

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fulvestrant Medical Valley 250 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta innehåller 250 mg fulvestrant per 5 ml lösning.

Hjälpämnen med känd effekt (per 5 ml)

Etanol (96 %, 500 mg)

Bensylalkohol (500 mg)

Bensylbensoat (750 mg)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Klar, färglös till gul, viskös lösning, utan synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fulvestrant Medical Valley är avsett

- som monoterapi för behandling av östrogenreceptorpositiv, lokalt avancerad eller metastatisk bröstcancer hos postmenopausala kvinnor
 - o som inte tidigare fått endokrin behandling eller
 - o med återfall under eller efter adjuvant antiöstrogenbehandling eller sjukdomsprogression vid antiöstrogenbehandling.
- i kombination med palbociklib för behandling av hormonreceptor-(HR)-positiv, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-(HER2)-negativ lokalt avancerad eller metastatisk bröstcancer hos kvinnor som tidigare har fått endokrin behandling (se avsnitt 5.1).

Hos pre- eller perimenopausala kvinnor bör kombinationsbehandlingen med palbociklib kombineras med en luteiniserande hormonfrisättande hormon-(LHRH)-agonist.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna kvinnor (inklusive äldre):

Rekommenderad dos är 500 mg en gång per månad, med en extra dos på 500 mg två veckor efter den initiala dosen.

Se även produktresumén för palbociklib när fulvestrant används i kombination med palbociklib.

Före och under hela behandlingen med kombinationen fulvestrant plus palbociklib ska pre-/perimenopausala kvinnor behandlas med LHRH-agonister enligt lokal klinisk praxis.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Inga dosjusteringar rekommenderas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 ml/min). Säkerheten och effekten har inte utvärderats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) varför försiktighet rekommenderas i dessa fall (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Inga dosjusteringar rekommenderas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Eftersom exponeringen av fulvestrant kan komma att öka ska fulvestrant dock användas med försiktighet hos dessa patienter. Det finns inga data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Effekt och säkerhet för fulvestrant för barn från födelsen till 18 års ålder har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Fulvestrant ska administreras som två på varandra följande 5 ml intramuskulära injektioner som ges långsamt (1-2 minuter/injektion), en i varje skinka (glutealområdet).

På grund av närheten till den underliggande ischiasnerven ska försiktighet iakttas om fulvestrant injiceras dorsoglutealt.

Anvisningar om administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

Gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

4.4 varningar och försiktighet

Fulvestrant ska användas med försiktighet till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Fulvestrant ska användas med försiktighet till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min).

På grund av det intramuskulära administreringssättet ska försiktighet iakttas när fulvestrant administreras till patienter med känd blödningsrubbnings eller trombocytopeni eller som behandlas med antikoagulantia.

Tromboemboliska händelser är vanligt förekommande hos kvinnor med avancerad bröstcancer vilket har observerats i kliniska studier med fulvestrant (se avsnitt 4.8). Detta bör tas i beaktande när fulvestrant förskrivs till patienter med ökad risk för tromboembolism.

Biverkningar relaterade till injektionsområdet såsom ischias, neuralgi, neuropatisk smärta och perifer neuropati har rapporterats vid injektioner av fulvestrant. På grund av närheten till den underliggande ischiasnerven måste försiktighet iakttas om fulvestrant administreras vid det dorsogluteala injektionsstället (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Långtidsdata för fulvestrants effekt på benvävnad saknas. På grund av fulvestrants verkningsmekanism finns det en potentiell risk för osteoporos.

Effekt och säkerhet för fulvestrant (antingen som monoterapi eller i kombination med palbociklib) har inte studerats hos patienter med kritisk visceral sjukdom.

Se även produktresumén för palbociklib när fulvestrant kombineras med palbociklib.

Interferens med östradiol-antikroppsanalyser

På grund av den strukturella likheten mellan fulvestrant och östradiol kan fulvestrant störa antikroppsbaseade östradiolanalyser och leda till falskt förhöjda nivåer av östradiol.

Etanol

Detta läkemedel innehåller 500 mg alkohol (etanol) per injektion vilket är ekvivalent med 100 mg/ml (10% w/v). Den mängden per injektion av detta läkemedel är ekvivalent med 13 ml öl eller 5 ml vin.

Administrering av en dos på 500 mg av detta läkemedel (2 sprutor) till en vuxen kvinna med en kroppsvikt på 70 kg skulle resultera i en exponering av 14.3 mg/kg etanol, vilket skulle kunna orsaka en ökning av blodalkoholkoncentrationen (BAK) till cirka 2.4 mg/100 ml (se rapport EMA/CHMP/43486/2018). Som jämförelse, för en vuxen som dricker ett glas vin eller 500 ml öl skulle BAK sannolikt bli 50 mg/ 100 ml.

Samadministrering med läkemedel innehållande till exempel propylenglykol eller etanol kan leda till en ackumulering av etanol och inducera biverkningar.

Bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller bensylalkohol som kan orsaka allergiska reaktioner.

Pediatrik population

Fulvestrant rekommenderas inte till barn och ungdomar eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts för denna patientgrupp (se avsnitt 5.1).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

En klinisk interaktionsstudie med midazolam (substrat för CYP3A4) visade att fulvestrant inte hämmar CYP3A4. Kliniska interaktionsstudier med rifampicin (inducerare av CYP3A4) och ketokonazol (hämmare av CYP3A4) visade inte någon kliniskt relevant förändring i clearance av fulvestrant. Dosjustering är därför inte nödvändigt hos patienter som får fulvestrant samtidigt med CYP3A4-hämmare eller -inducerare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Patienter som kan tänkas bli gravida ska använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen med Fulvestrant Medical Valley och i 2 år efter den sista dosen.

Graviditet

Fulvestrant är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Efter enstaka intramuskulära doser i råtta och kanin har fulvestrant visats passera placentan. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter såsom ökad incidens av fostermisbildningar och dödsfall (se avsnitt 5.3). Om graviditet inträffar under behandling med fulvestrant ska patienten informeras om de potentiella riskerna för fostret och den potentiella risken för missfall.

Amning

Amning måste avbrytas vid behandling med fulvestrant. Fulvestrant utsöndras i mjölk hos lakterande råtta. Det är okänt om fulvestrant utsöndras i bröstmjölk. Med hänsyn till den potentiella risken för allvarliga biverkningar orsakade av fulvestrant hos spädbarn som ammas, är användning under amning kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Effekten av fulvestrant på människans fertilitet har inte studerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fulvestrant har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom kraftlöshet har rapporterats som en mycket vanlig biverkan vid användning av fulvestrant ska dock patienter som känner av denna biverkan iaktta försiktighet vid bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Monoterapi

Detta avsnitt omfattar information baserad på alla biverkningar som rapporterats från kliniska studier, studier efter marknadsintroduktionen och spontana rapporter. I den poolade datauppsättningen för fulvestrant i monoterapi var de mest frekvent rapporterade biverkningarna reaktioner vid injektionsstället, kraftlöshet, illamående och förhöjda nivåer av leverenzymmer (ALAT, ASAT, ALP).

I tabell 1 har följande frekvenskategorier för biverkningar beräknats på basis av den grupp som behandlades med 500 mg i de poolade säkerhetsanalyserna av studier som jämförde fulvestrant 500 mg med fulvestrant 250 mg [CONFIRM (studie D6997C00002), FINDER 1 (studie D6997C00004), FINDER 2 (studie D6997C00006) och NEWEST (studie D6997C00003)], eller från enbart FALCON (studie D699BC00001), som jämförde fulvestrant 500 mg med anastrozol 1 mg. När frekvenserna skiljer sig mellan de poolade säkerhetsanalyserna och FALCON visas den högsta frekvensen. Frekvenserna nedanstående tabell baseras på alla rapporterade fall av biverkningar, oavsett prövarens bedömning av orsakssambandet. Mediandurationen för behandling med fulvestrant 500 mg i den poolade datauppsättningen (inkluderande ovan nämnda studier plus FALCON) var 6,5 månader.

Lista över biverkningar i tabellform

De biverkningar som finns listade nedan är klassificerade efter frekvens och organsystem. Frekvensgrupperna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Inom varje frekvensgrupp rapporteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar rapporterade hos patienter behandlade med fulvestrant i monoterapi

Biverkningar enligt klassificering av organsystem och frekvens		
Infektioner och infestationer	Vanliga	Urinvägsinfektioner
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Minskat antal blodplättar ^e
Immunsystemet	Mycket vanliga	Överkänslighetsreaktioner ^e
	Mindre vanliga	Anafylaktiska reaktioner
Metabolism och nutrition	Vanliga	Aptitlöshet ^a
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
Blodkärll	Mycket vanliga	Blodvallningar ^e
	Vanliga	Venös tromboembolism ^a
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Kräkning, diarré

Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Förhöjda nivåer av leverenzymmer (ALAT, ASAT, ALP) ^a
	Vanliga	Förhöjd nivå av bilirubin ^a
	Mindre vanliga	Leversvikt ^{c, f} , hepatit ^f , förhöjd nivå av gamma-GT ^f
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag ^e
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ledsmärta och muskuloskeletal smärta ^d
	Vanliga	Ryggsmärta ^a
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Vaginal blödning ^e
	Mindre vanliga	Vaginal moniliasis ^f , vaginal flytning ^f
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Kraftlöshet ^a , reaktioner vid injektionsstället ^b
	Vanliga	Perifer neuropati ^e , ischias ^e
	Mindre vanliga	Blödning vid injektionsstället ^f , blåmärken vid injektionsstället ^f , neuralgi ^{c, f}

^a Inkluderar biverkningar för vilka den exakta omfattningen av fulvestrants påverkan inte kan fastställas på grund av den underliggande sjukdomen.

^b Termen "reaktioner vid injektionsstället" inkluderar inte blödning vid injektionsstället, blåmärken vid injektionsstället, ischias, neuralgi eller perifer neuropati.

^c Biverkningen observerades inte i större kliniska studier (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Frekvensen har beräknats med hjälp av övre gränsen av det 95procentiga konfidensintervallet för punktskattningen. Detta beräknas som 3/560 (där 560 är antalet patienter i de större kliniska studierna), vilket motsvarar frekvenskategorin "mindre vanliga".

^d Omfattar: artralgi och mindre frekvent muskuloskeletal smärta, myalgi och smärta i extremitet.

^e Frekvenskategorin skiljer sig mellan poolad säkerhetsdatauppsättning och FALCON.

^f Biverkningen observerades inte i FALCON.

Beskrivning av valda biverkningar

Beskrivningarna som inkluderas nedan bygger på säkerhetsanalyser från 228 patienter som fick minst en (1) dos fulvestrant och 232 patienter som fick minst en (1) dos anastrozol i fas 3-studien FALCON.

Ledsmärta och muskuloskeletal smärta

I FALCON-studien rapporterades biverkningarna ledsmärta och muskuloskeletal smärta av 65 (31,2 %) patienter i fulvestrantarmen och av 48 (24,1 %) patienter i anastrozolarmen. Av de 65 patienterna i fulvestrantarmen rapporterade 40 % (26/65) av patienterna ledsmärta och muskuloskeletal smärta inom den första behandlingsmånaden, och 66,2 % (43/65) av patienterna inom de första 3 behandlingsmånaderna. Inga patienter rapporterade biverkningar som var CTCAE grad ≥ 3 eller som krävde dosreduktion, dosavbrott eller utsättning av behandlingen på grund av dessa biverkningar.

Kombinationsbehandling med palbociklib

Den övergripande säkerhetsprofilen för fulvestrant vid användning i kombination med palbociklib bygger på data från 517 patienter med HR-positiv, HER2-negativ avancerad eller metastatisk bröstcancer i den randomiserade PALOMA3-studien (se avsnitt 5.1). De vanligaste (≥ 20 %) biverkningarna av någon grad som rapporterats hos patienter som fick fulvestrant i kombination med palbociklib var neutropeni, leukopeni, infektioner, trötthet, illamående, anemi, stomatit, diarré, trombocytopeni och kräkningar. De vanligaste (≥ 2 %) biverkningarna av grad ≥ 3 var neutropeni, leukopeni, infektioner, anemi, förhöjt ASAT, trombocytopeni och trötthet.

I tabell 2 rapporteras biverkningarna från PALOMA3.

Mediandurationen för exponering av fulvestrant var 11,2 månader i fulvestrant- + palbociklibarmen och 4,8 månader i fulvestrant- + placeboarmen. Mediandurationen för exponering av palbociklib i fulvestrant- + palbociklibarmen var 10,8 månader.

Tabell 2 Biverkningar på basis av PALOMA3-studien (n = 517)

Frekvens per organsystem Rekommenderade termer ^a	Fulvestrant + palbociklib (N = 345)		Fulvestrant + placebo (N = 172)	
	Alla grader n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alla grader n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
Infektioner och infestationer				
<i>Mycket vanliga</i>				
Infektioner ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Blodet och lymfsystemet				
<i>Mycket vanliga</i>				
Neutropeni ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leukopeni ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anemi ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombocytopeni ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Mindre vanliga</i>				
Febril neutropeni	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Metabolism och nutrition				
<i>Mycket vanliga</i>				
Minskad aptit	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Centrala och perifera nervsystemet				
<i>Vanliga</i>				
Dysgeusi	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Ögon				
<i>Vanliga</i>				
Ökat tårflöde	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Dimsyn	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Torra ögon	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
<i>Vanliga</i>				
Epistaxis	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Magtarmkanalen				
<i>Mycket vanliga</i>				
Illamående	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Stomatit ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Diarré	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Kräkning	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Hud och subkutan vävnad				
<i>Mycket vanliga</i>				
Alopeci	67 (19,4)	e./t.	11 (6,4)	e./t.
Hudutslag ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Vanliga</i>				
Torr hud	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				

<i>Mycket vanliga</i>				
Trötthet	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Pyrexia	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Vanliga</i>				
Asteni	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Undersökningar				
<i>Mycket vanliga</i>				
Förhöjt ASAT	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Vanliga</i>				
Förhöjt ALAT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; N/n = antal patienter; e./t. = ej tillämpligt

^a Rekommenderade termer är listade enligt MedDRA 17.1.

^b Infektioner inkluderar alla rekommenderade termer som ingår i klassificeringen av organsystemet Infektioner och infestationer.

^c Neutropeni inkluderar följande rekommenderade termer: neutropeni, minskat neutrofilantal.

^d Leukopeni inkluderar följande rekommenderade termer: leukopeni, minskat antal vita blodkroppar.

^e Anemi inkluderar följande rekommenderade termer: anemi, minskat hemoglobin, minskad hematokrit.

^f Trombocytopeni inkluderar rekommenderade termer: trombocytopeni, minskat antal blodplättar.

^g Stomatit inkluderar följande rekommenderade termer: aftös stomatit, cheilit, glossit, glossodyn, orala ulcerationer, mukositis, oral smärta, orofaryngealt obehag, orofaryngeal smärta, stomatit.

^h Hudutslag inkluderar följande rekommenderade termer: hudutslag, makulopapulösa utslag, kliande utslag, erytematösa utslag, papulösa utslag, dermatit, akneliknande dermatit, toxiska hudutslag.

Beskrivning av valda biverkningar

Neutropeni

Hos patienter som fick fulvestrant i kombination med palbociklib i PALOMA3-studien rapporterades neutropeni av någon grad hos 290 (84,1 %) patienter, varav neutropeni av grad 3 rapporterades hos 200 (58,0 %) patienter och neutropeni av grad 4 rapporterades hos 40 (11,6 %) patienter. I fulvestrant- + placeboarmen (n = 172) rapporterades neutropeni av någon grad hos 6 (3,5 %) patienter. Det fanns inga rapporter om neutropeni av grad 3 eller 4 i fulvestrant- + placeboarmen.

Hos patienter som fick fulvestrant i kombination med palbociklib var mediantiden till första episoden av neutropeni av någon grad 15 dagar (intervall: 13–512 dagar) och mediandurationen för neutropeni av grad ≥ 3 var 16 dagar. Febril neutropeni har rapporterats hos 3 (0,9 %) patienter som fick fulvestrant i kombination med palbociklib.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns enstaka rapporter om överdosering med fulvestrant hos människa. Vid överdosering rekommenderas symtomatisk, stödjande behandling. Djurstudier med höga doser av fulvestrant tyder inte på några andra effekter än de som kan relateras direkt eller indirekt till antiöstrogen aktivitet (se avsnitt 5.3).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Endokrin terapi, antiöstrogener, ATC-kod: L02BA03

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Fulvestrant är en kompetitiv östrogenreceptorantagonist (ER) med en affinitet som är jämförbar med östradiol. Fulvestrant blockerar de trofiska effekterna av östrogener utan någon partiell agonist-aktivitet (östrogenlik). Verkningsmekanismen är associerad med nedreglering av nivåer av östrogenreceptorprotein. Kliniska studier som genomförts på postmenopausala kvinnor med primär bröstcancer har visat att fulvestrant signifikant nedreglerar östrogenreceptorprotein i östrogenreceptorpositiva tumörer jämfört med placebo. Uttrycket av progesteronreceptorer minskade också signifikant, vilket väl överensstämmer med avsaknad av egen östrogenlik agonistisk effekt. Det har även visats att fulvestrant 500 mg nedreglerar ER och proloferationsmarkören Ki67 i större utsträckning än fulvestrant 250 mg i brösttumörer vid postmenopausal neoadjuvant behandling.

Klinisk effekt och säkerhet vid avancerad bröstcancer

Monoterapi

En klinisk fas 3-studie genomfördes på 736 postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer som hade recidiv under pågående eller efter adjuvant endokrin terapi eller progression efter endokrin terapi vid framskriden sjukdom. Studien inkluderade 423 patienter som hade recidiv efter eller progredierade under antiöstrogenbehandling (AE-undergrupp) och 313 patienter som hade recidiv efter eller progredierade under behandling med aromatashämmare (AI-undergrupp). I denna studie jämfördes effekten och säkerheten för fulvestrant 500 mg (n = 362) med fulvestrant 250 mg (n = 374). Progressionsfri överlevnad (PFS) var primärt effektmått. De viktigaste sekundära effektmåten inkluderade objektiv respons (ORR), klinisk nytta (CBR) och total överlevnad (OS). Effektnät för CONFIRM-studien är summerade i tabell 3.

Tabell 3 Summering av resultaten för det primära effektmåttet (PFS) och de viktigaste sekundära effektmåten i CONFIRM-studien

Variabel	Typ av estimat; behandlings- jämförelse	Fulvestrant 500 mg (N = 362)	Fulvestrant 250 mg (N = 374)	Jämförelse mellan grupper (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				Hazard ratio	95 % CI	p-värde
PFS	K-M-median i månader; hazard ratio					
Alla patienter		6,5	5,5	0,80	0,68, 0,94	0,006
-AE-undergrupp (n = 423)		8,6	5,8	0,76	0,62, 0,94	0,013
-AI-undergrupp (n = 313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67, 1,08	0,195
OS ^b	K-M-median i månader; hazard ratio					
Alla patienter		26,4	22,3	0,81	0,69, 0,96	0,016 ^c
-AE-undergrupp (n = 423)		30,6	23,9	0,79	0,63, 0,99	0,038 ^c
-AI-undergrupp (n = 313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67, 1,11	0,241 ^c

Variabel	Typ av estimat; behandlings- jämförelse	Fulvestrant 500 mg (N = 362)	Fulvestrant 250 mg (N = 374)	Jämförelse mellan grupper (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)	
				Absolut skillnad i %	95 % CI
ORR^d	% patienter med OR; absolut skillnad i %				
Alla patienter		13,8	14,6	-0,8	-5,8, 6,3
-AE-undergrupp (n = 296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2, 9,3
-AI-undergrupp (n = 205)^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5, 9,8
CBR^e	% patienter med CB; absolut skillnad i %				
Alla patienter		45,6	39,6	6,0	-1,1, 13,3
-AE-undergrupp (n = 423)		52,4	45,1	7,3	-2,2, 16,6
-AI-undergrupp (n = 313)^a		36,2	32,3	3,9	-6,1, 15,2

^a Fulvestrant är indicerat för patienter vars sjukdom har recidiverat eller progredierat under anti-östrogebehandling. Resultaten i AI-undergruppen är inte övertygande.

^b OS presenteras för de slutliga överlevnadsanalyserna vid 75 % mognad.

^c Nominellt p-värde utan justeringar för multiplicitet mellan de initiala analyserna av total överlevnad vid 50 % mognad och de uppdaterade analyserna av överlevnad vid 75 % mognad.

^d ORR fastställdes för patienter som var möjliga att utvärdera med avseende på respons vid baslinjen (d.v.s. de med mätbar sjukdom vid baslinjen: 240 patienter i fulvestrant 500 mg-gruppen och 261 patienter i 250 mg-gruppen).

^e Patienter med bästa objektiva respons i form av endera komplett respons, partiell respons eller stabil sjukdom ≥ 24 veckor.

PFS: Progressionsfri överlevnad; ORR: Objektiv responsfrekvens; OR: Objektiv respons; CBR: Frekvens för klinisk nytta; CB: Klinisk nytta; OS: Totalöverlevnad; K-M: Kaplan-Meier; CI: Konfidensintervall. AI: Aromatashämmare, AE: Antiöstroge.

En randomiserad, dubbelblind, dubbelplacebo-, multicenterstudie i fas 3 av fulvestrant 500 mg jämfört med anastrozol 1 mg utfördes på postmenopausala kvinnor med ER-positiv och/eller PgR-positiv lokalt avancerad eller metastatisk bröstcancer som inte tidigare behandlats med någon hormonell behandling. Totalt randomiserades 462 patienter 1:1 i följd att få antingen fulvestrant 500 mg eller anastrozol 1 mg. Randomiseringen stratifierades enligt sjukdomstillstånd (lokalt avancerat eller metastatiskt), tidigare kemoterapi för avancerad sjukdom och mätbar sjukdom.

Studiens primära effektmått var prövarens bedömning av progressionsfri överlevnad (PFS) bedömd enligt RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Viktiga sekundära effektmått inkluderade total överlevnad (OS) och objektiv responsfrekvens (ORR).

Medianåldern för patienterna som skrivits in i studien var 63 år (intervall 36–90). Majoriteten av patienterna (87,0 %) hade metastatisk sjukdom vid baslinjen. Femtiofem procent (55,0 %) av patienterna hade visceral metastasering vid baslinjen. Totalt hade 17,1 % av patienterna fått en tidigare kemoterapibehandling för avancerad sjukdom; 84,2 % av patienterna hade mätbar sjukdom.

Överensstämmande resultat observerades för majoriteten av de fördefinierade patientundergrupperna. För patienter i den fördefinierade undergruppen icke-visceral metastasering. (n = 208), var HR 0,592 (95 % CI: 0,419, 0,837) för fulvestrantarmen jämfört med anastrozolarmen. För patienter i undergruppen visceral metastasering (n = 254), var HR 0,993 (95 % CI: 0,740, 1,331) för fulvestrantarmen jämfört med anastrozolarmen. Effekts resultatet för FALCON-studien presenteras i tabell 4 och figur 1.

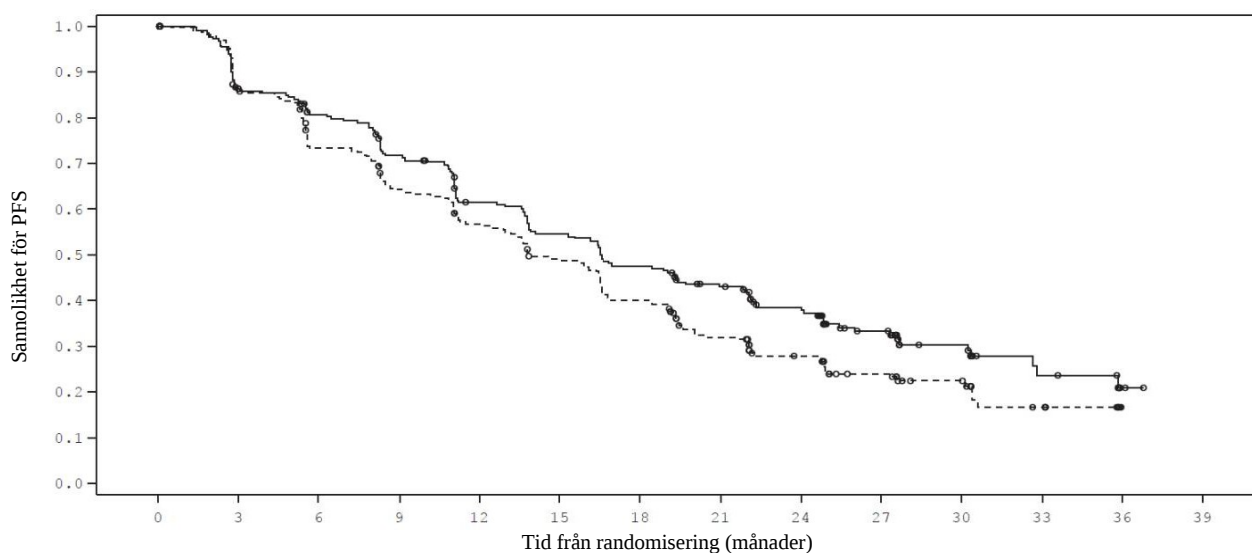
Tabell 4 Summering av resultaten för det primära effektmåttet (PFS) och de viktigaste sekundära effektmått (prövarens bedömning, intent-to-treat-populationen) – FALCON-studien

	Fulvestrant 500 mg (N = 230)	Anastrozol 1 mg (N = 232)
Progressionsfri överlevnad		
Antal PFS-händelser (%)	143 (62,2 %)	166 (71,6 %)
PFS hazard ratio (95 % CI) och p-värde	HR 0,797 (0,637–0,999) p = 0,0486	
PFS-median [månader (95 % CI)]	16,6 (13,8, 21,0)	13,8 (12,0, 16,6)
Antal OS-händelser*	67 (29,1 %)	75 (32,3 %)
OS hazard ratio (95 % CI) och p-värde	HR 0,875 (0,629–1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1 %)	88 (44,9 %)
ORR odds ratio (95 % CI) och p-värde	OR 1,074 (0,716–1,614) p = 0,7290	
Median DoR (månader)	20,0	13,2
CBR	180 (78,3 %)	172 (74,1 %)
CBR odds ratio (95 % CI) och p-värde	OR 1,253 (0,815–1,932) p = 0,3045	

* (31 % mognad)–inte slutgiltig OS-analys

** för patienter med mätbar sjukdom

Figur 1 Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad (prövarens bedömning, intent-to-treat-population) – FALCON-studien



		Behandling — Fulvestrant 500 mg (N = 230) ----- Anastrozol 1 mg (N = 232)												
Antal riskutsatta patienter:														
FUL500	230	187	171	150	124	110	96	81	63	44	24	11	2	0
ANAS1	232	194	162	139	120	102	84	60	45	31	22	10	0	0

Två kliniska studier i fas 3 genomfördes på totalt 851 postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer, vilka antingen fått återfall i sjukdomen under eller efter adjuvant hormonell behandling eller progredierat efter hormonell behandling för avancerad sjukdom. Sjuttiosju procent (77 %) av studiepopulationen hade östrogenreceptorpositiv bröstcancer. I dessa studier jämfördes säkerhet och

effekt vid månadsvis administrering av fulvestrant 250 mg med daglig administrering av 1 mg anastrozol (aromatashämmare). Sammantaget var fulvestrant, vid en månadsvis dos på 250 mg, minst lika effektivt som anastrozol vad gällde progressionsfri överlevnad, objektiv respons och tid till död. Det fanns inga statistiskt signifikanta skillnader i några av dessa effektmått mellan de två behandlingsgrupperna. Progressionsfri överlevnad var primärt effektmått. En kombinerad analys av båda studierna visade att 83 % av patienterna som fick fulvestrant progredierade i sin sjukdom, jämfört med 85 % av patienterna som fick anastrozol. Kombinerad analys av båda studierna visade att riskkvoten (hazard ratio) mellan fulvestrant 250 mg och anastrozol vad gäller progressionsfri överlevnad var 0,95 (95 % CI 0,82 till 1,10). Den objektiva responsen var 19,2 % för fulvestrant 250 mg jämfört med 16,5 % för anastrozol. Mediantiden till död var 27,4 månader för patienter som behandlats med fulvestrant och 27,6 månader för patienter som behandlats med anastrozol. Riskkvoten mellan fulvestrant 250 mg och anastrozol vad gäller tid till död var 1,01 (95 % CI 0,86 till 1,19).

Kombinationsbehandling med palbociklib

En internationell, randomiserad, dubbelblind, multicenterstudie med parallella grupper i fas 3 av fulvestrant 500 mg plus palbociklib 125 mg jämfört med fulvestrant 500 mg plus placebo utfördes på kvinnor med HR-positiv, HER2-negativ lokalt avancerad bröstcancer som inte var mottaglig för resektion eller strålbehandling i kurativ avsikt eller metastatisk bröstcancer, oberoende av menopausal status, vars sjukdom hade progredierat efter tidigare endokrin behandling som (neo)adjuvant behandling eller för metastasering.

Totalt 521 pre/peri- eller postmenopausala kvinnor som hade progredierat under eller inom 12 månader efter slutförd adjuvant endokrin behandling under eller inom 1 månad från tidigare endokrin behandling för avancerad sjukdom, randomiserades 2:1 till fulvestrant plus palbociklib eller fulvestrant plus placebo och stratifierades enligt dokumenterad känslighet för tidigare hormonell behandling, menopausal status vid studiens inledning (pre/peri- jämfört med postmenopausal) och förekomst av visceral metastaser. Pre-/perimenopausala kvinnor fick LHRH-agonisten goserelin. Patienter med avancerad/metastatisk, symtomatisk, visceral spridning, med risk för livshotande komplikationer på kort sikt (inklusive patienter med massiva okontrollerade utgjutningar [pleurala, perikardiella, peritoneala], pulmonell lymfangit och mer än 50 % engagemang av levern) var inte lämpliga som studiedeltagare.

Patienterna fick den tilldelade behandlingen fram till objektiv sjukdomsprogression, symtomatisk försämring, oacceptabel toxicitet, död eller tillbakadraget samtycke, beroende på vilket som inträffade först. Överkorsning mellan behandlingsarmar var inte tillåten.

Patienterna var väl matchade för demografiska och prognostiska baslinjekarakteristika mellan armen fulvestrant plus palbociklib och armen fulvestrant plus placebo. Medianåldern för patienterna som inkluderats i denna studie var 57 år (intervall 29, 88). I varje behandlingsarm var flertalet av patienterna vita, hade dokumenterad känslighet för tidigare hormonell behandling och var postmenopausala. Cirka 20 % av patienterna var pre-/perimenopausala. Alla patienter hade fått tidigare systemisk behandling och flertalet av patienterna i vardera behandlingsarmen hade fått en tidigare kemoterapibehandling för sin primära diagnos. Mer än hälften (62 %) hade en ECOG PS på 0, 60 % hade visceral metastaser och 60 % hade fått fler än 1 tidigare hormonell behandling för sin primära diagnos.

Studiens primära effektmått var prövarens bedömning av PFS bedömd enligt RECIST 1.1. Understödjande PFS-analyser var baserade på oberoende central radiologigranskning. Sekundära effektmått inkluderade OR, CBR, totalöverlevnad (OS), säkerhet och tid till försämring (TTD) av smärteffektmått.

Studien uppfyllde det primära effektmåttet genom att förlänga prövarbedömd PFS vid interimanalysen som utfördes på 82 % av de planerade PFS-händelserna; resultaten överskred de förbestämda Haybittle-Peto-effektgränserna ($\alpha = 0,00135$), vilket visade på en statistiskt signifikant förlängning av PFS och en kliniskt meningsfull behandlingseffekt. En noggrannare uppdatering av effektivitetsdata rapporteras i tabell 5.

Efter en medianuppföljningstid på 45 månader utfördes den slutliga OS-analysen baserad på 310 händelser (60 % av de randomiserade patienterna). En skillnad på 6,9 månader i median OS observerades i armen palbociklib plus fulvestrant jämfört med armen placebo plus fulvestrant; resultatet var inte statistiskt signifikant vid den förspecifierade signifikansnivån på 0,0235 (1-sidig). I armen placebo plus fulvestrant fick 15,5 % av de randomiserade patienterna palbociklib och andra CDK-hämmare som efterföljande behandlingar efter progression.

Resultaten från prövarens bedömning av PFS och slutlig OS-data från PALOMA3-studien presenteras i tabell 5. Relevanta Kaplan-Meier-kurvor presenteras i bild 2 respektive 3.

Tabell 5 Resultat effektmått – PALOMA3-studien (prövarens bedömning, intent-to-treat-population)

	Uppdaterad analys (brytpunkt 23 oktober 2015)	
	Fulvestrant plus palbociklib (N = 347)	Fulvestrant plus placebo (N = 174)
Progressionsfri överlevnad		
Median [månader (95 % CI)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Hazard ratio (95 % CI) och p-värde	0,497 (0,398, 0,620), p <0,000001	
Sekundära effektmått		
OR [% (95 % CI)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (mätbar sjukdom) [% (95 % CI)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
CBR [% (95 % CI)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
Slutlig totalöverlevnad (OS) (brytpunkt 13 april 2018)		
Antal händelser (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Median [månader (95 % CI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Hazard ratio (95 % CI) och p-värde†	0,814 (0,644, 1,029) P = 0,0429†	

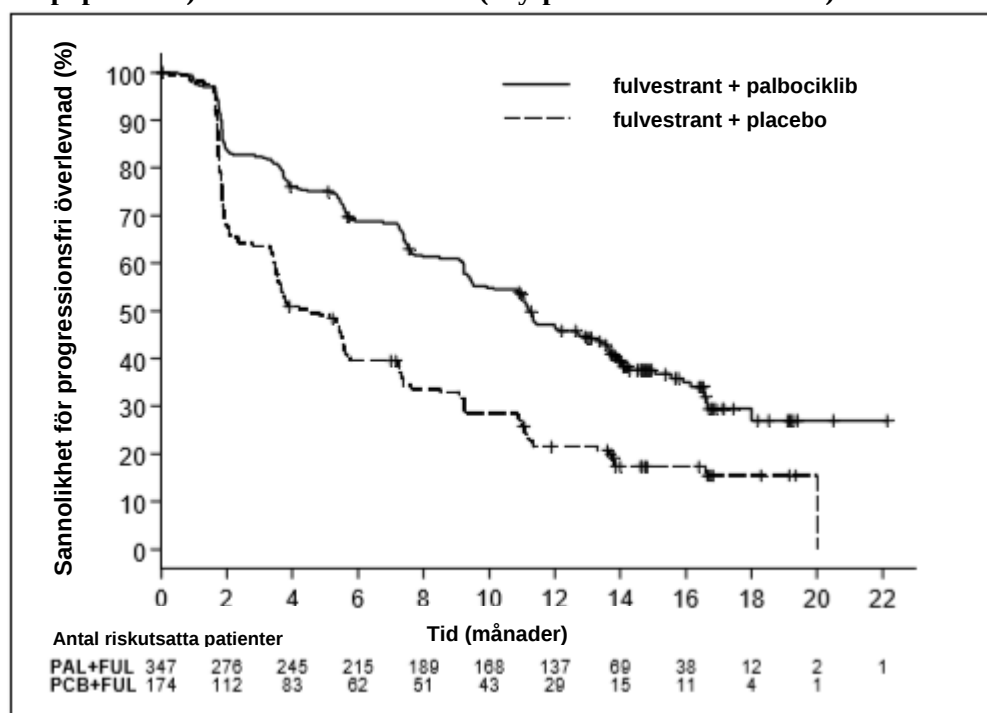
CBR = frekvens för klinisk nytta; CI = konfidensintervall; N = antal patienter; OR = objektiv respons.

Resultaten för sekundära effektmått är baserade på bekräftade och obekräftade svar enligt RECIST 1.1.

* Ej statistiskt signifikant.

[†] 1-sidigt p-värde från log-rank-testet som stratifierats efter förekomst av visceral metastaser och känslighet för tidigare endokrin behandling per randomisering

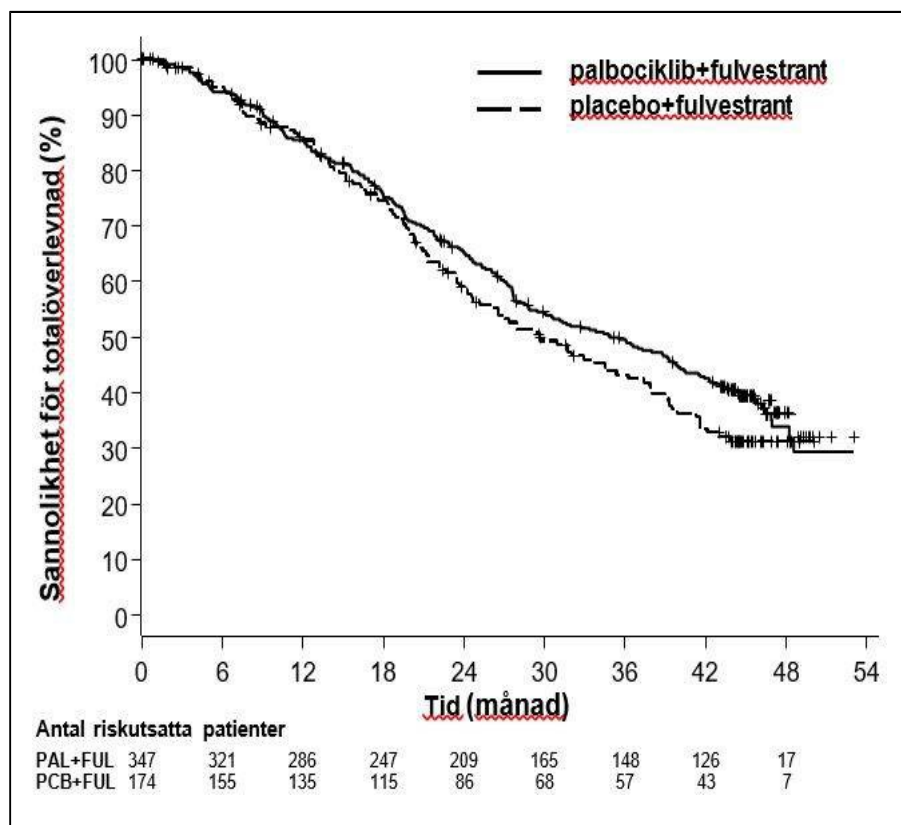
Bild 2 Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad (prövarens bedömning, intent-to-treat-population) – PALOMA3-studien (brytpunkt 23 oktober 2015)



FUL = fulvestrant; PAL = palbociclib; PCB = placebo.

En minskad risk för sjukdomsprogression eller död i armen fulvestrant plus palbociclib observerades i alla individuella patientundergrupper definierade enligt stratifieringsfaktorer och baslinjekaraktistika. Detta var tydligt hos pre-/perimenopausala kvinnor (HR 0,46 [95 % CI: 0,28, 0,75]) och postmenopausala kvinnor (HR 0,52 [95 % CI: 0,40, 0,66]) och patienter med visceral metastatisk sjukdom (HR 0,50 [95 % CI: 0,38, 0,65]) och icke-visceral metastatisk sjukdom (HR 0,48 [95 % CI: 0,33, 0,71]). Nyttan kunde även observeras oberoende av tidigare behandlingslinjer vid metastasering, om 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]), eller ≥ 3 linjer (HR 0,59 [95 % CI: 0,28, 1,22]).

Bild 3. Kaplan-Meier-kurva för totalöverlevnad (intent-to-treat-population – PALOMA3-studien (brytpunkt 13 april 2018))



FUL= fulvestrant; PAL= palbociklib; PCB= placebo.

Ytterligare effektmått (ORR och TTR) bedömda i patientundergrupperna med eller utan visceral sjukdom visas i tabell 6.

Tabell 6 Resultat effektmått vid visceral och icke-visceral sjukdom från PALOMA3-studien (intent-to-treat-population)

	Visceral sjukdom		Icke-visceral sjukdom	
	Fulvestrant plus palbociklib (N = 206)	Fulvestrant plus placebo (N = 105)	Fulvestrant plus palbociklib (N = 141)	Fulvestrant plus placebo (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*, median [månader (intervall)]	3,8 (3,5, 16,7)	5,4 (3,5, 16,7)	3,7 (1,9, 13,7)	3,6 (3,4, 3,7)

* Responsresultat baserat på bekräftade och obekräftade responser.

N = antal patienter; CI = konfidensintervall; OR = objektiv respons; TTR = tid till första tumörrespons.

Patientrapporterade symtom bedömdes med frågeformuläret från European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) för livskvalitet (QLQ)-C30 och dess bröstcancermodul (EORTC QLQ-BR23). Totalt 335 patienter i armen fulvestrant plus palbociklib och 166 patienter i armen fulvestrant plus placebo fyllde i frågeformuläret vid baslinjebesöket och vid minst 1 besök efter baslinjebesöket.

Tid till försämring förspecificerades som tiden mellan baslinjen och första förekomsten av ≥ 10 poängs ökning från baslinjen vad gäller smärtsymtompoäng. Tillägg av palbociklib till fulvestrant medförde en

symtomfördel genom att signifikant fördröja tid till försämring av smärtsymtomen jämfört med fulvestrant plus placebo (median 8,0 månader jämfört med 2,8 månader; HR 0,64 [95 % CI: 0,49, 0,85]; $p < 0,001$).

Effekter på postmenopausalt endometrium

Prekliniska data tyder inte på att fulvestrant har någon stimulerande effekt på endometriet postmenopausalt (se avsnitt 5.3). En 2-veckors studie med friska frivilliga postmenopausala kvinnor som behandlades med etinylestradiol 20 mikrogram/dag visade att förbehandling med fulvestrant 250 mg resulterade i en signifikant minskad stimulering av det postmenopausala endometriet, jämfört med förbehandling med placebo, enligt ultraljudsmätning av endometriets tjocklek.

Neoadjuvant behandling i upp till 16 veckor för bröstcancerpatienter behandlade med antingen fulvestrant 500 mg eller fulvestrant 250 mg resulterade inte i kliniskt signifikanta skillnader i endometriets tjocklek, vilket indikerar frånvaro av agonisteffekt. Det finns inget som tyder på biverkningar i endometriet hos de studerade bröstcancerpatienterna. Data gällande endometriets morfologi finns inte tillgängliga.

I två kortidsstudier (1 och 12 veckor) på premenopausala patienter med benign, gynekologisk sjukdom observerades inte någon signifikant skillnad i endometriets tjocklek (mätt med ultraljud) när fulvestrant jämfördes med placebo.

Effekter på benvävnad

Långtidsdata för fulvestrants effekt på benvävnad saknas. Neoadjuvant behandling av bröstcancerpatienter i upp till 16 veckor med antingen fulvestrant 500 mg eller fulvestrant 250 mg resulterade inte i kliniskt signifikanta skillnader i benomsättningsmarkörer i serum.

Pediatrisk population

Fulvestrant är ej indicerat till barn. Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för fulvestrant för alla grupper av den pediatrika populationen för bröstcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

I en öppen fas 2-studie undersöktes säkerhet, effekt och farmakokinetik för fulvestrant på 30 flickor i åldern 1–8 år med för tidig pubertet kopplad till McCune Albrights syndrom (MAS). De unga patienterna fick en dos av fulvestrant på 4 mg/kg per månad intramuskulärt. I denna 12-månadersstudie undersöktes en rad olika MAS-relaterade effektmått och visade en sänkt frekvens av vaginala blödningar och en sänkt utvecklingstakt för skelettåldern. Dalkoncentrationerna av fulvestrant vid steady state hos barnen i denna studie överensstämde med dem hos vuxna (se avsnitt 5.2). Det framkom inga nya säkerhetsproblem från denna lilla studie, men några 5-årsdata är ännu ej tillgängliga.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter administrering av fulvestrant långverkande intramuskulär injektion, absorberas fulvestrant långsamt och maximala plasmakoncentrationer ($C_{\max}$) uppnås efter ca 5 dagar. Administrering av regimen fulvestrant 500 mg ger exponeringsnivåer vid eller nära steady state inom den första doseringsmånaden (i medeltal [CV]: AUC 475 [33,4 %] ng.dagar/ml, $C_{\max}$ 25,1 [35,3 %] ng/ml, $C_{\min}$ 16,3 [25,9 %] ng/ml). Vid steady state håller sig plasmakoncentrationerna av fulvestrant inom ett ganska snävt intervall upp till en ca 3-faldig skillnad mellan maximum- och minimikoncentrationer. Efter intramuskulär administrering är exponeringen i stort sett dosproportionell i dosområdet 50 till 500 mg.

Distribution

Fulvestrant distribueras omfattande och snabbt efter administrering. Den stora distributionsvolymen vid steady state (V_{dss}) (ca 3 till 5 l/kg), tyder på att distributionen är mestadels extravaskulär.

Fulvestrant binds i hög grad till plasmaproteiner (99 %). Fraktioner av VLDL (very low density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein) och HDL (high density lipoprotein) utgör huvuddelen av dessa plasmaproteiner. Inga studier avseende proteinbindningsinteraktioner har utförts. Det könshormonbindande globulinets (SHGB) roll har inte utvärderats.

Metabolism

Fulvestrants metabolism har inte utvärderats fullständigt, men innefattar kombinationer av ett antal möjliga metaboliseringsvägar som ingår i metabolismen av endogena steroider. Identifierade metaboliter (inklusive 17-keton, sulfan, 3-sulfat, 3- och 17-glukuronidmetaboliter) är antingen mindre aktiva eller uppvisar en liknande aktivitetsprofil som fulvestrant i antiöstrogena modeller. Studier med humana leverpreparat och humana rekombinanta enzymer indikerar att CYP3A4 är det enda P-450-isoenzym som är involverat i oxidationen av fulvestrant. In vivo förefaller dock andra metaboliseringsvägar än P450 vara vanligast förekommande. In vitro-data tyder på att fulvestrant inte hämmar CYP450-isoenzymer.

Eliminering

Fulvestrant elimineras huvudsakligen i metaboliserad form. Den främsta utsöndringsvägen är via feces och mindre än 1 % utsöndras via urinen. Fulvestrant har ett högt clearance, $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, vilket tyder på hög extraktionsgrad i levern. Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) efter intramuskulär administrering styrs av absorptionshastigheten och har uppskattats till 50 dagar.

Särskilda populationer

I en populationsfarmakokinetisk analys av data från fas 3-studier sågs ingen skillnad i den farmakokinetiska profilen för fulvestrant beroende på ålder (mellan 33 och 89 år), vikt (40–127 kg) eller etnicitet.

Nedsatt njurfunktion

Lätt till måttligt nedsatt njurfunktion påverkade inte fulvestrants farmakokinetik i någon kliniskt relevant omfattning.

Nedsatt leverfunktion

Fulvestrants farmakokinetik har utvärderats i en singeldosstudie genomförd på försökspersoner med lätt till måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass A och B). En hög dos av en formulering för intramuskulär injektion med kortare duration användes. Hos kvinnor med nedsatt leverfunktion sågs en upp till 2,5-faldig ökning av AUC jämfört med friska försökspersoner. Hos patienter som administreras fulvestrant förväntas en ökad exponering i denna omfattning vara väl tolererad.

Kvinnor med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass C) utvärderades inte.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för fulvestrant utvärderades i en klinisk studie på 30 flickor med för tidig pubertet knuten till McCune Albrights syndrom (MAS) (se avsnitt 5.1). De unga patienterna var i åldern 1–8 år och fick en dos av fulvestrant på 4 mg/kg per månad intramuskulärt. Det geometriska medelvärdet (standardavvikelsen) för dalkoncentrationen ($C_{\min,ss}$) och för AUC_{ss} i steady state var 4,2 (0,9) ng/ml respektive 3 680 (1 020) ng * h/ml. Även om insamlade data var begränsade förefaller dalkoncentrationerna av fulvestrant vid steady state hos barn överensstämma med dem hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Fulvestrant har låg akut toxicitet.

Referensprodukten och andra beredningsformer av fulvestrant tolererades väl i alla djurarter som testades i flerdosstudier. Lokala reaktioner, såsom myosit och granulom vid injektionsstället ansågs bero på vehikeln, men allvarlighetsgraden av myosit hos kanin ökade med fulvestrantmängden jämfört med

kontroll (saltlösning). I multipla intramuskulära dostoicitetsstudier på råttor och hund, kunde de flesta av effekterna hänföras till fulvestrants antiöstrogena aktivitet. Detta kunde särskilt ses i reproduktionssystemet hos honor men också i andra organ känsliga för hormoner hos båda könen. Arterit som omfattade ett flertal olika vävnader sågs hos några hundar efter kronisk (12 månader) behandling.

I hundstudier sågs effekter på kardiovaskulära systemet efter oral och intravenös administrering (mindre höjningar av ST-segmentet vid EKG [oral], i en hund sågs sinushämning [intravenöst]). Detta inträffade vid exponeringsnivåer som var högre än för patienter ($C_{\max} > 15$ gånger), och är därför sannolikt av begränsad betydelse för människans säkerhet vid kliniska doser.

Fulvestrant visade ingen gentoxicitet.

Vid doser jämförbara den kliniska dosen visade fulvestrant reproduktionseffekter och effekter på embryo-/fosterutveckling i överensstämmelse med dess antiöstrogena aktivitet. En reversibel minskad fertilitet och embryoöverlevnad, dystoci och en ökad incidens av missbildningar inklusive böjd fotled observerades hos råttor. Kaniner som fick fulvestrant kunde inte fullfölja dräktighet och en ökning av placentavikten samt post-implantationsförlust av foster sågs. En ökad incidens av fostervariationer hos kanin (omvänd placering av bäckengördeln samt 27 pre-sakralkotor) noterades.

En två års onkogenicitetsstudie på råttor (intramuskulär administrering av fulvestrant) visade på en ökad incidens av benigna ovariala granulosa celltumörer hos honrättor vid hög dos (10 mg/råttor/15 dagar) och en ökad incidens av Leydigcelltumörer i testiklarna hos hanrättor. I en tvåårig onkogenicitetsstudie på mus (daglig oral administrering) fanns en ökad incidens av könssträngstumörer i äggstockarna (både benigna och maligna) vid doser på 150 och 500 mg/kg/dag. Vid nivån utan effekt för dessa fynd var den systemiska exponeringen (AUC), hos rättor cirka 1,5 gånger den förväntade humana exponeringen hos honor och 0,8 gånger hos hanar, och hos möss cirka 0,8 gånger den förväntade humana exponeringen hos både hanar och honor. Induktionen av sådana tumörer överensstämmer med farmakologiska endokrina förändringar i gonadotropinnivåer orsakade av antiöstrogener hos cykliska djur. Därför anses dessa fynd inte vara relevanta för användningen av fulvestrant hos postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer.

Miljöriskbedömning (ERA)

Miljöriskbedömningsstudier har visat att fulvestrant kan ha potential att orsaka skadliga effekter på vattenmiljön (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol (96 %)
Bensylalkohol (E1519)
Bensylbensoat
Ricinolja, raffinerad

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvara den förfyllda sprutan i originalförpackningen. Ljuskänsligt

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen med den förfyllda sprutan innehåller följande:

En förfylld spruta av klart typ 1-glas med kolvstång av polystyren och kolvpropp av elastomer, försedd med ett spetsskydd av styv plast, innehållande 5 ml fulvestrant injektionsvätska, lösning. En stickskyddad nål (BD SafetyGlide) för anslutning till sprutan medföljer också.

Eller

Två förfyllda sprutor av klart typ 1-glas med kolvstång av polystyren och kolvpropp av elastomer, försedda med ett spetsskydd av styv plast, vardera innehållande 5 ml fulvestrant injektionsvätska, lösning.

Två stickskyddade nålar (BD SafetyGlide) för anslutning till sprutorna medföljer också.

Eller

Sex förfyllda sprutor av klart typ 1-glas med kolvstång av polystyren och kolvpropp av elastomer, försedda med ett spetsskydd av styv plast, vardera innehållande 5 ml fulvestrant injektionsvätska, lösning. Sex stickskyddade nålar (BD SafetyGlide) för anslutning till sprutorna medföljer också.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Anvisningar för administrering

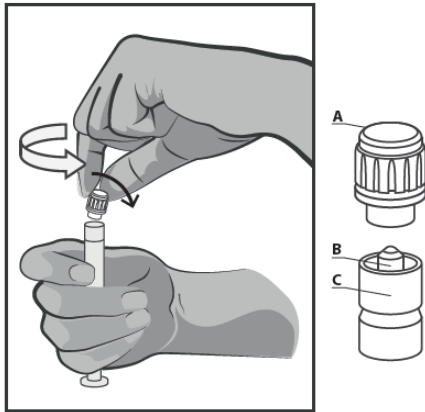
Administrera injektionen enligt lokala riktlinjer för utförande av intramuskulära injektioner med stor volym.

OBS! På grund av närheten till den underliggande ischiasnerven måste försiktighet iakttas om fulvestrant administreras vid det dorsogluteala injektionsstället (se avsnitt 4.4).

Varning – Autoklavera inte den stickskyddade nålen (BD SafetyGlide™ Safety Hypodermic Needle) före användning. Händerna måste hela tiden hållas bakom nålen vid all användning och vid destruktion.

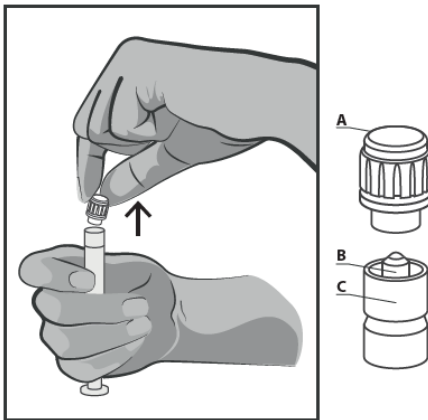
För var och en av de två sprutorna:

- Ta glassprutan från brickan och kontrollera att den inte är skadad.
- Ta bort den yttre förpackningen kring den stickskyddade nålen (SafetyGlide).
- Parenterala lösningar måste granskas visuellt avseende partiklar och missfärgning före administrering.
- Håll sprutan upprätt i den räfflade delen (C). Ta med andra handen tag i locket (A) och vrid försiktigt den styva plastkorken moturs (se figur 1):



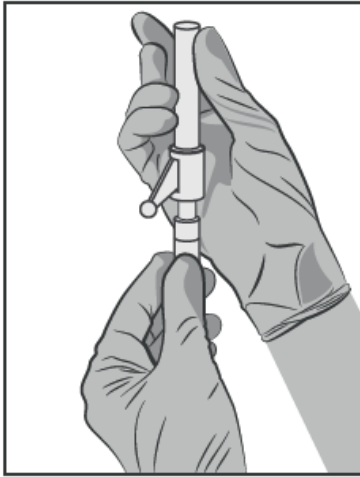
Figur 1

- Ta bort locket (A) genom att dra rakt upp. Bevara steriliteten genom att inte vidröra sprutspetsen (B) (se figur 2).



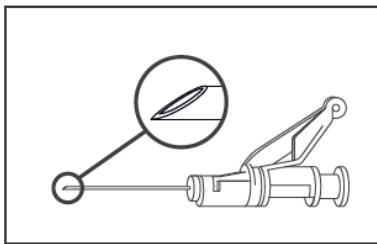
Figur 2

- Placera den stickskyddade nålen på luerlåsfattningen och vrid tills den sitter fast (se figur 3).
- Kontrollera att nålen är fastlåst på luerfattningen innan du flyttar sprutan från vertikalplanet.
- Dra skyddshylsan rakt av nålen för att undvika att skada nålspetsen.
- För den fyllda sprutan till administreringsstället.
- Ta bort nålskyddet.
- Tryck ut överskott av luft från sprutan



Figur 3

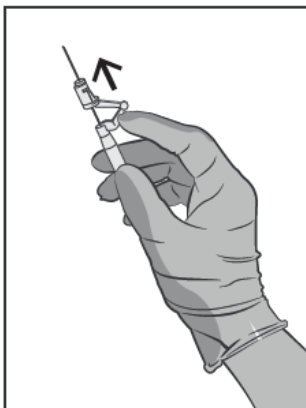
- Administrera långsamt (1-2 minuter/injektion) intramuskulärt i skinkan (glutealområdet). För att underlätta användning ska nålens avfasning vara riktad uppåt mot hävarmen (se figur 4).



Figur 4

- Efter injektion, tryck omedelbart med ett finger mot den aktiveringsassisterade hävarmen för att aktivera skyddsmekanismen (se figur 5).

OBS! Aktivera genom att rikta nålen bort från dig själv och andra. Lyssna efter ett klick och kontrollera visuellt att nålspetsen är fullständigt täckt.



Figur 5

Destruktion

Förfyllda sprutor är **endast** avsedda för engångsbruk.

Detta läkemedel kan utgöra en risk för vattenmiljön. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar (se avsnitt 5.3).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60346

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2020-11-16/2025-08-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-20