

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fulvestrant Mylan 250 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 250 mg fulvestranti (*fulvestrantum*) 5 ml lahuses.

Teadaolevat toimet omavad abiained (5 ml kohta)

Veevaba etanool (500 mg)

Bensüülalkohol (500 mg)

Bensüülbensoaat (750 mg)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Läbipaistev värvitu kuni kollane viskoosne lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Fulvestrant on näidustatud:

- monoteerapiana östrogeenretseptorpositiivse lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi raviks menopausijärgses eas naistel:
 - kes ei ole varem hormoonravi saanud või
 - haiguse taastekkel täiendava antiöstrogeenravi ajal või selle järgselt või haiguse progresseerumisel antiöstrogeenravi käigus.
- kombinatsioonis palbotsikliibiga hormoonretseptor(HR)-positiivse, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivse lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi raviks naistel, kes on eelnevalt saanud hormoonravi (vt lõik 5.1).

Pre- või perimenopausis olevatel naistel tuleb kombinatsioonravis palbotsikliibiga kasutada kombinatsiooni luteiniseeriva hormooni vabastajahormooni (LHRH) agonistiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud naised (sh eakad)

Soovitatav annus on 500 mg manustatuna ühekuuliste intervallidega, kusjuures kaks nädalat pärast algannust manustatakse täiendavalt 500 mg.

Fulvestranti kasutamisel kombinatsioonravis palbotsikliibiga tuleb täiendava teabe saamiseks tutvuda palbotsikliibi ravimi omaduste kokkuvõttega.

Enne fulvestranti ja palbotsikliibi kombinatsioonravi alustamist ja kogu ravitsükli jooksul tuleb kohaliku kliinilise tava järgi pre/perimenopausis olevaid naisi ravida LHRH agonistidega.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens ≥ 30 ml/min) ei vaja ravimi annus kohandamist. Ravimi ohutust ning efektiivsust raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ei ole hinnatud, mistõttu nendel patsientidel tuleb rakendada ettevaatust (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustuse korral ei vaja ravimi annus kohandamist. Kuna ekspositsioon fulvestrandile võib olla suurenenud, tuleb fulvestranti nendele patsientidele manustada ettevaatusega. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Fulvestrandi ohutus ja efektiivsus lastel alates sünnist kuni 18. aastani ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Fulvestrant Mylanit tuleb manustada kahe järjestikuse 5 ml aeglase lihasesisese süstena (1...2 minutit süste kohta) kummassegi tuharalihasesse (tuharapiirkonda).

Fulvestrant Mylani süstimisel tuharapiirkonda tuleb olla ettevaatlik istmikunärvi läheduse tõttu.

Üksikasjalik manustamisjuhend vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

Raske maksakahjustus (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kerge kuni mõõduka maksakahjustuse korral tuleb fulvestranti manustada ettevaatusega (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) tuleb fulvestranti manustada ettevaatusega.

Lihasesisese manustamisviisi tõttu tuleb fulvestranti manustada ettevaatusega hemorraagilise diateesi, trombotsütopeeniaga ning antikoagulantravi saavatele patsientidele.

Kliinilistes uuringutes fulvestrandiga on kaugemalearenenud rinnavähiga naistel sageli täheldatud trombemboolilisi juhte (vt lõik 4.8). Seda tuleb arvesse võtta fulvestrandi määramisel riskigrupi patsientidele.

Fulvestrandi süstimisel on teatatud süstekohaga seotud kõrvalnähtudest, sealhulgas istmikunärvi valust, neuralgiast, neuropaatilisest valust ja perifeersest neuropaatiast. Fulvestrandi süstimisel tuharapiirkonda tuleb olla ettevaatlik istmikunärvi läheduse tõttu (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Pikaajalised andmed fulvestrandi toime kohta luudele puuduvad. Fulvestrandi toimemehhanismist tingituna eksisteerib potentsiaalne oht osteoporoosi tekkeks.

Fulvestrandi efektiivsust ja ohutust (nii monoteraapiana või kombinatsioonravis palbotsikliibiga) ei ole kriitiliste vistseraalsete haigustega patsientidel uuritud.

Kui fulvestranti kasutatakse kombinatsioonravis palbotsikliibiga, tuleb täiendava teabe saamiseks tutvuda palbotsikliibi ravimi omaduste kokkuvõttega.

Toime östradioli antikehade analüüsile

Fulvestrandi ja östradioli struktuurse sarnasuse tõttu võib fulvestrant mõjutada antikehal põhinevaid östradiolianalüüse, mis võib anda tulemuseks tegelikkusele mittevastava östradioolitaseme tõusu.

Lapsed

Fulvestranti ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel, kuna ohutus ja efektiivsus ei ole nendes patsiendirühmades tõestatud (vt lõik 5.1).

Fulvestrant Mylan sisaldab 10 mahuprotsenti alkoholi (etanool)

Ravim sisaldab 500 mg alkoholi (etanool) 5 ml kohta, mis vastab 10 mahuprotsendile. Alkoholi sisaldus selle ravimi annuses (st kaks süstlit) on väiksem kui 25 ml-s õlles või 10 ml-s veinis. Väike kogus alkoholi selles ravimis ei oma märkimisväärset toimet.

Fulvestrant Mylan sisaldab bensüülalkoholi

Ravim sisaldab 500 mg bensüülalkoholi 5 ml kohta, mis vastab 100 mg/ml (10 mahuprotsenti). Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Fulvestrant Mylan sisaldab bensüülbensoaati

Ravim sisaldab 750 mg bensüülbensoaati 5 ml kohta, mis vastab 150 mg/ml (15 mahuprotsenti).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Fulvestrandi ja midasolaami (CYP3A4 substraat) kliinilise koostoime uuringu tulemused näitasid, et fulvestrant ei inhibeerinud CYP3A4. Kliinilistes koostoime uuringutes rifampitsiiniga (CYP3A4 indutseerija) ja ketokonasooliga (CYP3A4 inhibiitor) ei leitud kliiniliselt olulisi muutusi fulvestrandi kliirensis. Seetõttu ei ole fulvestrandi manustamisel koos CYP3A4 inhibiitori või indutseerijaga vaja annust kohandada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama ravi perioodil Fulvestrant Mylaniga ja kaks aastat pärast viimast annust efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Fulvestrandi manustamine rasedatele on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ühekordsete lihasesiseste annuste manustamisel läbis fulvestrant rottide ja küülikute platsenta. Loomkatsetes on ilmnenud reproduktsoonitoksilisus, sh loote arenguhäirete esinemissageduse ja suremuse tõus (vt lõik 5.3). Kui patsient rasestub fulvestrandi kasutamise ajal, peab teda teavitama võimalikust ohust lootele ning raseduse katkemise riskist.

Imetamine

Fulvestrandi manustamise ajal tuleb imetamine katkestada. Fulvestrant eritub imetavate rottide rinnapiima. Fulvestrandi eritumise kohta inimese rinnapiima ei ole teada. Arvestades fulvestrandist

põhjastatud tõsiste kõrvaltoimete võimalust rinnapiimaga toidetavatel imikutel, on imetamine ravimi kasutamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Fulvestrandi toimet inimese fertiilsusele ei ole uuritud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Fulvestrant ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski, kuna väga sageli on teatatud fulvestrandi manustamise ajal tekkinud asteeniast, peavad selliste nähtudega patsiendid autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel olema ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Monoteraapia

Käesolevas lõigus esitatud teave kõikide kõrvaltoimete kohta pärineb kliinilistest uuringutest, turuletulekujärgsetest uuringutest ning ravimi kõrvaltoime teatistest. Monoteraapias fulvestrandiga olid koondandmete järgi kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimeteks reaktsioonid süstekohal, astenia, iiveldus ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (ALAT, ASAT, ALP).

Tabelis 1 välja toodud kõrvaltoimereaktsioonide järgnevad sageduste kategooriad arutati lähtuvalt fulvestrandi 500 mg ravirühma summeritud ohutusanalüüsides, mis pärinevad uuringutest CONFIRM (uuring D6997C00002), FINDER 1 (uuring D6997C00004), FINDER 2 (uuring D6997C00006) ja NEWEST (uuring D6997C00003), kus võrreldi fulvestrandi 500 mg annust fulvestrandi 250 mg annusega või uuringust FALCON (Study D699BC00001), kus võrreldi fulvestrandi 500 mg annust anastrosooli 1 mg annusega. Summeeritud ohutusandmete analüüsi ja uuringust FALCON arvatud sageduste erinevuse korral toodi välja suurem sagedus. Tabelis 1 välja toodud sagedused põhinevad kõikidel teatatud kõrvaltoimetel, arvestamata uurija antud hinnangut põhjuse kohta. Fulvestrant 500 mg ravi kestuse mediaan oli koondandmete alusel (arvestades eespool mainitud uuringuid pluss FALCON) 6,5 kuud.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool toodud kõrvaltoimed on klassifitseeritud vastavalt sagedusele ja organsüsteemi klassile. Sagedused on defineeritud: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Fulvestrandiga monoteraapiat saanud patsientidel esinenud kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed organsüsteemi ja esinemissageduse järgi		
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Kuseteede põletikud
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Trombotsüütide arvu vähenemine ^e
Immuunsüsteemi häired	Väga sage	Ülitundlikkusreaktsioonid ^e
	Aeg-ajalt	Anafülaktilised reaktsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Anoreksia ^a
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Kuumahood ^e
	Sage	Venoosne trombemboolia ^a

Kõrvaltoimed organsüsteemi ja esinemissageduse järgi		
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus
	Sage	Oksendamine, kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	Maksaensüümide aktiivsuse tõus (ALAT, ASAT, ALP) ^a
	Sage	Bilirubiini sisalduse tõus ^a
	Aeg-ajalt	Maksapuudulikkus ^{c,f} , maksapõletik ^f , gamma-GT taseme tõus ^f
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve ^e
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Liigesevalu, luu- ja lihaskonna valu ^d
	Sage	Seljavalu ^a
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Vaginaalne hemorraagia ^e
	Aeg-ajalt	Vaginaalne kandidiaas ^f , leukorröa ^f
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Asteenia ^a , reaktsioonid süstekohal ^b
	Sage	Perifeerne neuropaatia ^e , ishias ^e
	Aeg-ajalt	Süstekoha verejooks ^f , süstekoha hematoom ^f , neuralgia ^{c,f}

^a Sisaldab kõrvaltoimeid, mille põhjuslikku seost fulvestrandiga ei saa hinnata kaasuva haiguse tõttu.

^b Määratlus "reaktsioonid süstekohal" ei sisalda süstekoha veritsust, süstekoha verevalumit, istmikunärvi valu, neuralgiat ja perifeerset neuropaatiat.

^c Sünnimusest ei teatatud suuremates kliinilistes uuringutes (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Sageduse arvutamisel on kasutatud punkthinnangu 95% usaldusvahemiku ülemist väärtust. Tehe on 3/560 (560 = patsientide hulk suurtes kliinilistes uuringutes), mis on võrdne sageduskategooriaga 'aeg-ajalt'.

^d Sealhulgas: liigesevalu, harvem luu- ja lihaskonna valu, lihasvalu ning valu jäsemetes.

^e Summeeritud ohutusandmetes ja uuringus FALCON on sageduskategooria erinev.

^f Uuringus FALCON kõrvaltoimet ei täheldatud.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Allkirjeldatu põhineb III faasi uuringu FALCON ohutusanalüüsil, mis hõlmas 228 patsienti, kes said vähemalt ühe (1) annuse fulvestranti, ja 232 patsienti, kes said vähemalt ühe (1) annuse anastrosooli.

Liigesevalu ning luu- ja lihaskonna valu

Uuringus FALCON oli liigesevalust ning luu- ja lihaskonna valust kui kõrvaltoimest teatanud patsiente fulvestrandi ja anastrosooli ravirühmas vastavalt 65 (31,2%) ja 48 (24,1%). Fulvestrandi ravirühma kuuluvast 65 patsiendist 40% (26/65) teatasid liigesevalust ning luu- ja lihaskonna valust esimese ravikuu jooksul ja 66,2% (43/65) patsientidest esimese kolme ravikuu jooksul. Ükski patsient ei teatanud juhtudest, mis oleks ületanud 3 punkti CTCA kriteeriumi järgi või mis oleks nõudnud annuse vähendamist, vahelejätmist või ravi katkestamist kõrvaltoimete tõttu.

Kombinatsioonravi palbotsikliibiga

Fulvestrandi üldine ohutusprofiil kasutamisel kombinatsioonis palbotsikliibiga põhineb 517-l HR-positiivse, HER2-negatiivse kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsiendil, kes osalesid randomiseeritud PALOMA3 uuringus (vt lõik 5.1). Kõige sagedamad ($\geq 20\%$) mis tahes raskusastmega kõrvaltoimed, millest teatati patsientidel, kes said fulvestranti kombinatsioonis palbotsikliibiga, olid neutropeenia, leukopeenia, infektsioonid, väsimus, iiveldus, aneemia, stomatiit, kõhulahtisus, trombotsütopeenia ja oksendamine. Kõige sagedamad ($\geq 2\%$) ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimed olid neutropeenia, leukopeenia, infektsioonid, aneemia, ASAT sisalduse suurenemine, trombotsütopeenia ja väsimus.

Tabelis 2 on esitatud PALOMA3 uuringus täheldatud kõrvaltoimed.

Fulvestrandi kasutamise kestuse mediaan fulvestrandi + palbotsikliibi rühmas oli 11,2 kuud ning fulvestrandi + platseebo rühmas 4,8 kuud. Palbotsikliibi kasutamise kestuse mediaan fulvestrandi + palbotsikliibi rühmas oli 10,8 kuud.

Tabel 2 Kõrvaltoimed PALOMA3 uuringus (N=517)

Organsüsteemi klass Esinemissagedus Eelistatav termin ^a	Fulvestrant + palbotsikliib (N=345)		Fulvestrant + platseebo (N=172)	
	Kõik raskusastmed n (%)	≥ 3. raskusaste n (%)	Kõik raskusastmed n (%)	≥ 3. raskusaste n (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid				
<i>Väga sage</i>				
Infektsioonid ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Vere ja lümfisüsteemi häired				
<i>Väga sage</i>				
Neutropeenia ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leukopeenia ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Aneemia ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombotsütopeenia ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Aeg-ajalt</i>				
Febriilne neutropeenia	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Ainevahetus- ja toitumishäired				
<i>Väga sage</i>				
Söögiisu vähenemine	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Närvisüsteemi häired				
<i>Sage</i>				
Düsgeusia	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Silma kahjustused				
<i>Sage</i>				
Suurenenud pisaravool	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Ähmane nägemine	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Silmade kuivus	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				
<i>Sage</i>				
Ninaverejooks	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Seedetrakti häired				
<i>Väga sage</i>				
Iiveldus	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Stomatiit ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Kõhulahtisus	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Oksendamine	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
<i>Väga sage</i>				
Juuste väljalangemine	67 (19,4)	N/A	11 (6,4)	N/A
Lööve ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0

<i>Sage</i>				
Naha kuivus	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
<i>Väga sage</i>				
Väsimus	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Püreeksia	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Sage</i>				
Asteenia	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Uuringud				
<i>Väga sage</i>				
ASAT sisalduse suurenemine	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Sage</i>				
ALAT sisalduse suurenemine	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALAT=alaniini aminotransferaas; ASAT=aspartaadi aminotransferaas; N/n=patsientide arv, N/A=ei ole asjakohane.

^a Eelistatavad terminid on ära toodud MedDRA 17.1 versiooni kohaselt.

^b Infektsioonid hõlmavad kõiki eelistatavaid termineid, mis kuuluvad organsüsteemi klassi „Infektsioonid ja infestatsioonid“.

^c Neutropeenia hõlmab järgmisi eelistatavaid termineid: neutropeenia, neutrofiilsete leukotsüütide arvu vähenemine.

^d Leukopeenia hõlmab järgmisi eelistatavaid termineid: leukopeenia, vere valgeliblede arvu vähenemine.

^e Aneemia hõlmab järgmisi eelistatavaid termineid: aneemia, hemoglobiinisalduse vähenemine, hematokriti väärtuse vähenemine.

^f Trombotsütopeenia hõlmab järgmisi eelistatavaid termineid: trombotsütopeenia, vereliistakute arvu vähenemine.

^g Stomatiit hõlmab järgmisi eelistatavaid termineid: aftoosne stomatiit, keiliit, glossiit, glossodüünia, suuhaavandid, limaskestast põletik, suuvalu, suu ja neelu ebamugavustunne, suu ja neelu valu, stomatiit.

^h Lööve hõlmab järgmisi eelistatavaid termineid: lööve, makulopapulaarne lööve, sügelev lööve, erütematoosne lööve, papulaarne lööve, dermatiit, akneformne dermatiit, toksiline nahalööve.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neutropeenia

Patsientidel, kes said PALOMA3 uuringus fulvestranti kombinatsioonis palbotsikliibiga, teatati mis tahes raskusastmega neutropeeniast 290 patsiendil (84,1%), 3. raskusastme neutropeeniast 200 patsiendil (58,0%) ja 4. raskusastme neutropeeniast 40 patsiendil (11,6%). Fulvestranti + platseebo rühmas (n=172) teatati mis tahes raskusastmega neutropeeniast 6 patsiendil (3,5%). Fulvestranti + platseebo rühmas 3. ja 4. raskusastme neutropeeniast ei teatatud.

Patsientidel, kes said fulvestranti kombinatsioonis palbotsikliibiga, oli mis tahes raskusastme neutropeenia esimese episoodini tekkeni kuluva aja mediaan 15 päeva (vahemik: 13...512 päeva) ja ≥ 3. raskusastme neutropeenia kestuse mediaan oli 16 päeva. Febriilsest neutropeeniast teatati 3 patsiendil (0,9%), kes said fulvestranti kombinatsioonis palbotsikliibiga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teatatud on üksikutest fulvestranti üleannustamise juhtudest inimestel. Üleannustamisel on soovitatav rakendada sümptomaatilist toetavat ravi. Loomkatsetes ei avaldanud fulvestrant muid kõrvaltoimeid peale nende, mis on otseselt või kaudselt seotud ravimi antiöstrogeense aktiivsusega (vt lõik 5.3).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: endokrinoloogiline ravi, antiöstrogeenid, ATC-kood: L02BA03

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Fulvestrant on östrogeenretseptori (ER) konkureeriv antagonist ning seondub afiinsusega, mis on võrreldav östradiooliga. Fulvestrant blokeerib östrogeeni troofilised toimed omamata osalist agonistlikku (östrogeenilaadset) aktiivsust. Toimemehhanism on seotud östrogeenretseptori proteiini taseme langetamisega. Kliinilised uuringud esmase rinnavähiga postmenopausis naistel on näidanud, et võrreldes platseeboga pidurdab fulvestrant oluliselt ER proteiini sünteesi ER-positiivsetes kasvajates. Samuti ilmnes oluline progesteronretseptorite väljendumuse vähenemine, mis on kooskõlas prekliiniliste andmetega fulvestrandi sisemise östrogeen-agonistliku toime puudumise kohta. Samuti on näidatud, et 500 mg fulvestranti pidurdab ER ja proliferatsiooni markerit Ki67 suuremal määral kui 250 mg fulvestranti rinnavähi korral postmenopausaalsetes neoadjuvantravi tingimustes.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus kauglearenenud rinnavähi korral

Monoteraapia

III faasi kliinilise uuringu lõpetas 736 postmenopausis kauglearenenud rinnavähiga naist, kellel oli tekkinud haiguse retsidiiv toetava endokriinravi ajal või selle järgselt või kauglearenenud haiguse progresseerumine järgneva endokriinravi korral. Uuringus osales 423 patsienti, kellel oli tekkinud retsidiiv või haiguse progresseerumine antiöstrogeenravi ajal (AE alarühm) ning 313 patsienti, kellel oli tekkinud retsidiiv või haiguse progresseerumine ravi ajal aromataasi inhibiitoriga (AI alarühm). Uuringus võrreldi fulvestrandi annuse 500 mg (n=362) tõhusust ja ohutust fulvestrandi annusega 250 mg (n=374). Esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus (PVE), teisteks tulemusnäitajateks olid objektiivne ravivastuse tase (ORT), kliinilise kasu tase (KKT) ja üldine elulemus (ÜE). Tabelis 3 on toodud CONFIRM-uuringu ohutusandmed.

Tabel 3 CONFIRM-uuringu esmase tulemusnäitaja (PVE) ja olulisemate teiseste tulemusnäitajate tulemuste kokkuvõte

Tunnus	Hinnangu tüüp; ravi võrdlus	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Rühmadevaheline võrdlus (Fulvestrant 500 mg / fulvestrant 250 mg)		
				Riskitiheduste suhe	95% UV	p-väärtus
PVE	K-M mediaan kuudes; riski suhe					
Kõik patsiendid		6,5	5,5	0,80	0,68; 0,94	0,006
– AE alarühm (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62; 0,94	0,013
– AI alarühm (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
ÜE^b	K-M mediaan kuudes; riski suhe					
Kõik patsiendid		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 ^c
– AE alarühm (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 ^c
– AI alarühm (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 ^c
Tunnus	Hinnangu tüüp; ravi võrdlus	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Rühmadevaheline võrdlus (Fulvestrant 500 mg / fulvestrant 250 mg)		
				Absoluutne erinevus %	95% UV	
ORT^d	Objektiivse ravivastusega patsientide % absoluutse erinevuse %					
Kõik patsiendid		13,8	14,6	–0,8	–5,8; 6,3	
– AE alarühm (n=296)		18,1	19,1	–1,0	–8,2; 9,3	
– AI alarühm (n=205) ^a		7,3	8,3	–1,0	–5,5; 9,8	
KKT^e	Kliinilise kasuga patsientide %; absoluutne erinevus %					
Kõik patsiendid		45,6	39,6	6,0	–1,1; 13,3	
– AE alarühm (n=423)		52,4	45,1	7,3	–2,2; 16,6	
– AI alarühm (n=313) ^a		36,2	32,3	3,9	–6,1; 15,2	

^a Fulvestrant on näidustatud patsientidele, kellel on haigus taastekkinud või progresseerunud antiöstrogeenravi ajal. AI alarühma tulemused ei ole lõplikud.

^b ÜE lõplikus elulemusanalüüsis, mille andmed on 75% ulatuses lõplikud.

^c Korduste suhtes kohandamata p-väärtus esmase üldise elulemusanalüüsi (andmed on 50% ulatuses lõplikud) ja kaasajastatud elulemusanalüüsi (andmed 75% ulatuses lõplikud) võrdlusele.

^d ORT hinnati patsientidel, kellel sai vastust hinnata võrreldes algväärtusega (st need, kellel oli uuringusse sisenemisel mõõdetav haigus: 240 patsienti fulvestrant 500 mg rühmas ja 261 patsienti fulvestrant 250 mg rühmas).

^e Patsiendid parima objektiivse ravivastusega: täielik ravivastus, osaline ravivastus või stabiilse kuluga haigus ≥ 24 nädalat.

PVE: progressioonivaba elulemus; ORT: objektiivse ravivastuse tase; OR: objektiivne ravivastus; KKT: kliinilise kasu tase; KK: kliiniline kasu; ÜE: üldine elulemus; KM: Kaplan-Meier; UV: usaldusvahemik; AI: aromataasi inhibiitor; AÖ: antiöstrogeen.

Fulvestrandi 500 mg annust võrreldi anastrosooli 1 mg annusega randomiseeritud topeltpimedas topeltimiteeritud mitmekeskeselises III faasi uuringus, kus osalesid ÖR-positiivse ja/või PgR-positiivse paikselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga menopausijärgses eas naised, kes ei olnud eelnevalt saanud mingit hormoonravi. Kokku 462 patsienti randomiseeriti järjestikku suhtes 1:1 fulvestrandi 500 mg annuse või anastrosooli 1 mg annuse ravirühma. Randomiseerimisel stratifitseeriti osalejad haigusseisundi (paikselt kaugelearenenud või metastaatiline) põhjal, kaugelearenenud haiguse korral kemoteeraapia eelselt, ja mõõdetava haiguse põhjal.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli uuringuarsti hinnatud progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS), hindamisel lähtuti RECIST-i versioonist 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumid). Tähtsamate teisest tulemusnäitajate hulka kuulusid üldine elulemus (*overall survival*, OS) ja objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR).

Uuringusse kaasatud patsientide vanuse mediaan oli 63 aastat (vahemik 36...90). Enamikul patsientidest (87,0%) oli ravieelselt metastaatiline haigus. Viiekümne viiel protsendil (55,0%) patsientidest oli ravieelselt vistseraalne metastaas. Kokku 17,1% patsientidest oli saanud eelnevat keemiaravi kaugelearenenud haiguse vastu; 84,2% patsientidest oli mõõdetav haigus.

Enamiku eelnevalt määratletud patsientide alarühmade lõikes täheldati järjepidevaid tulemusi. Mittevistseraalse metastaasiga patsientide alarühmas (n=208) oli riskitiheduste suhe fulvestrandi ravirühma ja anastrosooli ravirühma vahel 0,592 (95% CI: 0,419, 0,837). Vistseraalse metastaasiga patsientide alarühmas (n=254) oli riskitiheduste suhe Fasodexi ravirühma ja anastrosooli ravirühma vahel 0,993 (95% CI: 0,740, 1,331). Uuringu FALCON tulemusnäitajad on välja toodud tabelis 4 ja joonisel 1.

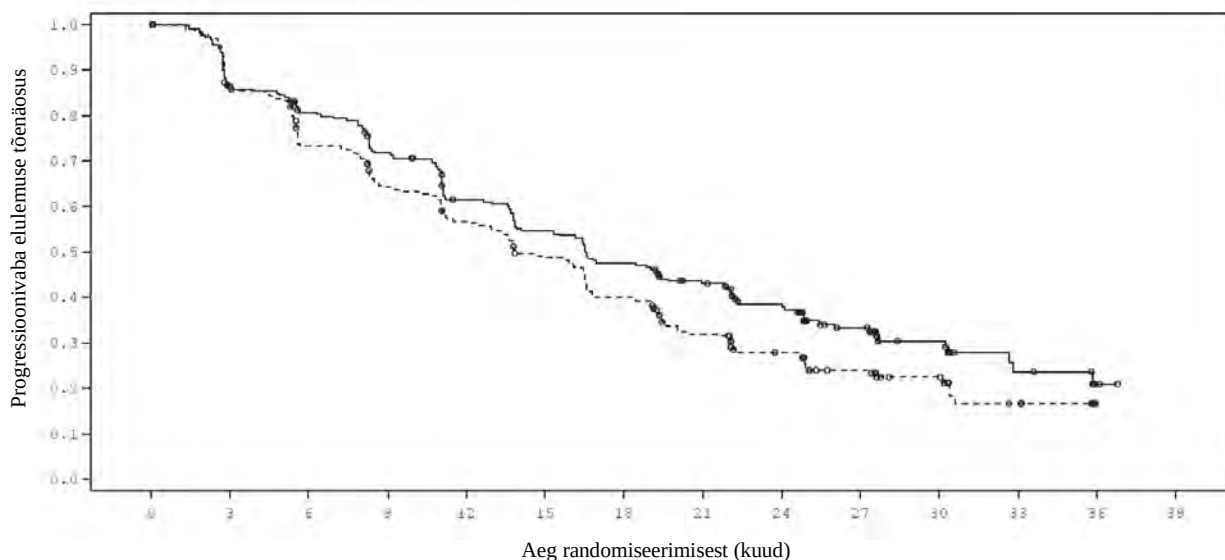
Tabel 4 Esmase tulemusnäitaja (PFS) ja tähtsamate teisest tulemusnäitajate (uurija hinnang, ravikavatsusega populatsioon) tulemuste kokkuvõte – uuring FALCON

	Fulvestrant 500 mg (N=230)	Anastrosool 1 mg (N=232)
Progressioonivaba elulemus		
PFS-i juhtude arv (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
PFS-i riskitiheduste suhe (95% CI) ja p-väärtus	HR 0,797 (0,637...0,999) p = 0,0486	
PFS-i mediaan [kuud (95% CI)]	16,6 (13,8; 21,0)	13,8 (12,0; 16,6)
OS-i juhtude arv*	67 (29,1%)	75 (32,3%)
OS-i riskitiheduste suhe (95% CI) ja p-väärtus	HR 0,875 (0,629...1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1%)	88 (44,9%)
ORR-i šansside suhe (95% CI) ja p-väärtus	OR 1,074 (0,716...1,614) p = 0,7290	
Mediaanne DoR (kuud)	20,0	13,2
CBR	180 (78,3%)	172 (74,1%)
CBR-i šansside suhe (95% CI) ja p-väärtus	OR 1,253 (0,815...1,932) p = 0,3045	

*(31% ulatuses) mittelõplik OS-i analüüs

**mõõdetava haigusega patsientidele

Joonis 1 Kaplani-Meieri progressioonivaba elulemuse kõver (uurija hinnang, ravikavatsusega populatsioon) – uuring FALCON



Ohustatud patsientide arv

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

Viidi läbi kaks III faasi kliinilist uuringut, kus osales 851 postmenopausis kaugelearenenud rinnavähiga naist, kellel oli tekkinud haiguse retsidiiv toetava endokriinravi ajal või selle järgselt või kaugelearenenud haiguse progresseerumine järgneva endokriinravi korral.

Östrogeenretseptorpositiivne rinnavähk oli diagnoositud 77% uuringus osalejatest. Nendes uuringutes võrreldi fulvestrandi annust 250 mg kuus anastrosooli (aromataasi inhibiitor) igapäevase annustamisega annuses 1 mg ööpäevas. Fulvestrant annuses 250 mg kuus oli vähemalt sama efektiivne kui anastrozol alljärgnevate näitajate osas: progressioonivaba elulemus, objektiivne ravivastus ja aeg patsiendi surmani. Loetletud näitajate osas ei olnud kahe ravigrupi vahel statistiliselt olulisi erinevusi. Uuringu peamine tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus. Mõlema uuringu kombineeritud analüüs näitas, et haiguse progresseerumine toimus 83% fulvestrant saavatest patsientidest ning 85% anastrosooli saavatest patsientidest. Mõlema uuringu kombineeritud analüüs näitas, et fulvestrant 250 mg riski suhe anastrosooli, arvestades progressioonivaba elulemust, oli 0,95 (95% CI 0,82 kuni 1,10). 250 mg fulvestrandi objektiivne ravivastus oli 19,2%, anastrosoolil 16,5%. Fulvestrandiga ravi saanud patsientidel oli mediaanne aeg surmani 27,4 kuud, võrreldes 27,6 kuuga anastrosooliga ravi saanud patsientidel. 250 mg fulvestrandi riskitiheduste suhe anastrosooli, hinnates aega surmani, oli 1,01 (95% CI 0,86 kuni 1,19).

Kombinatsioonravi palbotsikliibiga

III faasi rahvusvaheline randomiseeritud topeltpime paralleelrühmades mitmekeskuseline uuring 500 mg fulvestrandi pluss 125 mg palbotsikliibiga võrreldes 500 mg fulvestrandi pluss platseeboga viidi läbi HR-positiivse, HER2-negatiivse lokaalselt levinud rinnavähiga naistel, kellel ei saanud kasutada ravi eesmärgil kirurgilist ravi ega kiiritusravi, või metastaatilise rinnavähiga naistel nende menopausi staatusest sõltumata ja kelle haigus oli progresseerunud pärast varasemat (neo-)adjuvantset või metastaatilise haiguse hormoonravi.

Kokku 521 pre-/peri- ja postmenopausis naist, kelle haigus oli progresseerunud adjuvantse hormoonravi ajal või 12 kuu vältel pärast sellise ravi lõpetamist või 1 kuu vältel pärast varasemat hormoonravi kaugelearenenud haiguse korral, randomiseeriti suhtes 2:1 saama ravi fulvestrandi pluss palbotsikliibiga või fulvestrandi pluss platseeboga. Naised stratifitseeriti dokumenteeritud tundlikkuse alusel varasema hormoonravi suhtes, menopausi staatuse alusel uuringu alustamisel (pre-/peri- vs. postmenopausis) ning vistseraalsete metastaaside esinemise alusel. Pre-/perimenopausis naised said lisaks LHRH agonisti gosereliini. Patsiendid, kellel oli tegemist kaugelearenenud/metastaatilise, sümptomaatilise, vistseraalselt levinud haigusega, mis oli lühiajalises perspektiivis seotud eluohtlike

tüsistuste tekkeohuga (sealhulgas ulatuslik ravimata efusioon [pleura, perikard, kõhuõõs], kopsu lümfangiit ja enam kui 50% maksa haaratusega patsiendid), ei olnud uuringusse kaasamiseks sobivad.

Patsiendid said neile määratud ravi kuni haiguse objektiivse progresseerumise, seisundi sümptomaatilise halvenemise, vastuvõetamatu toksilisuse tekke, surma või teadva nõusoleku tagasivõtmiseni, ükskõik milline neist saabus kõige esimesena. Patsientide liikumine ühest ravirühmast teise ei olnud lubatud.

Fulvestrandi pluss palbotsikliibi rühma ja fulvestrandi pluss platseebo rühma patsiendid olid algtaseme demograafiliste näitajate ning prognostiliste näitajate aspektist hästi tasakaalus. Uuringusse kaasatud patsientide vanuse mediaan oli 57 aastat (vahemik: 29, 88). Mõlemas ravirühmas oli enamik patsientidest valgenahalised, neil oli dokumenteeritud tundlikkus varasema hormoonravi suhtes ja nad olid postmenopausis. Umbes 20% patsientidest olid pre-/perimenopausis. Kõik patsiendid olid varem saanud süsteemset ravi ja enamik patsientidest mõlemas ravirühmas olid varem oma esmase diagnoosi tõttu saanud keemiaravi. Enam kui pooltel patsientidest (62%) oli ECOG sooritusvõime staatus 0, 60%-l esinesid vistseraalsed metastaasid ja 60% olid oma esmase diagnoosi tõttu saanud enam kui üht varasemat hormoonravi skeemi.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli uurija hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS) RECIST 1.1 kriteeriumite klohaselt. Täiendavad PFS-i analüüsid põhinesid sõltumatul kesksel radioloogilisel hindamisel. Teisesed tulemusnäitajad olid objektiivne ravivastus (*objective response*, OR), kliinilise kasu ravivastus (*clinical benefit rate*, CBR), üldine elulemus (OS), ohutus ja aeg valu süvenemiseni (*time-to-deterioration*, TTD).

Vaheanalüüsis, mis viidi läbi pärast 82% kavandatud PFS-i sündmuste esinemist, saavutati uuringu esmane tulemusnäitaja – uurija hinnatud PFS-i pikendamine; tulemused läbistasid eelnevalt määratletud Haybittle-Peto efektiivsuse piirväärtust ($\alpha = 0,00135$), mis näitab statistiliselt olulist PFS-i pikenemist ja kliiniliselt olulist raviefekti. Uuemad efektiivsusandmed on esitatud tabelis 5.

Pärast 45-kuulist (mediaan) jälgimisperioodi viidi läbi lõplik OS-i analüüs, mis põhines 310 sündmusel (60% randomiseeritud patsientidest). Palbotsikliibi pluss fulvestrandi rühmas täheldati OS-i mediaani osas 6,9-kuulist erinevust võrdluses platseebo pluss fulvestrandi rühmaga; see erinevus ei olnud varem määratletud olulisuse taseme 0,0235 (ühepoolne) juures statistiliselt oluline. Platseebo pluss fulvestrandi rühmas sai 15,5% randomiseeritud patsientidest progressioonijärgse järgmise ravina palbotsikliibi ja teisi tsükliinist sõltuva kinaasi inhibiitoreid.

Tabelis 5 on esitatud uurija hinnatud PFS-i ja lõplikud OS-i andmed PALOMA3 uuringus. Vastavad Kaplani-Meieri graafikud on esitatud joonisel 2 ja 3.

Tabel 5 Efektiivsusandmed – PALOMA3 uuring (uurija hinnang, ravikavatsuslik populatsioon)

	Ajakohastatud analüüs (seisuga 23. oktoober 2015)	
	Fulvestrant pluss palbotsikliib (N=347)	Fulvestrant pluss platseebo (N=174)
Progressioonivaba elulemus		
Mediaan [kuud (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ja p-väärtus	0,497 (0,398; 0,620), p < 0,000001	
Teisedes tulemusnäitajad		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (mõõdetav haigus) [% (95% CI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95% CI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Lõplik üldine elulemus (OS) (andmed seisuga 13. aprill 2018)		
Sündmuste arv (%)	201 (57,9)	109 (62,6)

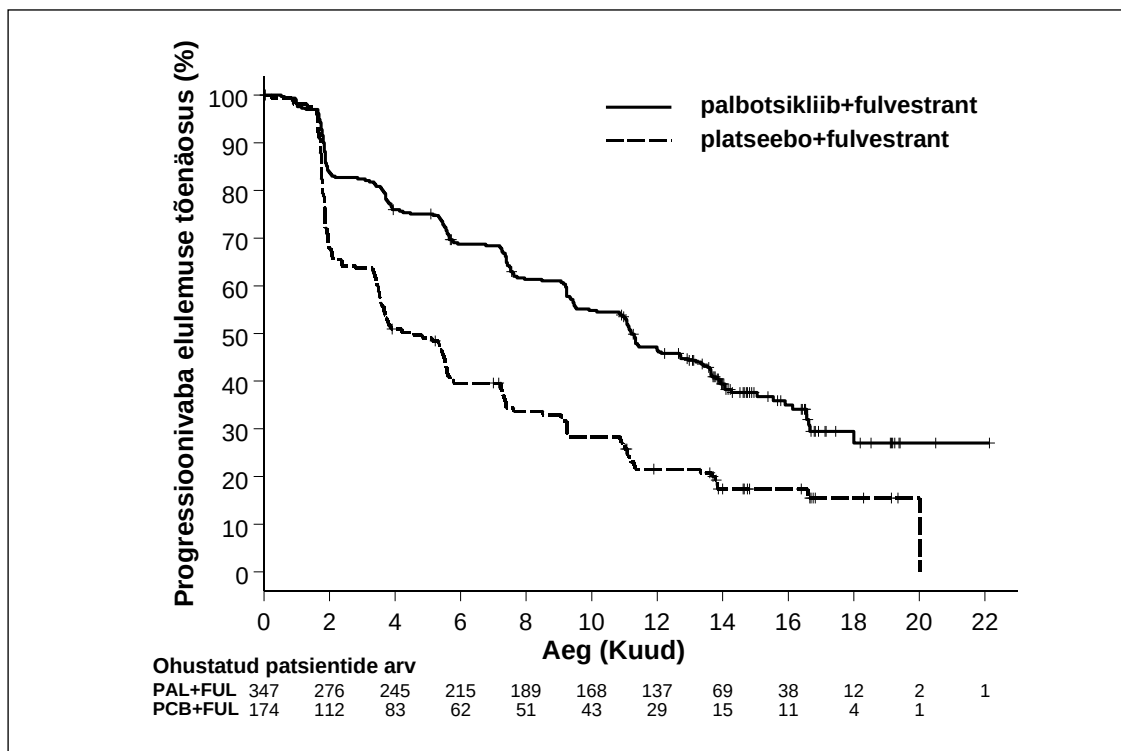
Mediaan [kuud (95% CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ja p-väärtus [†]	0,814 (0,644; 1,029) p = 0,0429 ^{†*}	

CBR = kliinilise kasu ravivastus; CI = usaldusvahemik; N = patsientide arv; OR = objektiivne ravivastus
Teisese tulemusnäitaja tulemused põhinevad kinnitatud ja kinnitamata ravivastustel RECIST 1.1 alusel.

* Statistiliselt mitteoluline erinevus

[†] Logaritmilise astmiktesti (*log-rank test*) ühepoolne p-väärtus, stratifitseeritud randomiseerimisel vistseraalsete metastaaside esinemise alusel ja tundlikkuse alusel eelnevale endokriinravile.

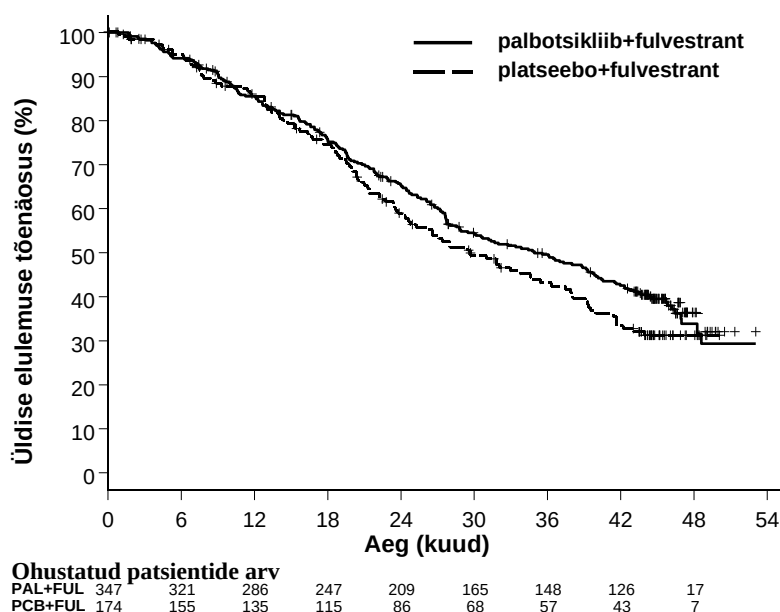
Joonis 2 Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri graafik (uurija hinnang, ravikavatsuslik populatsioon) – PALOMA3 uuring (andmed seisuga 23. oktoober 2015)



FUL=fulvestrant; PAL=palbatsikliib; PCB=platseebo.

Haiguse progresseerumise või surma riski vähenemist täheldati fulvestrandi pluss palbatsikliibi rühma kõigis individuaalsetes patsientide alarühmades, mis olid määratletud stratifitseerimistegurite ja algtaseme näitajate alusel. See kehtis pre-/perimenopausis naiste (HR=0,46 [95% CI: 0,28; 0,75]) ja postmenopausis naiste (HR=0,52 [95% CI: 0,40; 0,66]), vistseraalse metastaatilise haigusega naiste (HR=0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]) ning mittevistseraalse metastaatilise haigusega naiste kohta (HR=0,48 [95% CI: 0,33; 0,71]). Metastaatilise haiguse korral täheldati ravist saadavat kasu sõltumata varasemate raviliinide arvust: 0 (HR=0,59 [95% CI: 0,37; 0,93]), 1 (HR=0,46 [95% CI: 0,32; 0,64]), 2 (HR=0,48 [95% CI: 0,30; 0,76]) või ≥ 3 raviliini (HR=0,59 [95% CI: 0,28; 1,22]).

Joonis 3 Üldise elulemuse Kaplani-Meieri graafik (ravikavatsuslik populatsioon) – PALOMA3 uuring (andmed seisuga 13. aprill 2018)



FUL = fulvestrant; PAL = palbatsikliib; PCB = platseebo.

Andmed täiendavate efektiivsusnäitajate (OR ja TTR) kohta vistseraalse ja mittevistseraalse haigusega patsientide alarühmades on esitatud tabelis 6.

Tabel 6 PALOMA3 uuringu efektiivsusandmed vistseraalse ja mittevistseraalse haiguse korral (ravikavatsuslik populatsioon)

	Vistseraalne haigus		Mittevistseraalne haigus	
	Fulvestrant pluss palbatsikliib (N=206)	Fulvestrant pluss platseebo (N=105)	Fulvestrant pluss palbatsikliib (N=141)	Fulvestrant pluss platseebo (N=69)
OR [% (95% CI)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR*, mediaan [kuud (vahemik)]	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

*Ravivastuse tulemused põhinevad kinnitatud ja kinnitamata ravivastustel.

N=patsientide arv; CI=usaldusvahemik; OR=objektiivne ravivastus; TTR=aeg kasvaja esimese ravivastuseni.

Patsientide endi teavitatavaid sümptomeid hinnati Euroopa vähiuuringute ja -ravi organisatsiooni (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) elukvaliteedi küsimustiku (QLQ)-C30 ja selle rinnavähi mooduli (EORTC QLQ-BR23) abil. Küsimustiku täitsid alustamisel ja vähemalt ühel alustamise järgsel visiidil kokku 335 patsienti fulvestrandi pluss palbatsikliibi rühmas ja 166 patsienti fulvestrandi pluss platseebo rühmas.

Aeg seisundi halvenemiseni oli eelnevalt määratletud kui aeg alustamisest esimese valusümptomite skoori suurenemiseni ≥ 10 punkti võrreldes alustamisega. Palbatsikliibi lisamine fulvestrandile oli seotud kasuga sümptomitele, pikendades fulvestrandi pluss platseeboga võrreldes oluliselt aega valusümptomite süvenemiseni (mediaan 8,0 kuud vs. 2,8 kuud; HR=0,64 [95% CI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Toime postmenopausaalsele endomeetriumi

Prekliiniliste andmete põhjal ei oma fulvestrant postmenopausaalset endomeetriumi stimuleerivat toimet (vt lõik 5.3). 2 nädalat kestnud kliiniline uuring, milles tervetele postmenopausis vabatahtlikele manustati 20 mikrogrammi etüüülöstradiooli ööpäevas, näitas, et võrreldes platseeboga (eelravi

fulvestrandiga annuses 250 mg) vähendas östradiool oluliselt postmenopausaalse endomeetriumi stimulatsiooni (endomeetriumi paksust hinnati ultraheliga).

Kuni 16 nädalat kestnud neoadjuvantravi rinnavähihaigetel, keda oli ravitud 500 mg või 250 mg fulvestrandiga ei andnud tulemuseks kliiniliselt olulist muutust endomeetriumi paksuses, mis viitab agonistliku toime puudumisele. Puuduvad tõendid endomeetriumi haaravate kõrvaltoimete kohta uuritud rinnavähihaigetel. Endomeetriumi morfoloogiat käsitlevaid andmeid ei ole.

Kahes lühiajalises uuringus (1 ja 12 nädalat), mis hõlmasid premenopausis algava günekoloogilise haigusega patsiente, ei leitud fulvestrandi ja platseebo rühmas olulisi erinevusi endomeetriumi paksuses (ultraheliga mõõdetuna).

Toime luudele

Pikaajalised andmed fulvestrandi toimest luudele puuduvad. Kuni 16 nädalat kestnud neoadjuvantravi rinnavähihaigetel, keda oli ravitud 500 mg või 250 mg fulvestrandiga ei andnud tulemuseks kliiniliselt olulist muutust seerumi luuhõrenemise näitajates.

Lapsed

Fulvestrant ei ole näidustatud kasutamiseks lastel. Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada fulvestrandiga läbi viidud uuringute tulemused laste kõikide alarühmade kohta rinnavähi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Avatud II faasi uuringus uuriti fulvestrandi ohutust, efektiivsust ja farmakokineetikat 30-l 1...8-aastasel tütarlapsel, kellel oli diagnoositud McCune'i-Albrighti sündroomiga seotud progresseeruv enneaegne suguküpsus. Lastele manustati fulvestranti 4 mg/kg lihasesiseselt üks kord kuus. Selles 12-kuulises uuringus uuriti McCune'i-Albrighti sündroomi korral esinevaid erinevaid näitajaid; uuringus ilmnis tupeveritsuse sageduse vähenemine ja luulise vanuse tõusu taseme vähenemine.

Püsi kontsentratsiooniseisundis on fulvestrandi plasmakontsentratsioonid lastel sarnased täiskasvanute omaga (vt lõik 5.2). Käesolevast väikesest uuringust ei ilmnenu uut ohutuslast teavet, ent 5 aasta tulemused ei ole veel saadaval.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Fulvestrandi manustamise järgselt pikatoimelise intramuskulaarse süstena imendub fulvestrant aeglaselt ning maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) saabub ligikaudu 5 päeva pärast. 500 mg fulvestrandi manustamisel saavutatakse esimesel ravikuul ekspositsiooni tase, mis on püsi kontsentratsiooni tasemel või selle lähedal (keskmine protsentuaalne standardhälve: vastavalt AUC 475 [33,4%] ng·päev/ml, C_{max} 25,1 [35,3%] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9%] ng/ml).

Püsi kontsentratsiooniseisundis on fulvestrandi plasmakontsentratsioonid üsna kitsas vahemikus maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni erinevusega kuni ligikaudu 3 korda. Annuste 50 mg kuni 500 mg imendumine lihasesisesel manustamise järgselt sõltub ligikaudu proportsionaalselt annuse suuruselt.

Jaotumine

Fulvestrant jaotub laialdaselt ja kiiresti. Püsiseisundi suur jaotusruumala (V_{dss}) (ligikaudu 3...5 l/kg) näitab, et jaotumine on valdavalt ekstravaskulaarne. Fulvestrant seondub tugevasti plasmavalkudega (99%). Peamised siduvad osad on väga madala tihedusega lipoproteiinide (VLDL, *very low density lipoprotein*), madala tihedusega lipoproteiinide (LDL, *low density lipoprotein*) ja kõrge tihedusega lipoproteiinide (HDL, *high density lipoprotein*) fraktsioonid. Ravimi koostoime uuringuid konkureeriva proteiinidega seondumise osas ei ole läbi viidud. Suguhormoone siduva globuliini (SHBG) rolli ei ole uuritud.

Biotransformatsioon

Fulvestrandi metabolism ei ole täielikult kindlaks tehtud, kuid hõlmab mitmeid võimalikke endogeensetele steroididele sarnaseid biotransformatsiooni radu. Tuvastatud metaboliidid (sh 17-ketooni, sulfooni, 3-sulfaadi, 3- ja 17-glükuroniidi metaboliidid) on antiöstrogeensetes mudelites fulvestrandist väiksema või sarnase aktiivsusega. Uuringud inimmaksa preparaatide ja inimese rekombineeritud ensüümidega näitavad, et CYP3A4 on ainus fulvestrandi oksüdatsioonis osalev P-450 isoensüüm, kuid *in vivo* näivad valdavalt P-450 mittehõlmavad teed. *In vitro* andmete põhjal oletatakse, et fulvestrant ei inhibeeriks CYP450 isoensüüme.

Eritumine

Fulvestrant elimineerub peamiselt metaboliseeritud kujul. Eritumine toimub peamiselt väljaheitega, uriiniga eritub vähem kui 1%. Fulvestrandi kliirens on $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, mis viitab kõrgele maksaekstraktsiooni tasemele. Lõplik poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) lihasesisese süste järgselt sõltub imendumise kiirusest ning on hinnanguliselt 50 päeva.

Patsientide erirühmad

III faasi kliiniliste uuringute populatsiooni andmete farmakokineetilisel analüüsil ei sedastatud mingeid erinevusi fulvestrandi farmakokineetikas seoses vanuse (vahemikus 33 kuni 89 aastat), kehakaalu (40 kuni 127 kg) või rassiga.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõdukas neerufunktsiooni häire ei mõjutanud fulvestrandi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

Maksakahjustus

Fulvestrandi farmakokineetikat on uuritud üksikannuselises kliinilises uuringus, kus osalesid kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' A ja B klass) uuritavad. Kasutati lühitoimelise preparaadi manustamist lihasesisese süstena suures annuses. Maksakahjustusega uuritavatel tekkis ligikaudu 2,5-kordne AUC (*Area Under Curve*) tõus võrreldes tervete uuritavatega. Fulvestranti saavad patsiendid taluda sellise ulatusega ekspositsiooni suurenemist hästi. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' C klass) uuritavatel vastavat näitu ei hinnatud.

Lapsed

Fulvestrandi farmakokineetikat hinnati kliinilises uuringus 30-l tütarlapsel, kellel oli diagnoositud McCune'i-Albrighti sündroomiga seotud progresseeruv enneaegne suguküpsus (vt lõik 5.1). Lapsed olid vanuses 1 kuni 8 eluaastat ning neile manustati fulvestranti lihasesiselt annuses 4 mg/kg üks kord kuus. Püsikontsentratsiooni ($C_{min,ss}$) geomeetriline keskmine (standardhälve) ja AUC_{ss} olid vastavalt 4,2 (0,9) ng/ml ja 3680 (1020) ng·h/ml. Kuigi kogutud andmete hulk on piiratud, on tõenäoline, et püsikontsentratsiooniseisundis on fulvestrandi plasmakontsentratsioonid lastel sarnased täiskasvanute omaga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Fulvestrandi äge toksilisus on madal.

Fulvestrandi süstelahus ja teised fulvestrandi ravimvormid olid mitmeannuselistes uuringutes kõikide loomaliikide poolt hästi talutavad. Kohalikud reaktsioonid, sh müosiit ja süstekoha granuloomid loeti manustamisvahendist tingituks, kuid fulvestrandi manustamisel jänele suurenes müosiidi raskusaste, võrreldes füsioloogilise lahuse kontrolliga. Rottidel ja koertel mitmekordsete fulvestrandi lihasesiseste annustega läbiviidud toksilisuse uuringutes põhjustas enamuse nähtudest fulvestrandi antiöstrogeenne aktiivsus, eriti emaste reproduktiivsüsteemis, kuid ka teistes mõlema soo hormoon tundlikes elundites. Mõnedel koertel ilmnas erinevaid kudesid haarav arteriit pärast pikaajalist (12 kuud) annustamist.

Uuringutes koertega täheldati nii suukaudse kui ka veenisise manustamise järgselt toimet kardiovaskulaarsüsteemile (EKGs kerge ST-segmendi elevatsioon (suukaudne manustamine) ning ühel koeral siinussõlme seiskumine (veenisene manustamine)). Need nähud tekkisid inimestele manustatavatest annustest suuremate annuste korral ($C_{max} > 15$ korda) ning nende tähtsus ravimi ohutuse hindamisel inimestele manustatavate raviannuste osas on ilmselt piiratud.

Genotoksilist potentsiaali fulvestrandil ei avaldunud.

Raviannustele sarnanevates annustes avaldus fulvestrandil oma antiöstrogeensele aktiivsusele vastav toime reproduktsioonivõimele ja embrüo/fetaalsele arengule. Rottidel täheldati emaste viljakuse ja embrüo elulemuse pöördumatult vähenemist, düstookiat ja loote arenguhäirete, sh tarsaalfleksuuri esinemissageduse tõusu. Fulvestranti saanud jänestel katkes rasedus. Täheldati platsenta kaalu suurenemist ja implantatsioonijärgse loote kaotuse sagenemist. Jänestel sarnanes loote arenguanomaaliade esinemissagedus (vaagnavöötmel tagurpidiasetus ja 27 ristluu-eelset lülisamba lüli).

Kaheaastane onkogeensuse uuring rottidel (fulvestrandi lihasesisene manustamine) näitas emastel rottidel suurte annuste (10 mg roti kohta 15 päeva jooksul) juures munasarja healoomuliste granuloosarakuliste kasvaja sageduse tõusu ning isastel rottidel testikulaarsete Leydigi rakuliste kasvaja sagenemist. Kaheaastases onkogeensuse uuringus hiirtel (igapäevane suukaudne manustamine) leiti munasarja sugukurdude stroomakasvajate (hea- ja pahaloormulised) tõusnud sagedus 150 mg/kg ja 500 mg/kg kehakaalu kohta annuse korral ööpäevas. Nimetatud toimeid mittepõhjustaval tasemel oli süsteemse ekspositsiooni (AUC) tase emastel ja isastel rottidel vastavalt 1,5-kordne ja 0,8-kordne võrreldes eeldatava ekspositsiooni tasemega inimesel; mõlemasoolistel hiirtel oli vastav näitaja 0,8-kordne võrreldes eeldatava ekspositsiooni tasemega inimesel. Selliste kasvaja induktsioon on kooskõlas farmakoloogiliselt seotud endokriinse tagasiside muutustega antiöstrogeenidest tingitud gonadotropiini tasemes fertiilsetel loomadel. Seetõttu ei peeta neid leide oluliseks fulvestrandi kasutamisel kaugelearenenud rinnavähiga postmenopausis naistel.

Keskkonnaohu hindamine (ERA)

Keskkonnaohu hindamise uuringud on näidanud, et fulvestrant võib omada potentsiaalselt ohtlikku mõju veekeskkonnale (vt lõik 6.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiained

Bensüülbensoaat
Bensüülalkohol
Veevaba etanool
Rafineeritud riitsinusõli

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C).

Temperatuuri kõikumisi väljaspool vahemikku 2°C...8°C tuleb piirata ning vältida tuleb 28-päevase perioodi ületamist, mille jooksul hoitakse ravimpreparaati keskmisel temperatuuril alla 25°C (kuid üle 2°C...8°C). Temperatuuri kõikumiste järel tuleb ravimpreparaat viivitamatult paigutada soovitud säilitamistingimuste juurde (hoida ja transportida külmas (2°C...8°C)). Temperatuuri kõikumised mõjuvad ravimpreparaadi kvaliteedile kumulatiivselt ning ei tohi ületada 28-päevast perioodi Fulvestrant Mylani kõlblikkusaja jooksul (vt lõik 6.3). Temperatuur alla 2°C ravimpreparaati ei kahjusta, tingimusel et ravimpreparaati ei hoita temperatuuril alla -20°C.

Hoida süstel originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Süstli pakendi suurus sisaldab:

Üks läbipaistvast I tüüpi klaasist süstel polüpropüleenist kolviga, mis on varustatud pakendi rikkumise vastase vahendiga ja sisaldab 5 ml Fulvestrant Mylani süstelahust.

Lisatud on turvanõel (BD SafetyGlide) süstli ühendamiseks silindriga.

Või

Kaks läbipaistvast I tüüpi klaasist süstlit polüpropüleenist kolviga, mis kumbki on varustatud pakendi rikkumise vastase vahendiga ja sisaldavad 5 ml Fulvestrant Mylani süstelahust.

Lisatud on turvanõelad (BD SafetyGlide) süstlite ühendamiseks silindritega.

Või

Neli läbipaistvast I tüüpi klaasist süstlit polüpropüleenist kolviga, mis kumbki on varustatud pakendi rikkumise vastase vahendiga ja sisaldavad 5 ml Fulvestrant Mylani süstelahust.

Lisatud on turvanõelad (BD SafetyGlide) süstlite ühendamiseks silindritega.

Või

Kuus läbipaistvast I tüüpi klaasist süstlit polüpropüleenist kolviga, mis kumbki on varustatud pakendi rikkumise vastase vahendiga ja sisaldavad 5 ml Fulvestrant Mylani süstelahust.

Lisatud on turvanõelad (BD SafetyGlide) süstlite ühendamiseks silindritega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamisjuhend

Süstige vastavalt suuremahuliste lihasesiseste süstete kohalikele juhenditele.

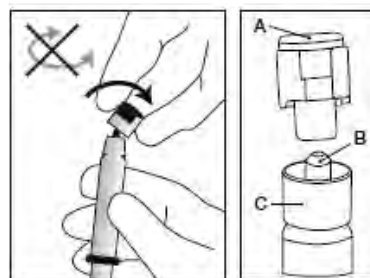
TÄHELEPANU: Fulvestrant Mylani süstimisel tuharapiirkonda tuleb olla ettevaatlik istmikunärvi läheduse tõttu (vt lõik 4.4).

Hoiatus – ärge pange turvanõela (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) enne kasutamist autoklaavi. Nõela kasutamise ja hävitamise ajal peavad käed olema nõelast tagapool.

Kummagi süstli korral:

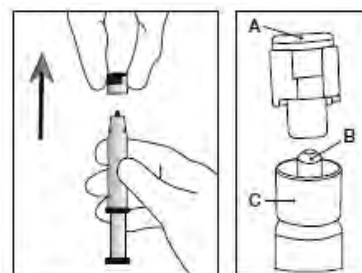
- Eemaldage süstli silinder aluselt ja kontrollige, et see ei ole kahjustatud.
- Eemaldage turvanõel (SafetyGlide) välispakendist.
- Parenteraalseid lahuseid peab enne manustamist osakeste ja värvuse muutuse suhtes visuaalselt kontrollima.
- Hoidke süstalt soonilisest osast (C) püsti. Teise käega hoidke korgist (A) ning kallutage ettevaatlikult edasi-tagasi, kuni kork lahti tuleb ning selle saab eemaldada, ärge keerake (vt joonis 1).

Joonis 1



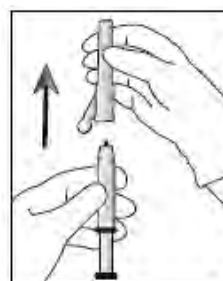
- Eemaldage kork (A) suunaga otse üles. Steriilsuse säilitamiseks ärge puudutage süstla otsa (B) (vt joonis 2).

Joonis 2



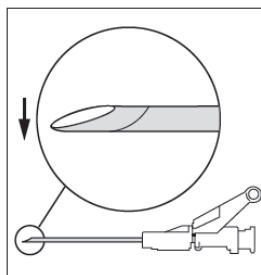
- Kinnitage ohutusnõel Luer-Locki külge ja keerake süstli nõela, kuni see on tugevalt kinnitatud (vt joonis 3).
- Kontrollige, et nõel on ühendatud Lueri konnektoriga, enne kui püstist asendit muudate.
- Eemaldage kate, tõmmates seda otsejoones, et vältida nõelateraviku kahjustamist.
- Viige täidetud süstel manustamiskoha lähedusse.
- Eemaldage nõelakate.
- Eemaldage süstlist üleliigne õhk.

Joonis 3



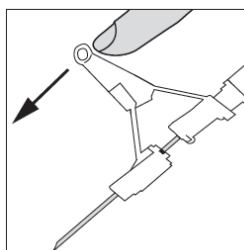
- Manustage aeglaselt (1...2 minutit süste) tuharalihasesse (tuharapiirkonda). Kasutaja mugavust silmas pidades on süstli viltune nõelaava ülespoole suunatuna ühes tasapinnas kangiga (vt joonis 4).

Joonis 4



- Süstimise järel lükake kohe ühe sõrmega kang täielikult ette, et aktiveerida nõelakatte mehhanism (vt joonis 5). **TÄHELEPANU:** Lükake kangi endast ja teistest eemale. Oodake klõpsatust ja kontrollige visuaalselt, et nõela ots oleks täiesti kaetud.

Joonis 5



Hävitamine

Süstlid on **ainult** ühekordseks kasutamiseks.

See ravimpreparaat võib kujutada ohtu veekeskkonnale. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele (vt lõik 5.3).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1253/001

EU/1/17/1253/002

EU/1/17/1253/003

EU/1/17/1253/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08. jaanuar 2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. jaanuar 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Mylan Teoranta
Coill Rua
Inverin
Co. Galway
IIRIMAA

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
SAKSAMAA

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud ja kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fulvestrant Mylan 250 mg süstelahus süstlis
fulvestrantum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 250 mg fulvestranti 5 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: bensüülbensoaat, bensüülalkohol, veevaba etanool, rafineeritud riitsinusõli. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

1 süstel (5 ml)

1 turvanõel

2 süstlit (kumbki 5 ml)

2 turvanõela

4 süstlit (kumbki 5 ml)

4 turvanõela

6 süstlit (kumbki 5 ml)

6 turvanõela

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intramuskulaarne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Täieliku juhise Fulvestrant Mylani manustamiseks ja turvanõela kasutamiseks leiate lisatud manustamisjuhendist.

Soovitava ühe kuu annuse (500 mg) saamiseks tuleb manustada kaks süstlit.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmas.

Hoida süstel originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Teavet temperatuuri kõikumiste kohta lugege pakendi infolehest.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Fulvestrant Mylan 250 mg süstelahus süstlis
fulvestrantum
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Fulvestrant Mylan 250 mg süstelahus süstlis Fulvestrant (*fulvestrantum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Fulvestrant Mylan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Fulvestrant Mylani kasutamist
3. Kuidas Fulvestrant Mylanit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Fulvestrant Mylanit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Fulvestrant Mylan ja milleks seda kasutatakse

Fulvestrant Mylan sisaldab toimeainena fulvestranti, mis kuulub östrogeeni blokaatorite rühma. Östrogeenid, teatud liiki naissuguhormoonid, võivad teatud juhtudel olla seotud rinnavähi kasvuga.

Fulvestrant Mylanit kasutatakse:

- ainsa ravimina postmenopausis naistel teatud tüüpi rinnavähi (östrogeenretseptor-positiivne rinnavähk) raviks, mis on lokaalselt levinud või levinud muudesse organismi piirkondadesse (metastaatiline rinnavähk); või
- kombinatsioonis palbotsikliibiga teatud tüüpi rinnavähi raviks (östrogeenretseptor-positiivne, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptori 2-negatiivne rinnavähk), mis on lokaalselt levinud või levinud muudesse organismi piirkondadesse (metastaatiline rinnavähk). Naisi, kes pole veel menopausis, ravitakse täiendavalt ravimiga, mida nimetatakse luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (LHRH) agonistiks.

Kui fulvestranti kasutatakse kombinatsioonis palbotsikliibiga, on tähtis lugeda ka palbotsikliibi pakendi infolehte. Küsimuste korral palbotsikliibi kohta pöörduge oma arsti poole.

2. Mida on vaja teada enne Fulvestrant Mylani kasutamist

Fulvestrant Mylanit ei tohi kasutada

- kui te olete fulvestrandi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete rase või toidate last rinnaga;
- kui teil on rasked maksaprobleemid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Fulvestrant Mylani kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekri või meditsiiniõega, kui midagi järgnevast kehtib teie kohta:

- neerude või maksa probleemid;
- vereliistakute (verehüübimiseks vajalikud rakud) hulga vähenemine või veritsushäired;
- varasemad probleemid vere hüübimisega;
- osteoporoos (luude hõrenemine);
- alkoholism.

Lapsed ja noorukid

Fulvestrant Mylan ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Fulvestrant Mylan

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Kindlasti informeerige oma arsti, kui te kasutate antikoagulante (ravimid, mis pärsivad vere hüübimist).

Rasedus ja imetamine

Fulvestrant Mylanit ei tohi kasutada, kui olete rase. Kui te olete rasestumisvõimeline naine, siis peate Fulvestrant Mylani ravi ajal ja kaks aastat pärast viimast annust kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Fulvestrant Mylani ravi ajal ei tohi last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Fulvestrant Mylan ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski, kui te Fulvestrant Mylani manustamise järgselt tunnete väsimust, ärge juhtige autot ega käsitse masinaid.

Fulvestrant Mylan sisaldab 10 mahuprotsenti alkoholi (etanool), st kuni 500 mg 5 ml kohta, mis on väiksem kui 25 ml-s õlles või 10 ml-s veinis ühe raviannuse kohta (st kaks süstlit). Väike kogus alkoholi selles ravimis ei oma märkimisväärset toimet.

Fulvestrant Mylan sisaldab bensüülalkoholi

Ravim sisaldab 500 mg bensüülalkoholi 5 ml kohta, mis vastab 100 mg/ml (10 mahuprotsenti). Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Fulvestrant Mylan sisaldab bensüülbensoaati

Ravim sisaldab 750 mg bensüülbensoaati 5 ml kohta, mis vastab 150 mg/ml (15 mahuprotsenti).

3. Kuidas Fulvestrant Mylanit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on 500 mg fulvestranti (kaks 250 mg/5 ml süstet) üks kord kuus, kusjuures kaks nädalat pärast esimest süstimist manustatakse täiendavalt 500 mg.

Teie arst või meditsiiniõde manustab teile Fulvestrant Mylanit aeglase lihasesisese süstena, üks süste kummassegi tuharalihasesse.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Te võite vajada viivitamatut meditsiinilist abi, kui teil tekivad järgmised kõrvaltoimed:

- allergilised (ülitundlikkuse) reaktsioonid, sealhulgas näo-, huulte-, keele- ja/või kõripiirkonna turse, mis võivad olla anafülaktiliste reaktsioonide nähtudeks;
- trombemboolia (tõusnud risk verehüüvete tekkimiseks)*;

- maksapõletik (hepatiit);
- maksapuudulikkus.

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui ühel isikul kümnest)

- reaktsioonid süstekohal, näiteks valu ja/või põletik;
- maksaensüümide aktiivsuse tõus (vereanalüüsis)*;
- iiveldus;
- nõrkus, väsimus*;
- liigesevalu, luu- ja lihaskonna valu;
- kuumahood;
- nahalööve;
- allergilised (ülitundlikkuse) reaktsioonid, sealhulgas näo, huulte, keele ja/või kõripiirkonna turse.

Kõik teised kõrvaltoimed:

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel isikul kümnest)

- peavalu;
- oksendamine, kõhulahtisus või isutus*;
- kuseteede põletikud;
- seljavalu*;
- bilirubiini sisalduse tõus (maksas toodetav sapipigment);
- trombemboolia (tõusnud risk verehüüvete tekkimiseks)*;
- vereliistakute hulga vähenemine (trombotsütopeenia);
- vaginaalne verejooks,
- alaseljavalu, mis kiirgub ühepoolsele jalga (istmikunärvi põletik);
- järsku tekkiv nõrkus, tuimus- ja torkimistunne või jala liikumatus, eriti ainult keha ühel poolel, järsku tekkivad kõndimis- või tasakaaluhäired (perifeerne neuropaatia).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel isikul sajast)

- tihke valkjast valgevoolust tupest ja kandidiaas (infektsioon);
- süstekoha veritsus ja verevalum;
- gamma-GT sisalduse tõus (maksaensüüm, mida uuritakse vereanalüüsiga);
- maksapõletik (hepatiit);
- maksapuudulikkus;
- tuimus- ja torkimistunne, valu;
- anafülaktilised reaktsioonid.

* Hõlmab kõrvaltoimeid, mille tekke seost Fulvestrant Mylaniga ei saa kaasuvate haiguste tõttu hinnata.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Fulvestrant Mylanit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või süstli etiketil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C).

Temperatuuri kõikumisi väljaspool vahemikku 2°C...8°C tuleb piirata ning vältida tuleb 28-päevase perioodi ületamist, mille jooksul hoitakse ravimpreparaati keskmisel temperatuuril alla 25°C (kuid üle 2°C...8°C). Temperatuuri kõikumiste järel tuleb ravimpreparaat viivitamatult paigutada soovitud säilitamistingimuste juurde (hoida ja transportida külmas (2°C...8°C)). Temperatuuri kõikumised mõjuvad ravimpreparaadi kvaliteedile kumulatiivselt ning ei tohi ületada 28-päevast perioodi Fulvestrant Mylani kõlblikkusaja jooksul. Temperatuur alla 2°C ravimpreparaati ei kahjusta, tingimusel et ravimpreparaati ei hoita temperatuuril alla -20°C.

Hoida süstel originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Fulvestrant Mylani korrektse säilitamise, kasutamise ja hävitamise eest vastutab teie tervishoiutöötaja.

See ravim võib kujutada ohtu veekeskkonnale. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Fulvestrant Mylan sisaldab

- Toimeaine on fulvestrant. Üks süstel (5 ml) sisaldab 250 mg fulvestranti.
- Teised koostisosad (abiained) on bensüülbensoaat (vt lõik 2 „Fulvestrant Mylan sisaldab bensüülbensoati“), bensüülalkohol (vt lõik 2 „Fulvestrant Mylan sisaldab bensüülalkoholi“), veevaba etanool (vt lõik 2 „Fulvestrant Mylan sisaldab 10 mahuprotsenti alkoholi (etanool)“) ja rafineeritud riitsinusõli.

Kuidas Fulvestrant Mylan välja näeb ja pakendi sisu

Fulvestrant Mylan on läbipaistev värvitu kuni kollane viskoosne lahus süstlis, mis on varustatud pakendi rikkumise vastase vahendiga. Süstel sisaldab 5 ml süstelahust.

Fulvestrant Mylani pakendid on neljas suurus: vastavalt ühte klaasist süstlit või kahte klaasist süstlit või nelja klaasist süstlit või kuut klaasist süstlit sisaldav pakend. Lisatud on turvanõelad (BD SafetyGlide) süstlite ühendamiseks silindritega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

Tootja

MYLAN TEORANTA
Coill Rua
Inverin
Co. Galway
IIRIMAA

MYLAN GERMANY GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
SAKSAMAA

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Sverige

Viatri AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Fulvestrant Mylani 500 mg annus (2×250 mg/5 ml süstelahus) manustatakse kasutades kahte süstlit, vt lõik 3.

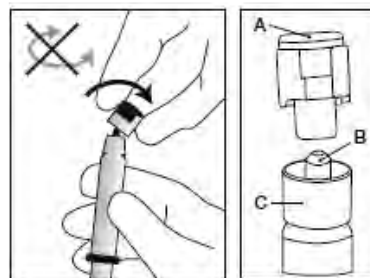
Manustamisjuhend

Hoiatus – ärge pange turvanõela (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) enne kasutamist autoklaavi. Nõela kasutamise ja hävitamise ajal peavad käed olema nõelast tagapool.

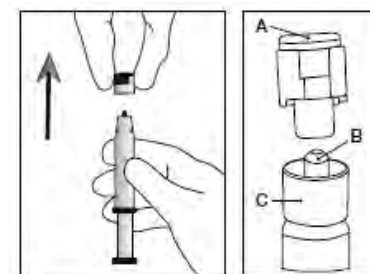
Kummagi süstli korral:

- Eemaldage süstli silinder aluselt ja kontrollige, et see ei ole kahjustatud.
- Eemaldage turvanõel (SafetyGlide) välispakendist.
- Parenteraalseid lahuseid peab enne manustamist osakeste ja värvuse muutuse suhtes visuaalselt kontrollima.
- Hoidke süstalt soonilisest osast (C) püsti. Teise käega hoidke korgist (A) ning kallutage ettevaatlikult edasi-tagasi, kuni kork lahti tuleb ning selle saab eemaldada, ärge keerake (vt joonis 1).
- Eemaldage kork (A) suunaga otse üles. Steriilsuse säilitamiseks ärge puudutage süstla otsa (B) (vt joonis 2).

Joonis 1

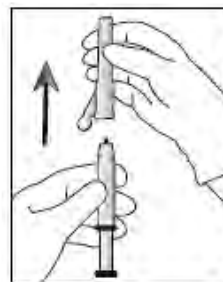


Joonis 2



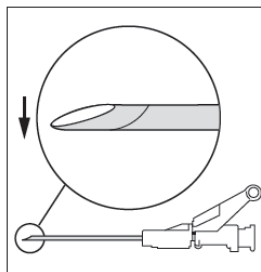
- Kinnitage turvanõel Luer-Locki süsteemi külge ja keerake süstli nõela, kuni see on tugevalt kinnitatud (vt joonis 3).
- Kontrollige, et nõel on ühendatud Lueri konnektoriga, enne kui püstist asendit muudate.
- Eemaldage kate, tõmmates seda otsejoones, et vältida nõelateraviku kahjustamist.
- Viige täidetud süstel manustamiskoha lähedusse.
- Eemaldage nõelakate.
- Eemaldage süstlist üleliigne õhk.

Joonis 3



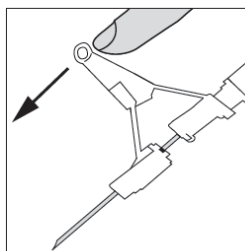
- Manustage aeglaselt (1...2 minutit süste) tuharalihasesse (tuharapiirkonda). Kasutaja mugavust silmas pidades on süstli viltune nõelaava ülespoole suunatuna ühes tasapinnas kangiga (vt joonis 4).

Joonis 4



- Süstimise järel lükake ühe sõrmega koheselt kang täielikult ette, et aktiveerida nõelakatte mehhanism (vt joonis 5).
TÄHELEPANU: Lükake kangi endast ja teistest eemale. Oodake klõpsatust ja kontrollige visuaalselt, et nõela ots oleks täiesti kaetud.

Joonis 5



Hävitamine

Süstlid on **ainult** ühekordseks kasutamiseks.

See ravim võib kujutada ohtu veekeskkonnale. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.