

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Fulvestrant Sandoz 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

- Etanol (96%) (100 mg/ml)
- Bensylalkohol (100 mg/ml)
- Bensylbensoat (150 mg/ml)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.
Klar, färglös till gul, viskös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fulvestrant Sandoz är avsett

- som monoterapi för behandling av östrogenreceptorpositiv, lokalt avancerad eller metastatisk bröstcancer hos postmenopausala kvinnor:
 - som inte tidigare fått endokrin behandling eller
 - 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 endokrinbehandling (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 Sandoz används i kombination med palbociklib.

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

Särskildapopulationer

Nedsatt njurfunktion

Inga dosjusteringar rekommenderas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 ml/min). Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) har säkerhet och effekt inte utvärderats 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 dock kan komma att öka bör Fulvestrant Sandoz användas med försiktighet hos dessa patienter. Det finns inga data för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av Fulvestrant Sandoz för barn från nyfödd upp till 18 år har ännu inte fastställts. De data som för närvarande finns tillgängliga beskrivs i avsnitten 5.1 och 5.2, men inga rekommendationer om dosering kan lämnas.

Administreringssätt

Fulvestrant Sandoz ska administreras som två efter varandra följande 5 ml injektioner genom långsam intramuskulär injektion (1-2 minuter/injektion), en i varje skinka (glutealområdet).

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

För detaljerade instruktioner för administrering se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot fulvestrant eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

Svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitten 4.4 och 5.2).

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet bör iakttas vid användning av Fulvestrant Sandoz till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.2, 4.3 och 5.2).

Försiktighet bör iakttas vid användning av Fulvestrant Sandoz till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min).

På grund av det intramuskulära administreringssättet bör försiktighet iakttas när Fulvestrant Sandoz administreras till patienter med känd blödningsrubbing eller trombocytopeni eller behandlas med antikoagulantia.

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

Biverkningar relaterade till injektionsområdet såsom ischias, neuralgi, neuropatisk smärta och perifer neuropati har rapporterats vid fulvestrant injektioner. 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).

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

Effekten och säkerheten 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.

Pediatrisk population

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller etanol, bensylalkohol och bensylbensoat

Detta läkemedel innehåller 1000 mg alkohol (etanol 96%) per dos, motsvarande 100 mg/ml (10% w/v). Mängden i dos av detta läkemedel motsvarar mindre än 24 ml öl eller 10 mg vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Detta läkemedel innehåller 1000 mg bensylalkohol per dos, motsvarande 100 mg/mlml.

Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Bensylalkohol har ett samband med risken för allvarliga biverkningar så som andningssvårigheter ("gasping syndrome") hos små barn.

Ökad risk för ackumulering hos små barn.

Stora volymer ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt till patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion p.g.a. risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidos).

Detta läkemedel innehåller 1500 mg bensylbensoat per dos, motsvarande 150 mg/ml.

Bensylbensoat kan öka risken för gulsot (gulaktig hud och ögon) hos nyfödda (upp till 4 veckors ålder). Ökning av bilirubinemi p.g.a. bortträngning (displacement) från albumin, kan öka neonatal gulsot som kan utvecklas till kärnikterus (ickekonjugerat bilirubin som ansamlas i hjärnvävnad).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

En klinisk interaktionsstudie med midazolam (substrat av CYP3A4) visade att fulvestrant inte hämmar CYP3A4. Kliniska interaktionsstudier med rifampicin (inducerare av CYP 3A4) och ketokonazol (hämmare av CYP 3A4) visade inte någon kliniskt relevant förändring i clearance av fulvestrant. Dosjustering är därför inte nödvändigt hos patienter som får fulvestrant samtidigt som CYP 3A4 hämmare eller inducerare..

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilakvinnor

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

Graviditet

Fulvestrant Sandoz 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 fostermissbildningar och dödsfall (se avsnitt 5.3). Om graviditet under behandling med Fulvestrant Sandoz inträffar ska patienten informeras om de potentiella riskerna för fostret och den potentiella risken för missfall.

Amning

Ammning måste avbrytas vid behandling med Fulvestrant Sandoz. Fulvestrant utsöndras i mjölk hos lakterande råtta. Det är inte känt om fulvestrant utsöndras i bröstmjolk hos människa. Med hänsyn till den potentiella risken för allvarliga biverkningar orsakade av fulvestrant hos spädbarn som ammas, är användning under amning kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Effekten av Fulvestrant Sandoz på fertilitet hos människa har inte studerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fulvestrant Sandoz 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 Sandoz 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, marknadsstudier och spontana rapporter. I den poolade datauppsättningen för fulvestrant monoterapi var de mest frekventa rapporterade biverkningarna reaktioner vid injektionsstället, kraftlöshet, illamående och förhöjda nivåer av leverenzymmer (ALAT, ASAT, ALP).

I tabell 1 är följande frekvenskategorier för biverkningar beräknade på basis av en grupp behandlad med fulvestrant 500 mg i de poolade säkerhetsanalyserna av studier där fulvestrant 500 mg jämförs med fulvestrant 250 mg [CONFIRM (studie D6997C00002), FINDER 1 (studie D6997C00004), FINDER 2 (studie D6997C00006) och NEWEST (studie D6997C00003)], eller från FALCON (studie D699BC00001) ensam, där fulvestrant 500 mg jämförs med anastrozol 1 mg. När frekvenserna skiljer sig mellan de poolade säkerhetsanalyserna och FALCON visas den högsta frekvensen. Frekvenserna i tabell 1 baseras på alla rapporterade fall, oavsett prövarens utvärdering av orsakssambandet. Mediandurationen för behandling med fulvestrant 500 mg över den poolade datauppsättningen (inklusive de ovan nämnda studierna plus FALCON) var 6,5 månader.

Lista på biverkningar i tabellform

Biverkningarna listade nedan är klassificerade efter frekvens och organsystem.

Frekvensgrupperna är definierade enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Inom varje frekvensgrupp rapporteras biverkningarna med avtagande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar rapporterade hos patienter behandlade med fulvestrant som 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
Blodkärl	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
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 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 inverkan av fulvestrant 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 95 % konfidensintervallet för punktskattningen. Detta beräknas som 3/560 (där 560 är antalet patienter i de större kliniska studierna), som 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 baserar sig på säkerhetsanalyser från 228 patienter som fick minst en (1) dos fulvestrant och 232 patienter som fick minst en (1) dos anastrozol i FALCON fas 3-studien.

Ledsmärta och muskuloskeletal smärta

I FALCON-studien var antalet patienter som rapporterade biverkningarna ledsmärta och muskuloskeletal smärta 65 (31,2 %) och 48 (24,1 %) för fulvestrant- respektive anastrozolarmarna. 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 baseras 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 %) grad ≥ 3 biverkningarna var neutropeni, leukopeni, infektioner, anemi, ökad ASAT, trombocytopeni och trötthet.

I tabell 2 rapporteras biverkningarna från PALOMA3.

Medianexponeringsdurationen för fulvestrant var 11,2 månader i fulvestrant + palbociklib-armen och 4,8 månader i fulvestrant + placebo-armen. Medianexponeringsdurationen för palbociklib i fulvestrant + palbociklib-armen var 10,8 månader.

Tabell 2 Biverkningar baserat på 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)	N/A	11 (6,4)	N/A
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>				
Ökning av ASAT	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Vanliga</i>				
Ökning av ALAT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALAT=alanin aminotransferas; ASAT=aspartat aminotransferas; N/n=antal patienter, N/A=ej tillämpligt

^a Rekommenderade termer är listade enligt MedDRA 17.1.

^b Infektioner inkluderar alla rekommenderade termer som är en del av 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, makulopapulära utslag, kliande utslag, erytematösa utslag, papulära 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, där neutropeni av grad 3 rapporterades hos 200 (58,0 %) och neutropeni grad 4 rapporterades hos 40 (11,6 %) patienter. I fulvestrant + placebo-armen (n = 172) rapporterades neutropeni av någon grad hos 6 (3,5 %) patienter. Det fanns inga rapporter om neutropeni av grad 3 och 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: 13–512dagar) och medianvaraktigheten för neutropeni av grad ≥ 3 var 16 dagar. Febril neutropeni har rapporterats hos 3 (0,9 %) patienter som erhåller 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns enstaka rapporter om överdosering med Faslodex 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 farmakodynamiska effekter

Fulvestrant är en kompetitiv östrogenreceptorantagonist (ER) med en affinitet som är jämförbar med östradiol. Fulvestrant blockerar de trofiska effekterna av östrogen utan någon partiell agonist (östrogenlik) aktivitet. Verkningsmekanismen är associerad med nedreglering av nivån 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, vilket väl överrenstämmer 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 säkerhet och effekt 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. Studien inkluderade 423 patienter som hade recidiv efter eller progredierade under antiöstrogenbehandling (AE subgrupp) och 313 patienter som hade recidiv efter eller progredierade under behandling med aromatashämmare (AI subgrupp). Denna studie jämförde effekten och säkerheten för fulvestrant 500 mg (n=362) med fulvestrant 250 mg (n=374). Progressionsfri överlevnad (PFS) var primärt effektmått. De viktigaste sekundära effektmåtten inkluderade den objektiva responsen (ORR), kliniska nyttan (CBR) och totalöverlevnad (OS). Effektnät för CONFIRM studien är summerade i Tabell 3.

Tabell 3 Summering av resultaten för primärt effektmått (PFS) och viktigaste sekundära effektmått 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 subgrupp (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62, 0,94	0,013
-AI subgrupp (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 subgrupp (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63, 0,99	0,038 ^c
-AI subgrupp (n=313) ^a		24,1	20,08	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 differens i %	95% CI	
ORR ^d	% patienter med OR; absolut differens i %					
Alla Patienter		13,8	14,6	-0,8	-5,8, 6,3	
-AE subgrupp (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2, 9,3	
-AI subgrupp (n=205) ^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5, 9,8	
CBR ^e	% patienter med CB; absolut differens i %					
Alla Patienter		45,6	39,6	6,0	-1,1, 13,3	
-AE subgrupp (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2, 16,6	
-AI subgrupp (n=313) ^a		36,2	32,3	3,9	-6,1, 15,2	

a Fulvestrant är indicerat för patienter vars sjukdom har recediverat eller progredierat vid anti-östrogenterapi. Resultaten i AI subgruppen 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 response 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 av endera komplett respons, partiell respons eller stabil sjukdom ≥ 24 veckor.

PFS: Progressionsfri överlevnad; ORR: Objektiv response rate; OR: Objektiv response; CBR: Klinisk nytta rate; CB: Klinisk nytta; OS: Totalöverlevnad; K-M: Kaplan-Meier; CI: Konfidensintervall. AI: Aromatase inhibitor, AE: Antiöstrogen.

En fas 3, randomiserad, dubbelblind, dubbelplacebo, multicenterstudie 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) beräknad 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 erhöll 17,1 % av patienterna 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 subgruppen icke-visceral metastasering. (n=208), var HR 0,592 (95 % CI: 0,419, 0,837) för fulvestrantarmen jämfört med anastrozol-armen. För patienter i subgruppen visceral metastasering (n=254), var HR 0,993 (95 % CI: 0,740, 1,331) för fulvestrantarmen jämfört med anastrozolarmen. Effekresultatet för FALCON-studien presenteras i tabell 4 och bild 1.

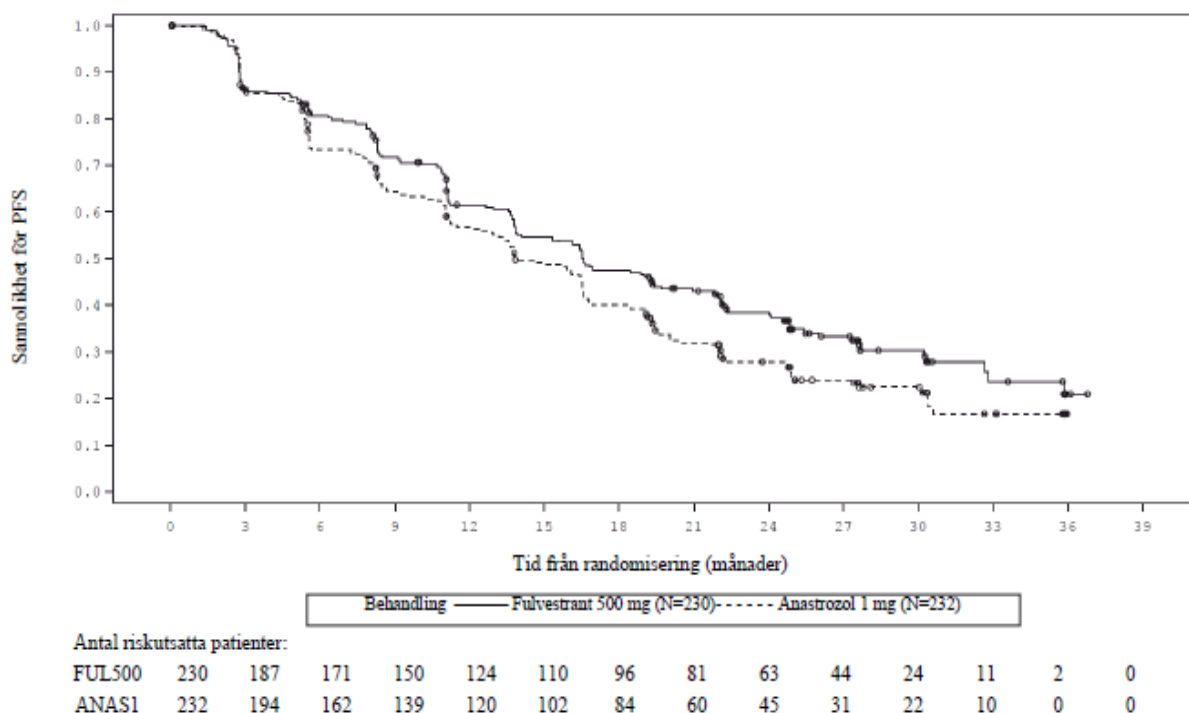
Tabell 4 Summering av resultaten för primärt effektmått (PFS) och de viktigaste sekundära effektmåtten (prövarens bedömning, intent-to-treat-populationen) – FALCON-studien

	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

Bild 1 Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad (prövarens bedömning, intent-to-treat-population) — FALCON-studie



Två kliniska studier i fas 3 genomfördes på totalt 851 postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer, vilka antingen fick återfall i sjukdomen under eller efter adjuvant hormonell behandling eller progredierade efter hormonell behandling vid avancerad sjukdom. 77 % av studiepopulationen hade östrogenreceptorpositiv bröstcancer. I dessa studier jämfördes säkerhet och effekt vid månadsvis administrering av fulvestrant 250 mg med en daglig administrering av 1 mg anastrozol (aromatashämmare). Sammantaget var fulvestrant, vid månadsvis dosering 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 (endpoints) mellan de två behandlingsgrupperna. Progressionsfri överlevnad var primärt effektmått. En kombinerad analys av båda prövningarna visade att 83% av patienterna som fick fulvestrant progredierade i sin sjukdom, jämfört med 85% av patienterna som fick anastrozol. Kombinerad analys av båda prövningarna visade att riskratio 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. Mediantid till död var 27,4 månader för patienter som behandlats med fulvestrant och 27,6 månader för patienter som behandlats med anastrozol. Riskratio 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 fas 3, internationell, randomiserad, dubbelblind, parallellgrupp, multicenterstudie 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, inte mottaglig för resektion eller strålbehandling med kurativ avsikt eller metastatisk bröstcancer, oberoende av deras menopausala status, vars sjukdom fortskred efter tidigare endokrin behandling i (neo) adjuvant eller metastatiskt tillstånd.

Totalt 521 pre/peri- och postmenopausala kvinnor som hade progredierat under eller inom 12 månader efter fullgjord adjuvant endokrin behandling under eller inom 1 månad från tidigare endokrin behandling för avancerad sjukdom, randomiserades 2:1 till Faslodex 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 av

viscerala 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 effusioner [pleurala, perikardiella, peritoneala], pulmonell lymfangit och mer än 50 % involvering av levern), var inte lämpliga att inkluderas i studien.

Patienter fortsatte att få den tilldelade behandlingen till objektiv sjukdomsprogression, symtomatisk försämring, oacceptabel toxicitet, död eller tillbakadraget samtycke, beroende på vilket som inträffade först. Cross-over mellan behandlingsarmar var inte tillåtet.

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 största delen 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 de flesta patienterna i varje behandlingsarm hade fått en tidigare kemoterapibehandling för sin primära diagnos. Mer än hälften (62 %) hade en ECOG PS på 0, 60 % hade viscerala metastaser och 60 % hade fått mer än 1 tidigare hormonell behandling för sin primära diagnos.

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

Studien uppfyllde det primära effektmåttet genom att förlänga det prövarbedömda 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 förspecificerade 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-treatpopulation)

	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 ^{†*}	

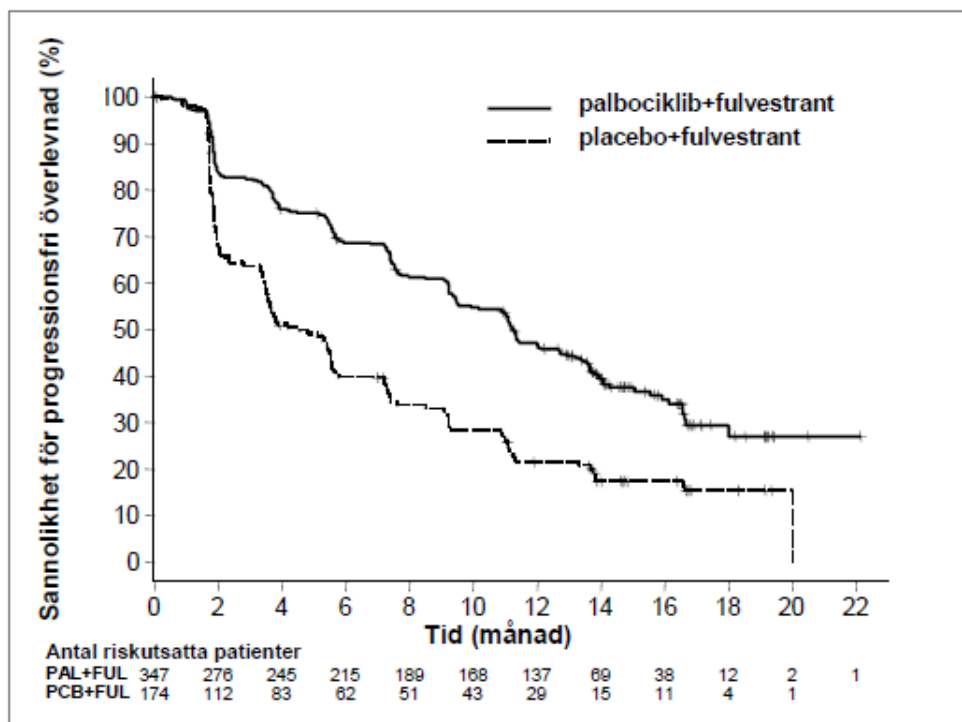
CBR=frekvens för klinisk nytta; CI=konfidsensintervall; N=antal patienter; OR=objektiv respons

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.

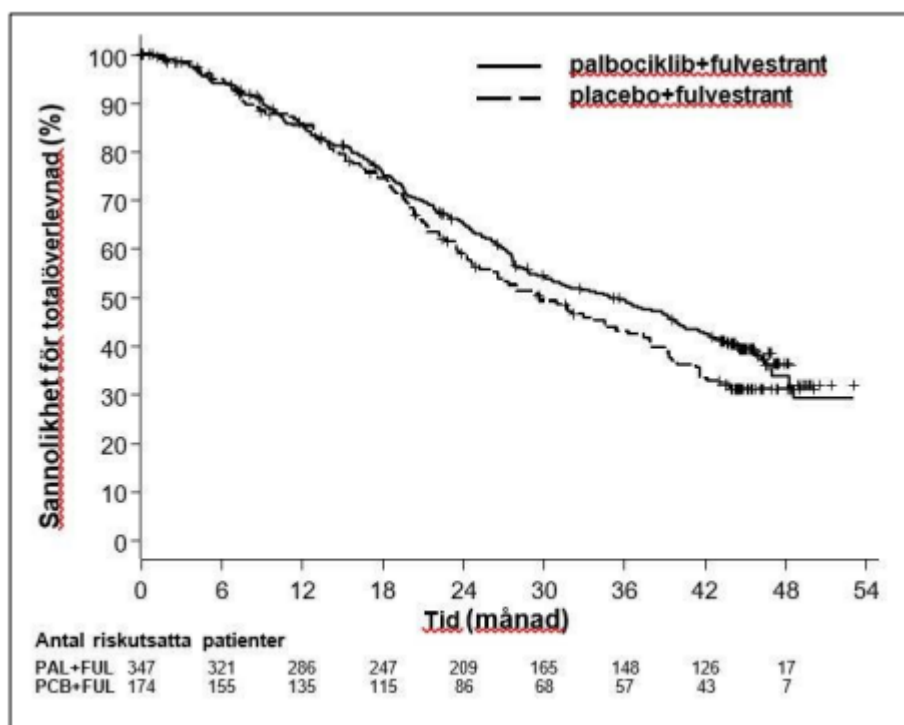
Bild 2. Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad (prövarens bedömning, intent-to-treat-population) – PALOMA3-studie (brytpunkt 23 oktober 2015)



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

En minskad risk för sjukdomsprogression eller död i armen Fulvestrant plus palbociklib observerades i alla individuella patientundergrupper definierat genom stratifieringsfaktorer och baslinjekarakteristika. Detta var tydligt hos pre/perimenopausala kvinnor (HR på 0,46 [95 % CI: 0,28, 0,75]) och postmenopausala kvinnor (HR på 0,52 [95 % CI: 0,40, 0,66]) och patienter med visceral metastatisk sjukdom (HR på 0,50 [95 % CI: 0,38, 0,65]) och icke-visceral metastatisk sjukdom (HR på 0,48 [95 % CI: 0,33, 0,71]). Nyttan kunde även observeras oberoende av tidigare behandlingslinjer i det metastatiska tillståndet, om 0 (HR på 0,59 [95 % CI: 0,37, 0,93]), 1 (HR på 0,46 [95 % CI: 0,32, 0,64]), 2 (HR på 0,48 [95 % CI: 0,30, 0,76]), eller ≥ 3 linjer (HR på 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 (område)]	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 smärtsymtompöäng. 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 på 0,64 [95 % CI: 0,49, 0,85]; $p < 0,001$).

Effekter på postmenopausalt endometrium

Prekliniska data tyder inte på någon stimulerande effekt av fulvestrant 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 agonist effekt. Det finns inget som tyder på biverkningar i endometriet hos de studerade bröstcancerpatienterna. Data gällande endometriets morfologi finns inte tillgängliga.

I två korttidsstudier (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

Långtidseffektdata för fulvestrant 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).

En öppen fas II-studie undersökte 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 pediatrika patienterna fick en dos av fulvestrant på 4 mg/kg per månad intramuskulärt. Denna 12-månadersstudie undersökte 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 var konsistenta 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 fulvestrant 500 mg regim ger exponeringsnivåer vid eller nära steady state inom den första månaden av doseringen (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 max- och minkoncentrationer. 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 har en hög plasmaproteinbindning (99%). Fraktioner av VLDL (very low density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein) och HDL (high density lipoprotein) lipoprotein utgör huvuddelen av dessa plasmaproteiner. Inga studier avseende proteinbindningsinteraktioner har utförts. Könshormonbindande globulinets (SHBG) roll har inte utvärderats.

Metabolism

Fulvestrants metabolism har inte utvärderats fullständigt, men innefattar kombinationer av ett antal möjliga biotransformeringsvägar 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 leverpreparationer och humana rekombinanta enzymer indikerar att CYP 3A4 är det enda av P-450 isoenzymen 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 isoenzym.

Eliminering

Fulvestrant elimineras huvudsakligen i metaboliserad form. Den främsta utsöndringsvägen är via faeces och mindre än 1% utsöndras med 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 patientgrupper

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

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 kvinnor 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 försökspersoner med nedsatt leverfunktion sågs en upp till 2,5-faldig ökning av AUC jämfört med friska kvinnor. 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 kopplad till McCune Albrights syndrom (MAS) (se avsnitt 5.1). De pediatrika 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} var 4,2 (0,9) ng/ml respektive 3680 (1020) ng*h/ml. Även om insamlade data var begränsade förefaller dalkoncentrationerna av fulvestrant vid steady state hos barn vara konsistenta med dem hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Fulvestrant har låg akut toxicitet.

Fulvestrant 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 kaniner 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 i båda könen. Arterit som omfattade ett flertal olika vävnader sågs hos några hundar efter kronisk (12 månader) behandling.

I hundstudier efter oral och intravenös administrering, sågs effekter på kardiovaskulära systemet (mindre höjningar av S-T segment av 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.

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

En två års onkogenicitetsstudie på råttor (intramuskulär administrering med fulvestrant) visade på en ökad incidens av benigna ovariala granulosa celltumörer hos honrättor vid hög dos (10 mg/råtta/15 dagar) och en ökad incidens av Leydig celltumörer hos hanrättor. I en tvåårig onkogenicitetsstudie på mus (daglig oral administrering) fanns en ökad incidens av könssträngstumörer i äggstockarna (både benigna och maligna) i doser på 150 och 500 mg/kg/dag. Vid nivån utan effekt på dessa fynd var systemiska exponeringen (AUC), hos rättor approximativt 1,5 gånger den förväntade humana exponeringen hos honor och 0,8 gånger hos hanar och hos möss, approximativt 0,8 gånger den förväntade humana exponeringen hos både hanor 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 användandet 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 procent)
Bensylalkohol
Bensylbensoat
Ricinolja

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 förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Fulvestrant Sandoz finns tillgänglig i en förpackning som innehåller en eller två förfyllda sprutor, bestående av en silikoniserad spruta av Typ I glas försedd med: en säkerhetsförslutning, en silikoniserad gummikolv av brombutyl, en topphylsa av brombutyl/syntetiskt isopren, en sprutkolv av polystyren, en back stopp av polypropen. Dessutom ingår en steril nål till varje spruta.

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 Sandoz administreras vid det dorsogluteala injektionsstället (se avsnitt 4.4).

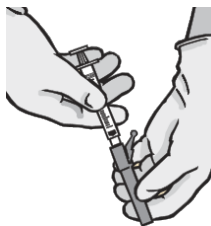
Varning – Autoklavera inte den skyddade nålen före användning. Händerna måste hela tiden hållas bakom nålen vid all användning och vid destruktion.

Sprutor tillhandahålls med den skyddade nålen BD SafetyGlide eller Terumo SurGuard.

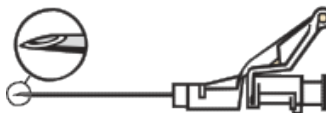
Anvisningar för den skyddade nålen BD SafetyGlide

För var och en av de båda sprutorna:

- Ta försiktigt ut nålen och sprutan ur förpackningen.
- Ta bort skyddskorken från ändan av sprutcyllindern.
- Ta bort den yttre förpackningen kring den skyddade nålen (BD Safety Glide). Sätt fast den skyddade nålen på luerlock-fattningen.
- Vrid om för att låsa fast nålen i luerfattningen. Vrid tills den sitter fast.
- Dra skyddshylsan rakt av nålen för att undvika att skada nålspetsen.



- Ta bort nålskyddet.
- Håll sprutan så att nålen pekar uppåt, tryck försiktigt in kolven tills sprutan är fylld med läkemedel. Det ska inte finnas någon luft i cylindern.
- Administrera intramuskulärt långsamt (1-2 minuter/injektion) i skinkan. För att underlätta användning sluttar nålen uppåt mot hävarmen.



- Efter injektion, tryck omedelbart med ett finger mot den aktiverade hävvarmen för att aktivera skyddsmekanismen.

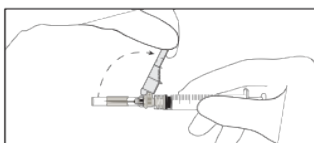
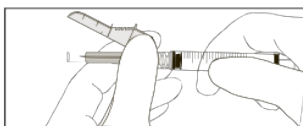


**OBS: Rikta nålen bort från dig själv och andra när du aktiverar skyddsmekanismen..
Lyssna efter ett klick och kontrollera visuellt att nålspetsen är fullständigt täckt.**

Anvisningar för den skyddade nålen Terumo SurGuard

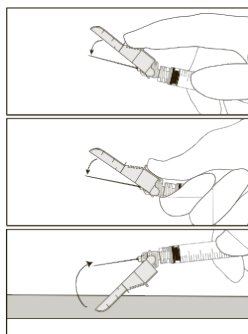
För var och en av de båda sprutorna:

- Ta försiktigt ut nålen och sprutan ur förpackningen.
- Ta bort skyddskorken från ändan av sprutcylindern.
- Spänn fast nålen på sprutan med aseptisk teknik. Grip tag om nålstommen, inte nålskyddet, och vrid sprutan medurs.
- Dra säkerhetsskyddet bakåt mot sprutcylindern i vinkeln som visas på bilden. Ta bort nålskyddet.
- Håll sprutan så att nålen pekar uppåt, tryck försiktigt in kolven tills sprutan är fylld med läkemedel. Det ska inte finnas någon luft i cylindern.
- Administrera intramuskulärt långsamt (1–2 minuter/injektion) i skinkan.
- Efter injektionen, dra ut nålen ur huden och aktivera säkerhetsmekanismen med en hand med någon av följande tre metoder:



- Aktivering med pekfingeret
- Aktivering med tummen

- o Aktivering mot yta



Säkerhetsskyddet är aktiverat när du hör och/eller känner ett klick. Du kan också kontrollera aktiveringen visuellt.

Om du är osäker om säkerhetsskyddet är ordentligt aktiverat, upprepa detta steg.

Destruktion:

De förfyllda sprutorna är **endast** avsedda för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

51622

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2015-12-16

Datum för den senaste förnyelsen: 2020-06-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-03-22