

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fulvestrant Sandoz, 250 mg süstelahus süstlis

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 250 mg fulvestranti 5 ml lahuses.

INN. *Fulvestrantum*

#### Teadaolevat toimet omavad abiained:

- Etanool (100 mg/ml)
- Bensüülalkohol (100 mg/ml)
- Bensüülbensoaat (150 mg/ml)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis.

Läbipaistev, värvitu kuni kollane viskoosne lahus.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

- Monoteraapiana östrogeenretseptorpositiivse lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi raviks menopausijärgses eas naistel:
  - kes ei ole eelnevalt saanud hormoonravi või
  - haiguse taastekkimisel täiendava antiöstrogeenravi ajal või selle järgselt või haiguse progresseerumisel antiöstrogeenravi ajal.
- 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)*

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

Kui Fulvestrant Sandozt kasutatakse kombinatsioonis palbotsikliibiga, tuleb tutvuda ka palbotsikliibi ravimi omaduste kokkuvõttega.

Enne Fulvestrant Sandoze ja palbotsikliibi kombinatsioonravi alustamist ning kogu ravitsükli jooksul tuleb pre- ja perimenopausis olevaid naisi ravida LHRH agonistidega vastavalt kohalikele kliinilistele tavadele.

### Patsientide erirühmad

#### *Neerukahjustus*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens  $\geq 30$  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 on soovitatav rakendada ettevaatust (vt lõik 4.4).

#### *Maksakahjustus*

Kerge kuni mõõduka maksakahjustuse korral ei vaja ravimi annus kohandamist. Kuna ekspositsioon fulvestrandile võib aga suurened, tuleb Fulvestrant Sandozt manustada ettevaatusega. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

### Lapsed

Fulvestrant Sandoze ohutus ja efektiivsus lastel vanuses sünnist kuni 18. eluaastani ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

### *Manustamisviis*

Fulvestrant Sandozt tuleb manustada kahe järjestikuse lihasesisese 5 ml süstena aeglaselt (1...2 minutit süste kohta) kummassegi tuharalihasesse (tuharalihase piirkonda).

Fulvestrandi süstimisel selja-tuharapiirkonda tuleb istmikunärvi läheduse tõttu olla ettevaatlik.

Üksikasjalikud juhised ravimpreparaadi manustamiseks vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus fulvestrandi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine 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 Fulvestrant Sandozt manustada ettevaatusega (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

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

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

Kaugelearenenud rinnavähiga naistel on sageli täheldatud trombemboolilisi juhte ja neid on täheldatud ka kliinilistes uuringutes Fulvestrant Sandozega (vt lõik 4.8). Seda tuleb arvesse võtta Fulvestrant Sandoze määramisel riskigrupi patsientidele.

Fulvestrandi süstetega seoses on teatatud süstekoha reaktsioonidest, sealhulgas istmikunärvi valust, neuralgiast, neuropaatilisest valust ja perifeersest neuropaatiast. Fulvestrandi süstimisel selja-tuharapiirkonda tuleb istmikunärvi läheduse tõttu olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

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

Fulvestrant Sandoze efektiivsust ja ohutust (monoteraapiana või kombinatsioonis palbotsikliibiga) ei ole kriitilise vistseraalse haigusega patsientidel uuritud.

Kui Fulvestrant Sandozt kasutatakse kombinatsioonis palbotsikliibiga, tuleb tutvuda ka palbotsikliibi ravimi omaduste kokkuvõttega.

#### *Mõju östradioli antikehade analüüsile*

Fulvestrandi ja östradioli struktuurse sarnasuse tõttu võib fulvestrant mõjutada antikehadel põhinevaid östradioli analüüse ja anda tulemuseks tegelikkusele mittevastava östradioli sisalduse tõusu.

#### Lapsed

Fulvestrant Sandozt ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel, kuna ohutuse ja efektiivsuse alane teave on nendes vanuserühmades puudulik (vt lõik 5.1).

#### Abiained

Ravim sisaldab 12 mahuprotsenti etanooli (alkohol), st kuni 1000 mg annuse kohta, mis on võrdne 20 ml õlu või 8 ml veiniga annuse kohta.

Ravim on kahjulik alkoholismi põdevatele inimestele.

Seda tuleb arvesse võtta rasedate või imetavate naiste, laste ja kõrge riskiga rühmade puhul, nagu maksa –või neerukahjustusega või epilepsiaga patsiendid.

Ravim sisaldab 100 mg bensüülalkoholi ühe milliliitri kohta. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Bensüülalkoholi on seostatud tõsise kõrvaltoime tekkeriskiga, mille korral esinevad hingamisprobleemid väikelastel (nn „õhupuudussündroom“).

Suuri koguseid tuleb kasutada ettevaatusega ja ainult vajadusel, eriti maksa- või neerukahjustuse korral kumuleerumise ja toksilisuse (metaboolne atsidoos) riski tõttu.

Ravim sisaldab 150 mg bensüülbensoaati ühe milliliitri kohta. Bensüülbensoaat võib suurendada vastsündinutel (kuni 4 nädala vanustel) kollasuse riski (naha ja silmavalgete kollasus).

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kliinilise koostoime uuring midasolaamiga (CYP3A4 substraat) näitas, et fulvestrant ei inhibeeriks CYP3A4. Kliinilised koostoime uuringud rifampitsiini (CYP3A4 indutseerija) ja ketokonasooliga (CYP3A4 inhibiitor) ei näidanud fulvestrandi kliirensis kliiniliselt olulisi muutusi.

Seetõttu ei ole fulvestrandi ja CYP3A4 inhibeeringite või indutseeringite koosmanustamisel ravimi annuse kohandamine vajalik.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas olevatel patsientidel tuleb soovitada kasutada efektiivset kontratseptsiooni raviperioodil.

#### Rasedus

Fulvestrant Sandoz on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3). Ühekordsete lihasesiseste annuste manustamisel läbis fulvestrant rottide ja küülikute platsenta. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, sh loote arenguhäirete esinemissageduse ja suremuse suurenemine (vt lõik 5.3). Kui patsient rasestub Fulvestrant Sandoze manustamise ajal, peab teda teavitama võimalikust ohust lootele ning raseduse katkemise võimalikkusest.

### Imetamine

Rinnaga toitmine tuleb lõpetada Fulvestrant Sandoze ravi ajal. Fulvestrant eritub imetavate rottide piima. Ei ole teada, kas fulvestrant eritub rinnapiima. Arvestades fulvestrandist põhjustatud tõsiste kõrvaltoimete võimalust rinnapiimaga toidetavatel imikutel, on imetamine ravimi manustamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### Fertiilsus

Fulvestrant Sandoze toimet inimese fertiilsusele ei ole uuritud.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Fulvestrant Sandoz ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Siiski, kuna väga sageli on teatatud Fulvestrant Sandoze manustamise ajal tekkinud asteeniast, peavad patsiendid, kellel tekib selline kõrvaltoime, olema autojuhtimisel või masinate käsitlemisel ettevaatlikud.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

#### *Monoteraapia*

Käesolevas lõigus esitatud teave põhineb kõikide kõrvaltoimete kohta kliinilistest uuringutest, turuletulekujärgsetest uuringutest ning spontaansetest teatistest. Fulvestrandi monoteraapia koondandmete põhjal olid kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimeteks süstekoha reaktsioonid, astenia, iiveldus ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (ALAT, ASAT, ALP).

Allpool tabelis 1 toodud kõrvaltoimete esinemissagedus arvutati 500 mg fulvestrandi ravigrupi summeeritud ohutusandmetele uuringutest, milles uuriti võrdlevalt fulvestrandi 500 mg ja 250 mg annust [CONFIRM (uuringu nr D6997C00002), FINDER 1 (uuringu nr D6997C00004), FINDER 2 (uuringu nr D6997C00006) ja NEWEST (uuringu nr D699700003)], või ainult uuringust FALCON (uuringu nr D699BC00001), milles võrreldi fulvestrandi 500 mg annust anastroooli 1 mg annusega. Summeeritud ohutusandmete analüüsi ja uuringust FALCON arvutatud esinemissageduste erinevuse korral toodi välja suurem esinemissagedus. Esinemissagedused tabelis 1 põhinevad kõikidel teatatud kõrvaltoimetest, arvestamata uuringu läbiviija põhjuslikkuse hinnangut. Fulvestrant 500 mg ravi kestuse mediaan oli koondandmete (sh eelmainitud uuringud pluss FALCON) põhjal 6,5 kuud.

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

**Tabel 1 Fulvestrandi monoteraapiat saanud patsientidel teatatud kõrvaltoimed**

<b>Kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi</b>		
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Kuseteede infektsioonid
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Vähenenud trombotsüütide arv <sup>e</sup>
Immuunsüsteemi häired	Väga sage	Ülitundlikkusreaktsioonid <sup>e</sup>
	Aeg-ajalt	Anafülaktilised reaktsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Anoreksia <sup>a</sup>
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Kuumahood <sup>e</sup>
	Sage	Venoosne tromboemboolia <sup>a</sup>

Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus
	Sage	Oksendamine, kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (ALAT, ASAT, ALP) <sup>a</sup>
	Sage	Bilirubiini sisalduse suurenemine <sup>a</sup>
	Aeg-ajalt	Maksapuudulikkus <sup>e,f</sup> , hepatiit <sup>f</sup> , gamma-GT aktiivsuse suurenemine <sup>f</sup>
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Nahalööve <sup>e</sup>
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Liigeste ja lihas-skeleti valu <sup>d</sup>
	Sage	Seljavalu <sup>a</sup>
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Vaginaalne verejooks <sup>e</sup>
	Aeg-ajalt	Vaginaalne moniliaas <sup>f</sup> , leukorröa <sup>f</sup>
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Asteenia <sup>a</sup> , süstekoha reaktsioonid <sup>b</sup>
	Sage	Perifeerne neuropaatia <sup>e</sup> , istmikunärvi valu <sup>e</sup>
	Aeg-ajalt	Süstekoha veritsus <sup>f</sup> , süstekoha verevalum <sup>f</sup> , neuralgia <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Sisaldab kõrvaltoimeid, mille täpset seost fulvestrandiga ei saa hinnata kaasuva haiguse tõttu.

<sup>b</sup> Määratlus „Süstekoha reaktsioonid“ ei sisalda süstekoha veritsust, süstekoha verevalumit, istmikunärvi valu, neuralgiat ja perifeerset neuropaatiat.

<sup>c</sup> Juhtumit ei täheldatud suuremates kliinilistes uuringutes (CONFIRM, FINDER1, FINDER2, 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“.

<sup>d</sup> Hõlmab artralgiat, harvem lihas-skeleti valu, müalgiat ja jäsemete valu.

<sup>e</sup> Esinemissageduste kategooria on koondandmetes ja uuringus FALCON erinev.

<sup>f</sup> Kõrvaltoimet ei täheldatud uuringus FALCON.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Alljärgnevad kirjeldused põhinevad 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.

#### *Liigeste ja lihas-skeleti valu*

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

#### *Kombinatsioonravi palbotsikliibiga*

Fulvestranti üldine ohutusprofiil kasutamisel kombinatsioonis palbotsikliibiga põhineb 517-1 HR-positiivse, HER2-negatiivse levinud või metastaatilise rinnavähiga patsiendi andmetel randomiseeritud uuringust PALOMA3 (vt lõik 5.1). Kõige sagedamad ( $\geq 20\%$ ) mis tahes raskusastmega kõrvaltoimed fulvestranti kombinatsioonis palbotsikliibiga saanud patsientidel olid

neutropeenia, leukopeenia, infektsioonid, väsimus, iiveldus, aneemia, stomatiit, kõhulahtisus ja trombotsütopeenia. Kõige sagedamad ( $\geq 2\%$ ) raskusastmega  $\geq 3$  kõrvaltoimed olid neutropeenia, leukopeenia, aneemia, infektsioonid, ASAT aktiivsuse suurenemine, trombotsütopeenia ja väsimus.

Tabelis 2 on toodud kõrvaltoimed uuringust PALOMA3.

Fulvestrandi kasutamise kestuse mediaan fulvestrandi ja palbotsikliibi rühmas oli 11,2 kuud ning fulvestrandi ja platseebo rühmas 4,9 kuud. Palbotsikliibi kasutamise kestuse mediaan fulvestrandi ja palbotsikliibi rühmas oli 10,8 kuud.

**Tabel 2. Kõrvaltoimed uuringu PALOMA3 põhjal (n = 517)**

Organsüsteemi klass Esinemissagedus Eelistermin <sup>a</sup>	Fulvestrant + palbotsikliib (N = 345)		Fulvestrant + platseebo (N = 172)	
	Kõik raskusastmed n (%)	Raskusaste $\geq 3$ n (%)	Kõik raskusastmed n (%)	Raskusaste $\geq 3$ n (%)
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>				
<i>Väga sage</i>				
Infektsioonid <sup>b</sup>	163 (47,2)	11 (3,2)	54 (31,4)	5 (2,9)
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>				
<i>Väga sage</i>				
Neutropeenia <sup>c</sup>	287 (83,2)	228 (66,1)	7 (4,1)	1 (0,6)
Leukopeenia <sup>d</sup>	183 (53,0)	105 (30,4)	9 (5,2)	2 (1,2)
Aneemia <sup>e</sup>	102 (29,6)	12 (3,5)	22 (12,8)	3 (1,7)
Trombotsütopeenia <sup>f</sup>	78 (22,6)	8 (2,3)	0 (0,0)	0
<i>Aeg-ajalt</i>				
Febriilne neutropeenia	3 (0,9)	3 (0,9)	1 (0,6)	1 (0,6)
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>				
<i>Väga sage</i>				
Söögiisu vähenemine	55 (15,9)	3 (0,9)	14 (8,1)	1 (0,6)
<b>Närvisüsteemi häired</b>				
<i>Sage</i>				
Düsgeusia	23 (6,7)	0	5 (2,9)	0
<b>Silma kahjustused</b>				
<i>Sage</i>				
Suurenenud pisaravool	22 (6,4)	0	2 (1,2)	0
Hägune nägemine	20 (5,8)	0	3 (1,7)	0
Silma kuivus	13 (3,8)	0	3 (1,7)	0
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>				
<i>Sage</i>				
Ninaverejooks	23 (6,7)	0	3 (1,7)	0
<b>Seedetrakti häired</b>				
<i>Väga sage</i>				
Iiveldus	117 (33,9)	0	48 (27,9)	1 (0,6)
Stomatiit <sup>g</sup>	97 (28,1)	2 (0,6)	22 (12,8)	0
Kõhulahtisus	81 (23,5)	0	33 (19,2)	2 (1,2)
Oksendamine	65 (18,8)	2 (0,6)	26 (15,1)	1 (0,6)

<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>				
<i>Väga sage</i>				
Alopeetsia	62 (18,0)	0	11 (6,4)	0
Lööve <sup>h</sup>	58 (16,8)	2 (0,6)	11 (6,4)	0
<i>Sage</i>				
Kuiv nahk	21 (6,1)	0	2 (1,2)	0
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>				
<i>Väga sage</i>				
Väsimus	142 (41,2)	8 (2,3)	50 (29,1)	2 (1,2)
Palavik	44 (12,8)	1 (0,3)	9 (5,2)	0
<i>Sage</i>				
Asteenia	26 (7,5)	0	9 (5,2)	1 (0,6)
<b>Uuringud</b>				
<i>Sage</i>				
ASAT aktiivsuse suurenemine	26 (7,5)	10 (2,9)	9 (5,2)	3 (1,7)
ALAT aktiivsuse suurenemine	20 (5,8)	6 (1,7)	6 (3,5)	0

ALAT =alaniinaminotransferaas; ASAT = aspartaaminotransferaas; N = patsientide arv

a Eelisterminid on loetletud MedDRA 17.1 järgi.

b Infektsioonid hõlmavad kõiki organsüsteemi klassi „Infektsioonid ja infestatsioonid“ eelistermineid.

c Neutropeenia hõlmab järgmisi eelistermineid: neutropeenia, neutrofiilide arvu vähenemine.

d Leukopeenia hõlmab järgmisi eelistermineid: leukopeenia, valgete vereliblede arvu vähenemine.

e Aneemia hõlmab järgmisi eelistermineid: aneemia, hemoglobiini sisalduse vähenemine, hematokriti vähenemine.

f Trombotsütopeenia hõlmab järgmisi eelistermineid: trombotsütopeenia, vereliistakute arvu vähenemine.

g Stomatiit hõlmab järgmisi eelistermineid: aftoosne stomatiit, keiliit, glossiit, glossodüünia, suu haavandid, limaskestast põletik, suu valu, orofarüingeaalne ebamugavustunne, orofarüingeaalne valu, stomatiit.

h Lööve hõlmab järgmisi eelistermineid: lööve, makulopapuloosne lööve, sügelev lööve, erütematoosne lööve, papulaarne lööve, dermatiit, akneformne dermatiit, toksiline nahalööve.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Neutropeenia*

PALOMA3 uuringus fulvestranti kombinatsioonis palbotsikliibiga saanud patsientidel teatati mis tahes raskusastmega neutropeeniast 287 (83,2%) patsiendil, 3. raskusastme neutropeeniast teatati 191 (55,4%) patsiendil ja 4. raskusastme neutropeeniast teatati 37 (10,7%) patsiendil. Fulvestranti ja platseebo rühmas (N = 172) teatati mis tahes raskusastmega neutropeeniast 7 (4,1%) patsiendil, 3. raskusastme neutropeeniast 1 (0,6%) patsiendil. Teateid 4. raskusastme neutropeeniast fulvestranti ja platseebo rühmas ei olnud.

Fulvestranti kombinatsioonis palbotsikliibiga saanud patsientidel oli mis tahes raskusastmega neutropeenia esimese episoodi tekkeni kulunud aja mediaan 15 päeva (vahemikus 13...317) ja  $\geq 3$ . raskusastme neutropeenia kestuse mediaan oli 7 päeva. Febriilsest neutropeeniast teatati 0,9% patsientidest, 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 kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Teatatud on üksikutest fulvestranti üleannustamise juhtudest inimestel. Üleannustamise korral on soovitatav rakendada sümptomaatilist toetavat ravi. Loomkatsetes ei avaldanud fulvestranti suured

annused teisi toimeid 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, mille afiinsus on võrreldav östradiooliga. Fulvestrant blokeerib östrogeeni troofilised toimed omamata agonistlikku (östrogeeni-laadset) aktiivsust. Toimemehhanism on seotud östrogeenretseptori valgu sisalduse vähendamisega. Kliinilised uuringud esmase rinnavähiga postmenopausis naistel on näidanud, et võrreldes platseeboga pidurdab fulvestrant oluliselt ER proteiini sünteesi ER-positiivsetes kasvajates. Samuti ilmnes oluline progesterooni retseptorite ekspositsiooni vähenemine, mis on kooskõlas sisemise östrogeen-agonistliku toime puudumisega. 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 ohutus ja efektiivsus kaugelearenenud rinnavähi korral

##### Monoteraapia

III faasi kliinilise uuringu lõpetas 736 postmenopausis kaugelearenenud rinnavähiga naist, kellel oli tekkinud haiguse retsidiiv toetava endokriinravi ajal või selle järgselt või kaugelearenenud 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 fulvestranti 500 mg annuse (n = 362) efektiivsust ja ohutust fulvestranti 250 mg annusega (n = 374). Esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS), teisteks tulemusnäitajateks olid objektiivne ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), kliinilise kasu määr (*clinical benefit rate*, CBR) ja üldine elulemus (*overall survival*, OS). Tabelis 3 on toodud CONFIRM-uuringu ohutusandmed.

**Tabel 3 Uuringu CONFIRM esmase tulemusnäitaja (PFS) ja olulisemate teiseste tulemusnäitajate kokkuvõte**

Tunnus	Hinnangu tüüp; ravi võrdlus	Fulvestrant 500 mg (N = 362)	Fulvestrant 250 mg (N = 374)	Rühmadevaheline võrdlus (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				Riski suhe	95% CI	p-väärtus
PFS	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) <sup>a</sup>		5,4	4,1	0,85	0,67, 1,08	0,195
OS <sup>b</sup>	K-M mediaan kuudes; riski suhe					
Kõik patsiendid		26,4	22,3	0,81	0,69, 0,96	0,016 <sup>c</sup>
-AE alarühm (n = 423)		30,6	23,9	0,79	0,63, 0,99	0,038 <sup>c</sup>
-AI alarühm (n = 313) <sup>a</sup>		24,1	20,8	0,86	0,67, 1,11	0,241 <sup>c</sup>



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% CI
ORR <sup>d</sup>	Objektiivse ravivastusega patsientide %; absoluutne erinevus %				
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) <sup>a</sup>		7,3	8,3	-1,0	-5,5, 9,8
CBR <sup>e</sup>	Kliinilise kasu teguriga 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) <sup>a</sup>		36,2	32,3	3,9	-6,1, 15,2

- Fulvestrant on näidustatud patsientidel, kelle haigus on retsiveerunud või progresseerunud antiöstrogeenravi ajal. AI alarühma tulemused ei ole lõplikud.
- OS lõplikus elulemusanalüüsis, mille andmed on 75% ulatuses lõplikud.
- Korduste suhtes kohandamata p-väärtus esmase üldise elulemusanalüüsi (andmed on 50% ulatuses lõplikud) ja kaasajastatud elulemusanalüüsi (andmed 75% ulatuses lõplikud) võrdlusele.
- 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).
- Patsiendid parima objektiivse ravivastusega: täielik ravivastus, osaline ravivastus või stabiilse kuluga haigus  $\geq 24$  nädalat.

PFS: progressioonivaba elulemus; OS: üldine elulemus; ORR: objektiivse ravivastuse määr; CBR: kliinilise kasu määr; K-M: Kaplan-Meier; CI: usaldusvahemik; AI: aromataasi inhibiitor; AE: antiöstrogeen.

III faasi randomiseeritud topeltpimedas topeltimiteeritud mitmekeskuselises uuringus võrreldi fulvestrandi 500 mg annust anastrosooli 1 mg annusega ER-positiivse ja/või PgR-positiivse paiksest levinud või metastaatilise rinnavähiga postmenopausis olevatel naistel, kes varasemalt ei olnud hormoonravi saanud. Kokku randomiseeriti 462 patsienti, kes said üksteise järel 1 : 1 kas fulvestrandi 500 mg või anastrosooli 1 mg.

Randomiseerimisel stratifitseeriti osalejad haigusseisundi (paikselt levinud või metastaatiline) põhjal, kaugelarenenud haiguse korral kemoteeraapia eelselt, ja mõõdetava haiguse põhjal.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli uuringuarsti hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS), hindamisel lähtuti RECISTi versioonist 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumid). Tähtsamate teisest tulemusnäitajate hulka kuulusid üldine elulemus (OS) ja objektiivse ravivastuse määr (ORR).

Uuringusse kaasatud patsientide vanuse mediaan oli 63 aastat (vahemikus 36...90). Enamikul patsientidest (87,0%) oli ravieelselt metastaatiline haigus. 55,0%-l patsientidest oli ravieelselt

vistseraalne metastaas. Kokku 17,1% patsientidest oli saanud eelnevat keemiaravi kaugelearenenud haiguse vastu; 84,2%-l patsientidest oli mõõdetav haigus.

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

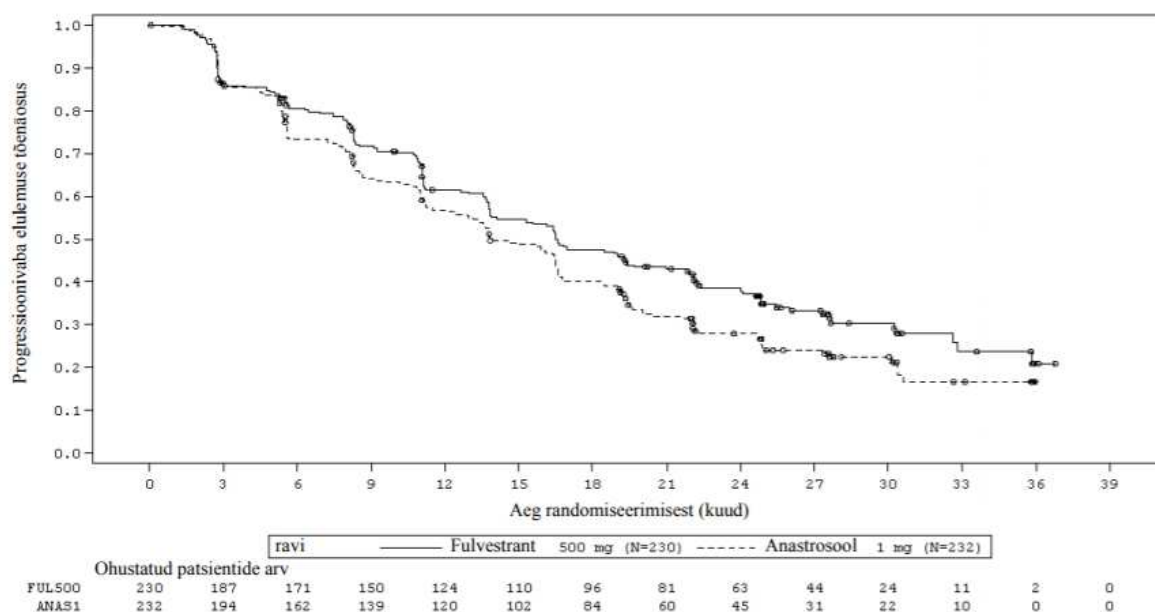
**Tabel 4. Uuringu FALCON esmase tulemusnäitaja (PFS) ja olulisemate teiseste tulemusnäitajate (uurija hinnang, ravikavatsusega populatsioon) tulemuste kokkuvõte**

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

\*(31% ulatuses) mittelõplik OS-i analüüs

\*\*mõõdetava haigusega patsientidel

**Joonis 1. Uuringu FALCON Kaplani-Meieri progressioonivaba elulemuse kõver (uurija hinnang, ravikavatsusega populatsioon)**



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%-l uuringus osalejatest. Nendes uuringutes võrreldi fulvestranti annust 250 mg koos anastrosooli (aromataasi inhibiitor) igapäevase manustamisega annuses 1 mg ööpäevas. Fulvestrant annuses 250 mg koos oli vähemalt sama efektiivne kui anastrosool 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% fulvestranti saavatest patsientidest ning 85% anastrosooli saavatest patsientidest. Mõlema uuringu kombineeritud analüüs näitas, et fulvestranti 250 mg riski suhe anastrosooliga, arvestades progressioonivaba elulemust, oli 0,95 (95,14% CI 0,82 kuni 1,10). 250 mg fulvestranti objektiivne ravivastuse määr oli 19,2%, anastrosoolil 16,5%. Fulvestrandiga ravi saanud patsientidel oli surmani kuluva aja mediaan 27,4 kuud, võrreldes 27,6 kuuga anastrosooliga ravi saanud patsientidel. 250 mg fulvestranti riski suhe anastrosooliga, hinnates aega surmani, oli 1,01 (95% CI 0,86 kuni 1,19).

#### *Kombineeritud ravi palbotsikliibiga*

III faasi rahvusvaheline randomiseeritud topeltpime paralleelrühmadega mitmekeskuseline uuring 500 mg fulvestranti koos 125 mg palbotsikliibiga võrreldes 500 mg fulvestranti koos platseeboga viidi läbi HR-positiivse, HER2-negatiivse lokaalselt levinud rinnavähiga naistel, kellel ei saanud kasutada ravieesmärgil kirurgilist või kiiritusravi, või metastaatilise rinnavähiga naistel, arvestamata nende menopausi staatust 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 jooksul pärast adjuvantset hormoonravi või 1 kuu jooksul pärast varasemat hormoonravi kaugelearenenud haiguse korral, randomiseeriti suhtes 2 : 1 saama fulvestranti kombinatsioonis palbotsikliibiga või fulvestranti kombinatsioonis platseeboga. Patsiendid stratifitseeriti dokumenteeritud tundlikkuse põhjal varasema hormoonravi suhtes, menopausi staatuse alusel uuringusse asumisel (pre-/peri- vs postmenopausis) ja vistseraalsete metastaaside olemasolu põhjal. Pre-/perimenopausis naised said LHRH agonisti gosereliini. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli kaugelearenenud/ metastaatiline, sümptomaatiline, vistseraalselt levinud haigus, mis olid

lühiajalises vaates seotud eluohtlike tüsistuste tekkeriskiga (sh ulatuslike ravimata efusioonidega [pleura, perikardi, peritoneaal], kopsu lümfangiidi ja üle 50% maksa haaratusega patsiendid).

Patsiendid said määratud ravi kuni objektiivse haiguse progresseerumise, seisundi sümptomaatilise halvenemise, vastuvõetamatu toksilisuse tekkimise, surma või nõusoleku tagasi võtmiseni, mis tahes neist toimus esimesena. Patsiendi üleminek ühest ravirühmast teise ei olnud lubatud.

Fulvestrandi pluss palbotsikliibi rühma ja fulvestrandi pluss platseebo rühma patsiendid olid algtaseme demograafiliste ja prognostiliste näitajate suhtes hästi tasakaalustatud. Sellesse uuringusse kaasatud patsientide vanuse mediaan oli 57 aastat (vahemik 29...88). Mõlemas ravirühmas oli enamik patsientidest valgenahalised, neil oli dokumenteeritud tundlikkus eelneva hormoonravi suhtes ja nad olid postmenopausis. Ligikaudu 20% patsientidest olid pre-/perimenopausis. Kõik patsiendid olid saanud varasemat süsteemset ravi ja enamik patsiente mõlemas ravirühmas olid varasemalt esmase diagnoosi tõttu saanud keemiaravi. Rohkem kui pooltel (62%) oli ECOG sooritusvõime staatus 0, 60%-l olid vistseraalsed metastaasid ja 60% oli oma esmase diagnoosi tõttu saanud rohkem kui üht varasemat hormoonravi skeemi.

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli uurija hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS) vastavalt RECIST 1.1-le. Täiendavad PFSi analüüsid põhinesid sõltumatul kesksel radioloogilisel hindamisel. Teisesteks tulemusnäitajateks olid objektiivne ravivastus (OR), kliinilise kasu ravivastus (CBR), üldine elulemus (OS) ja aeg valu süvenemiseni (*time-to-deterioration*, TTD).

Vaheanalüüsis, mis viidi läbi 82%-l kavandatud PFSi sündmuste põhjal, saavutati uuringu esmane tulemusnäitaja – uurija hinnatud PFSi pikenemine. Tulemused ületasid eelnevalt määratletud Haybittle-Peto efektiivsuse piirväärtust ( $\alpha = 0,00135$ ), näidates statistiliselt olulist PFSi pikenemist ja kliiniliselt olulist ravitoimet. Uuendatud efektiivsuse andmed on toodud tabelis 5.

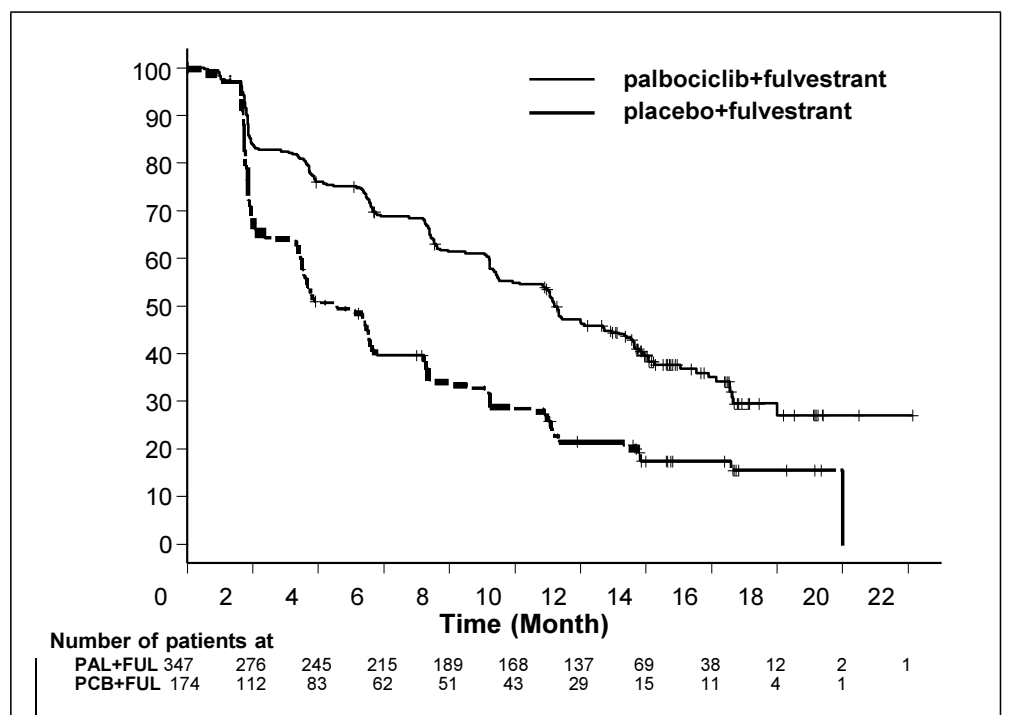
**Tabel 5. Uuringu PALOMA3 efektiivsuse andmed (uurija hinnang, ravikavatsusega populatsioon)**

	Uuendatud analüüs (seisuga 23. oktoober 2015)	
	Fulvestrant pluss palbotsikliib (N = 347)	Fulvestrant pluss platseebo (N = 174)
<b>Progressioonivaba elulemus</b>		
Mediaan [kuudes (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	
<b>Teised tulemusnäitajad*</b>		
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)
DOR (mõõdetav haigus) [kuudes (95% CI)]	9,2 (7,2, 10,4)	7,4 (3,9, NE)
CBR [% (95% CI)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)

\* Ravivastuse tulemusnäitajad kinnitatud ja kinnitamata ravivastuste põhjal.

N = patsientide arv; CI = usaldusvahemik; NE = ei ole määratav; OR = objektiivne ravivastus; CBR = kliinilise kasu ravivastus; DOR = ravivastuse kestus

**Joonis 2. Uuringu PALOMA3 Kaplani-Meieri progressioonivaba elulemuse kõver (uurija hinnang, ravikavatsusega populatsioon)**



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

Haiguse progresseerumise või surma riski vähenemist täheldati fulvestrandi pluss palbotsikliibi rühma kõigis individuaalsetes patsientide alarühmades, mis olid määratletud stratifitseerimisteguritega ja algtaaseme 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 (HR 0,48 [95% CI: 0,33, 0,71]) kohta. Metastaatilise haiguse puhul 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  $\geq 3$  raviliini (HR 0,59 [95% CI: 0,28, 1,22]). Täiendavad efektiivsuse näitajad (OR ja TTR), mida hinnati vistseraalse või mittevistseraalse haigusega patsientide alarühmades, on toodud tabelis 6.

**Tabel 6. Uuringu PALOMA3 efektiivsuse tulemused vistseraalse ja mittevistseraalse haiguse korral (ravikavatsusega populatsioon)**

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

\* Ravivastuse tulemused kinnitatud ja kinnitamata ravivastuste põhjal.

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

Patsientide teatatud sümptomeid hinnati Euroopa vähiuuringute ja vähiravi 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 alustamisjärgsel visiidil kokku 355 patsienti fulvestrandi pluss palbotsikliibi rühmas ja 166

patsienti fulvestrandi ning platseebo rühmas.

Aeg seisundi halvenemiseni oli eelnevalt määratletud kui aeg ravi alustamisest kuni esimese valusümptomite skoori suurenemiseni  $\geq 10$  punkti võrra algtasemest. Palbotsikliibi lisamine fulvestrandile oli seotud kasuga sümptomitele, pikendades oluliselt aega valusümptomite süvenemiseni võrreldes fulvestrandi pluss platseeboga (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 stimuleerivat toimet postmenopausaalsele endomeetriumi (vt lõik 5.3). 2-nädalane kliiniline uuring, milles tervetele postmenopausis vabatahtlikele manustati 20  $\mu\text{g}$  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 250 mg või 500 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 premenopausaalseid 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 250 mg või 500 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 tütarlapsel vanuses 1...8 aastat, kellel oli diagnoositud McCunei-Albrighti sündroomiga seotud progresseeruv enneaegne suguküpsus. Lastele manustati fulvestranti 4 mg/kg lihasesiseselt üks kord kuus. Selles 12-kuulises uuringus uuriti McCunei-Albrighti sündroomi korral esinevaid erinevaid näitajaid; uuringus ilmnes tupeveritsuse sageduse vähenemine ja luulise vanuse tõusu vähenemine. Selles uuringus olid püsikontsentratsiooni seisundis fulvestrandi plasmakontsentratsioonid lastel sarnased täiskasvanute omaga (vt lõik 5.2). Käesolevast väikesest uuringust ei ilmnunud uut ohutusosalast teavet; kuid 5 aasta tulemused ei ole veel kättesaadavad.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Imendumine

Pärast fulvestrandi manustamist 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 püsikontsentratsiooni tasemel või selle lähedal (keskmine protsentuaalne standardhälve: vastavalt AUC 475 [33,4%] ng.päevad/ml,  $C_{\max}$  25,1 [35,1%] ng/ml,  $C_{\min}$  16,3 [25,9%] ng/ml). Püsikontsentratsiooni seisundis on fulvestrandi plasmakontsentratsioonid üsna kitsas vahemikus maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni erinevusega kuni ligikaudu 3 korda. Annuste 50 mg kuni 500 mg imendumine lihasesisesel manustamisel järgselt on annuse suurusega ligikaudu proportsionaalne.

### Jaotumine

Fulvestrant jaotub laialdaselt ja kiiresti. Püsiseisundi suur jaotusruumala ( $V_{d_{ss}}$ ) ligikaudu 3...5 l/kg näitab, et jaotumine on valdavalt ekstravaskulaarne. Fulvestrant seondub tugevasti plasmavalkudega (99%). Peamised siduvad osad on VLDL (*very low density lipoprotein*, väga väikese tihedusega lipoproteiin), LDL (*low density lipoprotein*, väikese tihedusega lipoproteiin) ja HDL (*high density lipoprotein*, suure tihedusega lipoproteiin) lipoproteiinide fraktsioonid. Ravimi koostoime uuringuid konkureeriva proteiinidega seondumise osas ei ole läbi viidud. Suguhormoone siduva globuliini (*sex hormone-binding globulin*, 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- glükuronidi metaboliidid) on antiöstrogeensetes mudelites kas fulvestrandist väiksema või sarnase aktiivsusega. Uuringud inimaksa preparaatide ja inimese rekombineeritud ensüümidega näitavad, et CYP3A4 on ainus fulvestrandi oksüdatsioonis osalev P450 isoensüüm, kuid *in vivo* näivad valdavad olevat P450 mittehõlmavad rajad. *In vitro* andmete põhjal oletatakse, et fulvestrant ei inhibeerigi CYP450 isoensüüme.

### Eritumine

Fulvestrant elimineerub peamiselt metaboliseeritud kujul. Eritumine toimub peamiselt väljaheitega, uriiniga eritub vähem kui 1%. Fulvestrandil on kõrge kliirens,  $11 \pm 1,7$  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 andmete populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil ei sedastatud mingeid erinevusi fulvestrandi farmakokineetikas seoses vanuse (vahemik 33 kuni 89 aastat), kehakaalu (40...127 kg) või rassiga.

### *Neerukahjustus*

Kerge kuni mõõdukas neerutalitluse 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) naised. Kasutati lühitoimelise preparaadi suurte annuste manustamist lihasesisese süstena. Maksakahjustusega isikutel tekkis ligikaudu 2,5-kordne AUC suurenemine võrreldes tervete naistega. Fulvestranti saavad patsiendid taluvad sellise ulatusega ekspositsiooni suurenemist hästi. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh C klass) naisi ei hinnatud.

### *Lapsed*

Fulvestrandi farmakokineetikat on hinnatud kliinilises uuringus 30 tütarlapsel, kellel oli diagnoositud McCunei-Albrighti sündroomiga seotud progresseeruv enneaegne suguküpsus (vt lõik 5.1). Lapsed olid vanuses 1...8 eluaastat ning neile manustati fulvestranti lihasesisese annuses 4 mg/kg üks kord kuus. Püsikontsentratsiooni ( $C_{min,ss}$ ) geomeetriline keskmine (standardhälve) ja AUC<sub>ss</sub> olid vastavalt 4,2 (0,9) ng/ml ja 3680 (1020) ng\*h/ml. Kuigi kogutud andmete hulk oli piiratud, on tõenäoline, et püsikontsentratsiooni seisundis on fulvestrandi plasmakontsentratsioonid lastel sarnased täiskasvanute omaga.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Fulvestrandi äge toksilisus on väike.

Fulvestrant ja teised fulvestrandi ravimvormid olid mitmeannuselistes uuringutes kõikide loomaliikide

poolt hästi talutavad. Paiksed reaktsioonid, sh müosiit ja süstekoha granuloomid loeti manustamisvahendist tingituks, kuid fulvestrandi manustamisel küülikutele 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 ilmnis erinevaid kudesid haarav arteriit pärast kroonilist (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 [veenisine 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 pöörduvat vähenemist, düstookiat ja loote arenguhäirete, sh tarsaalfleksiuri esinemissageduse suurenemist. Fulvestrandi saanud küülikutel katkes tiinus. Täheldati platsenta kaalu suurenemist ja implantatsioonijärgse loote kaotuse sagenemist. Küülikutel sageses loote arenguanomaaliate esinemissagedus (vaagnavõõrte 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 granuloomirakuliste kasvajate sageduse tõusu ning isastel rottidel testikulaarsete Leydigi rakuliste kasvajate sagenemist. Kaheaastases onkogeensuse uuringus hiirtel (igapäevane suukaudne manustamine) leiti munasarja sugukurdude stroomakasvajate (hea- ja pahaloormulised) suurenenud sagedus ööpäevaste annustega 150 mg/kg ja 500 mg/kg kehakaalu kohta. 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 kasvajate induktsioon on kooskõlas farmakoloogiliselt seotud endokriinse tagasiside muutustega antiöstrogeenidest tingitud gonadotropiini sisalduses fertiilsetel loomadel. Seetõttu ei peeta neid leide asjakohasteks fulvestrandi kasutamisel kaugelarenenud rinnavähiga postmenopausis naistel.

### Keskkonnariski hindamine

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Etanool (96 %)  
Bensüülalkohol  
Bensüülbensoaat  
Külmpressitud riitsinusõli

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.



### 6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Fulvestrant Sandoz on saadaval ühes või kahes ühekordse kasutusega süstlis, mis koosneb silikooni sisaldavast I tüüpi klaasilindrist, millel on järgmised komponendid: lastekindel sulgur, silikooni sisaldavast broombutüülkummist kolb, bromobutüül-/sünteetilisest isopreenkummist otsik, polüstüreenist kolvivors, polüpropüleenist kaitse. Lisaks on iga süstliga kaasas steriilne süstlanõel.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### 6.6 Erihoiatuse ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

#### Manustamisjuhised

Süstige vastavalt kohalikele suuremahuliste intramuskulaarsete süstete tegemise juhenditele.

MÄRKUS: Istmikunärvi läheduse tõttu tuleb Fulvestrant Sandoze selja-tuharapiirkonda süstimisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Hoiatus – ärge autoklaavige ohutusnõela enne kasutamist. Nõela kasutamise ja hävitamise ajal peavad käed olema kogu aeg nõelast tagapool.

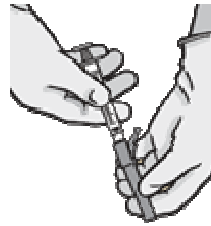
Süstlid on varustatud BD SafetyGlide® või Terumo SurGuard® ohutusnõelaga.

#### Juhised BD SafetyGlide® ohutusnõela kasutamiseks

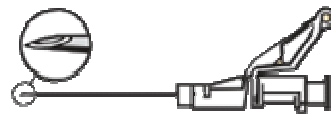
Mõlema süstli puhul:

- Võtke nõel ja süstel ettevaatlikult pakendist välja.
- Eemaldage süstli silindri otsast kaitsev kate.
- Eemaldage ohutusnõela (BD SafetyGlide) välimine pakend. Kinnitage ohutusnõel Luer-Lock kinnitusmehhanismi külge.
- Keerake süstli nõela selle Luer konnektori külge kinnitamiseks. Keerake nõela seni, kuni see on tugevasti kinnitunud.

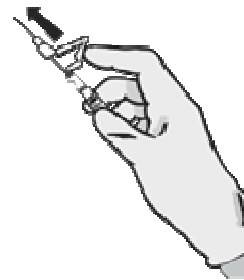
- Tõmmake ümbris nõelalt sirgelt maha, hoidudes seejuures nõela teravikku vigastamast.



- Eemaldage nõela ümbris.
- Hoidke süstlit, nõel ülespoole, ning vajutage ettevaatlikult kolbi, et ravim liiguks süstli ülemisse ossa. Silindrisse ei tohi jääda õhku.
- Manustage aeglaselt (1...2 minutit/süste) tuharalihasesse. Kasutaja mugavuse tagamiseks paikneb süstli viltune nõelaava kangiga ühel joonel.



- Süstimise järel lükake kohe kang ühe sõrmeliigutusega ettepoole, et nõelaotsa kattemehhanismi aktiveerida.

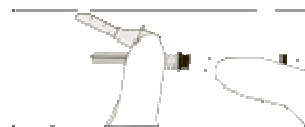


**MÄRKUS: Lükake kangi aktiveerimiseks endast ja teistest eemale. Kuulake klõpsatust ja veenduge visuaalselt, et nõela ots on täielikult kaetud.**

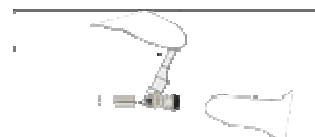
#### Juhised Terumo SurGuard® ohutusnõela kasutamiseks

Mõlema süstli puhul:

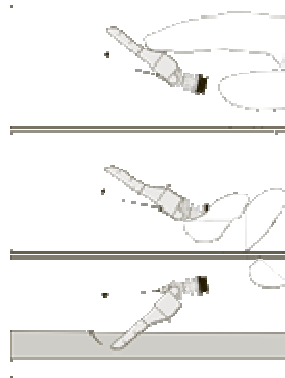
- Võtke nõel ja süstel ettevaatlikult pakendist välja.
- Eemaldage süstli silindri otsast kaitsev kate.
- Kinnitage süstel aseptilist tehnikat kasutades nõela külge. Hoidke kinni nõela alusest, mitte ümbrisest ja keerake süstlit päripäeva.



- Tõmmake nõela ümbrist selle eemaldamiseks joonisel näidatud nurga all nõelast eemale, süstli silindri suunas. Seejärel eemaldage nõela otsik.



- Hoidke süstlit, nõel ülespoole ning vajutage ettevaatlikult kolbi, et ravim liiguks süstli ülemisse ossa. Silindrisse ei tohi jääda õhku.
- Manustage aeglaselt (1...2 minutit/süste) tuharalihasesse.
- Pärast süstimise lõpetamist tõmmake nõel nahast välja ning kasutage turvamehhanismi aktiveerimiseks ühte kolmest allpool näidatud ühekäetehnikast:
  - o Sõrmega aktiveerimine
  - o Pöidlaga aktiveerimine
  - o Pindmine aktiveerimine



**Aktiveerumisest annab teada kuuldav ja/või sõrmega tajutav klõpsatus ning seda saab visuaalselt kontrollida.**

#### Hävitamine

Süstlid on **ainult** ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.  
Verovškova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Slovenia

## 8. MÜÜGILOA NUMBER

887815

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.10.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.09.2020

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

detsember 2020