- 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(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Mylan Teoranta  
Coill Rua  
Inverin  
Co. Galway  
IRLANTI

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintasuunnitelman 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**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Fulvestrant Mylan 250 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
fulvestrantti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 250 mg fulvestranttia 5 ml:n liuoksessa.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Bentsyylibentsoaatti  
Bentsyylialkoholi  
Etanoli, vedetön  
Risiiniöljy, puhdistettu

Katso pakkausselosteesta lisätietoja.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku (5 ml)  
1 turvaneula  
2 esitäytettyä ruiskua (kumpikin 5 ml)  
2 turvaneulaa  
4 esitäytettyä ruiskua (jokainen 5 ml)  
4 turvaneulaa  
6 esitäytettyä ruiskua (jokainen 5 ml)  
6 turvaneulaa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Lihakseen.

Vain kertakäyttöön.

Katso ohjeet Fulvestrant Mylan -valmisteen 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 kylmässä.

Säilytä esitäytetty 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**

MYLAN S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
RANSKA

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1253/001  
EU/1/17/1253/002  
EU/1/17/1253/003  
EU/1/17/1253/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**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)**

Fulvestrant Mylan 250 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
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**

### **Fulvestrant Mylan 250 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku fulvestrantti**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän 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 pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Fulvestrant Mylan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Fulvestrant Mylan -valmistetta
3. Miten Fulvestrant Mylan -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Fulvestrant Mylan -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Fulvestrant Mylan on ja mihin sitä käytetään**

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

Fulvestrant Mylan -valmistetta 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 fulvestranttia 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 Fulvestrant Mylan -valmistetta**

##### **Älä käytä Fulvestrant Mylan -valmistetta**

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

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Fulvestrant Mylan -valmistetta, jos sinulla on jokin seuraavista:

- maksa- tai munuaisongelmia
- verihiutaleniukkuus (verihiutaleet edesauttavat veren hyytymistä) tai verenvuotohäiriöitä
- aiemmin esiintyneitä veritulppia



- osteoporoosi (pienentynyt luun mineraalitiheys)
- alkoholismi.

### **Lapset ja nuoret**

Fulvestrant Mylan ei ole tarkoitettu lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Fulvestrant Mylan**

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 Fulvestrant Mylan -valmistetta, jos olet raskaana. Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Fulvestrant Mylan -hoidon aikana ja 2 vuotta hoidon päättymisen jälkeen.

Älä imetä Fulvestrant Mylan -hoidon aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

**Fulvestrant Mylan sisältää 10 % (paino/tilavuus) etanolia (alkoholia)** eli 500 mg/5 ml, mikä vastaa 25 ml olutta tai 10 ml viiniä per yksi hoitoannos (eli kaksi ruiskullista). Tämän lääkevalmisteen sisältämällä pienellä alkoholimäärällä ei ole mitään huomattavia vaikutuksia.

### **Fulvestrant Mylan sisältää bentsyylialkoholia.**

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsyylialkoholia 500 mg/5 ml, mikä vastaa pitoisuutta 100 mg/ml (10 % (paino/tilavuus)). Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

### **Fulvestrant Mylan sisältää bentsyylibentsoaattia**

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsyylibentsoaattia 750 mg/5 ml, mikä vastaa pitoisuutta 150 mg/ml (15 % (paino/tilavuus)).

## **3. Miten Fulvestrant Mylan -valmistetta käytetään**

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

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

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Fulvestrant Mylan -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 kipua ja/tai tulehdus
- Maksaentsyymiarvojen 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, puutumisen, 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 maksaentsyymi).
- Maksatulehdus (hepatiitti)
- Maksan vajaatoiminta
- Tunnottomuus, pistely ja kipu
- Anafylaktiset reaktiot.

\* Sisältää haittavaikutukset, joihin Fulvestrant Mylan -valmisteen 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. Fulvestrant Mylan -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

Lämpötilapoikkeamia 2 °C–8 °C ulkopuolelle on rajoitettava. Valmistetta ei saa säilyttää yli 28 päivää olosuhteissa, joissa keskimääräinen säilytyslämpötila on alle 25 °C (mutta yli 2 °C–8 °C). Valmiste on palautettava ohjeiden mukaisesti säilytysolosuhteisiin [säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C–8 °C)] välittömästi lämpötilapoikkeamien jälkeen. Lämpötilapoikkeamilla on kumulatiivinen vaikutus valmisteen laatuun, eikä 28 päivän säilytysajanjaksoa poikkeavissa olosuhteissa saa ylittää Fulvestrant Mylan -valmisteen 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 Fulvestrant Mylan -valmisteen asianmukaisesta säilytyksestä, käytöstä ja hävittämisestä.

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

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Fulvestrant Mylan sisältää

- Vaikuttava aine on fulvestrantti. Yksi esitötetty ruisku (5 ml) sisältää 250 mg fulvestranttia.
- Muut aineet (apuaineet) ovat bentsyylibentsoaatti (katso kohta 2 ”Fulvestrant Mylan sisältää bentsyylibentsoaattia”), bentsyylialkoholi (katso kohta 2 ”Fulvestrant Mylan sisältää bentsyylialkoholia”), vedetön etanoli (katso kohta 2 ”Fulvestrant Mylan sisältää 10 % (paino/tilavuus) etanolia (alkoholia)”) ja puhdistettu risiiniöljy.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Fulvestrant Mylan on kirkasta, värittömästä keltaiseen olevaa viskoosia liuosta, joka on turvasulkimella suljetussa esitötetyssä ruiskussa. Yksi ruisku sisältää 5 ml liuosta.

Fulvestrant Mylan -valmistetta on saatavana neljässä eri pakkauskoossa, joko yhden esitötetyn lasisen ruiskun sisältävä pakkaus tai kaksi esitötettyä lasista ruiskua sisältävä pakkaus tai neljä esitötettyä ruiskua sisältävä pakkaus tai kuusi esitötettyä ruiskua sisältävä pakkaus. Pakkauksiin kuuluu myös turvaneulat (BD SafetyGlide), jotka kiinnitetään ruiskuihin.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

MYLAN S.A.S.

117 Allée des Parcs

69800 SAINT-PRIEST  
RANSKA

**Valmistaja**  
MYLAN TEORANTA  
Inverin  
Co. Galway  
IRLANTI

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**  
Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**  
Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**  
Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**  
Mylan bvba/sprl  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**  
Mylan Healthcare CZ s.r.o.  
Tel: +420 222 004 400

**Magyarország**  
Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**  
Mylan Denmark ApS  
Tel: +45 28 11 69 32

**Malta**  
V.J.Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**  
Mylan Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Nederland**  
Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**  
BGP Products Switzerland GmbH Eesti  
filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**  
Mylan Healthcare Norge AS  
Tel: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**  
Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**  
Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**  
Mylan Pharmaceuticals, S.L  
Tel: + 34 900 102 712

**Polska**  
Mylan Healthcare Sp. z.o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**France**  
Mylan S.A.S  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**  
Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: + 353 (0) 87 1694982

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 80

**Ísland**

Icepharma hf  
Tel: + 354 540 8000

**Slovenská republika**

Mylan s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Suomi/Finland**

Mylan Finland OY  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd.  
Τηλ: + 357 2220 7700

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.**

**Muut tiedonlähteet**

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

---

**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:**

Fulvestrant Mylan 500 mg (2 x 250 mg/5 ml injektioneste, liuos) annetaan käyttämällä kahta esitäytettyä ruiskua (ks. kohta 3).

**Käyttöohjeet**

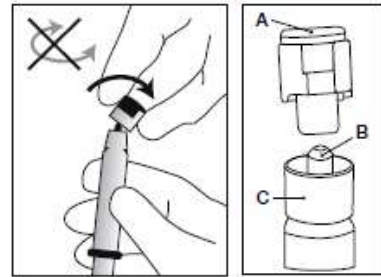
Varoitus – Turvaneulaa (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) ei saa autoklavoida ennen käyttöä. Kädet on pidettävä neulan takana aina käytön ja hävityksen aikana.

Tee seuraavat toimenpiteet kummallekin ruiskulle:

- Ota lasiruisku alustalta ja tarkista, ettei ruisku ole vioittunut.
- Poista turvaneulan (SafetyGlide) ulompi pakkausmateriaali.
- Parenteraalinen liuos on ennen antoa tarkistettava silmämääräisesti, ettei liuos sisällä hiukkasia tai ole värjäytynyt.

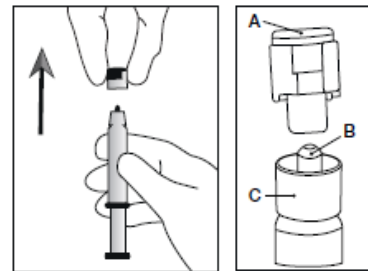
- Pidä ruisku pystyasennossa pitämällä kiinni sen uurretusta osasta (C). Tartu toisella kädellä korkkiin (A) ja kallistele varovasti edestakaisin, kunnes korkki irtoaa ja sen voi vetää pois, älä kierrä (ks. kuva 1).

Kuva 1



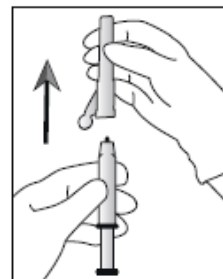
- Poista korkki (A) suoraan ylöspäin. Älä koske ruiskun kärkeen (B), jotta se säilyy steriilinä (ks. kuva 2).

Kuva 2



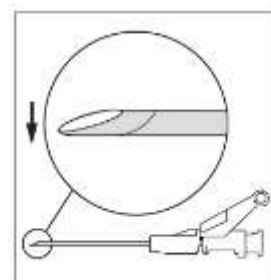
- Aseta turvaneula Luer-Lok ruiskuun ja kierrä, kunnes se on tiukasti kiinni (ks. kuva 3).
- Tarkista, että neula on lukittunut Luer-liittimeen ennen kuin pidät neulaa muussa kuin pystyasennossa.
- Vältä vahingoittamasta neulan kärkeä poista neulan suojus vetämällä se suoraan pois neulasta.
- Vie esitäytetty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

Kuva 3



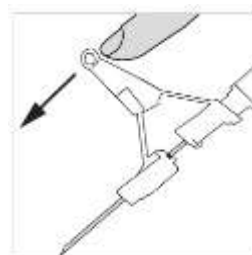
- Anna pakaralihakseen (gluteaalialueelle) hitaasti (1–2 minuuttia/injektio). Käytön helpottamiseksi neulan viistokärki ja vipuvarsi on asetettu samalle puolelle (ks. kuva 4).

Kuva 4



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

Kuva 5



### Hävittäminen

Esitäytetyt ruiskut on tarkoitettu **vain** kertakäyttöön.

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