

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fulvestrant SUN 250 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte på 5 ml inneholder 250 mg fulvestrant.

Hver ml av oppløsningen inneholder 50 mg fulvestrant.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt (per 5 ml)

500 mg etanol (96 vol %)

500 mg benzylalkohol (E1519)

750 mg benzylbenzoat

opp til 5 ml ricinusolje, rensset

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs til gul, viskøs oppløsning, fri for synlige partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Fulvestrant 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 fulvestrant brukes i kombinasjon med palbociklib, henvises det også til preparatomtalen (SmPC) for palbociklib.

Før oppstart av behandling med kombinasjon 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 lett 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 lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Likevel, ettersom eksponeringen av fulvestrant kan øke, bør 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).

Paediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av fulvestrant hos barn fra nyfødt alder opptil 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 detaljert bruksanvisning vedrørende administrering se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere 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 lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Fulvestrant 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 fulvestrant 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 fulvestrant (se pkt. 4.8). Dette må tas i betraktning når fulvestrant forskrives til risikopasienter.

Hendelser relatert til injeksjonssted som isjias, nevralgi, nevropatisk smerte og perifer nevropati har blitt rapportert med fulvestrant injeksjon. 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.

Effekt og sikkerhet av fulvestrant hos pasienter med kritisk visceral sykdom er ikke undersøkt (verken som monoterapi eller i kombinasjon med palbociklib).

Når fulvestrant brukes i kombinasjon med palbociklib, henvises det også til preparatomtalen (SmPC) 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.

Pediatrisk populasjon

Fulvestrant 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).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 10 vol % etanol, dvs. opptil 1000 mg i hver dose. Dette tilsvarer 20 ml øl eller 8 ml vin per dose. Skadelig for personer som har alkoholproblemer. Dette bør tas hensyn til hos gravide eller ammende kvinner eller høyrisikogrupper som pasienter med leversykdommer eller epilepsi.

Dette legemidlet inneholder lakserolje. Dette kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.

Dette legemidlet inneholder 1000 mg benzyalkohol i hver doseenhed. Dette tilsvarer 100 mg/ml.

Benzyalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Større mengder må kun gis dersom strengt nødvendig. Det må utvises forsiktighet ved bruk av større volum, spesielt hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon på grunn av risikoen for opphopning og toksisitet (metabolsk acidose).

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 fulvestrant, og i 2 år etter å ha fått siste dose av fulvestrant.

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 reproduksjonstoksitet,

inkludert en økt forekomst 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 ukjent om fulvestrant blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Fulvestrant er kontraindisert ved amming, fordi det foreligger en potensiell risiko for alvorlige bivirkninger hos spebarn som ammes (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 eller bruke maskiner. Asteni er imidlertid rapportert som en svært vanlig bivirkning av fulvestrant. 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 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 FALCON (studie D699BC00001) studien 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 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 fulvestrant som monoterapi

Bivirkninger 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 leverenzymmer (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
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Ledd-, muskel- og skjelettsmerter ^d
	Vanlige	Ryggsmerter ^a
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Vaginal blødning ^e
	Mindre vanlige	Vaginal candidainfeksjon ^f , levkoré ^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 , nevralti ^{c,f}

- a. Omfatter legemiddelbivirkninger 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 blødning på injeksjonsstedet, hematom på injeksjonsstedet, isjias, nevralti og perifer nevropati.
- c. 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”.
- d. Inkluderer: artralgi og mindre vanlige 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 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 fulvestrant-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 ≥ 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 ≥ 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 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	fulvestrant + palbociklib (N=345)		fulvestrant + placebo (N=172)	
	Alle grader n (%)	Grad ≥3 n (%)	Alle grader n (%)	Grad ≥3 n (%)
Foretrukket term^a				
Infeksiøse og parasittære sykdommer				
<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
Tørt øye	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
<i>Vanlige</i>				
Neseblødning	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>				

Organklasser Frekvens Foretrukket term ^a	fulvestrant + palbociklib (N=345)		fulvestrant + placebo (N=172)	
	Alle grader n (%)	Grad ≥3 n (%)	Alle grader n (%)	Grad ≥3 n (%)
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 organklasser Infeksiøse 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, cheilit, glossitt, glossodyn, munnsår, slimhinnebetennelse, smerter i munn, orofaryngealt ubehag, orofaryngeale smerter, stomatitt.

^h 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 ≥ 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 Statens legemiddelverk Nettside:

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 antiøstrogen 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 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 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 samlet overlevelse (OS). Effekteresultater 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; sammenligning av behandling	fulvestrant 500 mg (N=362)	fulvestrant 250 mg (N=374)	Sammenligning mellom gruppene (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				Hazard ratio	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; sammenligning av behandling	fulvestrant 500 mg (N=362)	fulvestrant 250 mg (N=374)	Sammenligning mellom gruppene (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				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^c	% 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 med tilbakefall av sykdommen eller der sykdommen fortsatte ved en anti-østrogenbehandling. Resultatene i AI undergruppe er inkonklusive.

^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 ≥ 24 uker. PFS: Progresjonsfri overlevelse; ORR: Objektiv responsrate; OR: Objektiv respons; CBR: Klinisk nytterate; CB: Klinisk nytte; OS: Samlet overlevelse; K-M: Kaplan-Meier; KI: Konfidensintervall; AI: Aromatasehemmer; AE: Anti-østrogen.

En randomisert, dobbeltblindet, 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 tidligere ikke hadde fått noen form for hormonerapi. 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 fulvestrant-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 fulvestrant-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) – FALCONstudien.

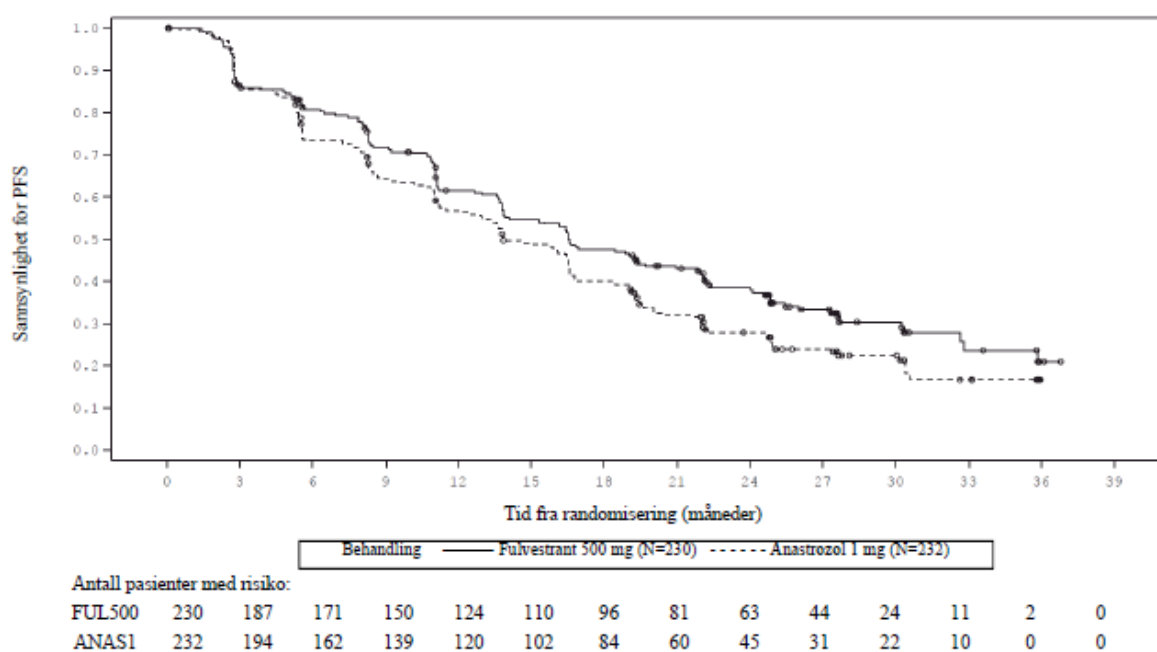
	fulvestrant 500 mg (N=230)	anastrozol 1 mg (N=232)
Progresjonsfri overlevelse		

Antall PFS-hendelser (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
PFS Hazard ratio (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 Hazard Ratio (95% KI) og p-verdi	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1%)	88 (44,9%)
ORR Odds Ratio (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 Odds Ratio (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-treatpopulasjon)— FALCON-studien



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 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 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 fulvestrant progredierte, sammenlignet med 85% av pasientene som fikk anastrozol. En kombinert analyse av begge studiene viste hazard ratio for fulvestrant 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 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 for pasienter behandlet med anastrozol. Hazard ratio mellom fulvestrant 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 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 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 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/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 fulvestrant + palbociklib-armen og fulvestrant + 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 (cut-off –dato 23. oktober 2015)	
	Fulvestrant plus palbociklib (N=347)	Fulvestrant plus placebo (N=174)
Progresjonsfri overlevelse		
Median [måneder (95% KI)]	11.2 (9.5, 12.9)	4.6 (3.5, 5.6)
Hazard ratio (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**	

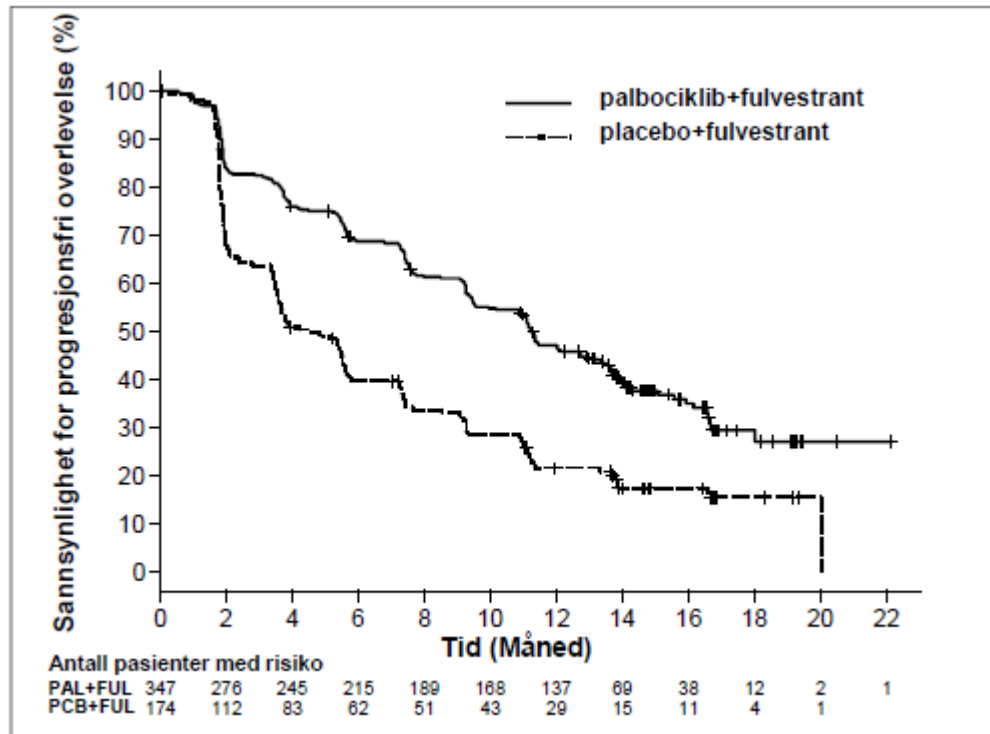
CBR=klinisk nytterate (clinical benefit response); KI=konfidensintervall; N=antall pasienter; OR=objektiv respons

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

* Ikke statistisk signifikant.

† 1-sidig p-verdi fra log-rank-testen stratifisert etter forekomsten

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

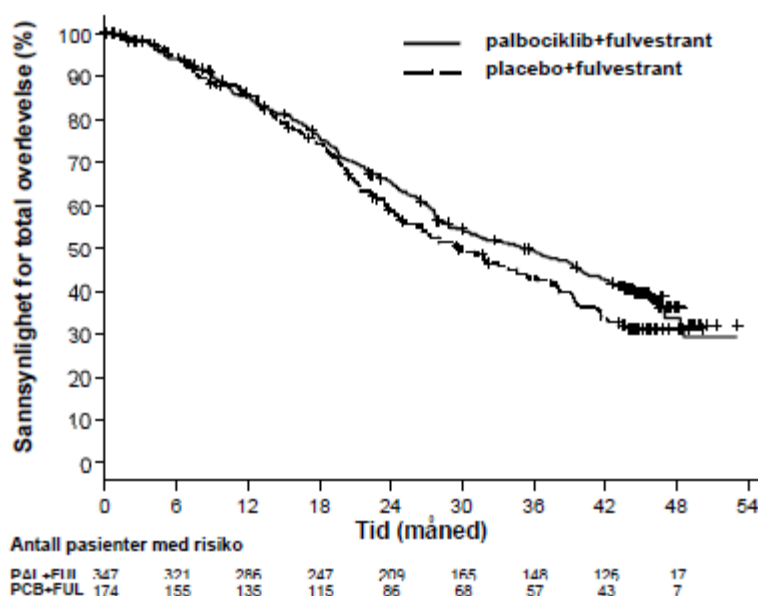


FUL=fulvestrant; PAL=palbociklib; PCB=placebo.

En reduksjon i risikoen for sykdomsprogresjon eller død ble observert i fulvestrant + 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 ≥ 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 pasientundergruppene 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 plus palbociklib (N=206)	Fulvestrant plus placebo (N=105)	Fulvestrant plus palbociklib (N=141)	Fulvestrant plus 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 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 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 skåring av smertesymptomer. Bruk av palbociklib i tillegg til fulvestrant førte til en symptomforbedring med signifikant forlenget tid-til-forverring av smertesymptomer sammenlignet med fulvestrant + 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 fulvestant 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 fulvestrant 500 mg eller fulvestrant 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 fulvestrant 500 mg eller fulvestrant 250 mg førte ikke til klinisk signifikante endringer i serummarkører for benomsetning.

Pediatrik populasjon

Fulvestrant er ikke indisert til bruk hos barn. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har frafalt kravet om å presentere resultater fra studier med fulvestrant for alle undergrupper av den pediatrike populasjonen med brystkreft (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik 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-endeponter 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 tilsvarende de 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 fulvestrant-injeksjon, blir fulvestrant langsomt absorbert og maksimum plasmakonsentrasjoner (C_{max}) nås etter ca. 5 dager. Ved regimet med 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 er fulvestrantplasmakonsentrasjoner opprettholdt innenfor et relativt smalt område, med inntil omlag tre ganger forskjell mellom maksimum og minimum 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-keon, 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 hepatisk ekstraksjonsratio. 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

Lett til moderat nedsatt nyrefunksjon påvirket ikke farmakokinetikken til fulvestrant 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 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 vurdert.

Paediatrisk 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 pediatrike pasientene var i alderen 1 til 8 år og fikk månedlig 4 mg/kg intramuskulær dose av fulvestrant. Den geometriske middelerdi (standardavik) 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 tilsvarende de sett hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den akutte toksisiteten av fulvestrant er lav.

Fulvestrant 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, dystoci 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 fulvestrant) 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.

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 Fortegnelse over hjelpestoffer

Etanol (vol 96%)
Benzylalkohol (E1519)
Benzylbenzoat
Lakserolje, rensset

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

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 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 nedkjølt ved 2°C-8°C). Temperaturavvik har en kumulativ effekt på preparatets kvalitet og 28 dagers perioden må ikke overskrides i løpet av fulvestrant sin 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:

1, 2, 4 eller 6 ferdigfylte sprøyter av klart type 1 glass med polystyren-pumpestempel som er utstyrt med en beskyttelseshette (Plastic Rigid Tip Cap). Inneholder 5 ml fulvestrant-oppløsning til injeksjon. 1, 2, 4 eller 6 sikkerhetskanyler (BD SafetyGlide) for montering på sprøyten er også vedlagt.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruksanvisning for administrasjon

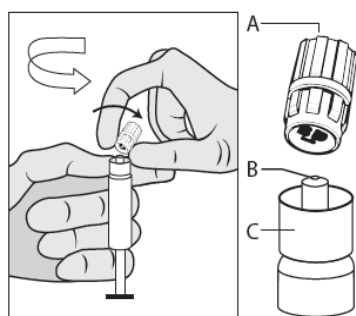
Administrer injeksjonen ifølge lokale retningslinjer for gjennomføring av voluminøse intramuskulære injeksjoner.

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

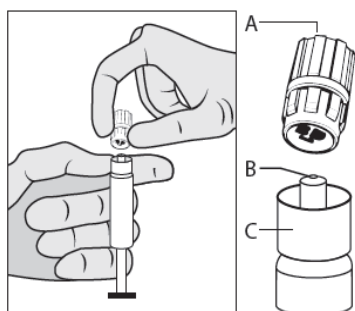
Advarsel - Ikke autoklaver sikkerhetskanylen (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) før bruk. Hold hendene bak kanylen til enhver tid under bruk og kassering.

For hver av sprøytene:

- Ta glasssprøyten ut av esken og sjekk at den ikke er skadet.
- Åpne ytterpakningen til sikkerhetskanylen (SafetyGlide).
- Parenterale løsninger må sjekkes visuelt før administrering med henblikk på partikler og misfarging.
- Hold sprøyten loddreiti den rillete delen (C). Ta tak i beskyttelseshetten (Plastic Rigid Tip cap) (A) med den andre hånden og vri hetten forsiktig mot urviseren.

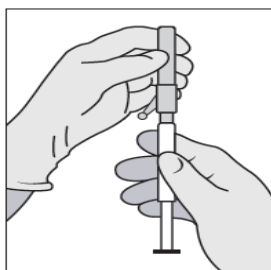
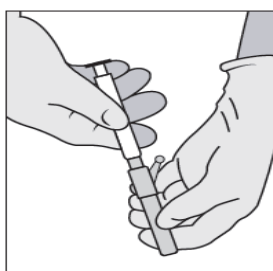


- Fjern beskyttelseshetten (A) med en bevegelse rett oppover. For å opprettholde sterilitet skal ikke tuppen av sprøyten (B) berøres (se Figur 2).



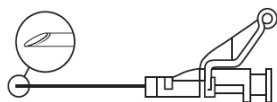
Figur 2

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



Figur 3

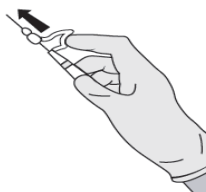
- Administrer langsomt intramuskulært (1-2 minutter/injeksjon) i setemuskelen (glutealregionen). Av hensyn til brukervennligheten har kanylen en skråkant som, når den vender opp, er innrettet mot utløserarmen (se Figur 4).



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 kanylespissen 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.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-13037

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. januar 2020

10. OPPDATERINGSDATO

17.12.2020