

 28. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Fulvestrant "Reddy", injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte**

**0. D.SP.NR.**

32221

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fulvestrant "Reddy"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En fyldt injektionssprøjte på 5 ml indeholder 250 mg fulvestrant.

Hver ml indeholder 50 mg fulvestrant.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

En fyldt injektionssprøjte indeholder 500 mg ethanol 96 % (alkohol), 500 mg benzylalkohol og 750 mg benzylbenzoat.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Klar, farveløs til gul, viskøs opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Fulvestrant "Reddy" er indiceret:

* som monoterapi til behandling af østrogen-receptor-positiv, lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft hos postmenopausale kvinder:
* der ikke tidligere har modtaget endokrin behandling, eller
* med sygdomstilbagefald under eller efter adjuverende behandling med antiøstrogen, eller sygdomsprogression under antiøstrogenbehandling.
* i kombination med palbociclib til behandling af hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktor-receptor 2 (HER2)-negativ lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft hos kvinder, der tidligere har modtaget endokrin behandling (se pkt. 5.1).
* Til præ- eller perimenopausale kvinder skal kombinationsbehandlingen med palbociclib kombineres med en luteiniserende hormonfrigivende hormon (LHRH)-agonist.

**4.2** **Dosering og administration**

**Dosering**

Voksne kvinder (inklusive ældre)

Den anbefalede dosis er 500 mg givet med 1 måneds interval. Efter den initiale dosis skal en ekstra dosis på 500 mg gives efter 2 uger.

Se også produktresuméet for palbociclib, når fulvestrant anvendes i kombination med palbociclib.

Inden påbegyndelse af behandling med en kombination af fulvestrant og palbociclib, samt under hele behandlingens varighed, skal præ- og perimenopausale kvinder behandles med LHRH-agonister ifølge lokal klinisk praksis.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering anbefales ikke til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance ≥ 30 ml/min). Sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance < 30 ml/min), og derfor anbefales forsigtighed ved behandling af disse patienter (se pkt. 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering anbefales ikke til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Da eksponeringen af fulvestrant kan være øget, skal man anvende fulvestrant med forsigtighed hos disse patienter. Der er ingen data vedrørende patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

*Pædiatrisk population*

Fulvestrants sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke klarlagt. De tilgængelige data på nuværende tidspunkt, er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

**Administration**

Fulvestrant skal indgives som to på hinanden følgende 5 ml injektioner ved langsom intramuskulær injektion (1-2 minutter/injektion), en i hver balde (glutealområdet).

Der bør udvises forsigtighed, hvis fulvestrant injiceres i det dorsogluteale område på grund af den nært underliggende iskiasnerve.

Se pkt. 6.6. for detaljeret administrationsinstruktion.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

Alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Fulvestrant skal anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Fulvestrant skal anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance på mindre end 30 ml/min).

På grund af den intramuskulære administrationsvej skal fulvestrant anvendes med forsigtighed ved behandling af patienter med blødningsdiatese, thrombocytopeni eller patienter i antikoagulationsbehandling.

Thromboemboliske tilfælde ses ofte hos kvinder med fremskreden brystkræft og er observeret i kliniske studier med fulvestrant (se pkt. 4.8). Dette bør tages i betragtning, når fulvestrant ordineres til risikopatienter.

I forbindelse med administration af fulvestrant er bivirkninger, relateret til injektionsstedet, herunder iskias, neuralgi, neuropatiske smerter og perifer neuropati, observeret og rapporteret. Der bør udvises forsigtighed ved administration af fulvestrant i det dorsogluteale injektionsområde på grund af den nært underliggende iskiasnerve (se pkt. 4.2 og 4.8).

Der er ingen langtidsdata vedrørende effekten af fulvestrant på knogler. På grund af fulvestrants virkningsmekanisme, er der en potentiel risiko for osteoporose.

Sikkerheden og virkningen af fulvestrant (enten som monoterapi eller i kombination med palbociclib) er ikke klarlagt hos patienter med kritisk visceral sygdom.

Se også produktresuméet for palbociclib, når fulvestrant anvendes i kombination med palbociclib.

*Interferens med estradiol antistofanalyser*

På grund af strukturligheden mellem fulvestrant og estradiol kan fulvestrant interferere med antistofbaserede estradiol analyser og udvise falsk forhøjede estradiol niveauer.

Pædiatrisk population

Fulvestrant anbefales ikke til børn og unge, da sikkerheden og virkningen ikke er klarlagt hos denne patientgruppe (se pkt. 5.1).

Hjælpestoffer

*Ethanol*

Dette lægemiddel indeholder 500 mg alkohol (ethanol) i hver fyldt injektionssprøjte. Mængden i én dosis (to fyldte injektionssprøjter) af dette lægemiddel svarer til 25 ml øl eller 10 ml vin. Mængden af alkohol i dette lægemiddel forventes ikke at påvirke voksne. Alkoholen i dette lægemiddel kan påvirke andre lægemidlers virkning.

*Benzylalkohol*

Dette lægemiddel indeholder 500 mg benzylalkohol i hver fyldt injektionssprøjte. Benzylalkohol kan forårsage allergiske reaktioner. Store mængder bør anvendes med forsigtighed, og kun hvis det er nødvendigt, især hos personer med nedsat lever- eller nyrefunktion på grund af risikoen for akkumulering og toksicitet (metabolisk acidose).

*Benzylbenzoat*

Dette lægemiddel indeholder 750 mg benzylbenzoat i fyldt injektionssprøjte.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Et klinisk interaktionsstudie med midazolam (substrat af CYP3A4) viste, at fulvestrant ikke hæmmer CYP3A4. Kliniske interaktionsstudier med rifampicin (en CYP3A4 inducer) og ketoconazol (CYP3A4 hæmmer) viste ingen klinisk relevant ændring i fulvestrant clearance. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos patienter, som får fulvestrant og CYP3A4 hæmmere eller inducere samtidig.

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder

Patienter, der potentielt kan blive gravide, skal bruge effektiv prævention under behandlingen med fulvestrant og i 2 år efter sidste dosis.

Graviditet

Fulvestrant er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Det er vist, at fulvestrant passerer placenta hos rotter og kaniner efter en enkelt intramuskulær dosis. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet, inklusive en øget forekomst af føtale abnormiteter og dødsfald (se pkt. 5.3). Hvis graviditet indtræder under fulvestrantbehandlingen, skal patienten informeres om de mulige skadevirkninger på fostret og den potentielle risiko for spontan abort.

Amning

Amning skal ophøre under behandling med fulvestrant. Fulvestrant udskilles i mælken hos diende rotter. Det er ukendt, om fulvestrant udskilles i human brystmælk. Med henblik på muligheden for potentielt alvorlige bivirkninger hos ammede børn på grund af fulvestrant er anvendelse under amning kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Fulvestrants virkning på fertiliteten hos mennesker er ikke blevet undersøgt.

**4.7** **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Fulvestrant "Reddy" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dog er asteni rapporteret som meget almindeligt under behandling med fulvestrant. Derfor skal patienter, som oplever denne bivirkning, være forsigtige, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

*Monoterapi*

Dette afsnit giver information baseret på alle bivirkninger fra kliniske studier, post-marketing-studier eller rapporterede spontane bivirkninger. I de poolede datasæt med fulvestrant som monoterapi var de hyppigst rapporterede bivirkninger reaktioner ved injektionsstedet, asteni, kvalme og forhøjede leverenzymer (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase (ALP)).

I nedenstående tabel 1 er frekvenskategorier for bivirkninger baseret på en fulvestrant 500 mg behandlingsgruppe i kombinerede sikkerhedsanalyser af studier, hvor fulvestrant 500 mg blev sammenlignet med fulvestrant 250 mg [CONFIRM (studie D6997C00002), FINDER 1 (studie D6997C00004), FINDER 2 (studie D6997C00006) og NEWEST (studie D6997C00003)] eller fra FALCON (studie D699BC00001) alene, hvor fulvestrant 500 mg blev sammenlignet med anastrozol 1 mg.

Hvor frekvenserne adskiller sig mellem de kombinerede sikkerhedsanalyser og FALCON, er den højeste frekvens præsenteret. Frekvenserne i tabel 1 er baseret på alle indberettede bivirkninger, uden hensyn til om investigatoren mente, at der var en årsagssammenhæng. Medianvarigheden af behandling med fulvestrant 500 mg på tværs af det poolede datasæt (inklusive ovennævnte studier plus FALCON) var 6,5 måneder.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne, der er anført herunder, er klassificeret i henhold til frekvens og systemorganklasse. Frekvensopdelingen er defineret i henhold til følgende: Meget almindelig (≥1/10), Almindelig (≥1/100 til <1/10), Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige, de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

## Tabel 1. Bivirkninger rapporteret hos patienter behandlet med fulvestrant monoterapi

| **Bivirkninger efter systemorganklasse og hyppighed** |
| --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Almindelig | Urinvejsinfektioner |
| Blod og lymfesystem | Almindelig | Nedsat antal blodpladere |
| Immunsystemet | Meget almindelig | Overfølsomhedsreaktionere |
| Ikke almindelig | Anafylaktiske reaktioner |
| Metabolisme og ernæring | Almindelig | Anoreksia |
| Nervesystemet | Almindelig | Hovedpine |
| Vaskulære sygdomme | Meget almindelig | Hedeturee |
| Almindelig | Venøs thromboembolismea |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Kvalme |
| Almindelig | Opkastning, diarré. |
| Lever og galdeveje | Meget almindelig | Forhøjede leverenzymer (ALAT, ASAT, ALP)a |
| Almindelig | Forhøjet bilirubina |
| Ikke almindelig | Leversvigtc, f, hepatitisf, forhøjet gamma-GTf |
| Hud og subkutane væv | Meget almindelig | Udslæte |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Meget almindelig | Smerter i led, muskler og knoglerd |
| Almindelig | Rygsmertera |
| Det reproduktive system og mammae | Almindelig | Vaginal blødninge |
| Ikke almindelig | Vaginal candidiasisf, leukoréf |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | Astenia, reaktioner ved injektionsstedetb |
| Almindelig | Perifer neuropatie, iskiase |
|  | Ikke almindelig | Blødning ved injektionsstedetf, hæmatom ved injektionsstedetf, neuralgic, f |

a Omfatter bivirkninger, hvor det nøjagtige omfang af fulvestrants bidrag ikke kan bedømmes på grund af den tilgrundliggende sygdom.

b Termen reaktioner ved injektionsstedet dækker ikke termerne blødning ved injektionsstedet, hæmatom ved injektionsstedet, iskias, neuralgi og perifer neuropati.

c Denne bivirkning blev ikke observeret i de vigtigste kliniske studier (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Hyppigheden blev beregnet ved hjælp af den øvre grænse for 95 % konfidensintervallet for punktestimatet. Dette estimat beregnes som 3/560 (hvor 560 er antallet af patienter i de vigtigste kliniske studier), hvilket svarer til hyppighedskategorien ‘ikke almindelig’.

d Inkluderer: artralgi og mindre hyppigt smerter i muskler og knogler, myalgi og smerter i ekstremiteterne.

e Frekvenskategorien er ikke den samme i de kombinerede sikkerhedsdatasæt og i FALCON.

f Bivirkningen blev ikke observeret i FALCON.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De nedenstående beskrivelser er baseret på sikkerhedsanalysesættet med henholdsvis 228 patienter, som fik mindst én (1) dosis fulvestrant og 232 patienter, som fik mindst én (1) dosis anastrozol i fase 3 FALCON-studiet.

*Smerter i led, muskler og knogler*

I FALCON-studiet var antallet af patienter, som rapporterede en bivirkning i form af smerter i led, muskler og knogler, henholdsvis 65 (31,2 %) og 48 (24,1 %) for fulvestrant-armen og

anastrozol-armen. Ud af de 65 patienter i fulvestrant-armen rapporterede 40 % (26/65) af patienterne om smerter i led, muskler og knogler inden for den første måneds behandling, og 66,2 % (43/65) af patienterne inden for de første 3 måneders behandling. Der var ingen patienter, som rapporterede om bivirkninger, der var af CTCAE grad ≥3, eller som krævede dosisreduktion, dosisafbrydelse eller seponering af behandlingen som følge af disse bivirkninger.

*Kombinationsbehandling med palbociclib*

Den samlede sikkerhedsprofil for fulvestrant, når det anvendes i kombination med palbociclib, er baseret på data fra 517 patienter med HR-positiv, HER2-negativ fremskreden eller metastatisk brystkræft i det randomiserede PALOMA3-studie (se pkt. 5.1). De mest almindelige bivirkninger (≥20 %) af enhver grad rapporteret hos patienter, der fik fulvestrant i kombination med palbociclib, var neutropeni, leukopeni, infektioner, træthed, kvalme, anæmi, stomatitis, diarré, trombocytopeni og opkastning. De mest almindelige (≥2 %) grad ≥3-bivirkninger var neutropeni, leukopeni, infektioner, anæmi, øget ASAT, trombocytopeni og træthed.

Tabel 2 viser bivirkningerne fra PALOMA3.

Medianvarigheden af eksponering for fulvestrant var 11,2 måneder i fulvestrant + palbociclib-armen og 4,8 måneder i fulvestrant + placebo-armen. Medianvarigheden af eksponering for palbociclib i fulvestrant + palbociclib-armen var 10,8 måneder.

## Tabel 2. Bivirkninger baseret på PALOMA3-studiet (N=517)

| **Systemorganklasse****Hyppighed****Foretrukken terma** | **fulvestrant + palbociclib (N=345)** | **fulvestrant + placebo****(N=172)** |
| --- | --- | --- |
| **Enhver grad n (%)** | **Grad ≥ 3** **n (%)** | **Enhver grad****n (%)** | **Grad ≥ 3 n (%)** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| *Meget almindelig* |  |  |  |  |
| Infektionerb | 188 (54,5) | 19 (5,5) | 60 (34,9) | 6 (3,5) |
| **Blod og lymfesystem** |
| *Meget almindelig* |  |  |  |  |
| Neutropenic | 290 (84,1) | 240 (69,6) | 6 (3,5) | 0 |
| Leukopenid | 207 (60,0) | 132 (38,3) | 9 (5,2) | 1 (0,6) |
| Anæmie | 109 (31,6) | 15 (4,3) | 24 (14,0) | 4 (2,3) |
| Thrombocytopenif | 88 (25,5) | 10 (2,9) | 0 | 0 |
| *Ikke almindelig* |  |  |  |  |
| Febril neutropeni | 3 (0,9) | 3 (0,9) | 0 | 0 |
| **Metabolisme og ernæring** |
| *Meget almindelig* |  |  |  |  |
| Nedsat appetit | 60 (17,4) | 4 (1,2) | 18 (10,5) | 1 (0,6) |
| **Nervesystemet** |
| *Almindelig* |  |  |  |  |
| Dysgeusi | 27 (7,8) | 0 | 6 (3,5) | 0 |
| **Øjne** |
| *Almindelig* |  |  |  |  |
| Øget tåresekretion | 25 (7,2) | 0 | 2 (1,2) | 0 |
| Sløret syn | 24 (7,0) | 0 | 3 (1,7) | 0 |
| Tørre øjne | 15 (4,3) | 0 | 3 (1,7) | 0 |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| *Almindelig* |  |  |  |  |
| Epistaxis | 25 (7,2) | 0 | 4 (2,3) | 0 |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| *Meget almindelig* |  |  |  |  |
| Kvalme | 124 (35,9) | 2 (0,6) | 53 (30,8) | 1 (0,6) |
| Stomatitisg | 104 (30,1) | 3 (0,9) | 24 (14,0) | 0 |
| Diarré | 94 (27,2) | 0 | 35 (20,3) | 2 (1,2) |
| Opkastning | 75 (21,7) | 2 (0,6) | 28 (16,3) | 1 (0,6) |
| **Hud og subkutane væv** |
| *Meget almindelig* |  |  |  |  |
| Alopeci | 67 (19,4) | IR | 11 (6,4) | IR |
| Udslæth | 63 (18,3) | 3 (0,9) | 10 (5,8) | 0 |
| *Almindelig* |  |  |  |  |
| Tør hud | 28 (8,1) | 0 | 3 (1,7) | 0 |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| *Meget almindelig* |  |  |  |  |
| Træthed | 152 (44,1) | 9 (2,6) | 54 (31,4) | 2 (1,2) |
| Feber | 47 (13,6) | 1 (0,3) | 10 (5,8) | 0 |
| *Almindelig* |  |  |  |  |
| Asteni | 27 (7,8) | 1 (0,3) | 13 (7,6) | 2 (1,2) |
| **Undersøgelser** |
| *Meget almindelig* |  |  |  |  |
| Forhøjet ASAT | 40 (11,6) | 11 (3,2) | 13 (7,6) | 4 (2,3) |
| *Almindelig* |  |  |  |  |
| Forhøjet ALAT | 30 (8,7) | 7 (2,0) | 10 (5,8) | 1 (0,6) |

ALAT=alanin aminotransferase; ASAT=aspartat aminotransferase; N/n=antal patienter, IR=Ikke relevant

a Foretrukne termer er anført i henhold til MedDRA 17.1.

b Infektioner inkluderer alle foretrukne termer, som er inkluderet i systemorganklassen Infektioner og parasitære sygdomme.

c Neutropeni inkluderer følgende foretrukne termer: neutropeni, nedsat neutrofiltal.

d Leukopeni inkluderer følgende foretrukne termer: leukopeni, nedsat antal hvide blodlegemer.

e Anæmi inkluderer følgende foretrukne termer: anæmi, nedsat hæmoglobin, nedsat hæmatokrit.

f Thrombocytopeni inkluderer følgende foretrukne termer: thrombocytopeni, nedsat trombocyttal.

g Stomatitis inkluderer følgende foretrukne termer: aftøs stomatitis, cheilitis, glossitis, glossodyni, mundsår, slimhindeinflammation, mundsmerter, orofaryngealt ubehag, orofaryngeale smerter, stomatitis.

h Udslæt inkluderer følgende foretrukne termer: udslæt, makulopapuløst udslæt, kløende udslæt, erytematøst udslæt, papulært udslæt, dermatitis, acneiform dermatitis, toksisk hududslæt.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Neutropeni*

Hos patienter, der fik fulvestrant i kombination med palbociclib i PALOMA3-studiet, blev der rapporteret neutropeni af enhver grad hos 290 (84,1 %) patienter, hvor der blev rapporteret grad 3- neutropeni hos 200 (58,0 %) patienter, og neutropeni i grad 4 blev rapporteret hos 40 (11,6 %) patienter. I fulvestrant + placebo-armen (n = 172) blev neutropeni af enhver grad rapporteret hos 6 (3,5 %) patienter. Der var ingen rapporteringer om grad 3 og 4 neutropeni i fulvestrant + placebo-armen.

Hos patienter, der fik fulvestrant i kombination med palbociclib, var mediantid til første tilfælde af enhver grad af neutropeni 15 dage (interval: 13-512 dage), og medianvarigheden af grad ≥3-neutropeni var 16 dage. Febril neutropeni blev rapporteret hos 3 (0,9 %) af patienterne, der fik fulvestrant i kombination med palbociclib.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der findes enkeltstående rapporter om overdosering med fulvestrant hos mennesker. Hvis der sker en overdosering, anbefales symptomatisk, understøttende behandling. Dyreforsøg tyder på, at ingen påvirkninger, udover de direkte eller indirekte relaterede til antiøstrogen aktivitet, var evidente ved højere doser af fulvestrant (se pkt. 5.3).

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Endokrin behandling, antiøstrogener.

ATC-kode: L 02 BA 03.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Fulvestrant er en kompetitiv østrogen receptor (ER)-antagonist med en affinitet sammenlignelig med østradiol. Fulvestrant blokerer de trofiske østrogenvirkninger uden at have nogen partiel agonistaktivitet (østrogenlignende). Virkningsmekanismen hænger sammen med nedregulering af niveauet af østrogen receptorprotein. Kliniske studier hos postmenopausale kvinder med primær brystkræft har vist, at fulvestrant nedregulerer ER-protein signifikant i ER positive tumorer i forhold til placebo. Der sås også en signifikant nedsat progesteron receptorekspression i overensstemmelse med en manglende intrinsic østrogen agonisteffekt. Det er også påvist, at fulvestrant 500 mg nedregulerer ER og proliferationsmarkøren Ki67 i højere grad end fulvestrant 250 mg ved brysttumorer i et postmenopausalt neoadjuverende regi.

Klinisk virkning og sikkerhed ved fremskreden brystkræft

*Monoterapi*

Et klinisk fase 3-studie blev gennemført med 736 postmenopausale kvinder med fremskreden brystkræft, som havde sygdomstilbagefald under, eller efter, adjuvant endokrin behandling, eller progression efter endokrin behandling for fremskreden sygdom. Forsøget omfattede 423 patienter med recidiverende eller progredierende sygdom under antiøstrogenbehandlingen (AE-undergruppe) og 313 patienter med recidiverende eller progredierende sygdom under aromatasehæmmerbehandlingen (AI-undergruppe). I dette studie blev virkning og sikkerhed af fulvestrant 500 mg (n=362) sammenlignet med fulvestrant 250 mg (n=374). Progressionsfri overlevelse (PFS) var det primære endepunkt. Blandt de vigtige sekundære effektendepunkter var objektiv responsrate (ORR), clinical benefit ratio (CBR) og total overlevelse (OS). Effektresultater for CONFIRM-studiet er opsummeret i tabel 3.

## Tabel 3. Sammenfatning af resultater for det primære effektendepunkt (PFS) og vigtige sekundære effektendepunkter i CONFIRM-studiet

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Variabel** | **Type af estimat; behandlings-sammenligning** | **Fulvestrant****500 mg****(N=362)** | **Fulvestrant****250 mg****(N=374)** | **Sammenligning mellem grupper****(fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)** |
| **Hazard ratio** | **95 % CI** | **P-værdi** |
| **PFS** | **K-M median i måneder; hazard ratio** |  |  |  |  |  |
| **Alle patienter** | 6,5 | 5,5 | 0,80 | 0,68; 0,94 | 0,006 |
| **-AE-undergruppe (n=423)** | 8,6 | 5,8 | 0,76 | 0,62; 0,94 | 0,013 |
| **-AI-undergruppe (n=313)a** | 5,4 | 4,1 | 0,85 | 0,67; 1,08 | 0,195 |
| **OSb** | **K-M median i****måneder;****hazard ratio** |  |  |  |  |  |
| **Alle patienter** | 26,4 | 22,3 | 0,81 | 0,69; 0,96 | 0,016c |
| **-AE-undergruppe (n=423)** | 30,6 | 23,9 | 0,79 | 0,63; 0,99 | 0,038c |
| **-AI-undergruppe (n=313)a** | 24,1 | 20,8 | 0,86 | 0,67; 1,11 | 0,241c |
| **Variabel** | **Type af estimat; behandlingssammenligning** | **Fulvestrant 500 mg (N=362**) | **Fulvestrant 250 mg (N=374**) | **Sammenligning mellem grupper****(fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)** |
|  |  |  |  | **Absolut****forskel i %** | **95 % CI** |  |
| **ORRd** | **% patienter med OR; absolut forskel i %** |  |  |  |  |  |
| **Alle patienter** | 13,8 | 14,6 | -0,8 | -5,8; 6,3 |  |
| **-AE-undergruppe (n=296)** | 18,1 | 19,1 | -1,0 | -8,2; 9,3 |  |
| **-AI-undergruppe (n=205)a** | 7,3 | 8,3 | -1,0 | -5,5; 9,8 |  |
| **CBRe** | **% patienter med CB; absolut forskel i %** |  |  |  |  |  |
| **Alle patienter** | 45,6 | 39,6 | 6,0 | -1,1; 13,3 |  |
| **-AE-undergruppe (n=423)** | 52,4 | 45,1 | 7,3 | -2,2; 16,6 |  |
| **-AI-undergruppe (n=313)a** | 36,2 | 32,3 | 3,9 | -6,1; 15,2 |  |

a Fulvestrant er indiceret til patienter med recidiverende eller progredierende sygdom under antiøstrogenbehandling.

 Resultaterne i AI-undergruppen er inkonklusive.

b OS vises for de endelige overlevelsesanalyser ved 75 % modenhed.

c Nominel p-værdi uden foretagne justeringer for multiplicitet mellem de indledende samlede overlevelsesanalyser ved 50 % modenhed og de opdaterede overlevelsesanalyser ved 75 % modenhed.

d ORR blev vurderet hos patienter, som kunne evalueres for respons ved baseline (dvs. dem med sygdom, som kunne måles ved baseline: 240 patienter i fulvestrant 500 mg gruppen og 261 patienter i fulvestrant 250 mg gruppen).

e Patienter med det bedste objektive respons blandt dem med fuldkomment respons, delvist respons eller stabil sygdom ≥24 uger.

PFS: Progressionsfri overlevelse; ORR: objektiv responsrate; OR: objektivt respons; CBR: clinical benefit ratio; CB: klinisk gevinst; OS: overordnet overlevelse; K-M: Kaplan-Meier; CI: konfidensinterval; AI: Aromatasehæmmer; AE: Anti-østrogen.

Der blev udført et randomiseret, dobbeltblindet, dobbelt-dummy, fase 3-multicenterstudie med fulvestrant 500 mg versusanastrozol 1 mg med postmenopausale kvinder med ER-positiv og/eller PgR-positiv lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, som ikke tidligere havde fået hormonbehandling. I alt 462 patienter blev randomiseret 1:1 sekventielt til at modtage enten fulvestrant 500 mg eller anastrozol 1 mg.

Randomiseringen blev stratificeret efter sygdomsomstændigheder (lokalt fremskreden eller metastatisk), tidligere kemoterapi mod fremskreden sygdom og målbar sygdom.

Det primære effektmål for studiet var investigatorvurderet, progressionsfri overlevelse (PFS) evalueret ifølge RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Vigtige sekundære effektmål omfattede samlet overlevelse (OS) og objektiv responsrate (ORR).

Patienterne, der deltog i dette studie, havde en medianalder på 63 år (interval 36-90). Størstedelen af patienterne (87,0 %) havde metastatisk sygdom ved baseline. 55 % af patienterne havde viscerale metastaser ved studiets udgangspunkt. I alt 17,1 % af patienterne havde tidligere modtaget kemoterapi imod fremskreden sygdom; 84,2 % af patienterne havde målbar sygdom.

Der blev observeret overensstemmende resultater på tværs af størstedelen af de præspecificerede undergrupper af patienter. For undergruppen af patienter med sygdom, der var begrænset til ikke-viscerale metastaser (n=208), var hazard ratio 0,592 (95 % CI: 0,419; 0,837) for fulvestrant-armen sammenlignet med anastrozol-armen. For undergruppen af patienter med viscerale metastaser (n=254) var HR 0,993 (95 % CI: 0,740; 1,331) for fulvestrant-armen sammenlignet med anastrozol-armen. Effektresultaterne af FALCON-studiet er præsenteret i tabel 4 og figur 1.

## Tabel 4. Sammenfatning af resultater af de primære effektmål (PFS) og vigtige sekundære effektmål (investigatorvurdering, intent-to-treat-population) ─ FALCON-studiet

|  | **Fulvestrant 500 mg** **(N=230)** | **Anastrozol 1 mg** **(N=232)** |
| --- | --- | --- |
| Progressionsfri overlevelse |
| Antal PFS-hændelser (%) | 143 (62,2 %) | 166 (71,6 %) |
| PFS hazard ratio (95 % CI) og p-værdi | HR 0,797 (0,637; 0,999)p = 0,0486 |
| PFS-median [måneder (95 % CI)] | 16,6 (13,8-21,0) | 13,8 (12,0-16,6) |
| Antal OS-hændelser\* | 67 (29,1 %) | 75 (32,3 %) |
| OS-hazard ratio (95 % CI) og p-værdi | HR 0,875 (0,629; 1,217)p = 0,4277 |
| ORR\*\* | 89 (46,1 %) | 88 (44,9 %) |
| ORR-odds ratio (95 % CI) og p-værdi | OR 1,074 (0,716; 1,614)p = 0,7290 |
| Median responsvarighed (måneder) | 20,0 | 13,2 |
| CBR | 180 (78,3 %) | 172 (74,1 %) |
| CBR-odds ratio (95 % CI) og p-værdi | OR 1,253 (0,815; 1,932)p = 0.3045 |

\*(31 % modenhed) – ikke endelig OS-analyse

\*\*for patienter med målbar sygdom

## Figur. 1 Kaplan-Meier-diagram over progressionsfri overlevelse (investigatorvurdering, intent-to-treat-population) – FALCON-studiet

****

To kliniske fase 3-studier blev gennemført med i alt 851 postmenopausale kvinder med fremskreden brystkræft, som havde sygdomstilbagefald under, eller efter, adjuvant endokrin behandling eller progression efter endokrin behandling for fremskreden sygdom. 77 % af studiepopulationen havde østrogen-receptor- positiv brystkræft. Disse studier sammenlignede sikkerhed og virkning ved administration af fulvestrant 250 mg månedligt versus daglig administration af 1 mg anastrozol (aromatasehæmmer). Overordnet var fulvestrant, med en dosis på 250 mg månedligt, mindst lige så effektiv som anastrozol, når man så på progressionsfri overlevelse, objektivt respons og tid indtil død. Der var ingen statistisk signifikante forskelle for nogle af disse endepunkter imellem de to behandlingsgrupper. Progressionsfri overlevelse var det primære endepunkt. Kombineret analyse af begge studier viste, at 83 % af patienterne, som fik fulvestrant, progredierede i forhold til 85 % af patienterne, der fik anastrozol. Kombineret analyse for begge studier viste, at hazard ratio for fulvestrant 250 mg i forhold til anastrozol, med henblik på progressionsfri overlevelse var 0,95 (95 % konfidensinterval 0,82-1,10). Den objektive responsrate for fulvestrant 250 mg var 19,2 % i forhold til 16,5 % for anastrozol. Den gennemsnitlige tid til død var 27,4 måneder for patienter i behandling med fulvestrant og 27,6 måneder for patienter i behandling med anastrozol. Hazard ratio for fulvestrant 250 mg i forhold til anastrozol for tid til død var 1,01 (95 % konfidensinterval, 0,86 til 1,19).

*Kombinationsbehandling med palbociclib*

Der blev udført et internationalt, randomiseret, dobbeltblindet, fase 3-multicenterstudie med parallelgrupper med fulvestrant 500 mg plus palbociclib 125 mg versusfulvestrant 500 mg plus placebo med kvinder med HR-positiv, HER2-negativ lokalt fremskreden brystkræft, der ikke var modtagelig for resektion eller strålebehandling med henblik på helbredelse, eller metastatisk brystkræft, uanset menopausalstatus, hvis sygdom progredierede efter tidligere endokrin behandling i (neo) adjuverende eller metastatisk regi.

I alt 521 præ-/peri- og postmenopausale kvinder, som havde progredieret under eller inden for 12 måneder efter fuldførelse af adjuverende endokrin behandling, under eller inden for 1 måned efter tidligere endokrin behandling mod fremskreden sygdom, blev randomiseret 2:1 til fulvestrant plus palbociclib eller fulvestrant plus placebo og stratificeret efter dokumenteret følsomhed over for tidligere hormonbehandling, menopausalstatus ved studiets start (præ-/peri- versuspostmenopausal) og forekomst af viscerale metastaser. Præ-/perimenopausale kvinder modtog LHRH-agonisten goserelin. Patienter med fremskreden/metastatisk, symptomatisk, visceral spredning, som havde risiko for livstruende komplikationer på kort sigt (herunder patienter med massivt ukontrolleret ekssudat [pleural, perikardiel, peritoneal], pulmonal lymfangitis samt mere end 50 % leverpåvirkning), var ikke egnede til deltagelse i studiet.

Patienterne fortsatte med at få den tildelte behandling, indtil objektiv sygdomsprogression, symptomatisk forværring, uacceptabel toksicitet, dødsfald eller tilbagetrækning af informeret samtykke indtraf, afhængigt af hvad der opstod først. Overkrydsning mellem behandlingsarmene var ikke tilladt.

Patienterne var godt matchede ud fra baselinedemografi og prognostiske karakteristika mellem fulvestrant plus palbociclib-armen og fulvestrant plus placebo-armen. Medianalderen for de patienter, der deltog i dette studie, var 57 år (interval 29-88). I begge behandlingsarme var størstedelen af patienterne hvide, havde dokumenteret følsomhed over for tidligere hormonbehandling og var postmenopausale. Omtrent 20 % af patienterne var præ-/perimenopausale. Alle patienter havde tidligere fået systemisk behandling, og de fleste patienter i begge behandlingsarme var tidligere behandlet med kemoterapi for den primære diagnose. Mere end halvdelen (62 %) havde en ECOG PS på 0, 60 % havde viscerale metastaser, og 60 % havde modtaget mere end 1 tidligere hormonbehandlingsforløb for den primære diagnose.

Det primære endepunkt for studiet var investigatorvurderet PFS evalueret ifølge RECIST 1.1. Understøttende PFS-analyser var baseret på en uafhængig central radiologisk gennemgang. De sekundære endepunkter omfattede OR, CBR, samlet overlevelse (OS), sikkerhed og tid indtil forværring (TTD) af smerter.

Studiet opfyldte det primære endepunkt med forlængelse af investigatorvurderet PFS i interimanalysen, som blev udført på 82 % af de planlagte PFS-hændelser; resultaterne overskred den præspecificerede Haybittle-Peto-effektgrænse (α=0,00135), hvilket viste en statistisk signifikant forlængelse af PFS og en klinisk betydende behandlingseffekt. Mere opdaterede effektdata fremgår af tabel 5.

Efter en median opfølgningstid på 45 måneder blev den endelige OS-analyse udført på baggrund af 310 hændelser (60 % randomiserede patienter). Der blev observeret en 6,9 måneders forskel på median OS i palbociclib plus fulvestrant-armen sammenlignet med placebo plus fulvestrant-armen. Dette resultat var ikke statistisk signifikant ved det præspecificerede signifikansniveau på 0,0235 (1-sidet). I placebo plus fulvestrant-armen fik 15,5 % af de randomiserede patienter palbociclib og andre CDK-inhibitorer som efterfølgende post-progressionsbehandling.

Resultaterne fra investigatorvurderet PFS og endelige OS-data fra PALOMA3-studiet er præsenteret i tabel 5. De relevante Kaplan-Meier-diagrammer er vist i henholdsvis figur 2 og 3.

## Tabel 5. Effektresultater – PALOMA3-studiet (investigatorvurdering, intent-to-treat-population)

|  | **Opdateret analyse (skæringsdato 23. oktober 2015)** |
| --- | --- |
| Fulvestrant plus palbociclib (N=347) | Fulvestrant plus placebo (N=174) |
| **Progressionsfri overlevelse** |  |
| Median [måneder (95 % CI)] | 11,2 (9,5; 12,9) | 4,6 (3,5; 5,6) |
| Hazard ratio (95 % CI) og p-værdi | 0,497 (0,398; 0,620), p <0,000001 |
| **Sekundære endepunkter\*** |
| OR [% (95 % CI)] | 26,2 (21,7; 31,2) | 13,8 (9,0; 19,8) |
| OR (målbar sygdom) [% (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) |
| Endelig samlet overlevelse (OS) (skæringsdato 13. april 2018) |
| Antal hændelser (%) | 201 (57,9) | 109 (62,6) |
| Median [måneder (95 % CI)] | 34,9 (28,8; 40,0) | 28,0 (23,6; 34,6) |
| Hazard ratio (95 % CI) og p-værdi | 0,814 (0,644; 1,029)p=0,0429†\* |

CBR=klinisk gevinstrate; CI=konfidensinterval; N=antal patienter; OR=objektivt respons

Resultater for sekundære endepunkter er baseret på bekræftede og ubekræftede responser ifølge RECIST 1.1.

* Ikke statistisk signifikant.

† 1-sidet p-værdi fra log-rank-test stratificeret ved tilstedeværelsen af viscerale metastaser og følsomhed over for tidligere endokrin behandling pr. randomisering.

## Figur 2. Kaplan-Meier-diagram over progressionsfri overlevelse (investigatorvurdering, intent-to-treat-population) – PALOMA3-studiet (skæringsdato 23. oktober 2015)

****

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

Der blev observeret en reduktion i risikoen for sygdomsprogression eller dødsfald i fulvestrant plus palbociclib-armen i alle individuelle undergrupper af patienter defineret efter stratificeringsfaktorer og baselinekarakteristika. Dette var tydeligt for præ-/perimenopausale kvinder (HR på 0,46 [95 % CI: 0,28; 0,75]) og postmenopausale kvinder (HR på 0,52 [95 % CI: 0,40; 0,66]) samt patienter med visceral metastatisk sygdom (HR på 0,50 [95 % CI: 0,38; 0,65]) og ikke-visceral metastatisk sygdom (HR på 0,48 [95 % CI: 0,33; 0,71]). Der blev også observeret fordele uanset tidligere behandlingslinjer i metastatisk regi, uden hensyntagen til om det var 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]).

## Figur 3. Kaplan-Meier-diagram over samlet overlevelse (intent-to-treat-population) – PALOMA3-studiet (skæringsdato 13. april 2018)

****

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

Yderligere effektmål (OR and TTR) bedømt i subgrupperne af patienter med eller uden visceral sygdom er vist i tabel 6.

## Tabel 6. Effektresultater i visceral og ikke-visceral sygdom fra PALOMA–3-studiet (intent-to-treat-population)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Visceral sygdom** | **Ikke-visceral sygdom** |
|  | **Fulvestrant plus palbociclib****(N=206)** | **Fulvestrant plus placebo****(N=105)** | **Fulvestrant plus palbociclib****(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 [måneder (interval)]** | 3,8(3,5; 16,7) | 5,4(3,5; 16,7) | 3,7(1,9; 13,7) | 3,6(3,4; 3,7) |

\*Responsresultater baseret på bekræftede og ubekræftede responser.

N=antal patienter; CI=konfidensinterval; OR= objektivt respons; TTR=tid til første tumorrespons.

De patientrapporterede symptomer blev vurderet under anvendelse af EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)-spørgeskema om livskvalitet (QLQ)-C30 og brystkræftmodulet (EORTC QLQ-BR23). I alt 335 patienter i fulvestrant plus palbociclib-armen og 166 patienter i fulvestrant plus placebo-armen udfyldte spørgeskemaet ved baselineog ved mindst et besøg efterfølgende.

Tid indtil forværring blev præspecificeret som tiden mellem baselineog første forekomst af ≥10 points stigning fra baselinei score for smertesymptomer. Tillæg af palbociclib til fulvestrant gav en symptomfordel ved i betydelig grad at forsinke tiden indtil forværring i smertesymptomer sammenlignet med fulvestrant plus placebo (median 8,0 måneder versus2,8 måneder; HR på 0,64 [95 % CI: 0,49; 0,85]; p<0,001).

*Virkning på postmenopausal endometrium*

De prækliniske data tyder ikke på en stimulerende virkning af fulvestrant på det postmenopausale endometrium (se pkt. 5.3). Et forsøg på 2 uger med raske postmenopausale frivillige forsøgspersoner behandlet med 20 μg ethinylestradiol dagligt viste, at præmedicinering med fulvestrant 250 mg resulterede i en signifikant reduceret stimulation af det postmenopausale endometrium sammenlignet med placebo, vurderet via ultralydsmålinger af endometriets tykkelse.

Neoadjuverende behandling af brystkræftpatienter i op til 16 uger med enten fulvestrant 500 mg eller fulvestrant 250 mg viste ingen klinisk signifikante ændringer i endometriets tykkelse, hvilket indikerer manglende agonistvirkning. Der var ingen tegn på utilsigtede virkninger i endometriet hos brystkræftpatienterne i forsøget. Der er ingen tilgængelige data vedrørende endometrisk morfologi.

I to korttidsforsøg (1 og 12 uger) med præmenopausale patienter med godartet gynækologisk sygdom blev der ved ultralydsmålingerne ikke observeret nogen signifikante forskelle i endometriets tykkelse mellem fulvestrant og placebogrupperne.

*Effekt på knogler*

Der er ingen langtidsdata omkring effekten af fulvestrant på knogler. Neoadjuverende behandling med enten fulvestrant 500 mg eller fulvestrant 250 mg til brystkræftpatienter i op til 16 uger resulterede ikke i klinisk signifikante ændringer af knogle-turnover-markører i serum.

Pædiatrisk population

Fulvestrant er ikke indiceret til brug hos børn. Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier fra referencelægemidlet, som indeholder fulvestrant, i alle undergrupper af den pædiatriske population ved brystkræft (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Et åben-label fase-2-forsøg undersøgte sikkerhed og virkning samt farmakokinetiske egenskaber ved fulvestrant hos 30 piger i alderen 1 til 8 år med progressiv pubertas præcox i forbindelse med McCune Albright-syndrom (MAS). De pædiatriske patienter fik en intramuskulær dosis fulvestrant på 4 mg/kg hver måned. Dette forsøg, der forløb over 12 måneder, undersøgte en række MAS-endepunkter og viste en reduktion i hyppigheden af vaginalblødning samt en reduktion af knoglealderens fremadskriden. *Steady state*-dalkoncentrationen af fulvestrant hos børnene i dette forsøg svarede til den, som blev observeret hos voksne (se pkt. 5.2). Dette lille forsøg viste ingen nye sikkerhedsmæssige forhold, men 5-års-data er endnu ikke tilgængelige.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter administration af fulvestrant langtidsvirkende intramuskulær injektion absorberes fulvestrant langsomt, og maksimale plasmakoncentrationer (Cmax) opnås efter cirka 5 dage. Administration af fulvestrant 500 mg regime medfører eksponeringsniveauer ved, eller tæt ved, *steady state* indenfor den første måned (gennemsnitlig [variationskoefficient]: AUC 475 [33,4 %] ng dage/ml, Cmax 25,1 [35,3 %] ng/ml, Cmin 16,3 [25,9 %] ng/ml henholdsvis). Ved *steady state* er fulvestrant plasmakoncentrationer bibeholdt indenfor et relativt smalt koncentrationsområde med op til en cirka 3 gange så stor forskel mellem maksimale koncentrationer og dalkoncentrationer. Efter intramuskulær administration er eksponeringen omtrentlig dosis-proportional i dosisintervallet 50-500 mg.

Fordeling

Fulvestrant distribueres omfattende og hurtigt. Det store tilsyneladende distributionsvolumen ved *steady state* (Vdss) på ca. 3-5 l/kg tyder på, at distributionen fortrinsvis sker ekstravaskulært. Fulvestrant er stærkt bundet (99 %) til plasmaproteiner. *Very low density lipoprotein* (VLDL), *low density lipoprotein* (LDL) og *high density lipoprotein* (HDL) fraktioner er de primære bindende bestanddele. Der er ikke udført interaktionsstudier med henblik på kompetitiv proteinbinding. Virkningen af det kønshormonbindende globulin (SHBG) er ikke fastlagt.

Biotransformation

Metabolismen af fulvestrant er ikke fuldstændig undersøgt men involverer kombinationer af en række mulige biotransformationsveje analoge til endogene steroider. Identificerede metabolitter (inkluderer 17-keton, sulfon, 3 sulfat, 3- og 17-glucoronid metabolitter) er enten mindre aktive eller viser tilsvarende aktivitet som fulvestrant i antiøstrogene modeller. Studier, hvor der er anvendt humant levermateriale og rekombinante humane enzymer, indikerer, at CYP3A4 er det eneste P-450 isoenzym, der er involveret i oxidation af fulvestrant, hvor veje, der ikke involverer P-450, dog synes mere fremtrædende *in vivo. In vitro*-data indikerer, at fulvestrant ikke hæmmer CYP450 isoenzymer.

Elimination

Fulvestrant elimineres primært i metaboliseret form. Udskillelsesvejen er primært via fæces, med mindre end 1 % udskilt i urinen. Fulvestrant har en høj clearance, 11+/- 1,7 ml/min/kg, som tyder på en høj udskillelsesratio via leveren. Den terminale halveringstid (t1/2) efter intramuskulær administration er bestemt af absorbtionshastigheden og blev estimeret til at være 50 dage.

Særlige populationer

I en farmakokinetisk populationsanalyse af data fra fase 3-studier var der ingen forskel i den farmakokinetiske profil for fulvestrant, hvad angår alder (interval 33 til 89 år), vægt (40-127 kg) eller race.

*Nedsat nyrefunktion*

Let til moderat nedsat nyrefunktion påvirkede ikke farmakokinetikken for fulvestrant i klinisk relevant omfang.

*Nedsat leverfunktion*

Farmakokinetikken for fulvestrant er blevet undersøgt i et klinisk enkeltdosisstudie, der blev gennemført hos kvinder, som havde let til moderat nedsat leverfunktion, (Child-Pugh klasse A og B). En høj dosis i en formulering med en kortere virkningstid til intramuskulær injektion blev anvendt. Hos kvinder med nedsat leverfunktion sås en stigning i AUC på op til 2,5 gange sammenlignet med raske forsøgspersoner. Hos patienter, der får fulvestrant, forventes en stigning i eksponering af denne størrelse at være veltolereret. Kvinder med svært nedsat leverfunktion, (Child-Pugh klasse C), blev ikke undersøgt.

*Pædiatrisk population*

Fulvestrants farmakokinetiske egenskaber er blevet evalueret i et klinisk studie med 30 piger med progressiv pubertas præcox i forbindelse med McCune Albright Syndrom (se pkt. 5.1). De pædiatriske patienter var i alderen 1 til 8 år og fik en intramuskulær dosis på 4 mg fulvestrant/kg hver måned. Den geometriske, gennemsnitlige *steady state* (ss) dalkoncentration af fulvestrant (Cmin,ss) og AUCss var henholdsvis 4,2 (0,9) ng/ml og 3.680 (1.020) ng t/ml (standardafvigelse). Selvom de indsamlede data var begrænsede, svarede *steady state*-dalkoncentrationerne af fulvestrant hos børnene i denne undersøgelse til dem, som blev observeret hos voksne.

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Akut toksicitet for fulvestrant er lav.

Fulvestrant og andre formuleringer af fulvestrant var veltolererede hos de involverede dyrearter i flerdosis studier. Lokale reaktioner inklusive myositis og granulomata ved injektionsstedet blev tilskrevet vehiklet, men sværhedsgraden af myositis hos kaniner steg i takt med fulvestrant i forhold til saltkontrollen. I intramuskulære flerdosis toksicitetsstudier med rotter og hunde var den antiøstrogene aktivitet af fulvestrant årsag til de fleste observerede virkninger, specielt i hunkønnenes reproduktionssystem, men også i andre organer, som hos begge køn er følsomme overfor hormoner. Arteritis i forskellige væv blev observeret hos nogle hunde efter kronisk dosering (12 måneder).

I forsøg med hunde efter oral og intravenøs administration sås påvirkninger af det cardiovaskulære system (svage stigninger af ST-segmentet i EKG [ved oral indgift], og hjertestop hos en hund [ved intravenøs indgift]. Disse forekom ved højere eksponeringsniveauer end ved patienter (Cmax >15 gange) og er sandsynligvis af begrænset betydning for human sikkerhed ved den kliniske dosis.

Fulvestrant udviser ikke genotoksisk potentiale.

Fulvestrant påvirkede reproduktionen og embryo/fosterudvikling i overensstemmelse med dets antiøstrogene aktivitet ved doser svarende til den kliniske dosis. Hos rotter sås en reversibel nedsat kvindelig fertilitet og embryooverlevelse, dyctocia samt en øget forekomst af fosterabnormaliteter inkl. fodrodsbøjning. Kaniner som fik fulvestrant aborterede. Der blev observeret stigninger i placentavægt og post-implantationstab af foster. Der var en øget forekomst af fostervariationer hos kaniner (forskydning bagud af bækkenringen og 27. præsakrale hvirvel).

Et toårigt onkogenicitetsstudie med rotter (intramuskulær administration af fulvestrant) viste øget forekomst af godartede ovarietumorer i granulosaceller hos hunrotter ved den høje dosis på 10 mg/rotte/15 dage og en øget forekomst af Leydigs tumorer i testiklerne hos hanrotter. I et toårigt onkogenicitetsstudie hos mus (med daglig oral administration) sås en øget forekomst af sex cord-stromale tumorer (både benigne og maligne) i ovarierne ved doser på 150 og 500 mg/kg/dag. Ved niveauet ”ingen effekt” for disse fund var den systemiske eksponering (AUC) cirka 1,5 gange niveauet af den forventede humane eksponering hos hunrotter og 0,8 gange hos hanrotter. Hos mus var den cirka 0,8 gange den forventede humane eksponering hos både hanner og hunner. Udvikling af sådanne tumorer er i overensstemmelse med de farmakologiske endokrine feedback-ændringer i gonadotropinniveauer forårsaget af antiøstrogener hos dyr med cyklus. Disse betragtninger anses derfor ikke for relevante for brugen af fulvestrant til postmenopausale kvinder med fremskreden brystkræft.

Miljørisikovurdering

Miljørisikovurderingsstudier har vist, at fulvestrant potentielt kan medføre skadelige virkninger for vandmiljøet (se pkt. 6.6).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ethanol (96 %)

Benzylalkohol

Benzylbenzoat

Ricinusolie, renset

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Der ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

 Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den originale pakning for at beskytte mod lys.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Den fyldte injektionssprøjte består af:

Klar fyldt injektionssprøjte af glas med stempelstang af polystyren, udstyret med en manipulationssikker spidshætte af styrenbutadiengummi, fingergreb og gummiprop af bromobutyl, med indhold af 5 ml fulvestrant injektionsvæske, opløsning.

Sikkerhedskanyle i rustfrit stål/polypropylen som tilslutning til cylinderen medfølger også.

Pakningsstørrelser

1 fyldt injektionssprøjte + 1 sikkerhedskanyle.

2 fyldte injektionssprøjter + 2 sikkerhedskanyler.

4 fyldte injektionssprøjter + 4 sikkerhedskanyler.

6 fyldte injektionssprøjter + 6 sikkerhedskranyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Administrationsvejleding

Administrer injektionen i henhold til de lokale retningslinjer for udførelse af intramuskulære injektioner med store volumer.

BEMÆRK

På grund af nærheden af den underliggende iskiasnerve skal der udvises forsigtighed ved administration af Fulvestrant "Reddy" på det dorsogluteale injektionssted (se pkt. 4.4).

Advarsel - Sikkerhedskanylen må ikke autoklaveres forud for anvendelse. Hænderne skal til enhver tid holdes bag ved kanylen under anvendelse og ved bortskaffelse.

Gør følgende for hver af de to injektionssprøjter:

|  |  |
| --- | --- |
| * Tag sprøjtcylinderen af glas ud af bakken, og undersøg, om den er uskadt.
* Åbn den ydre pakning af sikkerhedskanylen ved at trække.
* Parenterale væsker skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning forud for administration.
* Hold injektionssprøjten opret, og bryd forseglingen af det hvide plastikdæksel på sprøjtens Luer-stik Luer-Lock for at fjerne låget med den påsatte gummispidshætte (se figur 1).
* Fjern hætten i en lige opadgående retning. For at bevare steriliteten må du ikke røre ved sprøjtespidsen.
 | Figur 1 |
| * Fastgør sikkerhedskanylen til Luer-Lock, og drej, indtil den sidder godt fast (se figur 2).
* Kontroller, at nålen er låst til Luer-stikket inden bevægelser væk fra lodret.
 | Figur 2 |
| * Flyt sikkerhedshylsteret væk fra nålen og mod sprøjtecylinderen til den vinkel, der er vist på figur 3.
* Træk skjoldet lige af nålen for at undgå at beskadige nålespidsen.
* Transporter fyldt injektionssprøjte til administrationsstedet.
* Fjern nålekappen. Fjern overskydende gas fra injektionssprøjten.
* Indgives intramuskulært langsomt (1-2 minutter/injektion) i balden. For brugervenlighedens skyld vender kanylens skrå flade mod vippearmen (se figur 3).
* Brug eventuelt fingergrebet.
 | Figur 3Abb_Step2 |
| * Efter injektion skal du med en hånd aktivere sikkerhedsmekanismen med en af de tre metoder, der er illustreret her (aktivering verificeres ved et hørbart og/eller taktilt "klik" og kan bekræftes visuelt.) (se figur 4).

 BEMÆRK: Udfør aktiveringen væk fra dig selv og andre. Lyt efter klik, og bekræft visuelt, at nålespidsen er helt dækket. | Figur 4Nadel schuetzen |

Bortskaffelse

Fyldte injektionssprøjter er **kun** til engangsbrug.

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for vandmiljøet. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Reddy Holding GmbH

Kobelweg 95

86156 Augsburg

Tyskland

**Repræsentant**

betapharm Arzneimittel GmbH

Kobelweg 95

86156 Augsburg

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

65091

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. september 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

28. december 2023