

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 liitännäishoitona annetun antiestrogenihoidon aikana tai sen jälkeen, tai joiden sairaus on edennyt antiestrogenihoidon aikana.
- yhdistelmänä palbosiklibin kanssa hormonireseptoriposiitiivisen, ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptorin 2 (HER2) suhteen negatiivisen paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän hoitoon aiemmin endokriinistä hoitoa saaneille naisille (ks. kohta 5.1).

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset naiset (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 ≥ 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 vaikutusmekanismin vuoksi osteoporoosiriski on mahdollinen.

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

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

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

Fulvestrantia 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) alkoholia (etanolia)

Tämä lääkevalmiste sisältää alkoholia (etanolia) 500 mg/5 ml, mikä vastaa 10 % (paino/tilavuus). Yhden hoitoannoksen (eli kaksi ruiskullista) sisältämä määrä vastaa alle 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.

Fulvestrant Mylan sisältää bentsyylibentsoaattia

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

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 rifampisiin (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 fulvestrantia 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 fulvestranttihoitoon 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 turvallisuusanalyyseistä. Jos esiintyvyydet yhdistetyissä turvallisuusanalyyseissä ja FALCON-tutkimuksessa olivat erilaiset, esiintyvyys on ilmoitettu suuremman esiintyvyyden mukaisesti. Taulukossa 1 olevat esiintyvyydet perustuvat kaikkiin raportoituhiin 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

Haittavaikutukset elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan		
Infektiot	Yleinen	Virtsatieinfektiot
Veri ja imukudos	Yleinen	Vähentynyt verihiutaleiden määrä ^c
Immuunijärjestelmä	Hyvin yleinen	Yliherkkyysoireet ^c
	Melko harvinainen	Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Anoreksia ^a
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Kuumat aallot ^c
	Yleinen	Laskimotromboemboliat ^a

Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Oksentelu, ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Maksaentsyymiarvojen kohoaminen (ALAT, ASAT, AFOS) ^a
	Yleinen	Bilirubiiniarvon kohoaminen ^a
	Melko harvinainen	Maksan vajaatoiminta ^{c, f} , hepatiitti ^f , gamma-GT-arvon kohoaminen ^f
Iho ja ihonalainen kudosis	Hyvin yleinen	Ihottuma ^c
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivel- ja muskuloskeetaalinen kipu ^d
	Yleinen	Selkäkipu ^a
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Emätinverenvuoto ^c
	Melko harvinainen	Emättimen kandidiaasi ^f , valkovuoto ^f
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus ^a , pistokohdan reaktiot ^b
	Yleinen	Perifeerinen neuropatia ^c , iskias ^c
	Melko harvinainen	Pistokohdan verenvuoto ^f , pistokohdan hematooma ^f , hermosärky ^c

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

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

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

^d Sisältää nivelsäryn ja harvinaisemman muskuloskeetaalisen kivun, lihaskivun ja kivun raajoissa.

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

^f Lääkkeeseen liittyvää haittavaikutusta ei havaittu FALCON-tutkimuksessa.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Jäljempänä esitetyt 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 muskuloskeetaalinen 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 ≥ 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 hormonireseptoripositiivinen ja HER2-negatiivinen edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä (ks. kohta 5.1). Fulvestranttia yhdistelmänä palbosiklibin kanssa saaneilla potilailla ilmoitettuja yleisimpiä (≥ 20 %) minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutuksia olivat neutropenia, leukopenia, infektiot, väsymys, pahoinvointi, anemia, suutulehdus, ripuli, trombosytopenia ja oksentelu. Yleisimpiä (≥ 2 %) haittavaikutuksia, joiden vaikeusaste oli ≥ 3 , olivat neutropenia, leukopenia, infektiot, anemia, ASAT-arvon kohoaminen, trombosytopenia ja väsymys.

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

Fulvestranttialtistuksen mediaanikesto oli fulvestrantin ja palbosiklibin yhdistelmän hoitohaarassa 11,2 kuukautta ja fulvestrantin ja lumelääkkeen yhdistelmän hoitohaarassa 4,8 kuukautta. Fulvestrantin ja palbosiklibin yhdistelmän hoitohaarassa palbosiklibialtistuksen mediaanikesto oli 10,8 kuukautta.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^h Ihottuma sisältää seuraavat suositellut termit: ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, punoittava ihottuma, näppyläinen ihottuma, dermatiitti, aknetyypinen 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 ≥ 3 neutropenian mediaanikesto oli 16 vuorokautta. Kuumeista neutropeniaa ilmoitettiin kolmella (0,9 %) potilaalla, 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 tutkimuskeskusta 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 lääkeaineet, antiestrogenit, ATC-koodi: L02BA03

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Fulvestrantti on kilpaileva estrogeenireseptorin (ER) antagonistin, 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 ekspressio väheni merkitsevästi, kuten oli oletettavissa, koska fulvestrantilla ei ole omaa estrogeeniagonistivaikutusta. On myös osoitettu, että rintasyöpäkasvaimien postmenopausaalisessa neoadjuvanttihoidossa fulvestrantti 500 mg vähentää ER:n ja proliferaation merkkiaineen Ki67:n ilmentymistä enemmän kuin fulvestrantti 250 mg.

Kliininen teho ja turvallisuus edenneessä rintasyövässä

Monoterapia

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

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

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

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

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

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

^d ORR (objektiivinen hoitovaste) 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).

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

PFS: Progression-free survival eli etenemisvapaa elinaika; ORR: Objective response rate eli objektiivinen hoitovaste; OR: Objective response eli objektiivinen hoitovaste; CBR: Clinical benefit rate eli kliininen hyötysuhteys; CB: Clinical benefit eli kliininen hyöty; OS: Overall survival eli kokonaiselinaika; K-M: Kaplan-Meier; CI: Confidence interval eli luottamusväli; AI: aromataasinhäiriö; 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 anastrolosin 1 mg:n annokseen. Yhteensä 462 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko fulvestranttia 500 mg tai anastrolosia 1 mg. Satunnaistaminen ositettiin

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

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

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

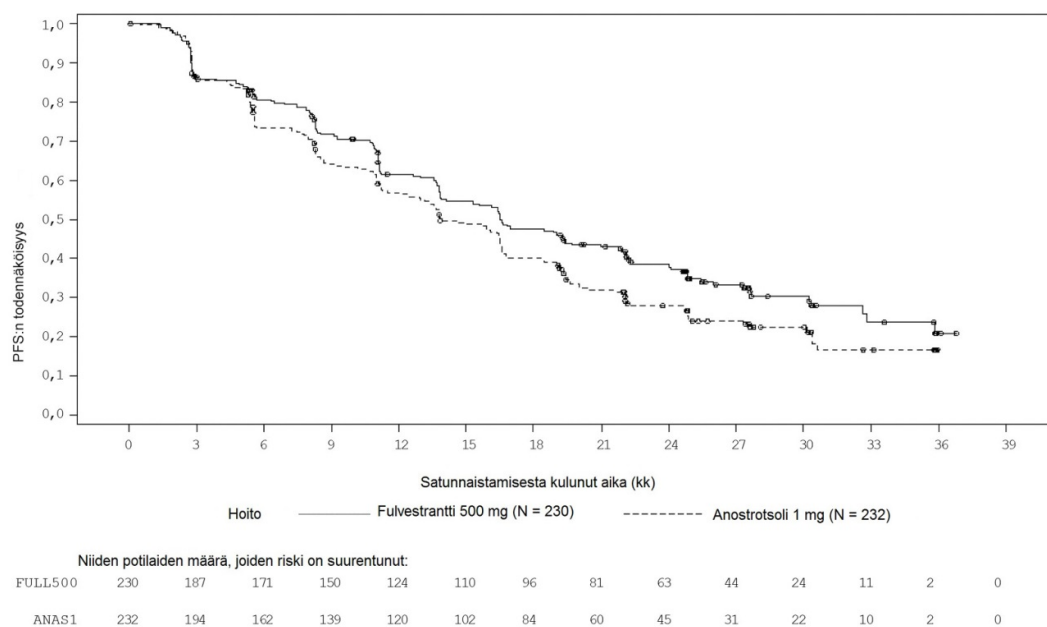
Taulukko 4 Ensisijaisen tehoa koskevan päätemuuttujan (PFS) ja keskeisten toissijaisten tehoa koskevien päätemuuttujien (tutkijalääkärin arvio, hoitoaiepopulaatio) tulosten yhteenveto – FALCON-tutkimus

	Fulvestrantti 500 mg (N = 230)	Anastrotsoli 1 mg (N = 232)
Etenemisvapaa elinaika		
PFS-tapahtumien määrä (%)	143 (62,2 %)	166 (71,6 %)
PFS, riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo	HR 0,797 (0,637–0,999) p = 0,0486	
PFS, mediaani [kk (95 %:n luottamusväli)]	16,6 (13,8, 21,0)	13,8 (12,0, 16,6)
OS-tapahtumien määrä*	67 (29,1 %)	75 (32,3 %)
OS, riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo	HR 0,875 (0,629–1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1 %)	88 (44,9 %)
ORR, kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo	OR 1,074 (0,716–1,614) p = 0,7290	
Mediaani-DoR (kk)	20,0	13,2
CBR	180 (78,3 %)	172 (74,1 %)
CBR, kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo	OR 1,253 (0,815–1,932) p = 0,3045	

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

**potilailla, joilla oli mitattavissa oleva sairaus

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



Vaiheen 3 klinisiä 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 anastrotsolin (aromataasin estäjän) 1 mg:n vuorokausiannokseen. Fulvestrantin 250 mg:n vuorokausiannos osoittautui vähintään yhtä tehokkaaksi kuin anastrotsoli 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 anastrotsolia saaneista potilaista syöpä eteni. Yhdistetty analyysi kummastakin tutkimuksesta osoitti, että fulvestrantti 250 mg:n ja anastrotsolin välinen etenemisvapaan elinajan riskisuhde oli 0,95 (95 %:n luottamusväli 0,82–1,10). Objektiivinen hoitovasteprosentti fulvestrantti 250 mg:lla oli 19,2 % ja anastrotsolilla 16,5 %. Mediaani aika potilaan kuolemaan oli fulvestrantilla hoidetuilla potilailla 27,4 kuukautta ja anastrotsolilla hoidetuilla 27,6 kuukautta. Kuolemaan kuluneen ajan riskisuhde fulvestrantti 250 mg:n ja anastrotsolin 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 metastastaattiseen tautiin annetun endokriinisen hoidon jälkeen.

Yhteensä 521 pre- tai peri- ja postmenopausaalista naista, joiden tauti oli edennyt endokriinisen liittäishoidon 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 hoitoaaran ja fulvestranttia yhdessä lumelääkettä saaneiden hoitoaaran 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 hoitoaaran potilaista oli valkoihoisia, heillä oli todettu dokumentoidusti herkkyys aiemmalle hormonihoitolle ja he olivat postmenopausaalisia. Noin 20 % potilaista oli pre- tai perimenopausaalisia. Kaikki potilaat olivat saaneet aiemmin systeemistä hoitoa ja useimmat potilaat kussakin hoitohaarassa olivat saaneet aiemmin solunsalpaajahoidon ensisijaisen diagnoosinsa vuoksi. Yli puolella (62 %:lla) potilaista ECOG-suorituskykypistemäärä oli 0, potilaista 60 %:lla oli sisäelinmetastaaseja ja 60 % oli saanut useampaa kuin yhtä hormonihoitoa ensisijaisen diagnoosinsa vuoksi.

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

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

Kun seuranta-ajan mediaani oli 45 kuukautta, tehtiin lopullinen kokonaiselin aika-analyysi 310 tapahtuman (60 % satunnaistetuista potilaista) perusteella. Palbosiklibin ja fulvestrantin yhdistelmän hoitoaaran ja lumelääkkeen ja fulvestrantin yhdistelmän hoitoaaran 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 hoitoaarassa 15,5 % satunnaistetuista potilaista sai palbosiklibia ja muita CDK:n estäjiä seuraavana hoitona taudin etenemisen jälkeen.

PALOMA3-tutkimuksen tutkijalääkärin arvioimista etenemisvapaa elin aikaa ja lopullista kokonaiselin aikaa koskevista tiedoista saadut tulokset on esitetty taulukossa 5. Niitä kuvaavat Kaplan-Meier-kuvaajat on esitetty kuvissa 2 ja 3.

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

	Päivitetty analyysi (tietojenkeruu päättynyt 23.10.2015)	
	fulvestrantti ja palbosiklibi (N = 347)	fulvestrantti ja lumelääke (N = 174)
Etenemisvapaa elinaika		
Mediaani [kk (95 %:n luottamusväli)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo	0,497 (0,398, 0,620), p < 0,000001	
Toissijaiset päätemuuttujat		
OR [% (95 %:n luottamusväli)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (mitattavissa oleva sairaus) [% (95 %:n luottamusväli)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
CBR [% (95 %:n luottamusväli)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
Lopullinen kokonaiselinaika (OS) (viimeinen tiedonkeruupäivä 13.4.2018)		
Tapahtumien määrä (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediaani [kk (95 %:n luottamusväli)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo [†]	0,814 (0,644, 1,029) p = 0,0429 ^{†*}	

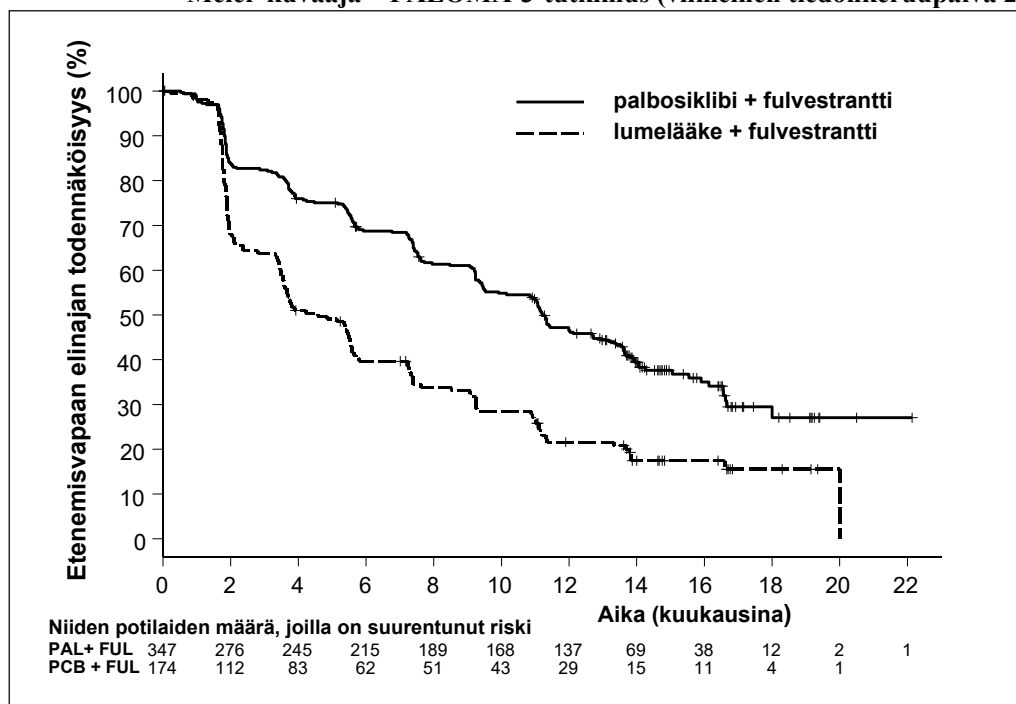
CBR = kliininen hyötyprosentti; N = potilaiden määrä; OR = objektiivinen hoitovaste

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

* Ei tilastollisesti merkitsevä.

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

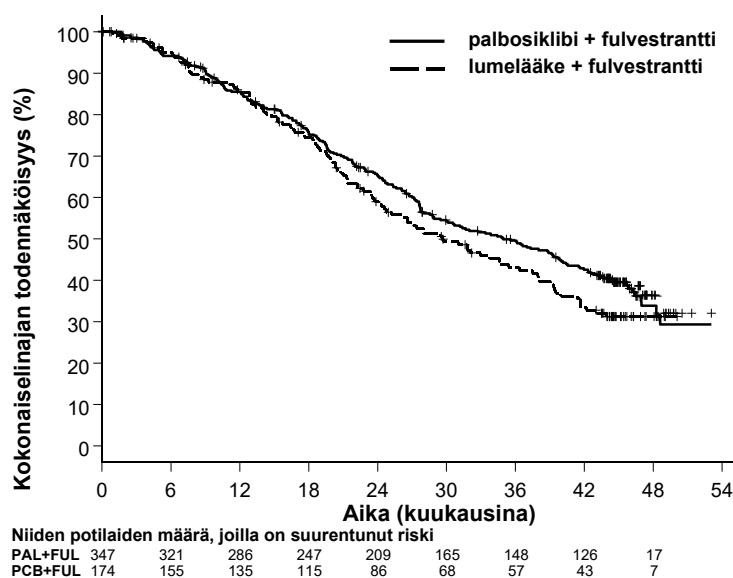
Kuva 2. Etenemisvapaan elinajan (tutkijalääkärin arvio, hoitoaiepopulaatio) Kaplan-Meier-kuvaaja – PALOMA-3-tutkimus (viimeinen tiedonkeruupäivä 23.10.2015)



FUL = fulvestrantti; PAL = palbosiklibi; PCB = lumelääke

Taudin etenemisen tai kuoleman riskin vähenemä todettiin fulvestranttia yhdessä palbosiklibin 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)



FUL = fulvestrantti; PAL = palbosiklibi; 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 palbosiklibi (N = 206)	fulvestrantti ja lumelääke (N = 105)	fulvestrantti ja palbosiklibi (N = 141)	fulvestrantti ja lumelääke (N = 69)
OR [% (95 %:n luottamusväli)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
TTR*, mediaani [kk (vaihteluväli)]	3,8 (3,5, 16,7)	5,4 (3,5, 16,7)	3,7 (1,9, 13,7)	3,6 (3,4, 3,7)

*Vahvistettuihin ja vahvistamattomiin vasteisiin perustuvat vastetulokset.

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

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

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

Vaikutukset postmenopausaaliseen endometriumiin

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

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

Kahdessa lyhytkestoisessa tutkimuksessa (1 ja 12 viikkoa) premenopausaalisilla naisilla, joilla oli hyvänlaatuinen gynekologinen sairaus, ei havaittu merkittäviä eroja endometrium 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 fulvestranttiannoksien hoidetuilla rintasyöpäpotilailla ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia luun aineenvaihdunnan merkkiaineisiin seerumissa.

Pediatriset potilaat

Fulvestrantti ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille. Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset fulvestrantin käytöstä rintasyövän hoidossa kaikissa pediatriassa 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 ennen aikainen murrosikä. Lapsipotilaat saivat fulvestranttia lihakseen 4 mg/kg/kk. Tässä 12 kk:n pituisessa tutkimuksessa arvioitiin useita McCune-Albrightin oireyhtymään liittyviä päätetapahtumia ja todettiin emätinvuotojen esiintymistiheyden pienentymistä ja luustoiän etenemisen hidastumista. Fulvestrantin vakaan tilan minimipitoisuudet lapsilla olivat tässä tutkimuksessa samankaltaiset kuin aikuisilla (ks. kohta 5.2). Tässä suppeassa tutkimuksessa ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä ongelmia. 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 ekstravaskulaaritilaan. Fulvestrantin sitoutumisaste plasman proteiineihin on korkea (99 %). VLDL (very low density lipoprotein)-, LDL (low density lipoprotein)- ja HDL (high density lipoprotein)- lipoproteiinien fraktiot ovat tärkeimpiä sitoutumiskohtia. Kilpailevaa proteiineihin sitoutumista koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei tehty. Sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) merkitystä ei ole selvitetty.

Biotransformaatio

Fulvestrantin metaboliaa ei ole täysin selvitetty, mutta se sisältää yhdistelmiä useista mahdollisista endogeenisten steroidien biotransformaatioreiteistä. Antiestrogeenimallien avulla arvioituna tunnistetut metaboliitit (mukaan lukien 17-ketoni-, sulfoni-, 3-sulfaatti-, 3- ja 7-glukuronidimetaboliitit) ovat aktiivisuudeltaan heikompia tai fulvestrantin kaltaisia. Tutkimukset, joissa on käytetty ihmisen maksapreparaatteja ja rekombinantteja ihmisen entsyymejä, osoittavat, että CYP3A4 on ainut 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.

Erityisryhmät

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 lyhytkestoisen lihaksensisäisen injektiovalmisteen suurta annosta. Maksan vajaatoimintapotilailla todettiin 2,5-kertaiset AUC-arvot terveisiin naisiin verrattuna. On odotettavissa, että fulvestranttia saavat potilaat sietävät hyvin tämän suuruuden lisäaltistumisen. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavia naisia ei tutkittu.

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Fulvestrantin akuutti toksisuus on vähäistä.

Fulvestrantti-injektioliuos 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], sinus pysähdys 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 alkioiden selviytymistä, synnytyshäiriöitä ja sikiöepämuodostumien lisääntymistä (mm. tarsaalifleksuuraa). Fulvestranttia saaneiden kanien tiineys keskeytyi. Istukan paino ja implantaation jälkeinen sikiökuolleisuus lisääntyi. Kanin sikiömuutosten esiintyvyys kasvoi (lantiokaaren sijoittuminen taaksepäin ja 27 presakraalinikamaa).

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

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

Esitäytetyn ruiskun pakkaus koostuu seuraavista osista:

Yksi tyypin I kirkkaasta lasista valmistettu, polypropeenillä ja turvasulkimella varustettu esitäytetty ruisku, jossa 5 ml Fulvestrant Mylan -injektionestettä, liuosta.

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

Tai

Kaksi tyypin I kirkkaasta lasista valmistettua, polypropeenillä ja turvasulkimella varustettua esitäytetty ruiskua, joissa kummassakin 5 ml Fulvestrant Mylan -injektionestettä, liuosta.

Pakkaukseen kuuluu myös turvaneulat (BD SafetyGlide), jotka kiinnitetään ruiskuihin.

Tai

Neljä tyypin I kirkkaasta lasista valmistettua, polypropeenillä ja turvasulkimella varustettua esitäytetty ruiskua, joissa jokaisessa 5 ml Fulvestrant Mylan -injektionestettä, liuosta.

Pakkaukseen kuuluu myös turvaneulat (BD SafetyGlide), jotka kiinnitetään ruiskuihin.

Tai

Kuusi tyypin I kirkkaasta lasista valmistettua, polypropeenillä ja turvasulkimella varustettua esitäytetty ruiskua, joissa jokaisessa 5 ml Fulvestrant Mylan -injektionestettä, 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.

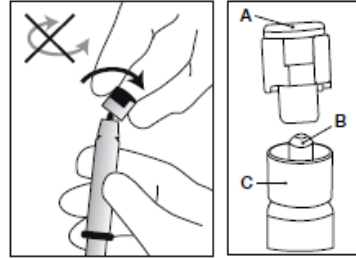
HUOM: Iskiashermon läheisyyden vuoksi varovaisuutta on noudatettava, jos Fulvestrant Mylan annetaan dorsogluteaalialueelle (ks. kohta 4.4).

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:

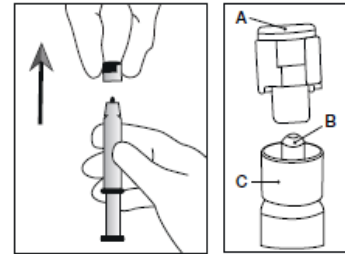
- Ota lasiruisku alustalta ja tarkista, ettei ruisku ole vioittunut.
- Poista turvaneulan (SafetyGlide) ulompi pakkausmateriaali.
- Parenteraalinen liuos on ennen antoa tarkistettava silmämääräisesti, ettei liuos sisällä hiukkasia tai ole värjäytynyt.
- Pidä ruisku pystyasennossa pitämällä kiinni sen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

Kuva 1



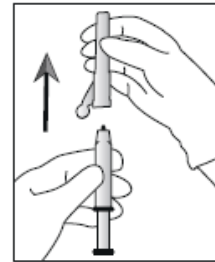
- Poista korkki (A) suoraan ylöspäin. Älä koske ruiskun kärkeen (B), jotta se säilyy steriilinä (ks. kuva 2).

Kuva 2



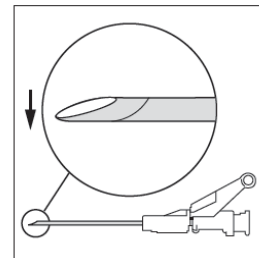
- Aseta turvaneula Luer-Lok ruiskuun ja kierrä, kunnes se on tiukasti kiinni (ks. kuva 3).
- Tarkista, että neula on lukittunut Luer-liittimeen ennen kuin pidät neulaa muussa kuin pystyasennossa.
- Vältä vahingoittamasta neulan kärkeä poista neulan suoja vetämällä se suoraan pois neulasta.
- Vie esitäytetty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

Kuva 3



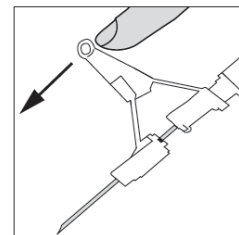
- Anna pakaralihakseen (gluteaaliselle alueelle) hitaasti (1–2 minuuttia/injektio). Käytön helpottamiseksi neulan viistokärki ja vipuvarsi on asetettu samalle puolelle (ks. kuva 4).

Kuva 4



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

Kuva 5



Hävittäminen

Esitetyt ruiskut on tarkoitettu **vain** kertakäyttöön.

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanti

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

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 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 PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanti

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 tunniste.

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 estrogeenireseptoripositiivisen paikallisesti edenneen tai muualle elimistöön levinneen (etäpesäkkeisen) rintasyövän hoitoon vaihdevuodet ohittaneille naisille tai
- yhdistelmänä palbosiklibin kanssa hormonireseptoripositiivisen, 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 (pientynyt 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) alkoholia (etanolia) eli 500 mg/5 ml, mikä vastaa alle 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.

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

Kaikki muut haittavaikutukset:

Yleiset haittavaikutukset (esiintyy alle yhdellä 10 ihmisestä)

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

Melko harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy alle yhdellä 100 ihmisestä)

- Paksu, valkeahko erite emättimestä ja kandidiaasi (tulehdus)
- Mustelmat ja verenvuoto injektioikohdassa
- Kohonnut gamma-GT-arvo (verikokeissa näkyvä maksasäntymä).
- 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 mukaisiin 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 esitäytetty 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 suojat luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Fulvestrant Mylan sisältää

- Vaikuttava aine on fulvestrantti. Yksi esitäytetty ruisku (5 ml) sisältää 250 mg fulvestranttia.
- Muut aineet (apuaaineet) 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) alkoholia (etanolia)”) ja puhdistettu risiiniöljy.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija
MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanti

Valmistaja
MYLAN TEORANTA
Inverin
Co. Galway
IRLANTI

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Česká republika
Viatrix CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

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

Danmark
Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

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

Deutschland
Viatrix 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
Viatrix AS
Tlf: + 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

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

France

Viartis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Tämä pakkausseloste 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).

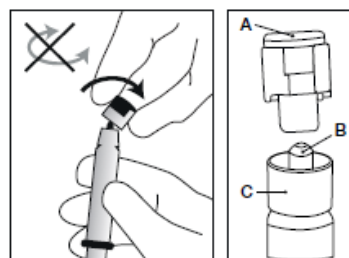
Käyttöohjeet

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:

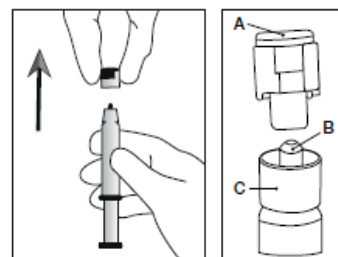
- Ota lasiruisku alustalta ja tarkista, ettei ruisku ole vioittunut.
- Poista turvaneulan (SafetyGlid) ulompi pakkausmateriaali.
- Parenteraalinen liuos on ennen antoa tarkistettava silmämääräisesti, ettei liuos sisällä hiukkasia tai ole värjäytynyt.
- Pidä ruisku pystyasennossa pitämällä kiinni sen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

Kuva 1



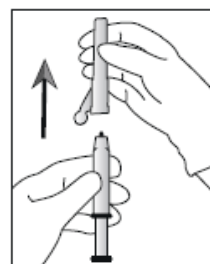
- Poista korkki (A) suoraan ylöspäin. Älä koske ruiskun kärkeen (B), jotta se säilyy steriilinä (ks. kuva 2).

Kuva 2



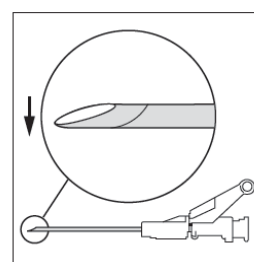
- Aseta turvaneula Luer-Lok ruiskuun ja kierrä, kunnes se on tiukasti kiinni (ks. kuva 3).
- Tarkista, että neula on lukittunut Luer-liittimeen ennen kuin pidät neulaa muussa kuin pystyasennossa.
- Välttääksesi vahingoittamasta neulan kärkeä poista neulan suojuksen vetämällä se suoraan pois neulasta.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

Kuva 3



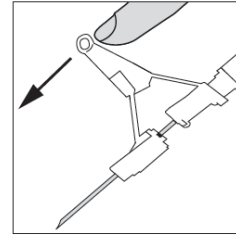
- Anna pakaralihakseen (gluteaaliselle alueelle) hitaasti (1–2 minuuttia/injektio). Käytön helpottamiseksi neulan viistokärki ja vipuvarsi on asetettu samalle puolelle (ks. kuva 4).

Kuva 4



- Työnnä heti injektion jälkeen vipuvartta yhden sormen painalluksella aktivoitaksesi 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.

Kuva 5



Hävittäminen

Esitäytetyt ruiskut on tarkoitettu **vain** kertakäyttöön.

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