

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fulvestrant Medical Valley 250 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylt sprøyte på 5 ml inneholder 250 mg fulvestrant.

Hjelpestoffer med kjent effekt (per 5 ml):

Etanol 96 % (alkohol), 500 mg

Benzylalkohol (E1519), 500 mg

Benzylbenzoat, 750 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Klar, fargeløs til gul, viskøs oppløsning uten synlige partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Fulvestrant er indisert:

- som monoterapi til behandling av postmenopausale kvinner med østrogenreseptorpositiv, lokalavansert eller metastatisk brystkreft:
 - o som ikke tidligere er behandlet med endokrinterapi, eller
 - o 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 fulvestrant brukes i kombinasjon med palbociklib, henvises det også til preparatomtalen for palbociklib.

Før oppstart av behandling med kombinasjonen fulvestrant 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 mildt til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 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 fulvestrant 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 fulvestrant 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

Fulvestrant 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 fulvestrant 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

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

Fulvestrant bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mindre enn 30 ml/min).

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

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

Injeksjonsrelaterte bivirkninger som isjias, nevralgi, nevropatisk smerte og perifer nevropati har blitt rapportert med injeksjon av fulvestrant. Forsiktighet bør utvises når fulvestrant 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 fulvestrant undersøkt (verken som monoterapi eller i kombinasjon med palbociklib).

Når fulvestrant brukes i kombinasjon med palbociklib, henvises det også til preparatomtalen for palbociklib.

Interferens med østradiol i antistoffanalyser

På grunn av den strukturelle likheten mellom fulvestrant og østradiol kan fulvestrant ha innvirkning på antistoffbaserte østradiolanalyser, og kan resultere i falskt forhøyede østradiolnivåer.

Etanol

Dette legemidlet inneholder 500 mg alkohol (etanol) per injeksjon, noe som tilsvarer 100 mg / ml (10% w / v). Mengden per injeksjon av dette legemidlet tilsvarer 13 ml øl eller 5 ml vin.

En dos på 500 mg av dette legemidlet (to sprøyter) gitt til en voksen kvinne som veier 70 kg vil føre til eksponering på 14,3 mg/kg etanol, noe som kan føre til en økning i blodalkoholkonsentrasjonen (BAK) på omtrent 2,4 mg/100 ml (se rapport EMA/CHMP/434886/2018). Til sammenligning, for en voksen som drikker et glass vin eller 500 ml øl, vil BAK sannsynligvis være omtrent 50 mg/ 100ml.

Samtidig administrering med medisiner som inneholder f. eks propylenglykol eller etanol kan føre till akkumulering av etanol og indusere uheldige effekter.

Benzylalkohol

Dette legemidlet inneholder benzylalkohol som hjelpestoff. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Pediatrisk populasjon

Fulvestrant er ikke anbefalt for bruk hos barn og ungdom da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått for denne pasientgruppen (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 clearance av fulvestrant.

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 Fulvestrant Medical Valley og i 2 år etter å ha fått siste dose.

Graviditet

Fulvestrant er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Det er vist at fulvestrant passerer placenta etter enkeltdoser 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 fulvestrant, må pasienten informeres om potensiell risiko for fosteret og om potensiell risiko for ufrivillig svangerskapsavbrudd.

Amming

Amming må avbrytes ved behandling med fulvestrant. 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 fulvestrant på fertilitet hos mennesker er ikke undersøkt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fulvestrant har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Asteni er imidlertid rapportert som en svært vanlig bivirkning av fulvestrant. Forsiktighet bør derfor 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 er reaksjoner på injeksjonsstedet, asteni, kvalme og økning av leverenzymmer (ALAT, ASAT, ALKP).

I tabell 1 ble følgende frekvenskategorier for bivirkninger beregnet basert på behandlingsgruppen som fikk fulvestrant 500 mg, i samlede sikkerhetsanalyser for studiene som sammenlignet fulvestrant 500 mg med fulvestrant 250 mg [CONFIRM (studie D6997C00002), FINDER 1 (studie D6997C00004), FINDER 2 (studie D6997C00006) og NEWEST (studie D6997C00003)], eller basert på studien FALCON (studie D699BC00001) alene, som sammenlignet fulvestrant 500 mg med anastrozol 1 mg. I tilfeller hvor frekvensene varierer mellom de samlede sikkerhetsanalysene og FALCON er den høyeste frekvensen oppgitt. Frekvensene i tabellen nedenfor er basert på alle rapporterte bivirkninger, 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

Bivirkningene som er angitt nedenfor er klassifisert i henhold til frekvens og organklasser. Frekvenskategoriene 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 fulvestrant som monoterapi

Bivirkningene etter organklasser og frekvens		
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Urinveisinfeksjoner
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Redusert platetall ^e
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært vanlige	Hypersensitivitetsreaksjoner ^e
	Mindre vanlige	Anafylaktiske reaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Anoreksi ^a
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
Karsykdommer	Svært vanlige	Hetetokter ^e
	Vanlige	Venøs tromboembolisme ^a
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme
	Vanlige	Oppkast og diaré

Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	Forhøyede leverenzymer (ALAT, ASAT, ALKP) ^a
	Vanlige	Forhøyet bilirubin ^a
	Mindre vanlige	Leversvikt ^{c,f} , hepatitt ^f , forhøyet gamma-GT ^f
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett ^e
	Svært vanlige	Ledd-, muskel- og skjelettsmerter ^d
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Ryggsmerter ^a
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Vaginal blødning ^e
	Mindre vanlige	Vaginal moniliasis ^f , leukoré ^f
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Asteni ^a , reaksjoner på injeksjonsstedet ^b
	Vanlige	Perifer nevropati ^e , isjias ^e
	Mindre vanlige	Blødning på injeksjonsstedet ^f , hematom på injeksjonsstedet ^f , nevralgi ^{c,f}

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Beskrivelsene nedenfor er basert på sikkerhetsanalysene av 228 pasienter som fikk minst én (1) dose fulvestrant og 232 pasienter som fikk minst én (1) dose 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-gruppene. Av de 65 pasientene i fulvestrant-gruppen 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 bivirkninger av grad ≥ 3 (CTCAE – felles terminologikriterier for bivirkninger) eller bivirkninger som gjorde det nødvendig med dosereduksjon, doseavbrudd 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 (≥ 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 (≥ 2 %) bivirkningene av grad ≥ 3 var nøytropeni, leukopeni, anemi, infeksjoner, økt ASAT, trombocytopeni og fatigue.

Tabell 2 viser bivirkningene fra PALOMA3.

Median eksponeringsvarighet av fulvestrant var 11,2 måneder i gruppen som fikk fulvestrant + palbociklib og 4,8 måneder i gruppen som fikk fulvestrant + placebo. Median eksponeringsvarighet av palbociklib i gruppen som fikk fulvestrant + palbociklib var 10,8 måneder.

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

Organklasser	Fulvestrant + palbociklib (N=345)		Fulvestrant + placebo (N=172)	
Frekvens	Alle grader n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle grader n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
Foretrukken term^a				
Infeksiøse og parasittære sykdommer				
<i>Svært vanlige</i>				
Organklasser	Fulvestrant + palbociklib (N=345)		Fulvestrant + placebo (N=172)	
Frekvens	Alle grader n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle grader n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
Foretrukken term^a				
<i>Svært vanlige</i>				
Infeksjoner ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
<i>Svært vanlige</i>				
Nøytropeni ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leukopeni ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anemi ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombocytopeni ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Mindre vanlige</i>				
Febril nøytropeni	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				
<i>Svært vanlige</i>				
Redusert appetitt	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Nevrologiske sykdommer				
<i>Vanlige</i>				
Dysgeusi	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Øyesykdommer				
<i>Vanlige</i>				
Økt tåreflod	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Uklart syn	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Tørre øyne	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
<i>Vanlige</i>				
Epistakse	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Gastrointestinale sykdommer				
<i>Svært vanlige</i>				
Kvalme	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Stomatitt ^g	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)
Hud- og underhudssykdommer				
<i>Svært vanlige</i>				
Alopesi	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
Utslett ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Vanlige</i>				
Tørr hud	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
<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)
Undersøkelser				
<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

- ^a Foretrukne termer er angitt i samsvar med MedDRA 17.1.
- ^b Infeksjoner omfatter alle foretrukne termer som er en del av organklassen infeksjøs og parasittære sykdommer.
- ^c Nøytropeni omfatter følgende foretrukne termer: nøytropeni, redusert antall nøytrofile granulocytter.
- ^d Leukopeni omfatter følgende foretrukne termer: leukopeni, redusert antall hvite blodceller.
- ^e Anemi omfatter følgende foretrukne termer: anemi, redusert hemoglobin, redusert hematokrit.
- ^f Trombocytopeni omfatter følgende foretrukne termer: trombocytopeni, redusert trombocytall.
- ^g Stomatitt omfatter følgende foretrukne termer: aftøs stomatitt, keilitt, glositt, glossodyn, munnsår, slimhinnebetennelse, smerter i munn, orofaryngealt ubehag, orofaryngeal smerte, stomatitt.
- ^h Utslett omfatter følgende foretrukne termer: utslett, makulapapulært 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 (uansett grad) 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 gruppen som fikk fulvestrant og placebo (n=172), ble nøytropeni (uansett grad) rapportert hos 6 (3,5 %) pasienter. Ingen rapporterte nøytropeni av grad 3 og 4 i gruppen som fikk fulvestrant og placebo.

Hos pasienter som fikk fulvestrant i kombinasjon med palbociklib, var median tid til første forekomst av nøytropeni (uansett grad) 15 dager (varierte fra 13–512 dager). Median varighet av nøytropeni av grad ≥ 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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er rapportert om enkelte tilfeller av overdose med fulvestrant 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 anti-østrogen aktivitet (se pkt. 5.3).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Endokrin terapi, antiøstrogen, 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 som samsvarte med de prekliniske dataene 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 en postmenopausal neoadjuvant situasjon.

Klinisk effekt og sikkerhet ved avansert brystkreft

Monoterapi

En klinisk fase 3-studie ble gjennomført 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 aromatasehemmer (AI undergruppe). Studien sammenlignet effekt og sikkerhet av fulvestrant 500 mg (n=362) med fulvestrant 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). Effekteresultater for CONFIRM-studien er oppsummert i tabell 3.

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

Variabel	Type estimat; Fulvestrant sammenligning 500 mg av behandling (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Sammenligning mellom gruppene (Fulvestrant 500 mg / Fulvestrant 250 mg)		
			Hazardratio	95 % KI	p-verdi
PFS	K-M median i måneder; hazardratio				
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) ^a	5,4	4,1	0,85	0,67, 1,08	0,195
OS^b	K-M median i måneder; hazardratio				
Alle pasienter	26,4	22,3	0,81	0,69, 0,96	0,016 ^c
-AE undergruppe (n=423)	30,6	23,9	0,79	0,63, 0,99	0,038 ^c
-AI undergruppe (n=313) ^a	24,1	20,8	0,86	0,67, 1,11	0,241 ^c
Variabel	Type estimat; Fulvestrant sammenligning 500 mg	Fulvestrant 250 mg	Sammenligning mellom gruppene (Fulvestrant 500 mg / Fulvestrant 250 mg)		

	ng av behandling	(N=362)	(N=374)	Absolutt differanse i %	95 % KI
ORR^d	% av pasienter med OR; absolutt differanse i %				
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)^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5, 9,8
CBR^e	% av pasienter med CB; absolutt differanse i %				
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)^a		36,2	32,3	3,9	-6,1, 15,2

^a Fulvestrant er indisert for pasienter på anti-østrogenbehandling som fikk tilbakefall av sykdommen eller hadde sykdomsprogresjon. Resultatene i AI undergruppe er ikke entydige.

^b OS er presentert for den endelige overlevelsesanalysen etter 75 % endepunktsoppgåelse.

^c Nominell p-verdi uten justering for multiplisitet mellom den første analysen av total overlevelse etter 50 % endepunktsoppgåelse og den oppdaterte overlevelsesanalysen etter 75 % endepunktsoppgåelse.

^d 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 fulvestrant 500 mg, og 261 pasienter i gruppen som fikk fulvestrant 250 mg).

^e 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, dobbel-«dummy», fase 3-multisenterstudie med fulvestrant 500 mg versus anastrozol 1 mg ble utført hos postmenopausale kvinner med ER-positiv og/eller PgR-positiv lokalavansert eller metastatisk brystkreft, som ikke hadde fått noen form for hormonbehandling tidligere. Total 462 pasienter ble randomisert (1:1) til å få enten fulvestrant 500 mg eller anastrozol 1 mg sekvensielt.

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 total overlevelse (OS) og objekt responsrate (ORR).

Pasienter inkludert i denne studien hadde en median alder på 63 år (variasjon 36–90). Flertallet av pasientene (87,0 %) hadde metastatisk sykdom ved inklusjon. Femtifem prosent (55,0 %) av pasientene hadde viscerale metastaser ved inklusjon. Totalt 17,1 % av pasientene hadde tidligere blitt behandlet 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-viscerale metastaser (n=208) var HR 0,592 (95 % KI: 0,419, 0,837) i fulvestrant-armen sammenlignet med anastrozol-armen. Hos pasienter i undergruppen med viscerale metastaser (n=254) var HR 0,993 (95 % KI: 0,740, 1,331) i fulvestrant-armen sammenlignet med anastrozol-armen. Effekteresultatene fra FALCON-studien er presentert i tabell 4 og figur 1.

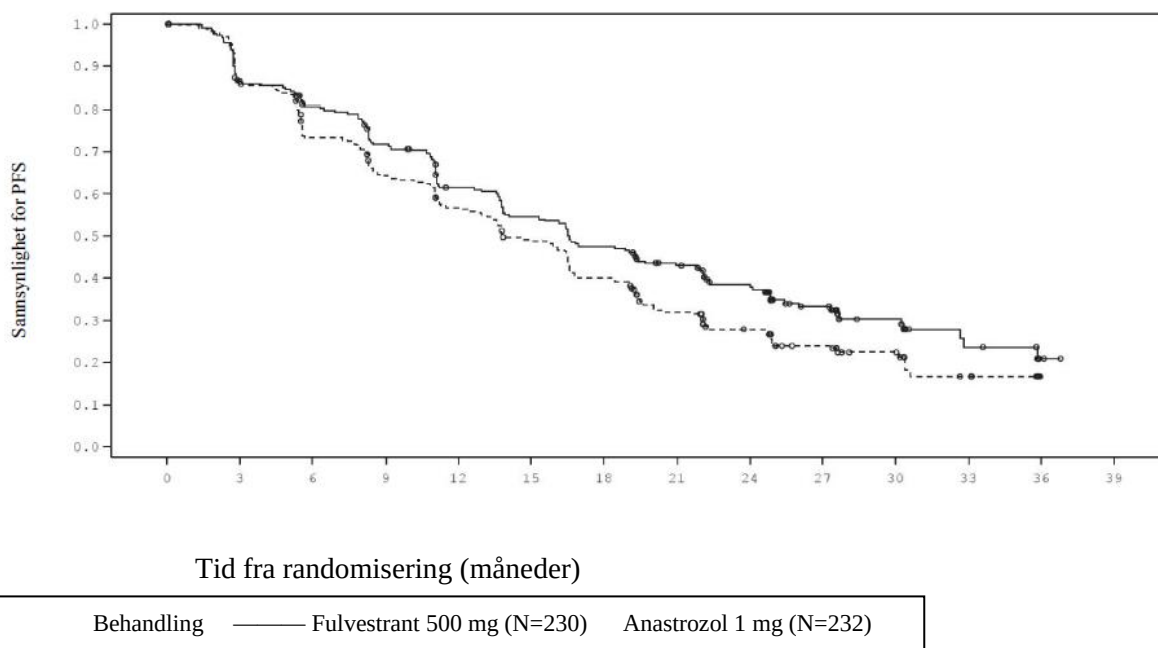
Tabell 4 – Sammendrag av resultater for det primære effektendepunktet (PFS) og sentrale sekundære effektendepunkter (utprøvervurdert, Intent-to-treat-populasjon) – FALCON-studien

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

*(31 % endepunktsoppnåelse) – Ikke ferdigstilt OS-analyse

**For pasienter med målbar sykdom

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



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 totalt 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. Syttisv prosent (77 %) av studiepopulasjonen hadde østrogenreseptorpositiv brystkreft. Disse studiene sammenlignet sikkerhet og effekt av fulvestrant 250 mg administrert månedlig, med en daglig administrasjon av 1 mg anastrozol (aromatasehemmer). Totalt sett var fulvestrant med en månedlig dose på 250 mg minst like effektivt som anastrozol med hensyn til 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 det primære endepunktet. En kombinert analyse av begge studiene viste at 83 % av pasientene som fikk fulvestrant progredierte, sammenlignet med 85 % av pasientene som fikk anastrozol. En kombinert analyse av begge studiene viste at hazardratio for fulvestrant 250 mg i forhold til anastrozol med hensyn til progresjonsfri overlevelse, var 0,95 (95 % KI 0,82 til 1,10). Den objektive responsraten for fulvestrant 250 mg var 19,2 %, sammenlignet med 16,5 % for anastrozol. Median tid til død var 27,4 måneder for pasienter behandlet med fulvestrant og 27,6 måneder for pasienter behandlet med anastrozol. Hazardratio mellom fulvestrant 250 mg og anastrozol med hensyn til tid til død var 1,01 (95 % KI 0,86 til 1,19).

Kombinasjonsbehandling med palbociklib

I en internasjonal, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe, fase 3-multisenterstudie ble kombinasjonen fulvestrant 500 mg og palbociklib 125 mg sammenlignet med fulvestrant 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 på eller innen 12 måneder etter fullført adjuvant endokrin behandling, eller hadde sykdomsprogresjon på eller innen 1 måned etter tidligere endokrin behandling for avansert sykdom, ble randomisert (2:1) til kombinasjonene fulvestrant og palbociklib eller fulvestrant 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- og 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.

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

Det var en jevn fordeling av pasienter med tanke på baseline demografi og prognostiske karakteristika i de gruppene som fikk henholdsvis fulvestrant + palbociklib og fulvestrant + placebo. 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. Mer enn halvparten (62 %) hadde en ECOG funksjonsstatus (PS) på 0, 60 % hadde viscerale metastaser og 60 % hadde fått mer enn 1 tidligere hormonbehandling mot primærdiagnosen.

Det primære endepunktet i studien var utprøver-vurdert 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 primære endepunkt, forlenget utprøver-vurdert PFS, ved interim analysene utført på 82 % av de planlagte PFS-hendelsene. Resultatene passerte den forhåndsdefinerte «Haybittle-Peto» effektgrensen ($\alpha = 0,00135$) som viste 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 utprøverburdert 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 (utprøverburdert, intent-to-treat-populasjon)

Opplysning)

	Oppdatert analyse (cut-off-dato 23. oktober 2015)	
	Fulvestrant + palbociklib (N = 347)	Fulvestrant + placebo (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) (cut-off-dato 13. april 2018)		
Antall hendelser (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Median [måneder (95 % KI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Hazardratio (95 % KI) og p-verdi†	0,814 (0,644, 1,029) p = 0.0429†	

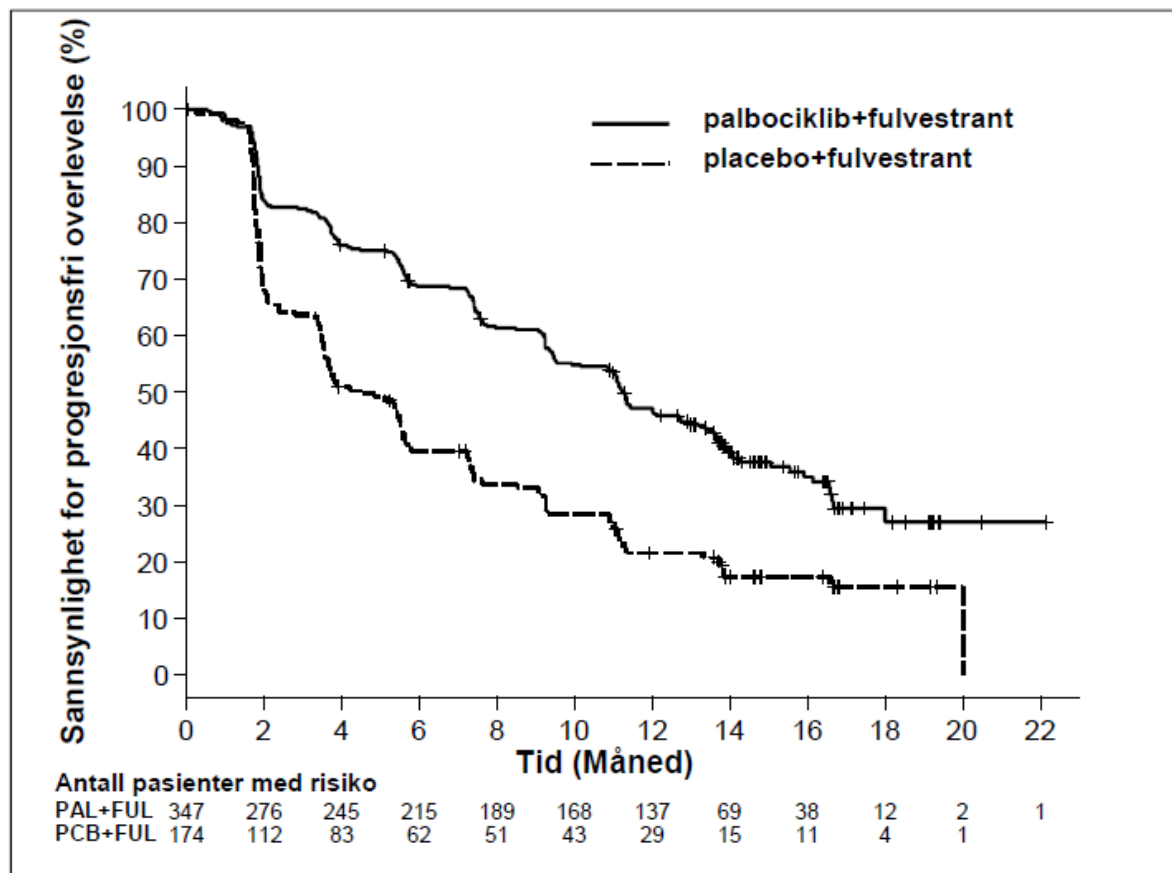
CBR = klinisk nytterate; KI = konfidensintervall; N = antall pasienter; OR = objektiv respons

Resultatene for sekundære endepunkter er basert på bekreftede og ubekreftede responser i henhold til RECIST 1.1.

* Ikke statistisk signifikant.

[†] 1-sidig p-verdi fra log-rank-testen stratifisert etter forekomsten av viscerale metastaser og sensitivitet for tidligere endokrin behandling iht. randomisering.

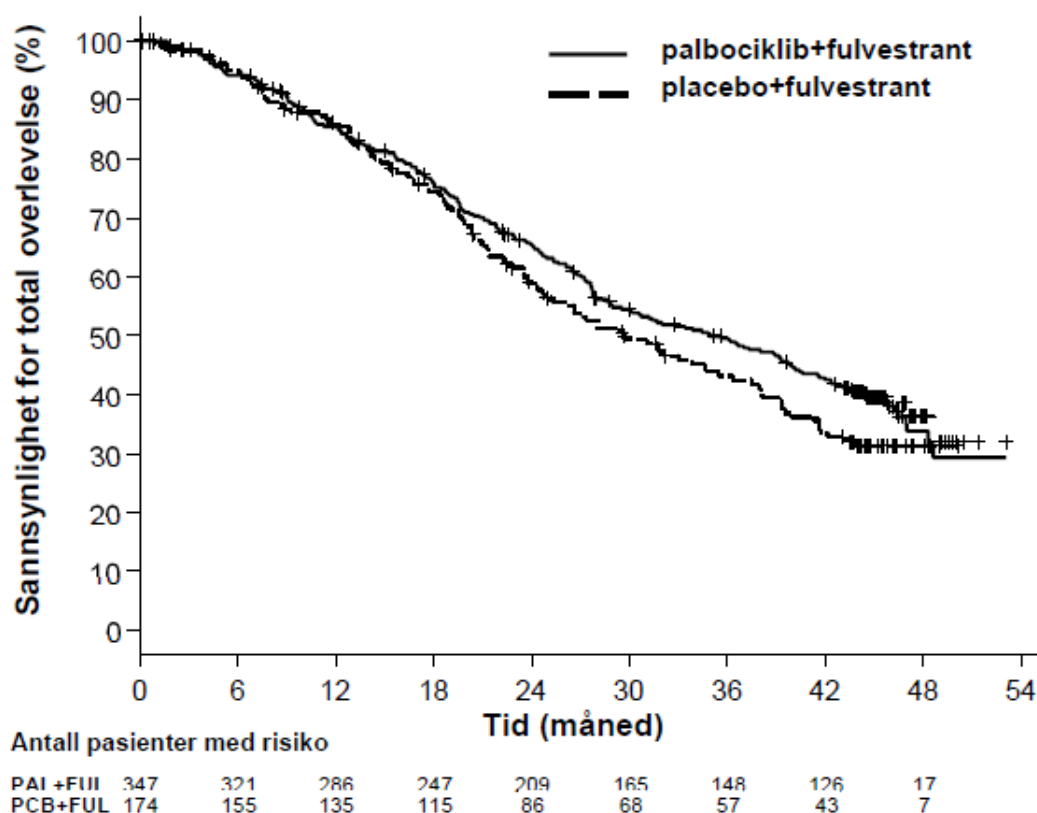
Figur 2 – Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse (utprøver-vurdert, intent- to-treat-populasjon) – PALOMA3-studien (cut-off-dato 23. oktober 2015)



FUL = fulvestrant; PAL = palbociklib; PCB = placebo

En reduksjon i risikoen for sykdomsprogresjon eller død ble observert i fulvestrant + palbociklib-armen for alle individuelle pasientundergrupper, definert etter stratifiseringsfaktorer og baseline karakteristika. 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 ≥ 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	
	Fulvestrant + palbociklib (N = 206)	Fulvestrant + placebo (N = 105)	Fulvestrant + palbociklib (N = 141)	Fulvestrant + placebo (N = 69)
OR [% (95 % KI)]	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 [måned (variasjonsbredde)]	3,8 (3,5, 16,7)	5,4 (3,5, 16,7)	3,7 (1,9, 13,7)	3,6 (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 bruk av «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 fulvestrant + palbociklib-armen og 166 pasienter i fulvestrant + 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 ≥ 10 poengs økning fra baseline i smertesyntom-skår. Bruk av palbociklib i tillegg til fulvestrant førte til en symptomforbedring med signifikant forlenget tid-til-forverring av smertesyntomer sammenlignet med fulvestrant + placebo (median 8,0 måneder versus 2,8 måneder; HR på 0,64 [95 % KI: 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 fulvestrant 250 mg førte til en signifikant redusert stimulering av det postmenopausale endometriet sammenlignet med forbehandling med placebo, vurdert ved ultralydmåling av endometrietykkelse.

Neoadjuvant behandling i opptil 16 uker hos brystkreftpasienter som ble behandlet med enten fulvestrant 500 mg eller fulvestrant 250 mg, førte ikke til klinisk signifikante endringer i endometrietykkelse, noe som indikerer fravær av agonisteffekt. Det foreligger ingen evidens for bivirkninger i endometriet hos brystkreftpasientene som ble undersøkt. Ingen data vedrørende endometriets morfologi er tilgjengelig.

I to korttidsstudier (1 og 12 uker) med premenopausale pasienter med benign gynekologisk sykdom ble det ikke observert noen signifikante forskjeller i tykkelsen av endometriet (ved ultralydmåling) mellom fulvestrant- og placebo-gruppene.

Effekter på bensubstans

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

Pediatrik populasjon

Fulvestrant er ikke indisert for bruk hos barn. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med fulvestrant i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved brystkreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

En åpen fase 2-studie undersøkte sikkerhet, effekt og farmakokinetikk av fulvestrant hos 30 jenter i alderen 1 til 8 år med «Progressive Precocious Puberty» assosiert med McCune-Albright-syndrom (MAS). De pediatrike pasientene fikk månedlig en intramuskulær dose fulvestrant på 4 mg/kg. Denne 12-måneders lange studien undersøkte en rekke MAS-endepunkter og viste en redusert frekvens av vaginalblødning og en redusert hastighet for aldring av knokler. Steady-state bunnkonsentrasjoner av fulvestrant hos barn i denne studien samsvarte med de som ses hos voksne (se pkt. 5.2). Det er ikke oppstått noen nye sikkerhetsproblemstillinger etter denne lille studien, men 5-årsdata er ennå ikke tilgjengelige.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter intramuskulær administrering av langtidsvirkende fulvestrant-injeksjon blir fulvestrant langsomt absorbert og maksimum plasmakonsentrasjoner (C_{max}) nås etter ca. 5 dager. Ved administrering av fulvestrant 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 opprettholdes fulvestrant plasmakonsentrasjoner innenfor et relativt smalt område, med opptil om lag tre ganger så stor 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. 3–5 l/kg tyder på at distribusjonen i stor grad 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 er ikke fullstendig evaluert, men omfatter kombinasjoner av et antall mulige biotransformasjonsveier analogt med endogene steroider. Identifiserte metabolitter (inkluderer 17-keon, sulfon, 3-sulfat, 3- og 17-glukuronidmetabolitter) er enten mindre aktive eller utøver tilsvarende aktivitet som fulvestrant i anti-østrogene 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, og mindre enn 1 % utskilles i urinen. 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 populasjoner

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

Nedsatt nyrefunksjon

Mild til moderat nedsatt nyrefunksjon påvirket ikke farmakokinetikken til fulvestrant i noen klinisk relevant grad.

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til fulvestrant har blitt undersøkt i en klinisk studie med 30 jenter som hadde «Progressive Precocious Puberty» assosiert med McCune-Albright-syndrom (se pkt. 5.1). De pediatriske pasientene var i alderen 1 til 8 år og fikk månedlig en intramuskulær dose fulvestrant på 4 mg/kg. Den geometriske middelverdien (standardavvik) for 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 innsamlede data var begrenset, synes steady-state bunnkonsentrasjoner av fulvestrant hos barn å være i overensstemmelse med de som ses hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den akutte toksisiteten av fulvestrant er lav.

Referanselegemidlet og andre formuleringer av fulvestrant ble godt tolerert hos alle dyrearter brukt i studier med gjentatte doser. Lokale reaksjoner, inkludert myositt og granulomer på injeksjonsstedet, kunne tilskrives vehiklet, men det ble sett at alvorligheten av myositt hos kaniner økte med mengden fulvestrant, sammenlignet med kontrollgruppen som fikk natriumkloridløsning. I toksisitetsstudier med gjentatte intramuskulære doser fulvestrant hos 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 typer 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 hos én hund [intravenøst]). Dette ble observert ved eksponering av nivåer høyere enn det som ble gitt til 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 dets anti-østrogene aktivitet, ved doser tilsvarende klinisk dose. Hos rotter ble det observert en reversibel nedsatt fertilitet hos hunner og overlevelse av embryo, dystoki og en økt insidens av føtale abnormaliteter, inkludert tarsal fleksur. Kaniner som fikk fulvestrant fullførte ikke svangerskapet. Det ble observert en økning av placentavekt og postimplantasjonstap av foster. En økt insidens av fostervariasjoner hos kaniner (forskyvning bakover av bekkenet og 27 pre-sakralvirvler) ble observert.

En toårig onkogenitetsstudie på rotter (intramuskulær administrering av fulvestrant) viste økt insidens av benigne ovariale granulosa celletumorer hos hunnrotter etter en høydose på 10 mg/rotte i 15 dager og en økt insidens av Leydigcelletumorer i testiklene hos hannrotter. I en toårig 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»-nivået for disse funnene var systemiske eksponeringsnivåer (AUC) hos rotter omtrent 1,5 ganger forventede humane eksponeringsnivåer hos hunnrotter og 0,8 ganger hos hannrotter, og hos mus omtrent 0,8 ganger forventede 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 for 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 potensial til å forårsake skadelige effekter på vannmiljøet (se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Etanol (96 %)
Benzylalkohol (E1519)
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

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (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 legemidlet under 25 °C (men over 2 °C–8 °C) ikke skal overskrides. Ved temperaturavvik skal legemidlet umiddelbart tilbakeføres til de anbefalte oppbevaringsbetingelsene (oppbevares og transporteres nedkjølt i 2 °C–8 °C). Temperaturavvik har en kumulativ effekt på legemidlets kvalitet og 28-dagers perioden må ikke overskrides i løpet av fulvestrants 2-årige holdbarhetstid (se pkt. 6.3). Eksponering for temperaturer under 2 °C vil ikke skade legemidlet 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 og elastomer-stempelstopper, utstyrt med stiv plasthette på tuppen (PRTC). Hver sprøyte inneholder 5 ml fulvestrant-oppløsning til injeksjon.

En beskyttet nål (BD SafetyGlide) for kobling til sylindren følger også med.

eller

To ferdigfylte sprøyter av klart type 1 glass med polystyren-pumpestempel og elastomer-stempelstopper, utstyrt med stiv plasthette på tuppen (PRTC). Hver sprøyte inneholder 5 ml fulvestrant-oppløsning til injeksjon. To beskyttede nåler (BD SafetyGlide) for kobling til hver sylinder følger også med.

eller

Seks ferdigfylte sprøyter av klart type 1 glass med polystyren-pumpestempel og elastomer-stempelstopper, utstyrt med stiv plasthette på tuppen (PRTC). Hver sprøyte inneholder 5 ml fulvestrant-oppløsning til injeksjon. Seks beskyttede nåler (BD SafetyGlide) for kobling til hver sylinder følger også med.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for administrasjon

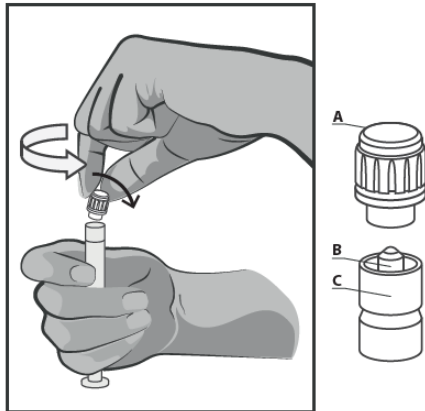
Administrer injeksjonen i henhold til lokale retningslinjer for gjennomføring av voluminøse intramuskulære injeksjoner.

OBS! På grunn av nærheten til den underliggende isjiasnerven bør det utvises forsiktighet dersom fulvestrant injiseres dorsalt i glutealregionen (se pkt. 4.4).

Advarsel – Ikke autoklaver den beskyttede nålen (BD Safetyglide™ Safety Hypodermic Needle) før bruk. Hold hendene bak nålen til enhver tid under bruk og kassering.

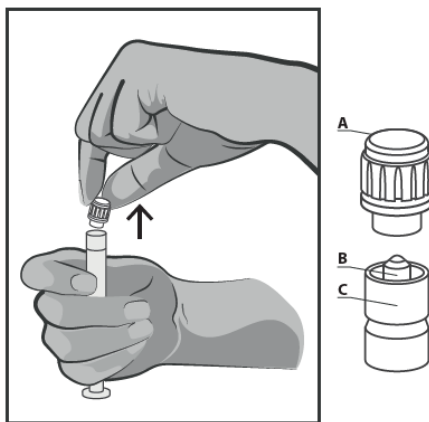
For hver av de to sprøytene:

- Ta glassprøyten ut av esken og sjekk at den ikke er skadet.
- Åpne ytterpakningen til den beskyttede nålen (SafetyGlide).
- Parenterale løsninger må inspiseres visuelt for misfarging eller partikler før administrering.
- Hold sprøyten loddrett på den rillede delen (C). Ta tak i hetten (A) med den andre hånden og vri den stive plasthetten forsiktig mot klokken (se figur 1):



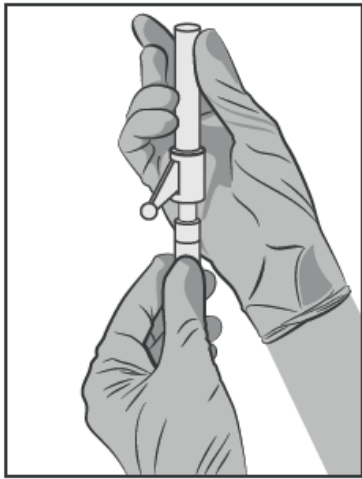
Figur 1

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



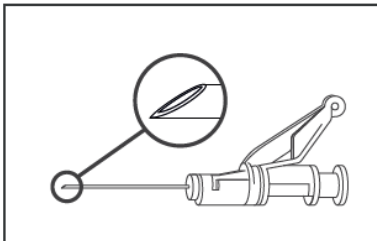
Figur 2

- Koble den beskyttede nålen til lueråpningen (Luer-Lock) og vri til den er låst på plass (se figur 3).
- Sjekk at nålen er låst fast til lueråpningen før du endrer sprøyten vertikale posisjon.
- 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

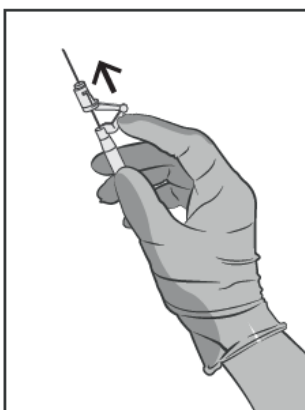
- Administrer langsomt intramuskulært (1–2 minutter/injeksjon) i setemuskelen (glutealregionen). Av hensyn til brukervennlighet har nålen en skråkant som når den vender opp er innrettet mot utløserarmen (se figur 4).



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 engangsbruk.

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

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13339

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. oktober 2020
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

12.10.2020