

 29. april 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

29594

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fulvestrant ”Teva”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 250 mg fulvestrant.

Hver ml injektionsvæske, opløsning indeholder 50 mg fulvestrant.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 474 mg alkohol (ethanol) svarende til 94,8 mg/ml.

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 500 mg benzylalkohol svarende til 100 mg/ml.

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 750 mg benzylbenzoat svarende til 150 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Klar, farveløs til gul, viskøs opløsning. Før administration skal parenterelle opløsninger inspiceres visuelt for partikler og misfarvning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Fulvestrant "Teva" er indiceret:

* Som monoterapi til behandling af østrogen-receptor-positiv, lokal avanceret eller metastaserende 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 indgivelsesmåde**

Dosering

*Voksne kvinder (herunder 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 ”Teva” 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 (kreatininclearance ≥ 30 ml/min). Sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 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 "Teva" 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*

Fulvestrant "Teva"s sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke klarlagt. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

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

Der bør udvises forsigtighed ved injicering af Fulvestrant "Teva" i det dorsogluteale område pga. nærheden af den 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 "Teva" skal anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Fulvestrant "Teva" skal anvendes med forsigtighed til patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

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

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

Reaktioner relateret til injektionsstedet, herunder iskias, neuralgi, neuropatisk smerte og perifer neuropati er blevet rapporteret med fulvestrant injektion. Der bør udvises forsigtighed ved administration af Fulvestrant "Teva" på dorsoglutealt injektionssted på grund af nærheden af den underliggende iskiasnerve (se pkt. 4.2 og 4.8).

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

Sikkerhed og virkning 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 den strukturelle lighed mellem fulvestrant og estradiol, kan fulvestrant forstyrre antistofbaserede-estradiol analyser og kan dermed resultere i falsk forhøjede niveauer af estradiol.

Pædiatrisk population

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

Hjælpestoffer

*Ethanol 96 % (alkohol)*

Den mindre mængde alkohol i dette lægemiddel vil ikke have nogen nævneværdig effekt.

*Benzylalkohol*

Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Store mængder benzylalkohol kan ophobes i din krop og kan medføre bivirkninger (kaldet ”metabolisk acidose”). Bør anvendes med forsigtighed og kun hvis nødvendigt, især hos personer med nedsat lever- eller nedsat nyrefunktion.

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

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

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Fulvestrant "Teva"s virkning på fertiliteten hos mennesker er ikke blevet undersøgt.

Kvinder i den fertile alder

Patienter, der potentielt kan blive gravide, skal anbefales at bruge effektiv prævention under behandlingen med Fulvestrant Teva og i 2 år efter den sidste dosis.

Graviditet

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

Amning

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

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Fulvestrant "Teva" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Dog er asteni rapporteret som meget almindeligt under behandling med Fulvestrant "Teva". 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 (studier D6997C00004), FINDER 2 (studie D6997C00006) og NEWEST (studie D6997C00003)] eller fra FALCOM (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.

Bivirkningsliste i tabelform

Bivirkningerne, der er opremset 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 | MegetAlmindelig | Overfølsomhedsreaktionere |
| Ikke almindelige | 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, alkalisk phosphotase)a |
| Almindelig | Forhøjet bilirubina |
| Ikke almindelig | Leversvigtc, hepatitisc, forhøjet gamma-GT |
| 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 candidiasis, leukoré |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | Asteni, reaktioner ved injektionsstedetb |
| Almindelig | Perifer neuropatie, iskiase  |
| Ikke almindelig | Blødning ved injektionsstedetf, hæmatom ved injektionsstedetf, neuralgi c,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” og ”hæmatom ved injektionsstedet”.

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 Der blev ikke observeret bivirkninger 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) | NA | 11 (6,4) | NA |
|  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 og 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, NA = ikke relevant.

a Foretrukne termer (PTs) er anført i henhold til MedDRA 17.1.

b Infektioner inkluderer alle PTs, som er inkluderet i systemorganklassen ”Infektioner og parasitære sygdomme”.

c Neutropeni inkluderer de følgende PTs: neutropeni, nedsat neutrofiltal.

d Leukopeni inkluderer de følgende PTs: leukopeni, nedsat antal hvide blodlegemer.

e Anæmi inkluderer de følgende PTs: anæmi, nedsat hæmoglobin, nedsat hæmatokrit.

f Thrombocytopeni inkluderer de følgende PTs: thrombocytopeni, nedsat trombocyttal.

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

h Udslæt inkluderer de følgende PTs: 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 patienter (84,1 %), hvor der blev rapporteret grad 3-neutropeni hos 200 patienter (58,0 %), og neutropeni i grad 4 blev rapporteret hos 40 patienter (11,6 %). I fulvestrant + placebo-armen (n = 172) blev neutropeni af enhver grad rapporteret hos 6 patienter (3,5 %). 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), 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 via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der findes enkeltstående rapporter om overdosering med Fulvestrant Teva hos mennesker. Hvis overdosering forekommer, anbefales symptomatisk behandling. Dyrestudier tyder på, at ingen påvirkninger, ud over 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**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: L 02 BA 03. Endokrin behandling, antiøstrogener.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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-receptor-protein. Kliniske studier hos postmenopausale kvinder med primær brystcancer har vist, at fulvestrant nedregulerer ER-protein signifikant i ER positive tumorer i forhold til placebo. Der sås også en signifikant nedsat progesteron-receptor-ekspression i overensstemmelse med en manglende intrinsic østrogen-agonist-effekt. 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 brystcancer

*Monoterapi*

Et fase 3 klinisk studie blev gennemført hos 736 postmenopausale kvinder med fremskreden brystcancer, som havde sygdomstilbagefald under, eller efter, adjuvant endokrin behandling, eller progression efter endokrin behandling for fremskreden sygdom. Studiet omfattede 423 patienter med recidiverende eller progredierende sygdom under antiøstrogen-behandlingen (AE-undergruppe) og 313 patienter med recidiverende eller progredierende sygdom under aromatasehæmmer-behandlingen (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 vigtigste sekundære effektendepunkter var objektiv responsrate (ORR), klinisk gevinstrate (CBR) og samlet overlevelse (OS). Effektresultater for CONFIRM-studiet er opsummeret i tabel 3.

**Tabel 3. Resumé 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****-AE undergruppe (n=423)****-AI undergruppe (n=313)a** | **6,5****8,6****5,4** | **5,5****5,8****4,1** | **0,80****0,76****0,85** | **0,68-0,94****0,62-0,94****0,67-1,08** | **0,006****0,013****0,195** |
| OSb | K-M mediani måneder;hazard ratio | 26,430,624,1 | 22,323,920,8 | 0,810,790,86 | 0,69-0,960,63-0,990,67-1,11 | 0,016c0,038c0,241c |
| Alle patienter-AE undergruppe (n=423)-AI undergruppe (n=313)a |
| Variabel | Type af estimat;behandlings-sammenligning | Fulvestrant500 mg(N=362) | Fulvestrant250 mg(N=374) | Sammenligning mellem grupper(fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg) Absolut 95 % CI  forskel i % |
| ORRd | % af patientermed OR;absolutforskel i % | 13,818,17,3 | 14,619,18,3 | -0,8-1,0-1,0 | 5,8-6,38,2-9,35,5-9,8 |  |
| Alle patienter-AE undergruppe (n=296)-AI undergruppe (n=205)a |
| CBRe | % af patientermed CB;absolut forskel i % |  |  | 6,07,33,9 | -1,1-13,3-2,2-16,6-6,1-15,2 |  |
| Alle patienter-AE undergruppe (n=423)-AI undergruppe (n=313)a | 45,652,436,2 | 39,645,132,3 |

a Fulvestrant er indiceret til patienter med recidiverende eller progredierende sygdom under antiøstrogen-behandling. 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. de patienter 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 respons rate; OR: objektiv respons; CBR: klinisk gevinstrate; 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 versus anastrozol 1 mg med postmenopausale kvinder med ER-positiv og/eller PgR-positiv lokalt fremskreden eller metastatisk brystcancer, 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 af 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 studiets udgangspunkt. 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** |
| **Klinisk benefit rate** | **180 (78,3 %)** | **172 (74,1 %)** |
| **Klinisk benefit rate-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 avanceret brystcancer, som havde sygdomstilbagefald under eller efter adjuvant endokrin behandling, eller progression efter endokrin behandling for avanceret sygdom. 77 % af studie populationen havde østrogen-receptor-positiv brystcancer. Disse studier sammenlignede sikkerhed og virkning ved administration af fulvestrant 250 mg månedligt versus daglig administration af 1 mg anastrozol (aromatase-hæmmer). 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 forsøg viste, at 83 % af patienterne, som fik fulvestrant, progredierede i forhold til 85 % af patienterne, der fik anastrozol. Kombineret analyse for begge forsøg 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 versus fulvestrant 500 mg plus placebo med kvinder med HR-positiv, HER2-negativ lokalt fremskreden brystkræft, der ikke var modtagelig for resektion eller strålebehandling. Dette 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- versus postmenopausal) 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, hvad der end 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. En opdatering af effektdata er angivet i 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 – PALOMA-3-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) – PALOMA-3-studiet (skæringsdato 23. oktober 2015)**



Antal patienter i risiko

Sandsynlighed for progressionsfri overlevelse (%)

Tid (måned)

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 baseline*-*karakteristika. 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)

Sandsynlighed for progressionsfri overlevelse (%)

Antal patienter i risiko

Tid (måned)

**Overall Survival Probability (%)**

0

6

12

18

24

30

36

42

48

54

**Time (Month)**

0

10

20

30

40

50

60

70

80

90

100

**palbociclib+fulvestrant**

**placebo+fulvestrant**

347

321

286

247

209

165

148

126

17

**PAL+FUL**

174

155

135

115

86

68

57

43

7

**PCB+FUL**

**Number of patients at risk**

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 Effektivitetsresultater 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 udfyldte 335 patienter i fulvestrant plus palbociclib-armen og 166 patienter i fulvestrant plus placebo-armen 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 non-kliniske 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, der blev 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 brystcancerpatienter 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 brystcancerpatienterne i forsøget. Der er ingen tilgængelige data vedrørende endometrisk morfologi.

I to korttidsstudier (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 placebo-grupperne.

Effekt på knoglerne

Der er ingen langtidsdata omkring effekten af fulvestrant på knogler. Neoadjuverende behandling med enten fulvestrant 500 mg eller fulvestrant 250 mg til brystcancerpatienter 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 med fulvestrant i alle undergrupper af den pædiatriske population med brystcancer (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

Et open-label fase-2-studie 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. Denne undersøgelse, der forløb over 12 måneder og undersøgte en række MAS-endepunkter, viste en reduktion i hyppigheden af vaginalblødning samt en reduktion af knoglealderens progression. Steady state-through-koncentrationen af fulvestrant hos børnene i denne undersøgelse svarede til den, som blev observeret hos voksne (se pkt. 5.2). Denne lille undersøgelse 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 inden for den første måned (gennemsnitlig [variationskoefficient]: hhv. AUC 475 [33,4 %] ng.dage/ml, Cmax 25,1 [35,3 %] ng/ml, Cmin 16,3 [25,9 %] ng/ml). Ved steady stateer fulvestrant plasmakoncentrationer bibeholdt inden for et relativt smalt koncentrationsområde med op til cirka 3-foldig difference mellem maksimale og trough-koncentrationer. Efter intramuskulær administration er eksponeringen omtrentlig dosis-proportional i dosisintervallet 50-500 mg.

Distribution

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), lowdensity 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, analog 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, hvilket 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 enkeltdosis-studie, der blev gennemført hos forsøgspersoner 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 forsøgspersoner 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. Forsøgspersoner 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) thgough-koncentration 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-through-koncentrationerne af fulvestrant hos børnene i denne undersøgelse til dem, som blev observeret hos voksne.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Akut toksicitet for fulvestrant er lav.

Referenceproduktet og andre formuleringer af fulvestrant var veltolererede hos de involverede dyrearter i flerdosis-studier. Lokale reaktioner, herunder 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 studier med hunde efter oral og intravenøs administration sås påvirkninger af det cardiovaskulære system (svage stigninger af S-T 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 embryo-overlevelse, dyctocia samt en øget forekomst af fosterabnormaliteter herunder fodrodsbøjning. Kaniner, som fik fulvestrant, aborterede. Der blev observeret stigninger i placentavægt og foster post-implantationstab. Der var en øget forekomst af foster variationer hos kaniner (forskydning bagud af bækkenringen og 27. præ-sakrale hvirvel).

Et toårigt onkogenicitetsstudie med rotter (intramuskulær administration af fulvestrant) viste øget forekomst af godartede ovarietumorer i granulosa-celler 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 cordstromale 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 eksponeringer 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 avanceret brystcancer.

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 over eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C-8 °C).

Temperaturudsving uden for 2 °C-8 °C skal begrænses. Dette indbefatter at undgå opbevaring ved temperaturer, der overstiger 25 °C samt at undgå at overskride en periode på 28 dage med gennemsnitlig opbevaringstemperatur for produktet på under 25 °C (men over 2 °C-8 °C). Efter temperaturudsving skal produktet straks igen opbevares ved de anbefalede opbevaringsforhold (opbevares i køleskab og transporteres nedkølet ved

2 °C-8 °C). Temperaturudsving har en kumulativ virkning på produktkvaliteten, og en periode på 28 dage må ikke overskrides i løbet af Fulvestrant "Teva"s opbevaringstid på 2 år (se pkt. 6.3). Udsættelse for temperaturer under 2 °C vil ikke beskadige produktet, forudsat at det ikke opbevares ved temperaturer under -20 °C.

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

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Den fyldte injektionssprøjte består af

*Enten*: En klar type 1 fyldt glas-injektionssprøjte med et polystyren pumpestempel, der er forsynet med en Luer-Lock-fatning, indeholdende 5 ml Fulvestrant "Teva", injektionsvæske, opløsning.

Der vedlægges også en beskyttet kanyle til montering på sprøjten.

*Eller*: To klare type 1 fyldte glas-injektionssprøjter med et polystyren pumpestempel, der er forsynet med en Luer-Lock-fatning, hver indeholdende 5 ml Fulvestrant "Teva", injektionsvæske, opløsning.

Der vedlægges også beskyttede kanyler til montering på hver sprøjte.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Administrationsinstruktion

Administrer injektionen i henhold til lokale retningslinjer for injicering af stor volumen intramuskulære injektioner.

BEMÆRK: På grund af nærheden af den underliggende iskiasnerve, bør der udvises forsigtighed, ved administration af Fulvestrant ”Teva” på dorsoglutealt injektionssted (se punkt 4.4).

Advarsel: Den beskyttede kanyle må ikke autoklaveres forud for anvendelse.

Hænderne skal til enhver tid holdes bag ved kanylen under anvendelse og ved destruktion.

For hver af de to injektionssprøjter:

|  |  |
| --- | --- |
| * Tag glassprøjten ud af bakken, og undersøg, om den er uskadt.
* Åbn yderemballagen til den beskyttede kanyle.
* Parenterale væsker skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning forud for administration.
* Hold sprøjten lodret, og hold på den riflede del (C). Hold fast i låget (A) med den anden hånd, og drej forsigtigt låget mod uret, indtil låget slipper og kan brækkes af. (se figur 1).
 | Figur 1: |
| * Fjern låget (A) med en lodret bevægelse. For at bevare steriliteten MÅ KANYLENS SPIDS (Luer-Lock) (B) IKKE BERØRES (se figur 2).
 | Figur 2: |
| * Fastgør den beskyttede kanyle til sprøjtens Luer-Lock-system og drej, indtil den sidder fast (se figur 3).
* Tjek, at kanylen er fastlåst til Luer-fatningen, før den flyttes ud af lodret stilling.
* Flyt den fyldte injektionssprøjte til administrationsstedet.
* Fjern kanylens beskyttelseshætte i længderetningen for at undgå at skade kanylens spids.
 | Figur 3: |
| * Fjern overskydende luft fra sprøjten.
* Injicer langsomt (1-2 minutter/ injektion) intramuskulært i balden (glutealområdet). For nemhedens skyld vendes kanylens skråspids opad mod vippearmen (se figur 4).
 | Figur 4: |
| * Skub omgående med en enkelt finger på den assisterede vippearm for at aktivere beskyttelsesmekanismen efter injektionen (se figur 5).BEMÆRK: Den må ikke aktiveres i nærheden af brugeren eller andre personer. Lyt efter klik, og bekræft visuelt, at kanylespidsen er helt dækket.
 | Figur 5: |

Bortskaffelse

Fyldte sprøjter er **kun** til engangsbrug.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83a

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

55325

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

26. maj 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

29. april 2021