

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fulvestrant Accord 250 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml süstelahust sisaldab 50 mg fulvestranti.

Üks süstel sisaldab 250 mg fulvestranti 5 ml lahuses.

INN. *Fulvestrantum*

Teadaolevat toimet omavad abiained (5 ml kohta)

96% etanool (500 mg)

bensüülalkohol (500 mg)

bensüülbensoaat (750 mg)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIVORM

Süstelahus süstlis (süstelahus).

Läbipaistev, värvitu kuni kollane viskoosne lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Monoteraapiana östrogeenretseptorpositiivse lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi ravi menopausijärgses eas naistel:

- kes ei ole eelnevalt saanud hormoonravi või
- haiguse taastekkel 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 ravi 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 manustatuna ühekuuliste intervallidega, kusjuures kaks nädalat pärast algannust manustatakse täiendavalt 500 mg.

Fulvestrant Accord'i kasutamisel kombinatsioonravis palbotsikliibiga tuleb täiendava teabe saamiseks tutvuda palbotsikliibi ravimi omaduste kokkuvõttega.

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

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens ≥ 30 ml/min) ei ole ravimi annust soovitatav kohandada. 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 ole ravimi annust soovitatav kohandada, kuid kuna ekspositsioon fulvestrandile võib suureneda, tuleb Fulvestrant Accord'i manustada ettevaatusega. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Lapsed

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

Manustamisviis

Fulvestrant Accord'i tuleb manustada kahe järjestikuse 5 ml süstena aeglaselt lihasesisesi (1...2 minutit süste kohta), üks kummassegi tuharalihasesse (tuharapiirkonda).

Fulvestrandi süstimisel tuhara dorsaalsesse piirkonda tuleb istmikunärvi läheduse tõttu olla ettevaatlik.

Üksikasjalikud juhised ravimpreparaadi manustamiseks vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine 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 Accord'i manustada ettevaatusega (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) tuleb Fulvestrant Accord'i manustada ettevaatusega.

Lihasesisesel manustamisviisi tõttu tuleb Fulvestrant Accord'i manustada ettevaatusega hemorraagilise diateesi, trombotsütopeeniaga ning antikoagulantravi saavatele patsientidele.

Kliinilistes uuringutes fulvestrandiga on kaugelarenenud rinnavähiga naistel sageli täheldatud trombemboolilisi juhte (vt lõik 4.8). Seda tuleb arvesse võtta Fulvestrant Accord'i määramisel riskigrupi patsientidele.

Fulvestrandi süstimisel on teatatud süstekohaga seotud kõrvalnähtudest, sealhulgas istmikunärvi valust, neuralgiast, neuropaatilisest valust ja perifeersesst neuropaatiast. Fulvestrant Accord'i süstimisel tuhara dorsaalsesse piirkonda 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 Accord'i efektiivsust ja ohutust (kas monoteraapiana või kombinatsioonravis palbotsikliibiga) ei ole kriitilise vistseraalse haigusega patsientidel uuritud.

Kui Fulvestrant Accord'i kasutatakse kombinatsioonravis palbotsikliibiga, tuleb täiendava teabe saamiseks tutvuda palbotsikliibi ravimi omaduste kokkuvõttega.

Toime östradioli antikehade analüüsile

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

Lapsed

Fulvestrant Accord'i ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel, kuna ohutus ja efektiivsus nendes vanuserühmades ei ole tõestatud (vt lõik 5.1).

Abiained

Etanool

Ravim sisaldab 10 mahuprotsenti etanooli (alkoholi), st kuni 500 mg ühe süste kohta, mis vastab 10 ml õllele või 4 ml veinile annuses. Kahjulik alkoholisoituvuse korral. Sellega tuleb arvestada kõrge riskiga rühmade puhul, nt maksahaiguse või epilepsiaga patsiendid.

Bensüülalkohol

Ravim sisaldab 500 mg bensüülalkoholi ühes eeltäidetud 5 ml süstlis, mis on võrdne 100 mg ühe ml kohta. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone. Suuri koguseid tuleb kasutada ettevaatusega ja ainult vajadusel, eriti maksa- või neerukahjustuse korral kumuleerumise ja toksilisuse (metaboolne atsidoos) riski tõttu.

Bensüülbensoaat

Ravim sisaldab 750 mg bensüülbensoati ühe süste kohta, mis on võrdne 150 mg ühe ml kohta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas patsiendid peavad kasutama ravi ajal Fulvestrant Accord'iga ja kaks aastat pärast viimast annust efektiivset kontratseptsiooni.

Rasedus

Fulvestrant Accord on raseduse ajal vastunäidustatud (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 tõus (vt lõik 5.3). Kui patsient rasestub Fulvestrant Accord'i kasutamise ajal, peab teda teavitama võimalikust ohust lootele ning raseduse katkemise võimalikkusest.

Imetamine

Fulvestrant Accord'i kasutamise ajal tuleb imetamine katkestada. Fulvestrant eritub imetavate rottide piima. Ei ole teada, kas fulvestrant eritub inimese rinnapiima. Arvestades fulvestrandist põhjustatud tõsiste kõrvaltoimete võimalust rinnapiimaga toidetavatel imikutel, on imetamine ravimi kasutamise

ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Fulvestrandi toimet inimese fertiilsusele ei ole uuritud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Monoteraapia

Käesolevas lõigus esitatud teave kõikide kõrvaltoimete kohta pärineb kliinilistest uuringutest, turuletulekujärgsetest uuringutest ning spontaansetest teatistest. Fulvestrandi monoteraapia koondandmete järgi on kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimeteks reaktsioonid süstekohal, astenia, iiveldus ja maksaensüümide (ALAT, ASAT, ALP) aktiivsuse tõus.

Tabelis 1 välja toodud kõrvaltoimete esinemissagedus arvutati 500 mg fulvestrandi annusega ravi saanute summeeritud ohutusandmete põhjal. Andmed saadi uuringutest CONFIRM (uuring D6997C00002), FINDER 1 (uuring D6997C00004), FINDER 2 (uuring D6997C00006) ja NEWEST (uuring D699700003) või ainult uuringust FALCON (uuring D699BC00001), kus võrreldi fulvestrandi 500 mg annust anastrooli 1 mg annusega. Summeeritud ohutusandmete analüüsi ja uuringust FALCON arvatud esinemissageduste erinevuse korral toodi välja suurem esinemissagedus. Tabelis 1 välja toodud sagedused põhinevad kõikidel teatatud kõrvaltoimetest, arvestamata uurija antud hinnangut põhjuslikkuse kohta. Fulvestrant 500 mg ravi kestuse mediaan oli koondandmete alusel (arvestades eespool mainitud uuringuid pluss FALCON) 6,5 kuud.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

Tabel 1 Fulvestrandi monoteraapiat saanud patsientidel teatatud kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi		
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Kusetee põletikud
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Trombotsüütide arvu vähenemine ^c
Immuunsüsteemi häired	Väga sage	Ülitundlikkusreaktsioonid ^c
	Aeg-ajalt	Anafülaktilised reaktsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Anoreksia ^a
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Kuumahood ^c
	Sage	Venoosne trombemboolia ^a
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus
	Sage	Oksendamine, kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	Maksaensüümide aktiivsuse tõus (ALAT, ASAT, ALP) ^a
	Sage	Bilirubiini sisalduse tõus ^a

Kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi		
	Aeg-ajalt	Maksapuudulikkus ^{c, f} , maksapõletik ^f , gamma-GT aktiivsuse tõus ^f
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Nahalööve ^e
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Liigesevalu, lihaste ja luustiku valu ^d
	Sage	Seljavalu ^a
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Vaginaalne hemorraagia ^c
	Aeg-ajalt	Vaginaalne kandidiaas ^f , leukorröa ^f
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Asteenia ^a , reaktsioonid süstekohal ^b
	Sage	Perifeerne neuropaatia ^e , istmikunärvi valu ^e
	Aeg-ajalt	Süstekoha veritsus ^f , süstekoha verevalum ^f , neuralgia ^{c, f}

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

^b Määratlus „Reaktsioonid süstekohal” ei sisalda süstekoha veritsust ja süstekoha verevalumit, istmikunärvi valu, neuralgiat ning perifeerset neuropaatiat.

^c Sündmusest ei teatatud suuremates kliinilistes uuringutes (CONFIRM, FINDER1, FINDER2, NEWEST). Sageduse arutamisel on kasutatud punkthinnangu 95% usaldusvahemiku ülemist väärtust. Tehe on 3/560 (560=patsientide hulk suuremates kliinilistes uuringutes), mis on võrdne sageduskategooriaga ‘aeg-ajalt’.

^d Sealhulgas: liigesevalu, harvem lihaste ja luustiku valu, lihasvalu ning valu jäsemetes.

^e Summeeritud ohutusandmetes ja uuringus FALCON on sageduskategooria erinev.

^f Uuringus FALCON kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

Liigesevalu ning lihaste ja luustiku valu

Uuringus FALCON oli liigesevalust ning lihaste ja luustiku valust kui kõrvaltoimest teatanud patsiente fulvestrandi ja anastrosooli ravirühmas vastavalt 65 (31,2%) ja 48 (24,1%). Fulvestrandi ravirühma kuuluvast 65 patsiendist 40% (26/65) teatasid liigesevalust ning lihaste ja luustiku 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, vahelejätmist või ravi katkestamist kõrvaltoimete tõttu.

Kombinatsioonravi palbotsikliibiga

Fulvestrandi üldine ohutusprofiil kasutamisel kombinatsioonis palbotsikliibiga põhineb 517-1 HR-positiivse, HER2-negatiivse kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsiendi andmetel, kes osalesid randomiseeritud PALOMA3 uuringus (vt lõik 5.1). Kõige sagedamad ($\geq 20\%$) mis tahes raskusastmega kõrvaltoimed, millest teatati patsientidel, kes said fulvestranti kombinatsioonis palbotsikliibiga, olid neutropeenia, leukopeenia, infektsioonid, väsimus, iiveldus, aneemia, stomatiit, kõhulahtisus, trombotsütopeenia ja oksendamine. Kõige sagedamad ($\geq 2\%$) ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimed olid neutropeenia, leukopeenia, infektsioonid, aneemia, ASAT aktiivsuse tõus, trombotsütopeenia ja väsimus.

Tabelis 2 on esitatud PALOMA3 uuringus täheldatud kõrvaltoimed.

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

Tabel 2 Kõrvaltoimed PALOMA3 uuringus (N=517)

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

Väsimus	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Pürektsia	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Sage</i>				
Asteenia	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Uuringud				
<i>Väga sage</i>				
ASAT aktiivsuse tõus	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Sage</i>				
ALAT aktiivsuse tõus	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

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

- ^a Eelistatavad terminid on ära toodud MedDRA 17.1 versiooni kohaselt.
- ^b Infektsioonid hõlmavad kõiki eelistatavaid termineid, mis kuuluvad organsüsteemi klassi „Infektsioonid ja infestatsioonid“.
- ^c Neutropeenia hõlmab järgmisi eelistatavaid termineid: neutropeenia, neutrofiilide arvu vähenemine.
- ^d Leukopeenia hõlmab järgmisi eelistatavaid termineid: leukopeenia, vere valgeliblede arvu vähenemine.
- ^e Aneemia hõlmab järgmisi eelistatavaid termineid: aneemia, hemoglobiinisalduse vähenemine, hematokriti väärtuse vähenemine.
- ^f Trombotsütopeenia hõlmab järgmisi eelistatavaid termineid: trombotsütopeenia, vereliistakute arvu vähenemine.
- ^g Stomatiit hõlmab järgmisi eelistatavaid termineid: aftoosne stomatiit, keiliit, glossiit, glossodüünia, suuhaavandid, limaskesta põletik, suuvalu, suu ja neelu ebamugavustunne, suu ja neelu valu, stomatiit.
- ^h Lööve hõlmab järgmisi eelistatavaid termineid: lööve, makulopapulaarne lööve, sügelev lööve, erütematoosne lööve, papulaarne lööve, dermatiit, akneformne dermatiit, toksiline nahalööve.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neutropeenia

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

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teatud on üksikutest Fulvestrant Accord'i üleannustamise juhtudest inimestel. Üleannustamisel on soovitatav rakendada sümptomaatilist toetavat ravi. Loomkatsetes ei avaldanud fulvestrant muid 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 ning seondub afiinsusega, mis on võrreldav östradiooliga. Fulvestrant blokeerib östrogeeni troofilised toimed, omamata osalist agonistlikku (östrogeenilaadset) aktiivsust. Toimemehhanism on seotud östrogeenretseptori proteiinitaseme langetamisega. Kliinilised uuringud esmase rinnavähiga postmenopausis naistel on näidanud, et võrreldes platseeboga pidurdab fulvestrant oluliselt ER proteiini sünteesi ER-positiivsetes kasvajates. Samuti ilmnes oluline progesteronretseptorite väljendumuse vähenemine, mis on kooskõlas prekliiniliste andmetega fulvestrandi sisemise östrogeen-agonistliku toime puudumise kohta. Samuti on näidatud, et 500 mg fulvestranti pidurdab ER ja proliferatsiooni markerit Ki67 suuremal määral kui 250 mg fulvestranti rinnavähi korral postmenopausaalsetes neoadjuvantravi tingimustes.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus kauglearenenud rinnavähi korral

Monoteraapia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fulvestrandi 500 mg annust võrreldi anastrosooli 1 mg annusega randomiseeritud topeltpimedas topeltimiteeritud mitmekeskuselises III faasi uuringus, kus osalesid ÖR-positiivse ja/või PgR-positiivse paikselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga menopausijärgses eas naised, kes ei olnud eelnevalt saanud mingit hormoonravi. Kokku 462 patsienti randomiseeriti järjestikku suhtes 1:1 fulvestrandi 500 mg annuse või anastrosooli 1 mg annuse ravirühma.

Randomiseerimisel stratifitseeriti osalejad haiguse seisundi (paikselt kaugelearenenud või metastaatilise) põhjal, kaugelearenenud haiguse korral kemoterapia eelselt, ja mõõdetava haiguse põhjal.

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

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

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

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

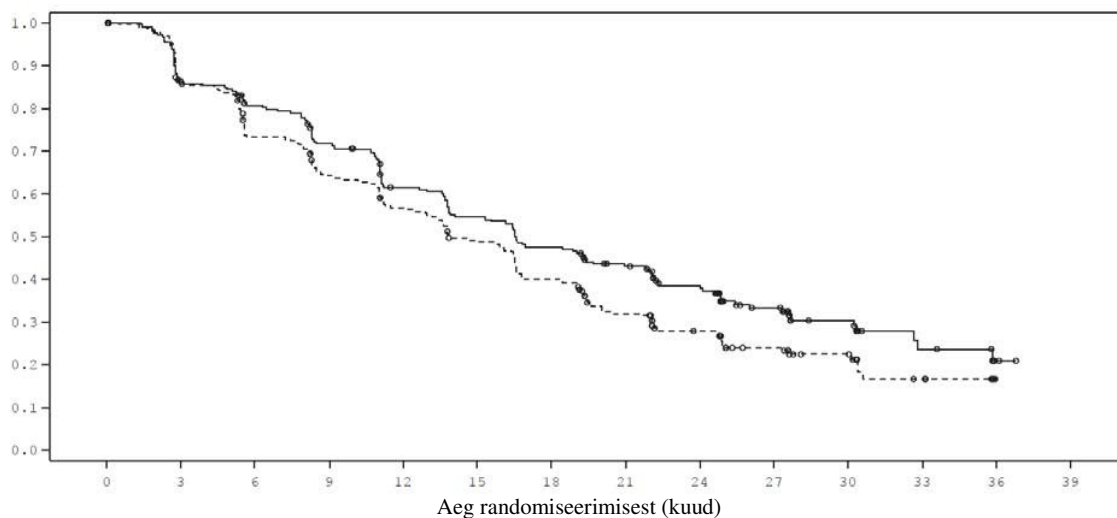
	Fulvestrant 500 mg (N=230)	Anastrosool 1 mg (N=232)
Progressioonivaba elulemus		
PFS-i juhtude arv (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
PFS-i riskitiheduste suhe (95% CI) ja p-väärtus	HR 0,797 (0,637...0,999) p = 0,0486	
PFS-i mediaan (kuud (95% CI))	16,6 (13,8, 21,0)	13,8 (12,0, 16,6)
OS-i juhtude arv*	67 (29,1%)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

* (31% ulatuses) mitteloplik OS-i analüüs

** mõõdetava haigusega patsientidele

DOR – ravivastuse kestus

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



	Ravi	----- Fulvestrant 500 mg (N=230)	----- Anastrosool 1 mg (N=232)
Ohustatud patsientide arv			
FUL500	230	187	171 150 124 110 96 81 63 44 24 11 2 0
ANASI	232	194	162 139 120 102 84 60 45 31 22 10 0 0

Viidi läbi kaks III faasi kliinilist uuringut, kus osales 851 postmenopausis kaugelearenenud rinnavähiga naist, kellel oli tekkinud haiguse retsiidiv toetava endokriinravi ajal või selle järgselt või kaugelearenenud haiguse progresseerumine järgneva endokriinravi korral. Östrogeenretseptorpositiivne rinnavähk oli diagnoositud 77% uuringus osalejatest. Nendes uuringutes võrreldi fulvestrandi annust 250 mg/kuus anastrosooli (aromataasi inhibiitor) igapäevase annustamisega annuses 1 mg ööpäevas. Fulvestrant annuses 250 mg kuus oli vähemalt sama efektiivne

kui 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 fulvestrandi 250 mg riskitiheduste suhe anastrosooli, arvestades progressioonivaba elulemust, oli 0,95 (95% CI 0,82 kuni 1,10). 250 mg fulvestrandi objektiivne ravivastus oli 19,2%, anastrosoolil 16,5%. Fulvestrandiga ravi saanud patsientidel oli mediaanne aeg surmani 27,4 kuud, võrreldes 27,6 kuuga anastrosooliga ravi saanud patsientidel. 250 mg fulvestrandi riskitiheduste suhe anastrosooliga, hinnates aega surmani, oli 1,01 (95% CI 0,86 kuni 1,19).

Kombinatsioonravi palbotsikliibiga

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

Kokku 521 pre-/peri- ja postmenopausis naist, kelle haigus oli progresseerunud adjuvantse hormoonravi ajal või 12 kuu vältel pärast sellise ravi lõpetamist või 1 kuu vältel pärast varasemat hormoonravi kaugelearenenud haiguse korral, randomiseeriti suhtes 2:1 saama ravi fulvestrandi pluss palbotsikliibiga või fulvestrandi pluss platseeboga; naised stratifitseeriti dokumenteeritud tundlikkuse alusel varasema hormoonravi suhtes, menopausi staatuse alusel uuringu alustamisel (pre-/peri- vs postmenopausis) ning vistseraalsete metastaaside esinemise alusel. Pre-/perimenopausis naised said lisaks LHRH agonisti gosereliini. Patsiendid, kellel oli tegemist kaugelearenenud/metastaatilise, sümptomaatilise, vistseraalselt levinud haigusega, mis oli lühiajalises perspektiivis seotud eluohtlike tüsistuste tekkeohuga (sealhulgas ulatuslik ravimata efusioon (pleura, perikard, kõhuõõs), kopsu lümfangiit ja enam kui 50% maksa haaratusega patsiendid), ei olnud uuringusse kaasamiseks sobivad.

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

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

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

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

Pärast 45-kuulist (mediaan) jälgimisperioodi viidi läbi lõplik OS-i analüüs, mis põhines 310

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

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

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

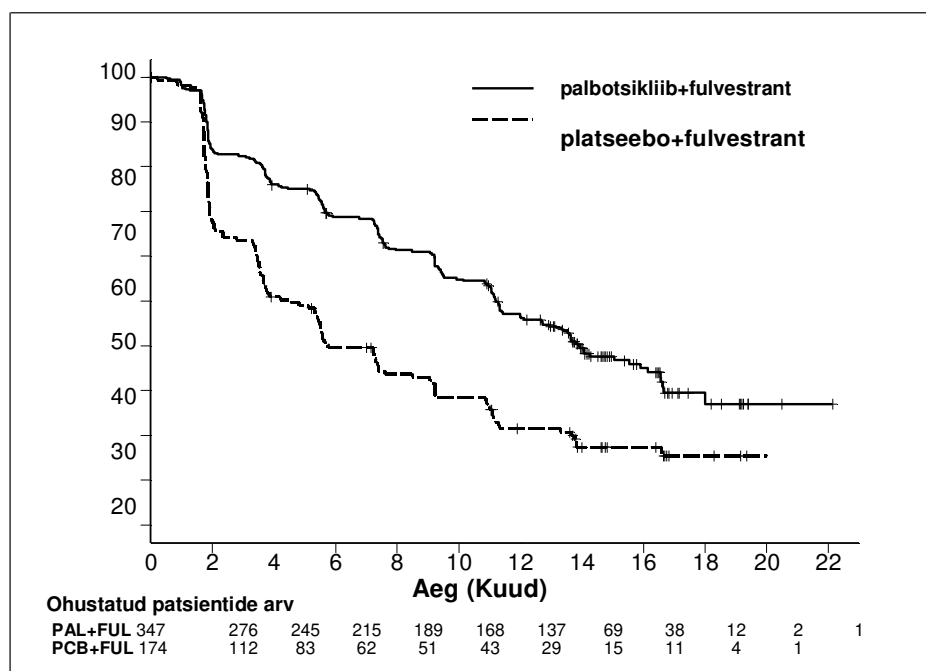
	Ajakohastatud analüüs (seisuga 23. oktoober 2015)	
	Fulvestrant pluss palbotsikliib (N=347)	Fulvestrant pluss platseebo (N=174)
Progressioonivaba elulemus		
Mediaan (kuud (95% CI))	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ja p-väärtus	0,497 (0,398, 0,620), p <0,000001	
Teised tulemusnäitajad*		
OR (% (95% CI))	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (mõõdetav haigus) [%(95% CI)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
DOR (mõõdetav haigus) [kuud (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)
Lõplik üldine elulemus (OS) (andmed seisuga 13. aprill 2018)		
Sündmuste arv (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediaan [kuud (95% CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ja p-väärtus [†]	0,814 (0,644; 1,029) p = 0,0429 ^{†*}	

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

* Statistiliselt mitteoluline erinevus

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

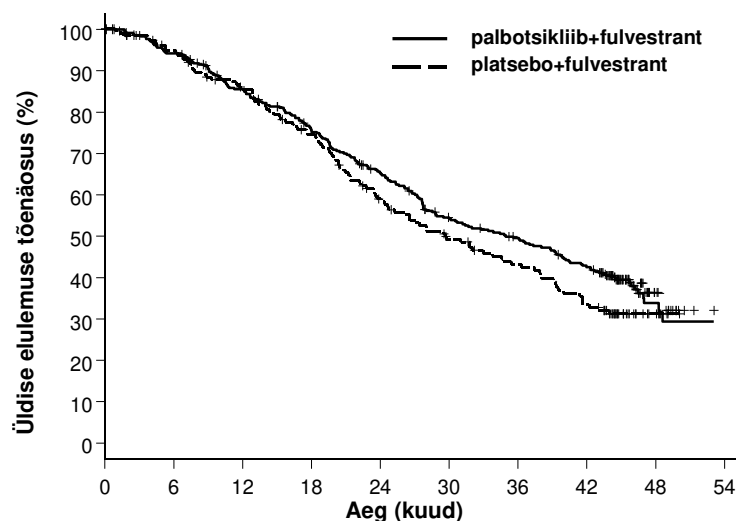
Joonis 2 Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri graafik (uurija hinnang, ravikavatsuslik populatsioon) – PALOMA3 uuring (andmed seisuga 23. oktoober 2015)



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

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

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



Ohustatud patsientide arv	
PAL+FUL	347 321 286 247 209 165 148 126 17
PCB+FUL	174 155 135 115 86 68 57 43 7

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

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

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

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

*Ravivastuse tulemused põhinevad kinnitatud ja kinnitamata ravivastustel.

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

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

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

Toime postmenopausaalsele endomeetriumi

Prekliiniliste andmete põhjal ei oma fulvestrant postmenopausaalset endomeetriumi stimuleerivat toimet (vt lõik 5.3). 2 nädalat kestnud kliiniline uuring, milles tervetele postmenopausis vabatahtlikele manustati 20 mikrogrammi etüüülöstradioli ööpäevas, näitas, et võrreldes platseeboga (eelravi fulvestrandiga annuses 250 mg) vähendas östradiol 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 premenopausis algava günekoloogilise haigusega patsiente, ei leitud fulvestrandi ja platseebo rühmas olulisi erinevusi endomeetriumi paksuses (ultraheliga mõõdetuna).

Toime luudele

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

Lapsed

Fulvestrant ei ole näidustatud kasutamiseks lastel.

Euroopa Raviamet 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 30-11...8-aastaselt tütarlapsel, kellel oli diagnoositud McCune'i-Albrighti sündroomiga seotud progresseeruv enneaegne suguküpsus. Lastele manustati fulvestrandi 4 mg/kg lihasesisesi üks kord kuus. Selles 12-kuulises uuringus uuriti McCune'i-Albrighti sündroomi korral esinevaid erinevaid näitajaid; uuringus ilmnis tupeveritsuse sageduse vähenemine ja luulise vanuse tõusu taseme vähenemine.

Püsi kontsentratsiooni seisundis olid fulvestrandi plasmakontsentratsioonid selles uuringus lastel sarnased täiskasvanute omaga (vt lõik 5.2). Käesolevast väikesest uuringust ei ilmnenu uut ohutusala teavet; 5 aasta tulemused ei ole veel kättesaadavad.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

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

Jaotumine

Fulvestrant jaotub laialdaselt ja kiiresti. Püsiseisundi suur jaotusruumala (ligikaudu 3...5 l/kg) näitab, et jaotumine on valdavalt ekstravaskulaarne. Fulvestrant seondub tugevasti plasmavalkudega (99%). Peamised siduvad osad on väga madala tihedusega lipoproteiinide (*very low density lipoprotein*, VLDL), madala tihedusega lipoproteiinide (*low density lipoprotein*, LDL) ja kõrge tihedusega lipoproteiinide (*high density lipoprotein*, HDL) 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-glükuroniidi metaboliidid) on antiöstrogeensetes mudelites fulvestrandist väiksema või sarnase aktiivsusega. Uuringud inimmaks preparaatide ja inimese rekombineeritud ensüümidega näitavad, et CYP3A4 on ainus fulvestrandi oksüdatsioonis osalev P-450 isoensüüm, kuid *in vivo* näivad valdavalt P-450 mitte hõlmavad teed. *In vitro* andmete põhjal oletatakse, et fulvestrant ei inhibeeriks CYP450 isoensüüme.

Eritumine

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

Patsientide erirühmad

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Lapsed

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Fulvestrandi äge toksilisus on madal.

Fulvestrant Accord 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 hormoontundlikes elundites. Mõnedel koertel ilmnnes erinevaid kudesid haarav arteriit pärast pikaajalist (12 kuud) annustamist.

Uuringutes koertega täheldati nii suukaudse kui ka veenisisesse manustamise järgselt toimet kardiovaskulaarsüsteemile (EKGs kerge ST-segmendi elevatsioon [suukaudne manustamine] ning ühel koeral siinussõlme seiskumine [veenisisesse 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 emasloomade viljakuse ja embrüo elulemuse pöörduvat vähenemist, düstookiat ja loote arenguhäirete, sh tarsiifleksuuri esinemissageduse tõusu. Fulvestranti saanud küülikutel katkes tiinus. Täheldati platsenta kaalu suurenemist ja implantatsioonijärgse loote kaotuse sagenemist. Küülikutel sagenes loote arenguanomaaliade esinemissagedus (vaagnavöötme tagurpidiasetsus ja 27 ristluu-eelset lülisamba lüli).

Kaheaastane onkogeensuse uuring rottidel (fulvestrandi lihasesisene manustamine) näitas emastel rottidel suurte annuste (10 mg ühe roti kohta 15 päeva jooksul) juures munasarja healoomuliste granuloomuliste kasvajate sageduse tõusu ning isastel rottidel testikulaarsete Leydigi rakuliste kasvajate sagenemist. Kaheaastases onkogeensuse uuringus hiirtel (igapäevane suukaudne manustamine) leiti munasarja sugukurdude stroomakasvajate (hea- ja pahaloolumulised) tõusnud sagedus 150 mg/kg ja 500 mg/kg kehakaalu kohta annuse korral ööpäevas. Nimetatud toimeid mittepehjustaval 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 tasemes fertiilsetel loomadel. Seetõttu ei peeta neid leide

oluliseks 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

Etaanool (96 %)

Bensüülalkohol

Bensüülbensoaat

Rafineeritud riitsinusõli

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Temperatuurikõikumisi väljapool 2°C...8°C vahemikku tuleb piirata. See tähendab, et vältida tuleb säilitamist temperatuuril üle 30°C ning 28-päevase perioodi ületamist, mille jooksul hoitakse ravimpreparaati keskmisel temperatuuril alla 25°C (kuid üle 2°C...8°C). Temperatuuri kõikumiste järel tuleb ravimpreparaat viivitamatult paigutada soovitatud säilitamistingimuste juurde (hoida ja transportida külmas, 2°C...8°C). Temperatuuri kõikumised mõjuvad ravimpreparaadi kvaliteedile kumulatiivselt ning 28-päevast perioodi ei tohi ületada Fulvestrant Accord 2-aastase kõlblikkusaja jooksul (vt lõik 6.3). Temperatuur alla 2°C ravimpreparaati ei kahjusta, tingimusel, et ravimpreparaati ei hoita temperatuuril alla -20°C.

Hoida süstel originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Süstel sisaldab:

Läbipaistvast I tüüpi klaasist süstel, millel on varbkolvi kork, süstli kolvivors, turvasulgur ja mis sisaldab 250 mg fulvestranti 5 ml lahuses.

Lisatud on turvanõel (BD *SafetyGlide*®) ühendamiseks süstli korpusega.

Fulvestrant Accord'i turustatakse pakendites, mis sisaldavad kahte ühekordseks kasutamiseks mõeldud süstlit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamisjuhend

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

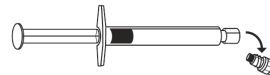
Süstlad on varustatud turvanõelaga BD *SafetyGlide*®.

TÄHELEPANU: Fulvestrant Accord'i süstimisel tuhara dorsaalpiirkonda tuleb istmikunärvi läheduse tõttu olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Mõlema süstli korral:

- Ettevaatlikult eemaldage klaasist süstla korpus aluselt ja kontrollige, et see ei ole kahjustatud.
- Keerake süstla Luer plastikust turvasulguri korki, et eemaldada kate koos selle külge kinnitatud kummist korgiga (vt joonis 1).
- Eemaldage turvanõel (BD *SafetyGlide*®) välispakendist. Kinnitage turvanõel Lueri ühenduse külge (vt joonis 2).
- Nõela kinnitamiseks Lueri'i konektori külge, keerake seda. Keerake, kuni see on tugevalt kinnitunud.
- Eemaldage kate, tõmmates seda otse, et vältida nõelateraviku kahjustamist.
- Viige süstel manustamiskoha lähedusse.
- Eemaldage nõelakate.
- Parenteraalseid lahuseid peab enne manustamist osakeste ja värvuse muutuse suhtes visuaalselt kontrollima.
- Eemaldage süstlist üleliigne õhk.
- Manustage aeglaselt (1...2 minutit/süste) tuharalihasesse. Kasutaja mugavust silmas pidades on süstli viltune nõelaava ülespoole suunatuna ühes tasapinnas kangiga (vt joonis 3).
- Süstimise järel aktiveerige kohe ohutusmehhanism, lükates Luer'i kangi ette, kuni nõela ots on täielikult kaetud (vt joonis 4).

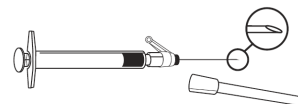
Joonis 1



Joonis 2



Joonis 3



Joonis 4



TÄHELEPANU: Lükake kangi endast ja teistest eemale. Oodake klõpsatust ja kontrollige visuaalselt, et nõela ots oleks täiesti kaetud.

Hävitamine

Süstlid on **ainult** ühekordseks kasutamiseks.

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

978819

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05. veebruar 2019
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09. mai 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2022