

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Faslodex 250 mg injeksjonsvæske, oppløsning.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

En ferdigfylt sprøyte inneholder 250 mg fulvestrant i 5 ml oppløsning.

### Hjelpestoffer med kjent effekt (per 5 ml)

Etanol (96 %, 500 mg)

Benzylalkohol (500 mg)

Benzylbenzoat (750 mg)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs til gul, viskøs oppløsning.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Faslodex er indisert:

- som monoterapi til behandling av postmenopausale kvinner med østrogenreseptorpositiv, lokalavansert eller metastatisk brystkreft:
  - som ikke tidligere er behandlet med endokrinterapi, eller
  - ved tilbakefall under eller etter adjuvant antiøstrogenbehandling, eller ved sykdomsprogresjon under behandling med antiøstrogen.
- i kombinasjon med palbociklib til behandling av hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft hos kvinner som tidligere har fått endokrin behandling (se pkt. 5.1).

Hos pre- eller perimenopausale kvinner bør kombinasjonsbehandling med palbociklib kombineres med en gonadotropinfrigjørende hormon (LHRH)-agonist.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

#### Dosering

*Voksne kvinner (inkludert eldre)*

Anbefalt dose er 500 mg med én måneds intervall, med ytterligere 500 mg gitt to uker etter første dose.

Når Faslodex brukes i kombinasjon med palbociklib, henvises det også til preparatomtalen (SPC) for palbociklib.

Før oppstart av behandling med kombinasjon Faslodex og palbociklib, og gjennom hele behandlingsperioden, bør pre/perimenopausale kvinner behandles med LHRH-agonister i henhold til lokal klinisk praksis.

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering anbefales hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min.). Sikkerhet og effekt har ikke vært evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $< 30$  ml/min), og derfor er forsiktighet anbefalt hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering anbefales hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Ettersom eksponeringen av fulvestrant kan øke bør likevel Faslodex brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Det finnes ingen data på pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av Faslodex hos barn fra nyfødt alder opp til 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

### Administrasjonsmåte

Faslodex bør administreres som to påfølgende injeksjoner på 5 ml ved langsom intramuskulær injeksjon (1-2 minutter/injeksjon), én i hver setemuskel (glutealregionen).

Forsiktighet bør utvises dersom Faslodex injiseres dorsalt i glutealregionen på grunn av nærheten til den underliggende isjiasnerven.

For detaljerte instruksjoner vedrørende administrering se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Faslodex bør brukes med forsiktighet hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Faslodex bør brukes med forsiktighet ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mindre enn 30 ml/min).

På grunn av den interamuskulære administrasjonsmåten, bør Faslodex brukes med forsiktighet ved behandling av pasienter med risiko for blødning, trombocytopeni eller pasienter som får antikoagulasjonsbehandling.

Tromboemboliske hendelser har ofte vært sett hos kvinner med avansert brystkreft og er observert i kliniske studier med Faslodex (se pkt. 4.8). Dette må tas i betraktning når Faslodex forskrives til risikopasienter.

Hendelser relatert til injeksjonssted som isjias, nevralgi, nevropatisk smerte og perifer nevropati har blitt rapportert med Faslodex injeksjon. Forsiktighet bør utvises når Faslodex injiseres dorsalt i glutealregionen på grunn av nærheten til den underliggende isjiasnerven (se pkt. 4.2 og 4.8).

Det finnes ingen langtidsdata på fulvestrant og effekt på bensubstans. På grunn av fulvestrants virkningsmekanisme, er behandling med fulvestrant forbundet med en potensiell risiko for osteoporose.

Hos pasienter med kritisk visceral sykdom er ikke effekt og sikkerhet av Faslodex undersøkt (verken som monoterapi eller i kombinasjon med palbociklib).

Når Faslodex brukes i kombinasjon med palbociklib, henvises det også til preparatomtalen (SPC) for palbociklib.

#### *Interferens med østradiol i antistoffanalyser*

På grunn av den strukturelle likheten mellom fulvestrant og østradiol kan fulvestrant interferere med antistoffbaserte østradiolanalyser, og kan resultere i falsk forhøyede østradiolnivåer.

#### *Etanol*

Faslodex inneholder 10 % w/v etanol (alkohol) som hjelpestoff, dvs. opp til 500 mg per injeksjon, tilsvarende 10 ml øl eller 4 ml vin. Dette kan være skadelig for personer med alkoholproblemer og bør tas hensyn til hos høyrisikogrupper som pasienter med leversykdommer og epilepsi.

#### *Benzylalkohol*

Faslodex inneholder benzylalkohol som hjelpestoff. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

#### Pediatrisk populasjon

Faslodex er ikke anbefalt for bruk til barn og ungdom da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått for denne gruppen av pasienter (se pkt. 5.1).

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

En klinisk interaksjonsstudie med midazolam (substrat for CYP3A4) viste at fulvestrant ikke hemmer CYP3A4. Kliniske interaksjonsstudier med rifampicin (induser av CYP3A4) og ketokonazol (hemmer av CYP3A4) viste ingen klinisk relevant endring i fulvestrant clearance. Dosejustering er derfor ikke nødvendig hos pasienter som får fulvestrant samtidig med CYP3A4-hemmere eller -indusere.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Fertile kvinner

Fertile kvinner bør bruke sikker prevensjon under behandling med Faslodex, og i 2 år etter å ha fått siste dose av Faslodex.

#### Graviditet

Faslodex er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Det er vist at fulvestrant passerer placenta etter enkelt doser gitt intramuskulært hos rotte og kanin. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet, inkludert en økt insidens av føtale abnormaliteter og død (se pkt. 5.3). Hvis graviditet inntreffer mens pasienten står på Faslodex, må pasienten informeres om potensiell risiko for fosteret og om potensiell risiko for ufrivillig svangerskapsavbrudd.

#### Amming

Amming må avbrytes ved behandling med Faslodex. Fulvestrant utskilles i melk hos lakterende rotter. Det er ikke kjent om fulvestrant utskilles i morsmelk hos mennesker. Med hensyn til den potensielle risikoen for alvorlige bivirkninger forårsaket av fulvestrant hos barn som ammes, er bruk under amming kontraindisert (se pkt. 4.3).

#### Fertilitet

Effekten av Faslodex på fertilitet hos mennesker er ikke blitt studert.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Faslodex har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Asteni er imidlertid rapportert som en svært vanlig bivirkning av Faslodex. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som opplever denne bivirkningen når de kjører bil eller bruker maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

#### *Monoterapi*

Dette avsnittet gir informasjon basert på alle bivirkninger fra kliniske studier, studier etter markedsføring og spontanrapporter. Samlede data for fulvestrant som monoterapi viste at de hyppigst rapporterte bivirkningene var reaksjoner på injeksjonsstedet, asteni, kvalme og økning av leverenzymmer (ALAT, ASAT, ALKP).

I tabell 1, ble følgende frekvenskategorier for bivirkninger (ADRs) beregnet basert på behandlingsgruppen som fikk Faslodex 500 mg, i samlede sikkerhetsanalyser for studiene som sammenlignet Faslodex 500 mg med Faslodex 250 mg, [CONFIRM (studie D6997C00002), FINDER 1 (studie D6997C00004), FINDER 2 (studie D6997C00006) og NEWEST (studie D6997C00003)], eller basert på FALCON (studie D699BC00001) studien alene som sammenlignet Faslodex 500 mg med anastrozol 1 mg. I tilfeller hvor frekvensene varierer mellom de samlede sikkerhetsanalysene og FALCON er den høyeste frekvensen oppgitt. Frekvensene i tabell 1 er basert på alle rapporterte hendelser, uten hensyn til utprøverens vurdering av kausalitet. Samlede data viste at median behandlingsvarighet av fulvestrant 500 mg (inkludert studiene nevnt ovenfor og FALCON) var 6,5 måneder.

#### Bivirkningstabell

Bivirkninger som er angitt under er klassifisert i henhold til frekvens og organklasser. Frekvensgrupperinger er definert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1 Bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med Faslodex som monoterapi**

| <b>Bivirkninger etter organklasser og frekvens</b>        |                |                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer                       | Vanlige        | Urinveisinfeksjoner                                                                |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer                    | Vanlige        | Redusert platetall <sup>e</sup>                                                    |
| Forstyrrelser i immunsystemet                             | Svært vanlige  | Hypersensitivitetsreaksjoner <sup>e</sup>                                          |
|                                                           | Mindre vanlige | Anafylaktiske reaksjoner                                                           |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer              | Vanlige        | Anoreksi <sup>a</sup>                                                              |
| Nevrologiske sykdommer                                    | Vanlige        | Hodepine                                                                           |
| Karsykdommer                                              | Svært vanlige  | Hetetokter <sup>e</sup>                                                            |
|                                                           | Vanlige        | Venøs tromboembolisme <sup>a</sup>                                                 |
| Gastrointestinale sykdommer                               | Svært vanlige  | Kvalme                                                                             |
|                                                           | Vanlige        | Oppkast og diaré                                                                   |
| Sykdommer i lever og galleveier                           | Svært vanlige  | Forhøyede leverenzymmer (ALAT, ASAT, ALKP) <sup>a</sup>                            |
|                                                           | Vanlige        | Forhøyet bilirubin <sup>a</sup>                                                    |
|                                                           | Mindre vanlige | Leversvikt <sup>c,f</sup> , hepatitt <sup>f</sup> , forhøyet gamma-GT <sup>f</sup> |
| Hud- og underhudssykdommer                                | Svært vanlige  | Utslett <sup>e</sup>                                                               |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                 | Svært vanlige  | Ledd-, muskel- og skjelettsmerter <sup>d</sup>                                     |
|                                                           | Vanlige        | Ryggsmerter <sup>a</sup>                                                           |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer                | Vanlige        | Vaginal blødning <sup>e</sup>                                                      |
|                                                           | Mindre vanlige | Vaginal moniliasis <sup>f</sup> , levkoré <sup>f</sup>                             |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Svært vanlige  | Asteni <sup>a</sup> , reaksjoner på injeksjonsstedet <sup>b</sup>                  |
|                                                           | Vanlige        | Perifer nevropati <sup>e</sup> , isjias <sup>e</sup>                               |

|  |                |                                                                                                                      |
|--|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | Mindre vanlige | Blødning på injeksjonsstedet <sup>f</sup> ,<br>hematom på injeksjonsstedet <sup>f</sup> ,<br>nevralgi <sup>c,f</sup> |
|--|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

- <sup>a</sup> Omfatter legemiddelbivirkninger som det ikke er mulig å vurdere i hvor stor grad Faslodex medvirker til, på grunn av underliggende sykdom.
- <sup>b</sup> Uttrykket reaksjoner på injeksjonsstedet omfatter ikke uttrykkene blødning på injeksjonsstedet, hematom på injeksjonsstedet, isjias, nevralgi og perifer nevropati.
- <sup>c</sup> Hendelsen ble ikke observert i de kliniske hovedstudiene (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Frekvensen har blitt regnet ut ved å benytte øvre grense på 95 % for konfidensintervall for punkttestimatet. Dette ble regnet ut til å være 3/560 (der 560 er antall pasienter i de kliniske hovedstudiene) som tilsvarer frekvenskategorien "mindre vanlige".
- <sup>d</sup> Inkluderer: artralgi og mindre vanlige muskel- og skjelettsmerter, myalgi og smerter i ekstremiteter.
- <sup>e</sup> Frekvenskategori varierer mellom samlede sikkerhetsanalyser og FALCON.
- <sup>f</sup> Bivirkninger ble ikke observert i FALCON.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Beskrivelsene inkludert nedenfor er basert på sikkerhetsanalysene av 228 pasienter som fikk minst én (1) dose av fulvestrant og 232 pasienter som fikk minst én (1) dose av anastrozol i fase 3 studien FALCON.

#### Ledd-, muskel- og skjelettsmerter

I FALCON-studien var antall pasienter som rapporterte om en bivirkning relatert til ledd-, muskel- og skjelettsmerter 65 (31,2 %) og 48 (24,1 %) for henholdsvis fulvestrant- og anastrozol-armene. Av de 65 pasientene i Faslodex-armen rapporterte 40 % (26/65) av pasientene om ledd-, muskel- og skjelettsmerter innen den første måneden av behandlingen, og 66,2 % (43/65) av pasientene innen de første 3 månedene av behandlingen. Ingen av pasientene rapporterte om hendelser som hadde CTCAE grad  $\geq 3$  eller hendelser som gjorde det nødvendig med dosereduksjon, doseringsavbrudd eller seponering av behandling på grunn av disse bivirkningene.

#### Kombinasjonsbehandling med palbociklib

Den samlede sikkerhetsprofilen for fulvestrant brukt i kombinasjon med palbociklib er basert på data fra 517 pasienter med HR-positiv, HER2-negativ avansert eller metastatisk brystkreft i den randomiserte PALOMA3-studien (se pkt. 5.1). De vanligste ( $\geq 20\%$ ) bivirkningene, uansett grad, rapportert hos pasienter som fikk fulvestrant i kombinasjon med palbociklib var nøytropeni, leukopeni, infeksjoner, fatigue, kvalme, anemi, stomatitt, diaré, trombocytopeni og oppkast. De vanligste ( $\geq 2\%$ ) bivirkningene av grad  $\geq 3$  var nøytropeni, leukopeni, infeksjoner, anemi, økt ASAT, trombocytopeni og fatigue.

Tabell 2 viser bivirkningene fra PALOMA3.

Median eksponeringsvarighet av fulvestrant var 11,2 måneder i fulvestrant + palbociklib-armen og 4,8 måneder i fulvestrant + placebo-armen. Median eksponeringsvarighet av palbociklib i fulvestrant + palbociklib-armen var 10,8 måneder.

**Tabell 2 Bivirkninger basert på PALOMA3-studien (N=517)**

| Organklasser<br>Frekvens<br>Foretrukket term <sup>a</sup> | Faslodex + Palbociklib<br>(N=345) |                        | Faslodex + placebo<br>(N=172) |                        |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------|
|                                                           | Alle grader<br>n (%)              | Grad $\geq 3$<br>n (%) | Alle grader<br>n (%)          | Grad $\geq 3$<br>n (%) |
| <b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>                |                                   |                        |                               |                        |
| <i>Svært vanlige</i>                                      |                                   |                        |                               |                        |
| Infeksjoner <sup>b</sup>                                  | 188 (54,5)                        | 19 (5,5)               | 60 (34,9)                     | 6 (3,5)                |
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>             |                                   |                        |                               |                        |
| <i>Svært vanlige</i>                                      |                                   |                        |                               |                        |
| Nøytropeni <sup>c</sup>                                   | 290 (84,1)                        | 240 (69,6)             | 6 (3,5)                       | 0                      |

|                                                                  |            |            |           |         |
|------------------------------------------------------------------|------------|------------|-----------|---------|
| Leukopeni <sup>d</sup>                                           | 207 (60,0) | 132 (38,3) | 9 (5,2)   | 1 (0,6) |
| Anemi <sup>e</sup>                                               | 109 (31,6) | 15 (4,3)   | 24 (14,0) | 4 (2,3) |
| Trombocytopeni <sup>f</sup>                                      | 88 (25,5)  | 10 (2,9)   | 0         | 0       |
| <i>Mindre vanlige</i>                                            |            |            |           |         |
| Febril nøytropeni                                                | 3 (0,9)    | 3 (0,9)    | 0         | 0       |
| <b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>              |            |            |           |         |
| <i>Svært vanlige</i>                                             |            |            |           |         |
| Redusert appetitt                                                | 60 (17,4)  | 4 (1,2)    | 18 (10,5) | 1 (0,6) |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                                    |            |            |           |         |
| <i>Vanlige</i>                                                   |            |            |           |         |
| Dysgeusi                                                         | 27 (7,8)   | 0          | 6 (3,5)   | 0       |
| <b>Øyesykdommer</b>                                              |            |            |           |         |
| <i>Vanlige</i>                                                   |            |            |           |         |
| Økt tåreflod                                                     | 25 (7,2)   | 0          | 2 (1,2)   | 0       |
| Uklart syn                                                       | 24 (7,0)   | 0          | 3 (1,7)   | 0       |
| Tørt øye                                                         | 15 (4,3)   | 0          | 3 (1,7)   | 0       |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>    |            |            |           |         |
| <i>Vanlige</i>                                                   |            |            |           |         |
| Epistakse                                                        | 25 (7,2)   | 0          | 4 (2,3)   | 0       |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                               |            |            |           |         |
| <i>Svært vanlige</i>                                             |            |            |           |         |
| Kvalme                                                           | 124 (35,9) | 2 (0,6)    | 53 (30,8) | 1 (0,6) |
| Stomatitt <sup>g</sup>                                           | 104 (30,1) | 3 (0,9)    | 24 (14,0) | 0       |
| Diaré                                                            | 94 (27,2)  | 0          | 35 (20,3) | 2 (1,2) |
| Oppkast                                                          | 75 (21,7)  | 2 (0,6)    | 28 (16,3) | 1 (0,6) |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                                |            |            |           |         |
| <i>Svært vanlige</i>                                             |            |            |           |         |
| Alopesi                                                          | 67 (19,4)  | NA         | 11 (6,4)  | NA      |
| Utslett <sup>h</sup>                                             | 63 (18,3)  | 3 (0,9)    | 10 (5,8)  | 0       |
| <i>Vanlige</i>                                                   |            |            |           |         |
| Tørr hud                                                         | 28 (8,1)   | 0          | 3 (1,7)   | 0       |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> |            |            |           |         |
| <i>Svært vanlige</i>                                             |            |            |           |         |
| Fatigue                                                          | 152 (44,1) | 9 (2,6)    | 54 (31,4) | 2 (1,2) |
| Pyreksi                                                          | 47 (13,6)  | 1 (0,3)    | 10 (5,8)  | 0       |
| <i>Vanlige</i>                                                   |            |            |           |         |
| Asteni                                                           | 27 (7,8)   | 1 (0,3)    | 13 (7,6)  | 2 (1,2) |
| <b>Undersøkelser</b>                                             |            |            |           |         |
| <i>Svært vanlige</i>                                             |            |            |           |         |
| Økt ASAT                                                         | 40 (11,6)  | 11 (3,2)   | 13 (7,6)  | 4 (2,3) |
| <i>Vanlige</i>                                                   |            |            |           |         |
| Økt ALAT                                                         | 30 (8,7)   | 7 (2,0)    | 10 (5,8)  | 1 (0,6) |

ALAT=alaninaminotransferase; ASAT=aspartataminotransferase; N/n=antall pasienter; NA=Ikke relevant

<sup>a</sup> Foretrukne termer er angitt i samsvar med MedDRA 17.1.

<sup>b</sup> Infeksjoner omfatter alle foretrukne termer som er en del av organklassesytemet Infeksiøse og parasittære sykdommer.

<sup>c</sup> Nøytropeni omfatter følgende foretrukne termer: nøytropeni, redusert antall nøytrofile granulocytter.

<sup>d</sup> Leukopeni omfatter følgende foretrukne termer: leukopeni, redusert antall hvite blodceller.

<sup>e</sup> Anemi omfatter følgende foretrukne termer: anemi, redusert hemoglobin, redusert hematokrit.

<sup>f</sup> Trombocytopeni omfatter følgende foretrukne termer: trombocytopeni, redusert trombocytall.

<sup>g</sup> Stomatitt omfatter følgende foretrukne termer: aftøs stomatitt, cheilit, glossitt, glossodyn, munnsår, slimhinnebetennelse, smerter i munn, orofaryngalt ubehag, orofaryngal smerte, stomatitt.

<sup>h</sup> Utslett omfatter følgende foretrukne termer: utslett, makulopapulært utslett, kløende utslett, erytematøst utslett, papulært utslett, dermatitt, akneiform dermatitt, toksisk hudutslett.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Nøytropeni*

Hos pasienter som fikk fulvestrant i kombinasjon med palbociklib i PALOMA3-studien, ble nøytropeni av alle grader rapportert hos 290 (84,1 %) pasienter. Nøytropeni av grad 3 ble rapportert hos 200 (58,0 %) pasienter og nøytropeni av grad 4 ble rapportert hos 40 (11,6 %) pasienter. I fulvestrant og placebo-armen (n=172) ble nøytropeni av alle grader rapportert hos 6 (3,5 %) pasienter. Ingen rapporterte nøytropeni av grad 3 og 4 i fulvestrant og placebo-armen.

Hos pasienter som fikk fulvestrant i kombinasjon med palbociklib, er median tid til første forekomst av nøytropeni (uansett grad) 15 dager (varierte fra 13-512 dager). Median varighet av nøytropeni av grad  $\geq 3$  var 16 dager. Febril nøytropeni har blitt rapportert hos 3 (0,9 %) av pasientene som fikk fulvestrant i kombinasjon med palbociklib.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det er rapportert om enkelte tilfeller av overdose med Faslodex hos mennesker. Det anbefales at symptomatisk støttebehandling iverksettes ved overdosering. Dyrestudier med høye doser fulvestrant indikerer at det ikke var noen andre åpenbare effekter enn de som var direkte eller indirekte relatert til antiøstrogen aktivitet (se pkt. 5.3).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Endokrin terapi, Antiøstrogener, ATC-kode: L02BA03.

#### Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Fulvestrant er en kompetitiv østrogenreseptorantagonist med en affinitet sammenlignbar med østradiol. Fulvestrant blokkerer de trofiske effektene av østrogen, uten noen partiell agonist- (østrogenlignende) aktivitet. Virkningsmekanismen innebærer en nedregulering av østrogenreseptorproteinnivåer. Kliniske studier på postmenopausale kvinner med primær brystkreft har vist at fulvestrant signifikant nedregulerer ER-protein i ER-positive tumorer sammenlignet med placebo. Det var også en signifikant reduksjon i progesteronreseptoruttrykk i samsvar med de prekliniske data som viser at fulvestrant i seg selv mangler østrogen agonistisk effekt. Det har dessuten blitt vist at fulvestrant 500 mg nedregulerer ER og proliferasjonsmarkøren Ki67 i større grad enn fulvestrant 250 mg i brysttumorer i postmenopausal neoadjuvant situasjon.

#### Klinisk effekt og sikkerhet ved avansert brystkreft

##### *Monoterapi*

En klinisk fase 3-studie ble utført på 736 postmenopausale kvinner med avansert brystkreft, som enten fikk tilbakefall under eller etter adjuvant endokrin behandling, eller som progredierte etter endokrin behandling ved avansert sykdom. Studien inkluderte 423 pasienter som fikk tilbakefall eller

sykdomsprogresjon under anti-østrogenbehandling (AE undergruppe), og 313 pasienter som fikk tilbakefall eller sykdomsprogresjon under behandling med aromatasehemmere (AI undergruppe). Studien sammenlignet effekt og sikkerhet av Faslodex 500 mg (n=362) med Faslodex 250 mg (n=374). Progresjonsfri overlevelse (PFS) var det primære endepunktet. Sentrale sekundære effektendepunkter inkluderte objektiv responsrate (ORR), klinisk nytterate (CBR) og total overlevelse (OS). Effekresultater for CONFIRM-studien er oppsummert i tabell 3.

**Tabell 3 Sammenligning av resultater for det primære effektendepunktet (PFS) og sentrale sekundære effektendepunkter i CONFIRM-studien**

| Variabel                             | Type estimat;<br>sammen-<br>ligning av<br>behandling                       | Faslodex<br>500 mg<br>(N=362) | Faslodex<br>250 mg<br>(N=374) | Sammenligning mellom gruppene<br>(Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg) |            |                    |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------|--------------------|
|                                      |                                                                            |                               |                               | Hazardratio                                                        | 95% KI     | p-verdi            |
| <b>PFS</b>                           | <b>K-M median i<br/>måneder;<br/>hazardratio</b>                           |                               |                               |                                                                    |            |                    |
| Alle pasienter                       |                                                                            | 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) <sup>a</sup> |                                                                            | 5,4                           | 4,1                           | 0,85                                                               | 0,67, 1,08 | 0,195              |
| <b>OS<sup>b</sup></b>                | <b>K-M median i<br/>måneder;<br/>hazardratio</b>                           |                               |                               |                                                                    |            |                    |
| Alle pasienter                       |                                                                            | 26,4                          | 22,3                          | 0,81                                                               | 0,69, 0,96 | 0,016 <sup>c</sup> |
| -AE undergruppe (n=423)              |                                                                            | 30,6                          | 23,9                          | 0,79                                                               | 0,63, 0,99 | 0,038 <sup>c</sup> |
| -AI undergruppe (n=313) <sup>a</sup> |                                                                            | 24,1                          | 20,8                          | 0,86                                                               | 0,67, 1,11 | 0,241 <sup>c</sup> |
| Variabel                             | Type estimat;<br>sammen-<br>ligning av<br>behandling                       | Faslodex<br>500 mg<br>(N=362) | Faslodex<br>250 mg<br>(N=374) | Sammenligning mellom gruppene<br>(Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg) |            |                    |
|                                      |                                                                            |                               |                               | Absolutt-<br>differanse i<br>%                                     | 95% KI     |                    |
| <b>ORR<sup>d</sup></b>               | <b>% av<br/>pasienter<br/>med OR;<br/>absolutt-<br/>differanse i<br/>%</b> |                               |                               |                                                                    |            |                    |
| Alle pasienter                       |                                                                            | 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) <sup>a</sup> |                                                                            | 7,3                           | 8,3                           | -1,0                                                               | -5,5, 9,8  |                    |
| <b>CBR<sup>e</sup></b>               | <b>% av<br/>pasienter<br/>med CB;<br/>absolutt-<br/>differanse i<br/>%</b> |                               |                               |                                                                    |            |                    |
| Alle pasienter                       |                                                                            | 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) <sup>a</sup> |                                                                            | 36,2                          | 32,3                          | 3,9                                                                | -6,1, 15,2 |                    |

<sup>a</sup> Faslodex er indisert for pasienter med tilbakefall av sykdommen eller der sykdommen fortsatte ved en anti-østrogenbehandling. Resultatene i AI undergruppe er inkonklusive.

<sup>b</sup> OS er presentert for den endelige overlevelsesanalysen etter 75 % endepunktsoppgjøret.

<sup>c</sup> Nominell p-verdi uten justering for multiplisitet mellom den første analysen av total overlevelse etter 50 % endepunktsoppgjøret og den oppdaterte overlevelsesanalysen etter 75 % endepunktsoppgjøret.

<sup>d</sup> ORR ble vurdert hos pasienter som kunne evalueres for respons ved baseline (dvs. pasienter med målbar sykdom ved baseline: 240 pasienter i gruppen som fikk Faslodex 500 mg, og 261 pasienter i gruppen som fikk Faslodex 250 mg).

<sup>e</sup> Pasienter med en beste objektiv respons av komplett respons, partiell respons eller stabil sykdom  $\geq 24$  uker.

PFS: Progresjonsfri overlevelse; ORR: Objektiv responsrate; OR: Objektiv respons; CBR: Klinisk nytterate; CB: Klinisk nytte; OS: Total overlevelse; K-M: Kaplan-Meier; KI: Konfidensintervall; AI: Aromatasehemmer; AE: Anti-østrogen.

En randomisert, dobbeltblindet, fase 3-multisenterstudie med Faslodex 500 mg versus anastrozol 1 mg ble utført hos postmenopausale kvinner med ER-positiv og/eller PgR-positiv lokalavansert eller metastatisk brystkreft, som tidligere ikke hadde fått noen form for hormonterapi. Totalt 462 pasienter ble randomisert i forholdet 1:1 til enten fulvestrant 500 mg eller anastrozol 1 mg. Randomiseringen ble stratifisert etter sykdomsstatus (lokalavansert eller metastatisk), tidligere kjemoterapi mot avansert sykdom, og målbar sykdom.

Det primære effektendepunktet i studien var utprøvervurdert progresjonsfri overlevelse (PFS), evaluert i henhold til RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Sentrale sekundære effektendepunkter inkluderte totaloverlevelse (OS) og objektiv responsrate (ORR).

Pasienter inkludert i studien hadde en median alder på 63 år (variasjon 36-90). Flertallet av pasientene (87,0 %) hadde metastatisk sykdom ved inklusjon. Femtifem prosent (55 %) av pasientene hadde viscerale metastaser ved inklusjon. Totalt 17,1 % av pasientene hadde tidligere vært behandlet med kjemoterapi for avansert sykdom; 84,2 % av pasientene hadde målbar sykdom.

Det ble observert samsvarende resultater hos flertallet av de forhåndsdefinerte undergruppene. Hos pasienter i undergruppen med sykdom begrenset til ikke-visceral metastase (n=208) var HR 0,592 (95 % KI: 0,419, 0,837) i Faslodex-armen sammenlignet med anastrozol-armen. Hos pasienter i undergruppen med visceral metastaser (n=254) var HR 0,993 (95 % KI: 0,740, 1,331) i Faslodex-armen sammenlignet med anastrozol-armen. Effekteresultatene fra FALCON-studien er presentert i tabell 4 og figur 1.

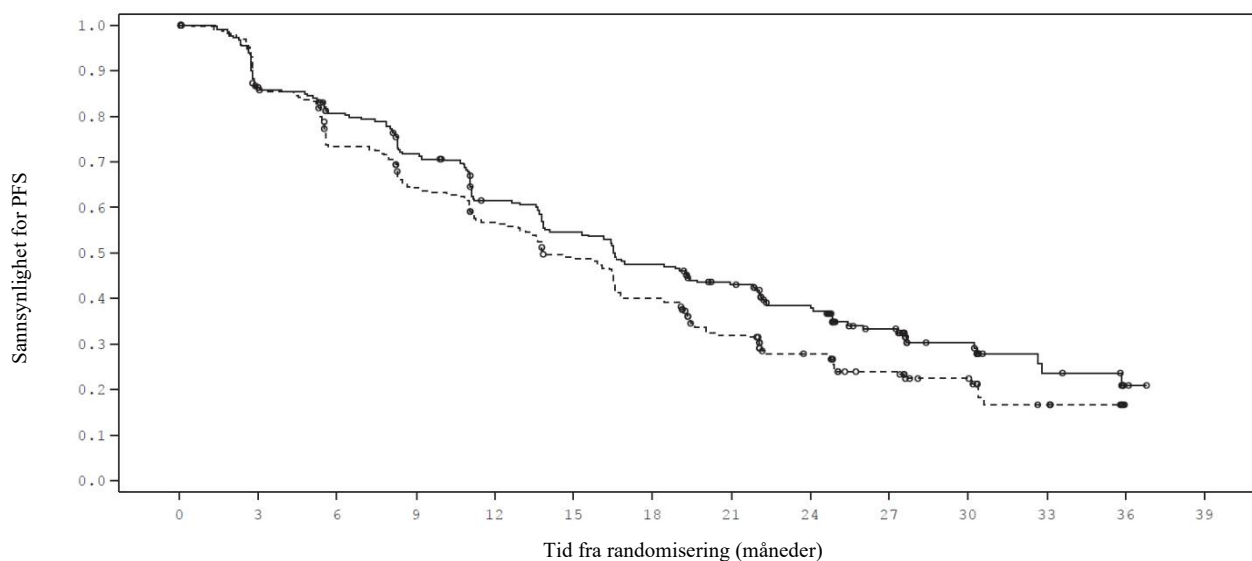
**Tabell 4 Oppsummering av resultatene av det primære effektendepunktet (PFS) og sentrale sekundære effektendepunkter (utprøvervurdert, Intent-to-treat-populasjon) – FALCON-studien.**

|                                             | <b>Faslodex<br/>500 mg<br/>(N=230)</b>         | <b>Anastrozol<br/>1 mg<br/>(N=232)</b> |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Progresjonsfri overlevelse</b>           |                                                |                                        |
| <b>Antall PFS-hendelser (%)</b>             | <b>143 (62,2 %)</b>                            | <b>166 (71,6 %)</b>                    |
| <b>PFS Hazardratio (95 % KI) og p-verdi</b> | <b>HR 0,797 (0,637 – 0,999)<br/>p = 0,0486</b> |                                        |
| <b>Median PFS [måneder (95 % KI)]</b>       | <b>16,6 (13,8, 21,0)</b>                       | <b>13,8 (12,0, 16,6)</b>               |
| <b>Antall OS-hendelser*</b>                 | <b>67 (29,1 %)</b>                             | <b>75 (32,3 %)</b>                     |
| <b>OS Hazardratio (95 % KI) og p-verdi</b>  | <b>HR 0,875 (0,629 – 1,217)<br/>p = 0,4277</b> |                                        |
| <b>ORR**</b>                                | <b>89 (46,1 %)</b>                             | <b>88 (44,9 %)</b>                     |
| <b>ORR Odds Ratio (95 % KI) og p-verdi</b>  | <b>OR 1,074 (0,716 – 1,614)<br/>p = 0,7290</b> |                                        |
| <b>Median DoR (måneder)</b>                 | <b>20,0</b>                                    | <b>13,2</b>                            |
| <b>CBR</b>                                  | <b>180 (78,3 %)</b>                            | <b>172 (74,1 %)</b>                    |
| <b>CBR Odds Ratio (95 % KI) og p-verdi</b>  | <b>OR 1,253 (0,815 – 1,932)<br/>p = 0,3045</b> |                                        |

\*(31 % endepunktsoppgjøret) – Ikke ferdigstilt OS-analyse

\*\*for pasienter med målbar sykdom

**Figur 1 Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse (utprøvervurdert, Intent-to-treat-populasjon) – FALCON-studien**



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

To kliniske fase 3-studier inkluderte 851 postmenopausale kvinner med avansert brystkreft, som enten fikk tilbakefall av sykdommen under eller etter adjuvant endokrin behandling, eller progredierte etter endokrin behandling ved avansert sykdom. Syttisyv prosent (77%) av studiepopulasjonen hadde østrogenreseptorpositiv brystkreft. Disse studiene sammenlignet sikkerhet og effekt av Faslodex 250 mg administrert månedlig, med en daglig administrasjon av 1 mg anastrozol (aromatasehemmer). Totalt sett var Faslodex med en månedlig dose på 250 mg minst like effektivt som anastrozol med hensyn på progresjonsfri overlevelse, objektiv respons, og tid til død. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller i noen av disse endepunktene mellom de to behandlingsgruppene. Progresjonsfri overlevelse var primærendepunktet. En kombinert analyse av begge studiene viste at 83% av pasientene som fikk Faslodex progredierte, sammenlignet med 85% av pasientene som fikk anastrozol. En kombinert analyse av begge studiene viste hazardratio for Faslodex 250 mg i forhold til anastrozol med hensyn på progresjonsfri overlevelse, var 0,95 (95% konfidensintervall 0,82 til 1,10). Den objektive responsraten for Faslodex 250 mg var 19,2%, sammenlignet med 16,5% for anastrozol. Median tid til død var 27,4 måneder for pasienter behandlet med Faslodex og 27,6 for pasienter behandlet med anastrozol. Hazardratio mellom Faslodex 250 mg og anastrozol med hensyn på tid til død var 1,01 (95% konfidensintervall 0,86 til 1,19).

#### *Kombinasjonsbehandling med palbociklib*

I en internasjonal, randomisert, dobbeltblindet, to-armet, fase 3 multisenterstudie ble kombinasjonen Faslodex 500 mg og palbociklib 125 mg sammenlignet med Faslodex 500 mg og placebo hos kvinner med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert brystkreft (som ikke var egnet for kurativ reseksjon eller strålebehandling), eller metastatisk brystkreft, uavhengig av menopausal status, men med sykdomsprogresjon etter tidligere endokrin behandling i (neo) adjuvant eller metastatisk setting.

Totalt 521 pre/peri- og postmenopausale kvinner som hadde sykdomsprogresjon under pågående eller innen 12 måneder etter fullført adjuvant endokrin behandling, eller hadde sykdomsprogresjon under pågående eller innen 1 måned etter tidligere endokrinbehandling for avansert sykdom, ble randomisert i forholdet 2:1 til kombinasjonene Faslodex og palbociklib eller Faslodex og placebo. Kvinnene ble stratifisert etter dokumentert sensitivitet for tidligere hormonterapi, menopausal status ved studiestart (pre/peri- versus postmenopausal) og tilstedeværelse av viscerale metastaser. Pre/perimenopausale kvinner fikk LHRH-agonisten goserelin. Pasienter med avansert/metastatisk, symptomatisk, visceral spredning, som hadde risiko for å utvikle livstruende komplikasjoner på kort sikt (inkludert pasienter

med massive ukontrollerte effusjoner [pleural, perikardial, peritoneal], pulmonal lymfangitt og over 50 % involvering av leveren), var ikke egnet for inklusjon i studien.

Pasienter fortsatte på behandling frem til én av følgende situasjoner oppstod: objektiv sykdomsprogresjon, symptomforverring, uakseptabel toksisitet, død eller tilbaketrekking av samtykke. Overkrysning mellom behandlingsarmene var ikke tillatt.

Pasientene samsvarte godt med hensyn til baseline demografi og prognostiske karakteristika mellom Faslodex + palbociklib-armen og Faslodex + placebo-armen. Median alder hos pasientene som ble inkludert i studien var 57 år (varierte fra 29-88). I hver behandlingsarm var flertallet av pasientene hvite, hadde dokumentert sensitivitet for tidligere hormonterapi og var postmenopausale. Omtrent 20 % av pasientene var pre/perimenopausale. Alle pasientene hadde tidligere fått systemisk behandling og de fleste pasientene i hver behandlingsarm hadde tidligere fått et kjemoterapi-regime mot primærdiagnosen.

Primærendepunktet i studien var utprøvervurdert PFS, evaluert i henhold til RECIST 1.1. Understøttende PFS-analyser var basert på en Independent Central Radiology Review. Sekundære endepunkter inkluderte OR, CBR, total overlevelse (OS), sikkerhet og tid-til-forverring (TTD) av smerte.

Studien nådde sitt primærendepunkt, forlenget utprøvervurdert PFS, ved interimanalysene utført på 82 % av de planlagte PFS-hendelsene. Resultatene passerte den forhåndsdefinerte Haybittle-Peto effektgrensen ( $\alpha=0.00135$ ) som demonstrerte en statistisk signifikant forlengelse av PFS og en klinisk betydningsfull behandlingseffekt. En mer fullstendig oppdatering av effektdata er oppsummert i Tabell 5.

Etter en median oppfølgingstid på 45 måneder ble den endelige analysen av OS utført basert på 310 hendelser (60 % av randomiserte pasienter). Det ble observert en differanse på 6,9 måneder i median OS i palbociklib + fulvestrant-armen sammenlignet med placebo + fulvestrant-armen. Dette resultatet var ikke statistisk signifikant ved det forhåndsdefinerte signifikansnivået på 0,0235 (1-sidig). I placebo + fulvestrant-armen fikk 15,5 % av de randomiserte pasientene palbociklib og andre CDK-hemmere under senere behandlinger etter progresjon.

Resultatene fra utprøvervurdert PFS og endelige OS-data fra PALOMA3-studien er presentert i tabell 5. De relevante Kaplan-Meier-kurvene er vist i henholdsvis figur 2 og 3.

**Tabell 5 Resultater av effektdata – PALOMA3 studien (utprøvervurdert, intent-to-treat-populasjon)**

|                                                                 | Oppdatert analyse<br>(cut-off-dato 23. oktober 2015) |                               |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------|
|                                                                 | Faslodex + palbociklib<br>(N=347)                    | Faslodex + placebo<br>(N=174) |
| Progresjonsfri overlevelse                                      |                                                      |                               |
| Median [måneder (95 % KI)]                                      | 11.2 (9.5, 12.9)                                     | 4.6 (3.5, 5.6)                |
| Hazardratio (95 % KI) og p-verdi                                | 0.497 (0.398, 0.620), p <0.000001                    |                               |
| Sekundære endepunkter*                                          |                                                      |                               |
| OR [% (95 % KI)]                                                | 26.2 (21.7, 31.2)                                    | 13.8 (9.0, 19.8)              |
| OR (målbar sykdom) [% (95 % KI)]                                | 33.7 (28.1, 39.7)                                    | 17.4 (11.5, 24.8)             |
| CBR [% (95 % KI)]                                               | 68.0 (62.8, 72.9)                                    | 39.7 (32.3, 47.3)             |
| Endelig total overlevelse (OS)<br>(cut-off-dato 13. april 2018) |                                                      |                               |
| Antall hendelser (%)                                            | 201 (57,9)                                           | 109 (62,6)                    |

|                                               |                                                |                   |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------|
| Median [måned (95 % KI)]                      | 34,9 (28,8, 40,0)                              | 28,0 (23,6, 34,6) |
| Hazardratio (95 % KI) og p-verdi <sup>†</sup> | 0,814 (0,644, 1,029)<br>p=0,0429 <sup>†*</sup> |                   |

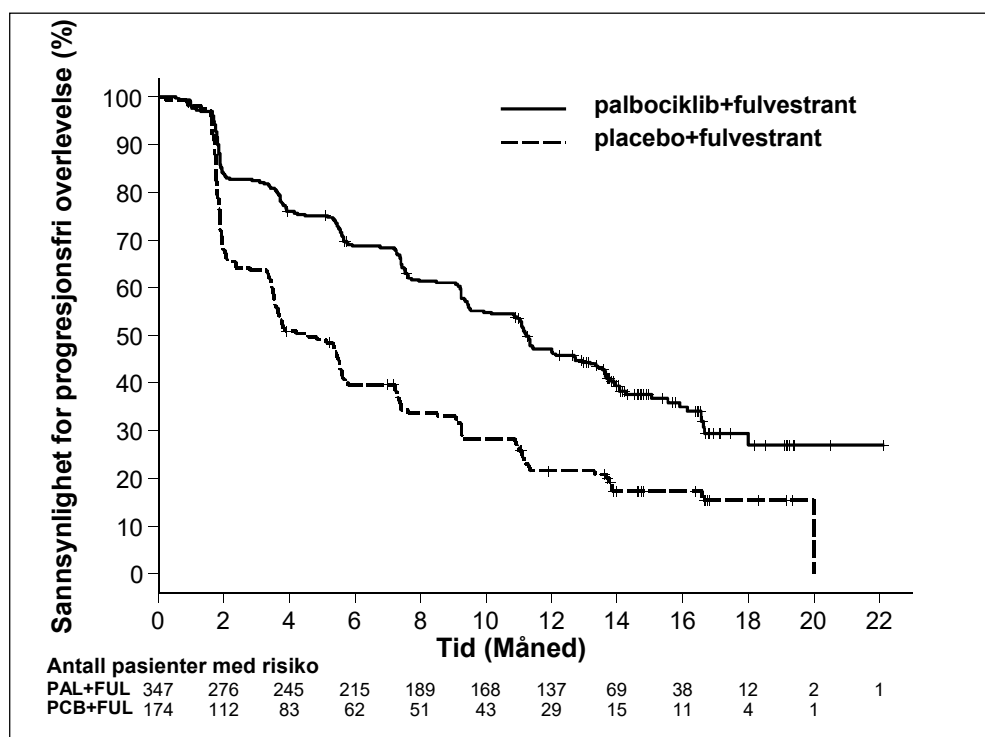
CBR=klinisk nytterate (clinical benefit response); KI=konfidensintervall; N=antall pasienter; OR=objektiv respons

Resultater for sekundært endepunkt er basert på bekreftede og ubekreftede responser i henhold til RECIST 1.1.

\* Ikke statistisk signifikant.

<sup>†</sup> 1-sidig p-verdi fra log-rank-testen stratifisert etter forekomsten av viscerale metastaser og følsomhet for tidligere endokrin behandling iht. randomisering.

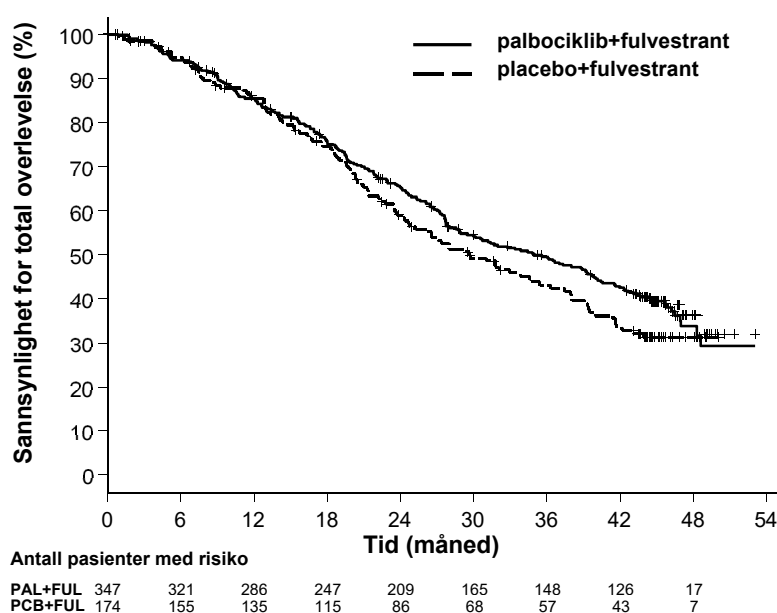
**Figur 2. Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse (utprøvervurdert, intent-to-treat-populasjon) – PALOMA3-studien (cut-off-dato 23. oktober 2015)**



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

En reduksjon i risikoen for sykdomsprogresjon eller død ble observert i Faslodex + palbociklib-armen for alle individuelle pasientundergrupper, definert etter stratifiseringsfaktorer og karakteristikk ved baseline. Dette var tydelig hos pre/perimenopausale kvinner (HR på 0,46 [95 % KI: 0,28, 0,75]), postmenopausale kvinner (HR på 0,52 [95 % KI: 0,40, 0,66]), pasienter med visceral lokalisering av metastatisk sykdom (HR på 0,50 [95 % KI: 0,38, 0,65]) og ikke-visceral lokalisering av metastatisk sykdom (HR på 0,48 [95 % KI: 0,33, 0,71]). Nytteeffekt ble også observert, uavhengig av tidligere behandlingslinjer ved metastaser, enten det var for 0 (HR på 0,59 [95 % KI: 0,37, 0,93]), 1 (HR på 0,46 [95 % KI: 0,32, 0,64]), 2 (HR på 0,48 [95 % KI: 0,30, 0,76]) eller  $\geq 3$  linjer (HR på 0,59 [95 % KI: 0,28, 1,22]).

**Figur 3. Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse (intent-to-treat-populasjon) – PALOMA3-studien (cut-off-dato 13. april 2018)**



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

Ytterligere effektmål (OR og TTR) som ble undersøkt hos undergruppene av pasienter med eller uten visceral sykdom er vist i tabell 6

**Tabell 6 Resultater av effekt ved visceral og ikke-visceral sykdom fra PALOMA3-studien (intent-to-treat-populasjon)**

|                                                          | Visceral sykdom                      |                                  | Ikke-visceral sykdom                 |                                 |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
|                                                          | Faslodex +<br>palbociklib<br>(N=206) | Faslodex +<br>placebo<br>(N=105) | Faslodex +<br>palbociklib<br>(N=141) | Faslodex +<br>placebo<br>(N=69) |
| <b>OR [% (95 % KI)]</b>                                  | 35,0<br>(28,5, 41,9)                 | 13,3<br>(7,5, 21,4)              | 13,5<br>(8,3, 20,2)                  | 14,5<br>(7,2, 25,0)             |
| <b>TTR*, Median<br/>[måneder<br/>(variasjonsbredde)]</b> | 3,8<br>(3,5, 16,7)                   | 5,4<br>(3,5, 16,7)               | 3,7<br>(1,9, 13,7)                   | 3,6<br>(3,4, 3,7)               |

\*Resultater av respons basert på bekreftede og ubekreftede responser.

N=antall pasienter; KI=konfidensintervall; OR= objektiv respons; TTR=tid til første tumorrespons.

Pasientrapporterte symptomer ble kartlagt ved å bruke European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) sitt spørreskjema om livskvalitet (quality of life questionnaire (QLQ)-C30) og modulen for brystkreft (EORTC QLQ-BR23). Totalt 335 pasienter i Faslodex + palbociklib-armen og 166 pasienter i Faslodex + placebo-armen fullførte spørreskjemaet ved baseline og ved minst ett besøk etter baseline.

Tid-til-forverring var forhåndsdefinert som tiden mellom baseline og første hendelse med  $\geq 10$  poengs økning fra baseline i skåring av smertesyntomer. Bruk av palbociklib i tillegg til Faslodex førte til en symptomforbedring med signifikant forlenget tid-til-forverring av smertesyntomer sammenlignet med Faslodex + placebo (median 8,0 måneder versus 2,8 måneder; HR på 0,64 [95% CI: 0,49, 0,85];  $p < 0.001$ ).

#### *Effekter på postmenopausalt endometrium*

Prekliniske data tyder ikke på en stimulerende effekt av fulvestrant på postmenopausalt endometrium (se pkt. 5.3). En 2-ukers studie med friske frivillige postmenopausale kvinner behandlet med 20 mikrogram etinyløstradiol per dag, viste at forbehandling med Faslodex 250 mg førte til en

signifikant redusert stimulering av det postmenopausale endometriet sammenlignet med forbehandling med placebo, bedømt ved ultralydmåling av endometrietykkelse.

Neoadjuvant behandling i inntil 16 uker hos brystkreftpasienter som ble behandlet med enten Faslodex 500 mg eller Faslodex 250 mg førte ikke til klinisk signifikante endringer i tykkelsen på endometriet, noe som indikerer fravær av agonisteffekt. Det foreligger ikke bevis på bivirkninger i endometriet hos brystkreftpasientene som ble studert. Ingen data vedrørende endometriets morfologi er tilgjengelig.

To korttidsstudier (1 og 12 uker) hos premenopausale pasienter med benign gynekologisk sykdom viste ingen signifikante forskjeller i tykkelsen av endometriet (ved ultralydmåling) mellom fulvestrant og placebogruppene.

#### *Effekter på bensubstans:*

Det finnes ingen langtidsdata på fulvestrant og effekt på bensubstans. Neoadjuvant behandling i inntil 16 uker hos brystkreftpasienter med enten Faslodex 500 mg eller Faslodex 250 mg førte ikke til klinisk signifikante endringer i serummarkører for benomsetning.

#### Pediatrisk populasjon

Faslodex er ikke indisert til bruk hos barn. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har frafalt kravet om å presentere resultater fra studier med Faslodex for alle undergrupper av den pediatrike populasjonen med brystkreft (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

En åpen fase 2-studie undersøkte sikkerhet, effekt og farmakokinetikk av fulvestrant hos 30 jenter i alderen 1 til 8 år med "Progressiv Precocious Puberty" assosiert med McCune-Albright syndrom (MAS). De pediatrike pasientene fikk månedlig 4 mg/kg intramuskulær dose av fulvestrant. Denne 12-måneders studien undersøkte en rekke MAS-endepunkter og viste en redusert frekvens av vaginalblødning og en redusert hastighet for aldring av knokler. Laveste steady-state bunnkonsentrasjoner av fulvestrant hos barn i denne studien var i overensstemmelse med det en har hos voksne (se pkt. 5.2). Ingen nye sikkerhetsproblemstillinger er kommet ut av denne lille studien, men 5-års data er ennå ikke tilgjengelige.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

#### Absorpsjon

Etter intramuskulær administrering av langtidsvirkende Faslodex-injeksjon, blir fulvestrant langsomt absorbert og maksimum plasmakonsentrasjoner ( $C_{max}$ ) nås etter ca. 5 dager. Ved regimet med administrering av Faslodex 500 mg oppnås eksponeringsnivåer ved, eller opptil, steady-state i løpet av den første måneden med dosering (gjennomsnitt [CV]: AUC 475 [33,4%] ng.dager/ml,  $C_{max}$  25,1 [35,3%] ng/ml,  $C_{min}$  16,3 [25,9%] ng/ml). Ved steady-state er fulvestrant-plasmakonsentrasjoner opprettholdt innenfor et relativt smalt område, med inntil omlag tre ganger forskjell mellom maksimale og minimale konsentrasjoner. Etter intramuskulær administrering er eksponeringen omtrent doseproporsjonal i doseringsområdet 50 til 500 mg.

#### Distribusjon

Fulvestrant gjennomgår en omfattende og hurtig distribusjon. Det tilsynelatende store distribusjonsvolumet ved steady-state ( $V_{dss}$ ) (på ca. 3 til 5 l/kg), tyder på at distribusjonen stort sett er ekstravaskulær. Fulvestrant har en høy plasmaproteinbindingsgrad (99%). Very low density lipoprotein (VLDL)-, low density lipoprotein (LDL)-, og high density lipoprotein (HDL)-fraksjoner er de viktigste bindingskomponentene. Det er ikke utført interaksjonsstudier på kompetitive proteinbindinger. Betydningen av kjønnsormonbindende globulin (SHBG) er ikke klarlagt.

#### Biotransformasjon

Metabolismen til fulvestrant har ikke vært fullstendig evaluert, men innebefatter kombinasjoner av et antall mulige biotransformasjonsveier analogt med endogene steroider. Identifiserte metabolitter (inkluderer 17-keton, sulfon, 3-sulfat, 3- og 17-glukuronidmetabolitter) er enten mindre aktive eller utøver tilsvarende aktivitet som fulvestrant i antiøstrogene modeller. Studier med humane

leverpreparater og humane rekombinante enzymer, indikerer at CYP3A4 er det eneste P-450-isoenzymet som er involvert i oksidasjonen av fulvestrant. *In vivo* ser likevel andre metabolske veier enn P-450 ut til å dominere. *In vitro* data tyder på at fulvestrant ikke hemmer CYP450-isoenzymer.

### Eliminasjon

Fulvestrant elimineres hovedsakelig i metabolisert form. Mesteparten utskilles via feces, mindre enn 1% blir utskilt i urin. Fulvestrant har en høy clearance,  $11 \pm 1,7$  ml/min/kg, hvilket tyder på en høy ekstraksjonsratio via lever. Den terminale halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) etter intramuskulær administrasjon styres av absorpsjonshastigheten og er estimert til 50 dager.

### Spesielle pasientgrupper

I en farmakokinetisk analyse av data fra fase 3-studier, ble det ikke funnet noen forskjell i den farmakokinetiske profilen av fulvestrant når det gjelder alder (mellom 33 til 89 år), vekt (40-127 kg) eller rase.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Mild til moderat nedsatt nyrefunksjon påvirket ikke fulvestrants farmakokinetikk på noen klinisk relevant måte.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Farmakokinetikken for fulvestrant er blitt undersøkt i en enkeltdosestudie hos kvinner med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B). En høy dose korttidsvirkende intramuskulær injeksjon ble gitt. Hos forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon ble det sett en 2,5-foldig økning i AUC sammenlignet med hos friske kvinner. Hos pasienter som får Faslodex forventes det at en økt eksponering av dette omfanget vil være godt tolerert. Kvinner med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) ble ikke vurdert.

### *Pediatrisk populasjon*

Farmakokinetikken for fulvestrant har blitt undersøkt i en klinisk studie hos 30 jenter med "Progressiv Precocious Puberty" assosiert med McCune-Albright syndrom (se pkt. 5.1). De pediatriske pasientene var i alderen 1 til 8 år og fikk månedlig 4 mg/kg intramuskulær dose av fulvestrant. Den geometriske middelerverdi (standardavvik) for laveste steady-state bunnkonsentrasjon ( $C_{min,ss}$ ) og  $AUC_{ss}$  var henholdsvis 4,2 (0,9) ng/ml og 3680 (1020) ng\*time/ml. Selv om innsamlet data var begrenset, synes de laveste steady-state bunnkonsentrasjonene av fulvestrant hos barn å være i overensstemmelse med de hos voksne.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Den akutte toksisiteten av fulvestrant er lav.

Faslodex og andre formuleringer av fulvestrant ble godt tolerert i alle dyreartene i flerdosestudier. Lokale reaksjoner, slik som myositt og granulomer på injeksjonsstedet kunne tilskrives vehiklet, men det ble sett at alvorligheten av myositt hos kaniner økte med fulvestrantmengden sammenlignet med en kontroll inneholdende natriumkloridløsning. I toksisitetsstudier med gjentatte intramuskulære doser av fulvestrant på rotter og hunder, kunne de fleste effektene tilskrives fulvestrants anti-østrogene aktivitet. Dette gjaldt spesielt reproduksjonssystemet hos hunner, men også i andre organer som er følsomme overfor hormoner hos begge kjønn. Arteritt som involverte en rekke forskjellige vev ble sett hos noen hunder etter kronisk (12 måneder) dosering.

I hundestudier etter oral eller intravenøs administrering, er det sett effekter på det kardiovaskulære systemet (svak økning av S-T-segment på EKG [oralt], og sinusarrest i én hund [intravenøst]). Dette ble observert ved eksponering av nivåer høyere enn det som ble registrert hos pasienter ( $C_{max} > 15$  ganger), og anses å være av begrenset signifikans med hensyn til sikkerhet ved klinisk dose til mennesker.

Fulvestrant viste ingen gentoksisitet.

Fulvestrant viste effekter på reproduksjon og embryo-/føtalutvikling i overensstemmelse med dens anti-østrogene aktivitet, ved doser tilsvarende klinisk dose. Hos rotter ble det observert en reversibel nedsatt fertilitet og overlevelse av embryo, dystoki og en økt insidens av føtale abnormaliteter, inkludert tarsal fleksur. Kaniner som fikk fulvestrant fullførte ikke svangerskapet. Økning av placentavekt og postimplantasjonstap av foster ble sett. En økt insidens av fostervariasjoner hos kaniner (forskyvning bakover av bekkenet og 27 pre-sakralvirvler) ble observert.

En toårig onkogenitetsstudie på rotter (intramuskulær administrering med Faslodex) viste økt insidens av benigne ovariale granulosa celletumorer hos hunnrotter etter høydose 10 mg/rotte i 15 dager, og en økt insidens av Leydigcelletumorer i testiklene hos hannrotter. I en to-årig onkogenitetsstudie på mus (daglig oral administrasjon) var det en økt insidens av ovariale kjønnsstreng (sex-cord) stromaltumorer (både benigne og maligne) ved doser på 150 og 500 mg/kg/dag. Ved "no-effect"-level for disse funnene var systemiske eksponeringsnivåer (AUC) hos rotter omtrent 1,5 ganger forventet humane eksponeringsnivåer hos hunnrotter og 0,8 ganger hos hannrotter, og hos mus omtrent 0,8 ganger forventet humane eksponeringsnivåer for både hanner og hunner. Induksjonen av slike tumorer samsvarer med farmakologirelaterte endokrine "feedback"-endringer i gonadotrope nivåer forårsaket av anti-østrogener hos sykliske dyr. Derfor er disse funnene vurdert ikke å være relevante ved bruk av fulvestrant hos postmenopausale kvinner med avansert brystkreft.

#### Evaluerings av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA)

Studier for å evaluere miljørisiko har vist at fulvestrant kan ha potensiale til å forårsake skadelige effekter på vannmiljøet (se pkt. 6.6).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpesoffer**

Etanol (96 prosent)  
Benzylalkohol  
Benzylbenzoat  
Lakserolje, rensset

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### **6.3 Holdbarhet**

4 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares og transporteres i kjøleskap (2 °C-8 °C).

Temperaturavvik utenfor 2 °C-8 °C bør begrenses. Dette betyr at oppbevaring ved temperaturer over 30 °C skal unngås, og at en 28-dagers periode med gjennomsnittlig oppbevaringstemperatur for preparatet under 25 °C (men over 2 °C-8 °C) ikke skal overskrides. Ved temperaturavvik skal preparatet umiddelbart tilbakeføres til anbefalt oppbevaringsbetingelse (oppbevaring og transport i kjøleskap 2 °C-8 °C). Temperaturavvik har en kumulativ effekt på preparatets kvalitet og 28-dagers perioden må ikke overskrides i løpet av Faslodex sin 4-årige holdbarhetstid (se pkt. 6.3). Eksponering for temperaturer under 2 °C vil ikke skade preparatet forutsatt at det ikke lagres under -20 °C.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i originalpakningen for å beskytte mot lys.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

Settet med den ferdigfylte sprøyten består av:

En ferdigfylt sprøyte av klart type 1 glass med polystyren-pumpestempel utstyrt med forsegling. Inneholder 5 ml Faslodex-oppløsning til injeksjon.

En beskyttet nål (BD SafetyGlide) for montering til sylindren ligger også ved.

Eller

To ferdigfylt sprøyter av klart type 1 glass med polystyren-pumpestempel utstyrt med forsegling. Inneholder 5 ml Faslodex-oppløsning til injeksjon. Det vedlegges også beskyttede nåler (BD SafetyGlide) som kan påmonteres hver sprøyte.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

### Instruksjoner for administrasjon

Administrer injeksjonen ifølge lokale retningslinjer for gjennomføring av voluminøse intramuskulære injeksjoner.

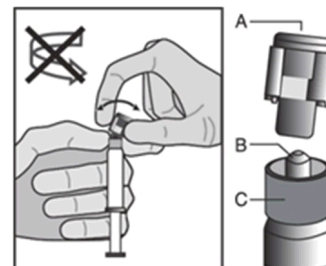
**OBS:** På grunn av nærheten til den underliggende isjiasnerven, bør forsiktighet utvises dersom Faslodex injiseres dorsalt i glutealregionen (se pkt. 4.4).

**Advarsel** - Ikke autoklaver den beskyttede nålen (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) før bruk. Hold hendene bak nålen til enhver tid under bruk og kassering.

For hver av de to sprøytene:

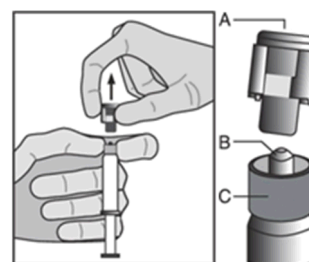
- Ta glasssprøyten ut av esken og sjekk at den ikke er skadet.
- Åpne ytterpakningen til den beskyttede nålen (SafetyGlide).
- Parenterale løsninger må sjekkes visuelt før administrering med henblikk på partikler og misfarging.
- Hold sprøyten loddrett, på den rillete delen (C). Ta tak i dekslet (A) med den andre hånden og vipp det forsiktig fram og tilbake til dekslet løsner og kan trekkes av, ikke vri (se Figur 1).

Figur 1

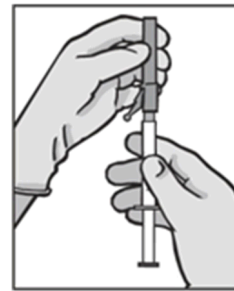


- Fjern dekslet (A) med en bevegelse rett oppover. For å opprettholde sterilitet skal ikke tuppen av sprøyten (B) berøres (se Figur 2).

Figur 2

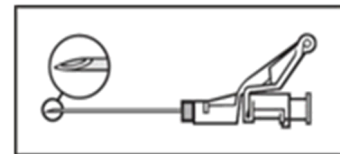


- Koble den beskyttede nålen til lueråpningen og vri til den er låst på plass (se Figur 3).
- Sjekk at nålen er låst fast til lueråpningen før du flytter sprøyten ut av den vertikale posisjonen
- Dra nålens deksel rett opp for å unngå å skade nålespissen.
- Flytt den fylte sprøyten til administrasjonsstedet.
- Fjern nålens beskyttelseshette.
- Fjern overflødig luft fra sprøyten.



Figur 3

- Administrer langsomt intramuskulært (1-2 minutter/injeksjon) i setemuskelen (glutealregionen). Av hensyn til brukervennligheten har nålen en skråkant som når den vender opp er innrettet mot utløserarmen (se Figur 4).



Figur 4

- Aktiver beskyttelsesmekanismen omgående etter injeksjon ved å skyve utløserarmen fremover med én finger (se Figur 5). OBS! Aktiver vekk fra deg selv og andre. Lytt etter klikket, og kontroller at nålespissen er helt tildekket.



Figur 5

### Destruksjon

Ferdigfylte sprøyter er **kun** til engangs bruk. Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for vannmiljøet. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav (se pkt. 5.3).

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/269/001 1 sprøyte  
EU/1/03/269/002 2 sprøyter

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 10.Mars 2004

Dato for siste fornyelse: 10.Mars 2009

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

AstraZeneca AB  
Karlebyhusentrén  
Astraallén  
SE-152 57 Södertälje  
Sweden

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE**  
**KARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Faslodex 250 mg injeksjonsvæske, oppløsning.  
fulvestrant

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

En ferdigfylt sprøyte inneholder 250 mg fulvestrant i 5 ml oppløsning.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Etanol (96 prosent), benzylalkohol, benzylbenzoat og rensset lakserolje. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Oppløsning til injeksjon i en ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte (5 ml)  
1 beskyttet nål  
2 ferdigfylte sprøyter (5 ml hver)  
2 beskyttede nåler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Til intramuskulær bruk.  
Kun til engangsbruk.  
For fullstendig instruksjon vedrørende administrering av Faslodex og bruk av den beskyttede nålen, se vedlagte Instruksjoner vedrørende administrering.  
Det må administreres to sprøyter for å oppnå den anbefalte månedlige dosen på 500 mg.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares og transporteres i kjøleskap.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i originalpakningen for å beskytte mot lys. Se pakningsvedlegget for informasjon om temperaturavvik.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/269/001 1 sprøyte  
EU/1/03/269/002 2 sprøyter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON OM BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT PÅ FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Faslodex 250 mg injeksjonsvæske, oppløsning  
fulvestrant  
IM bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

5 ml

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Infomasjon til brukeren**

### **Faslodex 250 mg injeksjonsvæske, oppløsning fulvestrant**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Faslodex er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Faslodex
3. Hvordan du bruker Faslodex
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Faslodex
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Faslodex er og hva det brukes mot**

Faslodex inneholder den aktive substansen fulvestrant, som hører til en gruppe av østrogenblokkere. Østrogener, en type kvinnelige kjønnshormoner, kan i noen tilfeller være involvert i vekst av brystkreft.

Faslodex brukes enten:

- alene, for å behandle kvinner i overgangsalderen (postmenopausale), med en type brystkreft kalt østrogenreseptor-positiv brystkreft som har lokal spredning eller har spredning til andre deler av kroppen (metastatisk), eller
- i kombinasjon med palbociklib for å behandle kvinner med en type brystkreft kalt hormonreseptor-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2-negativ brystkreft, som har lokal spredning eller har spredning til andre deler av kroppen (metastatisk). Kvinner som ikke har kommet i overgangsalderen (menopausen) vil i tillegg bli behandlet med et legemiddel kalt en gonadotropinfrigjørende hormon (LHRH)-agonist.

Når Faslodexgis kombinasjon med palbociklib er det viktig at du også leser pakningsvedlegget for palbociklib. Vennligst spør legen din dersom du har noen spørsmål om palbociklib.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Faslodex**

##### **Bruk ikke Faslodex**

- dersom du er allergisk overfor fulvestrant eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er gravid eller ammer
- dersom du har alvorlige leverproblemer

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før bruk av Faslodex hvis du har noen av disse medisinske tilstandene:

- nyre- eller leverproblemer
- lavt antall blodplater (som hjelper levring av blodet) eller blødningsforstyrrelser
- tidligere problemer med blodpropp

- osteoporose (tap av bentetthet)
- alkoholisme

### **Barn og ungdom**

Faslodex er ikke indisert for barn og ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler og Faslodex**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Især bør du informere legen din hvis du bruker antikoagulantia (medisiner som hindrer blodet i å levre seg).

### **Graviditet og amming**

Du må ikke bruke Faslodex hvis du er gravid. Dersom du kan bli gravid bør du bruke sikker prevensjon mens du behandles med Faslodex, og i 2 år etter å ha fått din siste dose av Faslodex.

Du må ikke amme mens du behandles med Faslodex.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Faslodex er ikke ventet å påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Imidlertid, hvis du føler deg trett etter behandling, skal du ikke kjøre eller bruke maskiner.

**Faslodex inneholder 10 % vekt/volum etanol (alkohol)**, dvs. opp til 500 mg per injeksjon, som tilsvarer 10 ml øl eller 4 ml vin.

Skadelig for de som lider av alkoholisme.

Bør tas hensyn til hos høyrisikogrupper slik som pasienter med leversykdom eller epilepsi.

**Faslodex inneholder 500 mg benzyllalkohol per injeksjon**, som tilsvarer 100 mg/ml.

Benzyllalkohol kan fremkalle allergiske reaksjoner.

**Faslodex inneholder 750 mg benzyllbenzoat per injeksjon**, som tilsvarer 150 mg/ml.

## **3. Hvordan du bruker Faslodex**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din, apoteket eller sykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 500 mg fulvestrant (to 250 mg/5 ml injeksjoner) gitt månedlig, med ytterligere 500 mg gitt to uker etter første dose.

Legen din eller en sykepleier vil gi deg Faslodex som en langsom intramuskulær injeksjon, én i hver setemuskel.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Du kan trenge medisinsk behandling straks dersom du får noen av de følgende symptomene:**

- Allergiske reaksjoner (overfølsomhetsreaksjoner), inkludert hevelser i ansikt, lepper, tunge og/eller svelg, som kan være tegn på anafylaktiske reaksjoner
- Tromboembolisme (økt risiko for blodpropp)\*
- Leverbetennelse (hepatitt)

- Leversvikt

**Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du merker noen av de følgende symptomene:**

**Svært vanlige bivirkninger** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Reaksjoner på injeksjonsstedet, slik som smerter og/eller betennelse
- Unormale nivåer av leverenzymmer (kan ses i blodprøver)\*
- Kvalme (uvelhet)
- Slapphet\*
- Ledd-, muskel- og skjelettsmerter
- Hetetokter
- Hudutslett
- Allergiske (overfølsomhets-) reaksjoner, inkludert hevelser i ansikt, lepper, tunge og/eller svelg.

**Alle andre bivirkninger:**

**Vanlige bivirkninger** (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- Hodepine
- Oppkast, diaré eller appetittløshet\*
- Urinveisinfeksjoner
- Ryggsmerter\*
- Økt bilirubin (et gallefargestoff som dannes i leveren)
- Tromboembolisme (økt risiko for blodpropp)\*
- Redusert blodplatetall (trombocytopeni)
- Blødning fra underlivet (skjeden)
- Smerter i nedre del av rygg som stråler nedover benet på den ene siden av kroppen (isjas)
- Plutselig svakhet, nummenhet, prikking eller tap av bevegelse i benet, spesielt på den ene siden av kroppen, plutselig problemer med å gå eller tap av balanse (perifer nevropati)

**Mindre vanlig bivirkninger** (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- Tykk, hvitaktig, utflod (fra skjeden) og soppinfeksjon (candida)
- Blåmerker og blødning på injeksjonsstedet
- Økt gamma-GT som er et leverenzym som påvises i en blodprøve
- Betennelse i lever (hepatitt)
- Leversvikt
- Nummenhet, prikking og smerte
- Anafylaktiske reaksjoner

\* Omfatter bivirkninger som det ikke er mulig å vurdere i hvor stor grad Faslodex medvirker til, på grunn av underliggende sykdom.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Faslodex**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdato som er angitt på kartongen eller sprøyte-etiketten etter forkortelsen: EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares og transporteres i kjøleskap (2 °C-8 °C).

Temperaturavvik utenfor 2 °C-8 °C bør begrenses. Dette betyr at oppbevaring ved temperaturer over 30 °C skal unngås, og at en 28-dagers periode med gjennomsnittlig oppbevaringstemperatur for preparatet under 25 °C (men over 2 °C-8 °C) ikke skal overskrides. Ved temperaturavvik skal preparatet umiddelbart tilbakeføres til anbefalt oppbevaringsbetingelse (oppbevaring og transport i kjøleskap 2 °C-8 °C). Temperaturavvik har en kumulativ effekt på preparatets kvalitet og 28-dagers perioden må ikke overskrides i løpet av Faslodex sin 4-årige holdbarhetstid. Eksponering for temperaturer under 2 °C vil ikke skade preparatet forutsatt at det ikke lagres under -20 °C.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i originalpakningen for å beskyttes mot lys.

Helsepersonell vil være ansvarlig for korrekt oppbevaring, bruk og kassering av Faslodex.

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for vannmiljøet. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Faslodex**

- Virkestoffet er fulvestrant. Hver ferdigfylte sprøyte (5 ml) inneholder 250 mg fulvestrant.
- Andre innholdsstoffer (hjelpestoffer) er etanol (96 prosent), benzylalkohol, benzybenzoat og renset lakserolje.

### **Hvordan Faslodex ser ut og innholdet i pakningen**

Faslodex er en klar, fargeløs til gul, viskøs oppløsning i en ferdigfylt sprøyte. Hver ferdigfylte sprøyte er utstyrt med en forsegling og inneholder 5 ml oppløsning for injeksjon. Det må administreres to sprøyter for å oppnå den anbefalte månedlige dosen på 500 mg.

Faslodex har 2 presentasjonspakninger, enten en pakning som inneholder 1 glass ferdigfylt sprøyte eller en pakning som inneholder 2 glass ferdigfylte sprøyter. Det vedlegges også beskyttede nåler (BD SafetyGlide) som kan påmonteres hver sprøyte.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### **Tilvirker**

AstraZeneca AB  
Karlebyhusentrén  
Astraallén  
SE-152 57 Södertälje  
Sweden

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tel: +32 2 370 48 11

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

**Danmark**

AstraZeneca A/S  
Tlf: +45 43 66 64 62

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: + 30 210 6871500

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC  
Tel: +353 1609 7100

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 00704500

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Luxembourg/Luxemburg**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

**Magyarország**

AstraZeneca Kft  
Tel: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

## Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

---

### Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Faslodex 500 mg (2 x 250 mg/5 ml injeksjonsvæskeoppløsning) skal administreres med to ferdigfylte sprøyter, se pkt. 3.

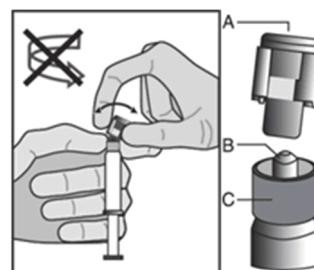
#### Instruksjoner vedrørende administrasjon

Advarsel - Ikke autoklaver den beskyttede nålen (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) før bruk. Hold hendene bak nålen til enhver tid under bruk og kassering.

For hver av de to sprøytene:

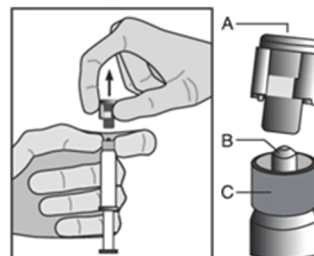
- Ta glasssprøyten ut av esken og sjekk at den ikke er skadet.
- Åpne ytterpakningen til den beskyttede nålen (SafetyGlide).
- Parenterale løsninger må sjekkes visuelt før administrering med henblikk på partikler og misfarging.
- Hold sprøyten loddrett, på den rillede delen (C). Ta tak i dekslet (A) med den andre hånden og vipp det forsiktig fram og tilbake til dekslet løsner og kan trekkes av, ikke vri (se Figur 1).

Figur 1



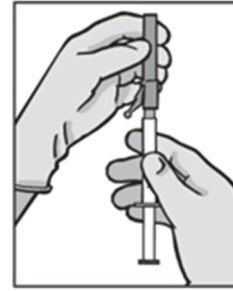
- Fjern dekslet (A) med en bevegelse rett oppover. For å opprettholde sterilitet skal ikke tuppen av sprøyten (B) berøres (se Figur 2).

Figur 2



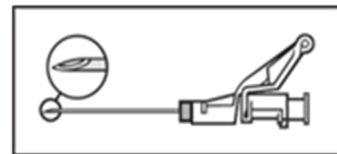
- Koble den beskyttede nålen til lueråpningen og vri til den er låst på plass (se Figur 3).
- Sjekk at nålen er låst fast til lueråpningen før du flytter sprøyten ut av den vertikale posisjonen.
- Dra nålens deksel rett opp for å unngå å skade nålespissen.
- Flytt den fylte sprøyten til administrasjonsstedet.
- Fjern nålens beskyttelseshette.
- Fjern overflødig luft fra sprøyten.

Figur 3



- Administrer langsomt intramuskulært (1-2 minutter/injeksjon) i setemuskelen (glutealregionen). Av hensyn til brukervennligheten har nålen en skråkant som når den vender opp er innrettet mot utløserarmen (se Figur 4).

Figur 4



- Aktiver beskyttelsesmekanismen omgående etter injeksjon ved å skyve utløserarmen fremover med én finger (se Figur 5). OBS! Aktiver vekk fra deg selv og andre. Lytt etter klikket, og kontroller at nålespissen er helt tildekket.

Figur 5



### Destruksjon

Ferdigfylte sprøyter er **kun** til engangs bruk.

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for vannmiljøet. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.