

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fulvestrant EVER Pharma 250 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 250 mg fulvestranttia 5 millilitrassa liuosta.

Yksi millilitra liuosta sisältää 50 mg fulvestranttia.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä valmiste sisältää 10 vol % etanolia (alkoholia), eli enimmillään 500 mg etanolia per ruisku.

Tämä valmiste sisältää 500 mg bentsyylialkoholia per ruisku, mikä vastaa 100 mg/ml.

Tämä valmiste sisältää 750 mg bentsyylibentsoaattia per ruisku, mikä vastaa 150 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

Kirkas, väritön tai keltainen viskoosi liuos, jossa ei ole näkyviä partikkeleita.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Fulvestrant EVER Pharma on tarkoitettu:

- monoterapiana estrogeenireseptoriposiitiivisen paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän hoitoon postmenopausaalisille naisille:
  - jotka eivät ole aiemmin saaneet hormonaalista hoitoa tai
  - joiden sairaus on uusiutunut joko liittämissä hoitona annetun antiestrogeenihoidon aikana tai sen jälkeen, tai joiden sairaus on edennyt antiestrogeenihoidon aikana.
- yhdistelmänä palbosiklibin kanssa hormonireseptoriposiitiivisen, ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptorin 2 (HER2) suhteen negatiivisen paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän hoitoon aiemmin endokriinistä hoitoa saaneille naisille (ks. kohta 5.1).

Pre- tai perimenopausaalisilla naisilla palbosiklibia sisältävään yhdistelmähoitoon on yhdistettävä luteinisoivan hormonin vapauttajahormonin (LHRH) agonisti.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

*Aikuiset naiset (mukaan lukien ikääntyneet)*

Suositusannos on 500 mg yhden kuukauden välein. Lisäksi annetaan 500 mg:n annos kahden viikon kuluttua aloitusannoksesta.

Kun Fulvestrant EVER Pharma-valmistetta käytetään yhdistelmänä palbosiklibin kanssa, on tutustuttava myös palbosiklibin valmisteyhteenvedon.

Ennen hoidon aloittamista Fulvestrant EVER Pharma-valmisteen ja palbosiklibin yhdistelmällä ja koko yhdistelmähoitoon ajan on premenopausaalisia ja perimenopausaalisia naisia hoidettava LHRH-agonisteilla paikallisen kliinisen käytännön mukaisesti.

#### Erityisryhmät

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\geq 30$  ml/min). Turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $< 30$  ml/min). Siksi varovaisuutta tulee noudattaa näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Fulvestrant EVER Pharma -valmistetta tulisi kuitenkin käyttää varoen kyseisille potilaille, koska fulvestrantille altistuminen saattaa lisääntyä. Tietoa ei ole valmisteen käytöstä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Fulvestrantin turvallisuutta ja tehoa vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin lapsipotilaisiin ei ole varmistettu. Saatavilla olevat tiedot kuvataan kohdissa 5.1 ja 5.2, mutta annostussuosituksia ei voida antaa.

### Antotapa

Fulvestrant EVER Pharma annetaan kahtena peräkkäisenä hitaana lihaksensisäisenä 5 ml:n injektiona (1-2 minuuttia/injektio) kumpaankin pakaralihakseen (gluteaalinen alue).

Jos Fulvestrant EVER Pharma injisoidaan dorsogluteaaliselle alueelle, on varovaisuutta noudatettava iskiashermon läheisyyden vuoksi.

Tarkemmat anto-ohjeet, ks. kohta 6.6.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

Vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Fulvestrant EVER Pharman käytössä tulee noudattaa varovaisuutta potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Fulvestrant EVER Pharman käytössä tulee noudattaa varovaisuutta potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min).

Lihaksensisäisestä antoreitistä johtuen Fulvestrant EVER Pharma -valmistetta tulee käyttää varoen potilaille, joilla on verenvuototaipumus tai trombosytopenia, sekä potilaille, jotka käyttävät antikoagulaatiolääkkeitä.

Tromboembolisia tapahtumia esiintyy yleisesti edennyttä rintasyöpää sairastavilla naisilla, ja niitä on havaittu fulvestrantilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Tämä tulee ottaa huomioon määrättäessä Fulvestrant EVER Pharma -valmistetta riskipotilaille.

Fulvestrantti-injektion yhteydessä on raportoitu injektiokohtaan liittyviä reaktioita, kuten iskiasta, hermosärkyä, neuropaattista kipua ja perifeeristä neuropatiaa. Injisoidessa Fulvestrant EVER Pharma -valmistetta dorsogluteaaliselle alueelle on varovaisuutta noudatettava iskiashermon läheisyyden vuoksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Fulvestrant EVER Pharma sisältää 10 vol % etanolia (alkoholia). Haitallinen alkoholismissa. Otettava huomioon raskaana olevilla tai imettäville naisilla, lapsilla ja suuren riskin ryhmissä kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

Fulvestrant EVER Pharma sisältää bentsyylialkoholia. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita. Suuria tilavuuksia tulee käyttää varoen ja vain, jos käyttö on välttämätöntä. Tämä koskee erityisesti raskaana olevia tai imettäviä naisia ja potilaita, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta ja siten kumuloitumisen ja toksisuuden riski (metabolinen asidoosi).

Fulvestrantin pitkäaikaisvaikutuksista luustoon ei ole tietoa. Fulvestrantin vaikutusmekanismiin vuoksi osteoporoosiriski on mahdollinen.

Fulvestrantin tehoa ja turvallisuutta (monoterapiana tai yhdistelmänä palbosiklibin kanssa) ei ole tutkittu potilailla, joilla on kriittinen viskeraalinen tauti.

Kun Fulvestrant EVER Pharma-valmistetta käytetään yhdessä palbosiklibin kanssa, on tutustuttava myös palbosiklibin valmisteyhteenvedoon.

#### *Interferenssi estradiolin vasta-ainemäärityksissä*

Fulvestrantin ja estradiolin rakenteellisen samankaltaisuuden vuoksi fulvestrantti saattaa häiritä vasta-aineisiin perustuvia estradiolimäärityksiä, mikä saattaa johtaa virheellisesti kohonneisiin estradiolipitoisuuksiin.

#### Pediatriset potilaat

Fulvestrant EVER Pharma -valmistetta ei suositella käytettäväksi lasten eikä nuorten hoitoon, sillä valmisteen turvallisuutta ja tehoa näillä potilailla ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1). Fulvestrant EVER Pharma sisältää bentsyylialkoholia. Lisääntynyt riski pienillä lapsilla kumuloitumisen takia.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Fulvestrantin ja midatsolaamin (CYP3A4:n substraatti) kliininen yhteisvaikutustutkimus osoitti, että fulvestrantti ei estä CYP3A4-entsyymiä. Fulvestrantin kliiniset yhteisvaikutustutkimukset rifampisiiniin (CYP3A4-indusori) ja ketokonatsolin (CYP3A4-estäjä) kanssa eivät osoittaneet kliinisesti merkittävää muutosta fulvestrantin puhdistumassa.

Annoksen muuttaminen ei siksi ole tarpeen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti fulvestranttia ja CYP3A4-estäjää tai -indusoria.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä fulvestranttihoidon aikana.

#### Raskaus

Fulvestrant EVER Pharaman käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Fulvestrantin on osoitettu läpäisevän istukan lihakseen annetun kerta-annoksen jälkeen rotalla ja kanilla. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, kuten sikiön epämuodostumien ja sikiökuolemien esiintyvyyden lisääntymistä (ks. kohta 5.3). Jos potilas tulee raskaaksi Fulvestrant EVER Pharma -hoidon aikana, potilaalle on kerrottava mahdollisesta sikiölle aiheutuvasta vaarasta ja keskenmenon riskistä.

#### Imetys

Rintaruokinta on lopetettava Fulvestrant EVER Pharma -hoidon ajaksi. Fulvestrantti erittyy imettävien rottien maitoon. Ei tiedetä, erittyykö fulvestrantti ihmisen rintamaitoon. Ottaen huomioon imettävälle lapselle fulvestrantin käytöstä mahdollisesti aiheutuvat vakavat haittavaikutukset valmisteen käyttö on vasta-aiheinen rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

#### Hedelmällisyys

Fulvestrantin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Fulvestrant EVER Pharman käytöllä ei ole lainkaan tai juuri lainkaan vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Fulvestrantihoidon aikana on kuitenkin raportoitu hyvin yleisesti voimattomuutta. Potilaiden, joilla esiintyy voimattomuutta, tulisi noudattaa varovaisuutta autolla ajon tai koneiden käytön aikana.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

##### *Monoterapia*

Tämä kohta sisältää tiedot kaikista kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaituista sekä omaehtoisesti ilmoitetuista haittavaikutuksista. Fulvestranttimonoterapiaa koskevassa yhdistetyssä tietoaaineistossa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat pistoskohdan reaktiot, voimattomuus, pahoinvointi ja maksaentsyymien nousu (ALAT, ASAT, AFOS).

Taulukossa 1 seuraavat lääkkeen haittavaikutusten yleisyysluokat on laskettu fulvestrantti 500 mg -hoitoryhmän perusteella tutkimusten, joissa verrattiin fulvestrantin 500 mg:n annosta fulvestrantin 250 mg:n annokseen [CONFIRM- (tutkimus D6997C00002), FINDER 1- (tutkimus D6997C00004), FINDER 2- (tutkimus D6997C00006) ja NEWEST-tutkimus (tutkimus D6997C00003)], tai pelkästään FALCON-tutkimuksen (tutkimus D699BC00001), jossa verrattiin fulvestrantin 500 mg:n annosta anastrotsolin 1 mg:n annokseen, yhdistetyistä turvallisuusanalyyseistä. Jos esiintyvyydet yhdistetyissä turvallisuusanalyyseissä ja FALCON-tutkimuksessa olivat erilaiset, esiintyvyys on ilmoitettu suuremman esiintyvyyden mukaisesti. Taulukossa 1 olevat esiintyvyydet perustuvat kaikkiin raportoituihin tapauksiin riippumatta tutkijan syy-yhteysarvioista. Fulvestrantti 500 mg -hoidon mediaanikesto koko yhdistetyssä tietoaaineistossa (edellä mainitut tutkimukset ja FALCON mukaan lukien) oli 6,5 kuukautta.

##### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on lueteltu alla yleisyys- ja elinjärjestelmäluokituksen mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$  ja  $< 1/100$ ).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

#### **Taulukko 1 Fulvestranttimonoterapiaa saaneilla potilailla ilmoitettujen lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset**

<b>Haittavaikutukset elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan</b>		
Infektiot	Yleinen	Virtsatieinfektiot
Veri ja imukudos	Yleinen	Vähentynyt verihytaleiden määrä <sup>e</sup>
Immuunijärjestelmä	Hyvin yleinen	Yliherkkyysoireet <sup>c</sup>
	Melko harvinainen	Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Anoreksia <sup>a</sup>
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Kuumat aallot <sup>c</sup>
	Yleinen	Laskimotromboemboliat <sup>a</sup>
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Oksentelu, ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Maksaentsyymiarvojen kohoaminen (ALAT, ASAT, AFOS) <sup>a</sup>
	Yleinen	Bilirubiiniarvon kohoaminen <sup>a</sup>
	Melko harvinainen	Maksan vajaatoiminta <sup>c, f</sup> , hepatiitti <sup>f</sup> , gamma-GT-arvon kohoaminen <sup>f</sup>
Iho ja ihonalainen	Hyvin yleinen	Ihottuma <sup>e</sup>

kudos		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivel- ja muskuloskeletaallinen kipu <sup>d</sup>
	Yleinen	Selkäkipu <sup>d</sup>
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Emätinverenvuoto <sup>e</sup>
	Melko harvinainen	Emättimen kandidiaasi <sup>f</sup> , valkovuoto <sup>f</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus <sup>a</sup> , pistoskohdan reaktiot <sup>b</sup>
	Yleinen	Perifeerinen neuropatia <sup>e</sup> , iskias <sup>e</sup>
	Melko harvinainen	Pistoskohdan verenvuoto <sup>f</sup> , pistoskohdan hematooma <sup>f</sup> , neuralgia <sup>cf</sup>

<sup>a</sup> Sisältää haittavaikutukset, joihin fulvestrantin myötävaikutusta ei voida tarkalleen arvioida taustalla olevan sairauden takia.

<sup>b</sup> Termi pistoskohdan reaktiot ei sisällä termejä pistoskohdan verenvuoto, pistoskohdan hematooma, iskias, hermosärky eikä perifeerinen neuropatia.

<sup>c</sup> Haittavaikutusta ei havaittu laajoissa kliinisissä tutkimuksissa (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST).

Yleisyys on laskettu käyttämällä 95 % luottamusvälin ylärajalle määritettyä arvoa. Arvon on laskettu olevan 3/560 (560 on laajoihin kliinisiin tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden määrä), joka vastaa yleisyysluokitusta ”melko harvinainen”.

<sup>d</sup> Sisältää nivelsäryn ja harvinaisemman muskuloskeetaalisen kivun, lihaskivun ja kivun raajoissa.

<sup>e</sup> Yleisyysluokitukset yhdistetyssä turvallisuusaineistossa ja FALCON-tutkimuksessa ovat erilaiset.

<sup>f</sup> Lääkkeeseen liittyvää haittavaikutusta ei havaittu FALCON-tutkimuksessa.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Jäljempänä esitetyt kuvatukset perustuvat turvallisuusanalyysisarjaan, joka sisälsi 228 potilasta, jotka olivat saaneet ainakin yhden (1) annoksen fulvestranttia, ja 232 potilasta, jotka olivat saaneet ainakin yhden (1) annoksen anastrotsolia vaiheen 3 FALCON-tutkimuksessa.

#### *Nivel- ja muskuloskeetaalinen kipu*

FALCON-tutkimuksessa nivel- ja muskuloskeetaalista kipua haittavaikutuksena ilmoittaneiden potilaiden määrä oli fulvestranttihaarassa 65 (31,2 %) ja anastrotsolihaarassa 48 (24,1 %).

Fulvestranttihaaran 65 potilaasta 40 % (26/65) ilmoitti nivel- ja muskuloskeetaalista kipua ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja 66,2 % (43/65) ensimmäisten kolmen hoitokuukauden aikana. Yksikään potilas ei ilmoittanut tapahtumia, joiden CTCAE-kriteerien mukainen vaikeusaste oli  $\geq 3$  tai jotka edellyttivät annoksen pienentämistä, annostuksen keskeyttämistä tai hoidon lopettamista näiden haittavaikutusten vuoksi.

#### *Yhdistelmähoito palbosiklibin kanssa*

Yhdistelmänä palbosiklibin kanssa käytetyn fulvestrantin kokonaisturvallisuusprofiili perustuu satunnaistetussa PALOMA-3-tutkimuksessa saatuihin tietoihin 517 potilaasta, joilla oli hormonireseptoripositiivinen ja HER2-negatiivinen edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä (ks. kohta 5.1). Fulvestranttia yhdistelmänä palbosiklibin kanssa saaneilla potilailla ilmoitettuja yleisimpiä ( $\geq 20$  %) minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutuksia olivat neutropenia, leukopenia, infektiot, väsymys, pahoinvointi, anemia, suutulehdus, ripuli ja trombositopenia. Yleisimpiä ( $\geq 2$  %) haittavaikutuksia, joiden vaikeusaste oli  $\geq 3$ , olivat neutropenia, leukopenia, anemia, infektiot, ASAT-arvon kohoaminen, trombositopenia ja väsymys.

Taulukossa 2 on esitetty PALOMA-3-tutkimuksen yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset.

Fulvestranttialitistuksen mediaanikesto oli fulvestrantin ja palbosiklibin yhdistelmän hoitohaarassa 11,2 kuukautta ja fulvestrantin ja lumelääkkeen yhdistelmän hoitohaarassa 4,9 kuukautta.

Fulvestrantin ja palbosiklibin yhdistelmän hoitohaarassa palbosiklibialtistuksen mediaanikesto oli 10,8 kuukautta.

**Taulukko 2 PALOMA-3-tutkimuksessa todetut haittavaikutukset (N = 517)**

Elinjärjestelmä Yleisyys Suositeltu termi <sup>a</sup>	Fulvestrantti + palbosiklibi (N = 345)		Fulvestrantti + lumelääke (N = 172)	
	Kaikki vaikeusasteet n (%)	Vaikeus- aste ≥ 3 n (%)	Kaikki vaikeus- asteet n (%)	Vaikeus- aste ≥ 3 n (%)
<b>Infektiot</b>				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Infektiot <sup>b</sup>	163 (47,2)	11 (3,2)	54 (31,4)	5 (2,9)
<b>Veri ja imukudos</b>				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Neutropenia <sup>c</sup>	287 (83,2)	228 (66,1)	7 (4,1)	1 (0,6)
Leukopenia <sup>d</sup>	183 (53,0)	105 (30,4)	9 (5,2)	2 (1,2)
Anemia <sup>e</sup>	102 (29,6)	12 (3,5)	22 (12,8)	3 (1,7)
Trombosytopenia <sup>f</sup>	78 (22,6)	8 (2,3)	0 (0,0)	0
<i>Melko harvinainen</i>				
Kuumeinen neutropenia	3 (0,9)	3 (0,9)	1 (0,6)	1 (0,6)
<b>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</b>				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Vähentynyt ruokahalu	55 (15,9)	3 (0,9)	14 (8,1)	1 (0,6)
<b>Hermosto</b>				
<i>Yleinen</i>				
Makuhäiriöt	23 (6,7)	0	5 (2,9)	0
<b>Silmät</b>				
<i>Yleinen</i>				
Lisääntynyt kyynelnesteen erityys	22 (6,4)	0	2 (1,2)	0
Näön hämärtyminen	20 (5,8)	0	3 (1,7)	0
Kuivat silmät	13 (3,8)	0	3 (1,7)	0
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>				
<i>Yleinen</i>				
Nenäverenvuoto	23 (6,7)	0	3 (1,7)	0
<b>Ruoansulatuselimistö</b>				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Pahoinvointi	117 (33,9)	0	48 (27,9)	1 (0,6)
Suutulehdus <sup>g</sup>	97 (28,1)	2 (0,6)	22 (12,8)	0
Ripuli	81 (23,5)	0	33 (19,2)	2 (1,2)
Oksentelu	65 (18,8)	2 (0,6)	26 (15,1)	1 (0,6)
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Alopesia	62 (18,0)	0	11 (6,4)	0
Ihottuma <sup>h</sup>	58 (16,8)	2 (0,6)	11 (6,4)	0
<i>Yleinen</i>				

Kuiva iho	21 (6,1)	0	2 (1,2)	0
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>				
<i>Hyvin yleinen</i>				
Väsymys	142 (41,2)	8 (2,3)	50 (29,1)	2 (1,2)
Kuume	44 (12,8)	1 (0,3)	9 (5,2)	0
<i>Yleinen</i>				
Voimattomuus	26 (7,5)	0	9 (5,2)	1 (0,6)
<b>Tutkimukset</b>				
<i>Yleinen</i>				
Kohonnut ASAT-arvo	26 (7,5)	10 (2,9)	9 (5,2)	3 (1,7)
Kohonnut ALAT-arvo	20 (5,8)	6 (1,7)	6 (3,5)	0

ALAT = alaniiniaminotransferaasi; ASAT = aspartaattiamiinotransferaasi; N/n = potilaiden määrä.

<sup>a</sup> Suositellut termit on lueteltu MedDRA-version 17.1 mukaisesti.

<sup>b</sup> Infektiot sisältävät kaikki suositellut termit, jotka kuuluvat elinjärjestelmäluokkaan Infektiot.

<sup>c</sup> Neutropenia sisältää seuraavat suositellut termit: neutropenia, vähentynyt neutrofiilien määrä.

<sup>d</sup> Leukopenia sisältää seuraavat suositellut termit: leukopenia, vähentynyt valkosolujen määrä.

<sup>e</sup> Anemia sisältää seuraavat suositellut termit: anemia, hemoglobiiniarvon pieneneminen, hematokriitin pieneneminen.

<sup>f</sup> Trombosytopenia sisältää seuraavat suositellut termit: trombosytopenia, vähentynyt verihutaleiden määrä.

<sup>g</sup> Suutulehdus sisältää seuraavat suositellut termit: aftainen suutulehdus, huulitulehdus, kielitulehdus, glossodynia, suun haavauma, limakalvotulehdus, suukipu, suunieluvaiva, suunielukipu, suutulehdus.

<sup>h</sup> Ihottuma sisältää seuraavat suositellut termit: ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, punoittava ihottuma, näppyläinen ihottuma, dermatiitti, aknetyyppinen dermatiitti, toksinen ihottuma.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### *Neutropenia*

PALOMA-3-tutkimuksessa, jossa annettiin fulvestranttia yhdistelmänä palbosiklibin kanssa, ilmoitettiin minkä tahansa vaikeusasteen neutropeniaa 287 potilaalla (83,2 %).

Vaikeusasteen 3 neutropeniaa ilmoitettiin 191 potilaalla (55,4 %) ja vaikeusasteen 4 neutropeniaa 37 potilaalla (10,7 %). Fulvestrantin ja lumelääkkeen yhdistelmän hoitohaarassa (n = 172) minkä tahansa vaikeusasteen neutropeniaa ilmoitettiin 7 potilaalla (4,1 %) ja vaikeusasteen 3 neutropeniaa ilmoitettiin 1 potilaalla (0,6 %). Fulvestrantin ja lumelääkkeen yhdistelmän hoitohaarassa ei ollut ilmoitettu yhtään vaikeusasteen 4 neutropeniatapausta.

Potilailla, jotka saivat fulvestranttia yhdistelmänä palbosiklibin kanssa, mediaaniaika minkä tahansa vaikeusasteen neutropenian ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 15 vuorokautta (vaihteluväli: 13–317) ja vaikeusasteen  $\geq 3$  neutropenian mediaanikesto oli 7 vuorokautta. Kuumeista neutropeniaa ilmoitettiin 0,9 %:lla potilaista, jotka saivat fulvestranttia yhdistelmänä palbosiklibin kanssa.

##### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www- sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Fulvestrantin yliannostuksesta ihmisillä on yksittäisiä raportteja. Yliannostustapauksissa suositellaan potilaan oireenmukaista supportiivista hoitoa.

Eläinkokeissa ei ole havaittu muita kuin suoraan tai epäsuorasti antiestrogeenivaikutukseen liittyviä vaikutuksia silloin, kun fulvestranttia annettiin suurina annoksina (ks. kohta 5.3).

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Endokrinologiset lääkkeaineet, antiestrogeenit, ATC-koodi: L02BA03

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Fulvestrantti on kilpaileva estrogeenireseptorin (ER) antagonisti, joka sitoutuu estrogeenireseptoreihin yhtä voimakkaasti kuin estradioli. Fulvestrantti salpaa estrogeenien troofiset vaikutukset täysin ilman partiaalista (estrogeenin kaltaista) agonistivaikutusta. Vaikutusmekanismiin liittyen estrogeenireseptoriproteiinin määrä vähenee (down-regulation). Primaarista rintasyöpää sairastavia postmenopausaalisia naisia koskevat kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että fulvestrantti vähentää estrogeenireseptoriproteiinia (down-regulation) estrogeenireseptoriposiivisissa kasvaimissa voimakkaammin kuin plasebo. Myös progesteronireseptorien ekspressio väheni merkittävästi, kuten oli oletettavissa, koska fulvestrantilla ei ole omaa estrogeeniagonistivaikutusta. On myös osoitettu, että rintasyöpäkasvaimien postmenopausaalisessa neoadjuvanttihoitossa fulvestrantti 500 mg vähentää ER:n ja proliferaation merkkiaineen Ki67:n ilmentymistä enemmän kuin fulvestrantti 250 mg.

#### Kliininen teho ja turvallisuus edenneessä rintasyövässä

##### *Monoterapia*

Vaiheen 3 kliininen tutkimus tehtiin 736:lla edennyttä rintasyöpää sairastavalla postmenopausaalisella naisella, joilla syöpä oli uusiutunut adjuvanttihoitona annetun hormonaalisen hoidon aikana tai sen jälkeen tai joilla syöpä oli edennyt hormonaalisen hoidon jälkeen. Tässä tutkimuksessa oli mukana 423 potilasta, joilla syöpä oli uusiutunut tai edennyt antiestrogeenihoidon aikana (AE-alaryhmä), ja 313 potilasta, joilla syöpä oli uusiutunut tai edennyt aromataasinestäjähoitona (AI-alaryhmä). Tässä tutkimuksessa verrattiin fulvestrantti 500 mg:n (n=362) tehoa ja turvallisuutta fulvestrantti 250 mg:n (n=374) tehoon ja turvallisuuteen. Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elinaika (Progression-free survival, PFS). Tärkeimpiä toissijaisia tehokkuuden päätetapahtumia olivat objektiivinen hoitovasteprosentti (ORR), kliininen hyötyprosentti (CBR) ja kokonaiselinaika (OS). Taulukossa 3 on yhteenveto CONFIRM-tutkimuksen tehokkuustuloksista.



**Taulukko 3 Yhteenveto CONFIRM-tutkimuksen tuloksista ensisijaisen päätte tapahtuman (PFS) ja tärkeimpien toissijaisien tehokkuuden päätte tapahtumien suhteen**

Muuttuja	Arvion tyyppi; hoidon vertailu	Fulvestrantti 500 mg	Fulvestrantti 250 mg	Vertailu ryhmien välillä (fulvestrantti 500 mg/fulvestrantti 250 mg)		
		(N=362)	(N=374)	Riskisuhde	95 % CI	p-arvo
<b>PFS</b>	<b>K-M mediaani (kk); riskisuhde</b>					
Kaikki potilaat		6,5	5,5	0,80	0,68-0,94	0,006
-AE-alaryhmä (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62-0,94	0,013
-AI-alaryhmä (n=313) <sup>a</sup>		5,4	4,1	0,85	0,67-1,08	0,195
<b>OS<sup>b</sup></b>	<b>K-M mediani (kk); riskisuhde</b>					
Kaikki potilaat		26,4	22,3	0,81	0,69-0,96	0,016 <sup>c</sup>
-AE-alaryhmä (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63-0,99	0,038 <sup>c</sup>
-AI-alaryhmä (n=313) <sup>a</sup>		24,1	20,8	0,86	0,67-1,11	0,241 <sup>c</sup>
Muuttuja	Arvion tyyppi; hoidon vertailu	Fulvestrantti 500 mg	Fulvestrantti 250 mg	Vertailu ryhmien välillä (fulvestrantti 500 mg / fulvestrantti 250 mg)		
		(N=362)	(N=374)	Absoluuttinen ero %	95 % CI	
<b>ORR<sup>d</sup></b>	<b>% potilaista joilla OR; absoluuttinen ero %</b>					
Kaikki potilaat		13,8	14,6	-0,8	-5,8-6,3	
-AE-alaryhmä (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2-9,3	
-AI-alaryhmä (n=205) <sup>a</sup>		7,3	8,3	-1,0	-5,5-9,8	
<b>CBR<sup>e</sup></b>	<b>% potilaista joilla CB; absoluuttinen ero %</b>					
Kaikki potilaat		45,6	39,6	6,0	-1,1-13,3	
-AE-alaryhmä (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2-16,6	
-AI-alaryhmä (n=313) <sup>a</sup>		36,2	32,3	3,9	-6,1-15,2	

<sup>a</sup> Fulvestrantti on tarkoitettu käytettäväksi potilaille, joiden sairaus on uusiutunut tai edennyt antiestrogenihoidon aikana. AI-alaryhmän tulokset eivät ole vakuuttavia.

<sup>b</sup> OS (kokonaiselinaika) on esitetty lopullisille elinaika-analyysille, kun 75 % potilaista oli kuollut.

<sup>c</sup> p-arvo ilman monivertailukorjausta ensimmäisen kokonaiselinaika-analyysin (50 % potilaista kuollut) ja päivitetyn kokonaiselinaika-analyysin (75% potilaista kuollut) välillä

<sup>d</sup> ORR (objektiivinen hoitovaste prosentti) arvioitiin potilailla, joiden vaste voitiin arvioida lähtötilanteessa (eli ne, joiden sairaus oli mitattavissa lähtötilanteessa: 240 potilasta fulvestrantti 500 mg:n ryhmässä ja 261 potilasta fulvestrantti 250 mg:n ryhmässä).

<sup>e</sup> Potilaat, joilla parhaana objektiivisena vasteena täydellinen vaste, osittainen vaste tai stabiili tauti  $\geq$  24 viikon ajan.

PFS: Progression-free survival eli etenemisvapaa elinaika; ORR: Objective response rate eli objektiivinen hoitovasteprosentti; OR: Objective response eli objektiivinen hoitovaste; CBR: Clinical benefit rate eli kliininen hyötöprosentti; CB: Clinical benefit eli kliininen hyötö; OS: Overall survival eli kokonaiselinaika; K-M: Kaplan- Meier; CI: Confidence interval eli luottamusväli; AI: aromataasimestäjä AE: antiestrogeeni.

Postmenopausaalisilla naisilla, joilla oli ER-positiivinen ja/tai PgR-positiivinen paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet mitään hormonihoidoa, tehtiin vaiheen 3 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, kaksoislume-, monikeskustutkimus, jossa verrattiin fulvestrantin 500 mg:n annosta anastrotsolin 1 mg:n annokseen. Yhteensä 46 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko fulvestranttia 500 mg tai anastrotsolia 1 mg.

Satunnaistaminen ositettiin sairauden levinneisyyden (paikallisesti edennyt tai metastasoitunut), edenneeseen tautiin aiemmin annetun solunsalpaajahoidon ja mitattavissa olevan sairauden mukaan. Tutkimuksen ensisijainen tehoa koskeva päätemuuttuja oli tutkijalääkärin arvioima etenemisvapaa elinaika (PFS), joka arvioitiin RECIST 1.1 -kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) mukaisesti. Keskeisiä toissijaisia tehoa koskevia päätemuuttujia olivat kokonaiselinaika (OS) ja objektiivinen hoitovasteprosentti (ORR).

Tähän tutkimukseen osallistuneiden potilaiden mediaani-ikä oli 63 vuotta (vaihteluväli 36–90). Useimmilla (87,0 %) potilailla oli lähtötilanteessa metastasoitunut tauti. 55,0 %:lla potilaista oli lähtötilanteessa sisäelinmetastaasi. Yhteensä 17,1 % potilaista oli saanut aiemmin solunsalpaajahoidoa edenneeseen tautiin ja 84,2 %:lla potilaista oli mitattavissa oleva sairaus.

Suurimmassa osassa etukäteen määritellyistä potilaiden alaryhmistä havaittiin yhdenmukaiset tulokset. Alaryhmässä, jossa potilaalla ei ollut sisäelinmetastaasia (n = 208), riskisuhde fulvestranttihaarassa verrattuna anastrotsolihaaraan oli 0,592 (95 %:n luottamusväli: 0,419, 0,837). Alaryhmässä, jossa potilailla oli sisäelinmetastaasi (n = 254), riskisuhde fulvestranttihaarassa verrattuna anastrotsolihaaraan oli 0,993 (95 %:n luottamusväli 0,740, 1,331). FALCON-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 4 ja kuvassa 1.

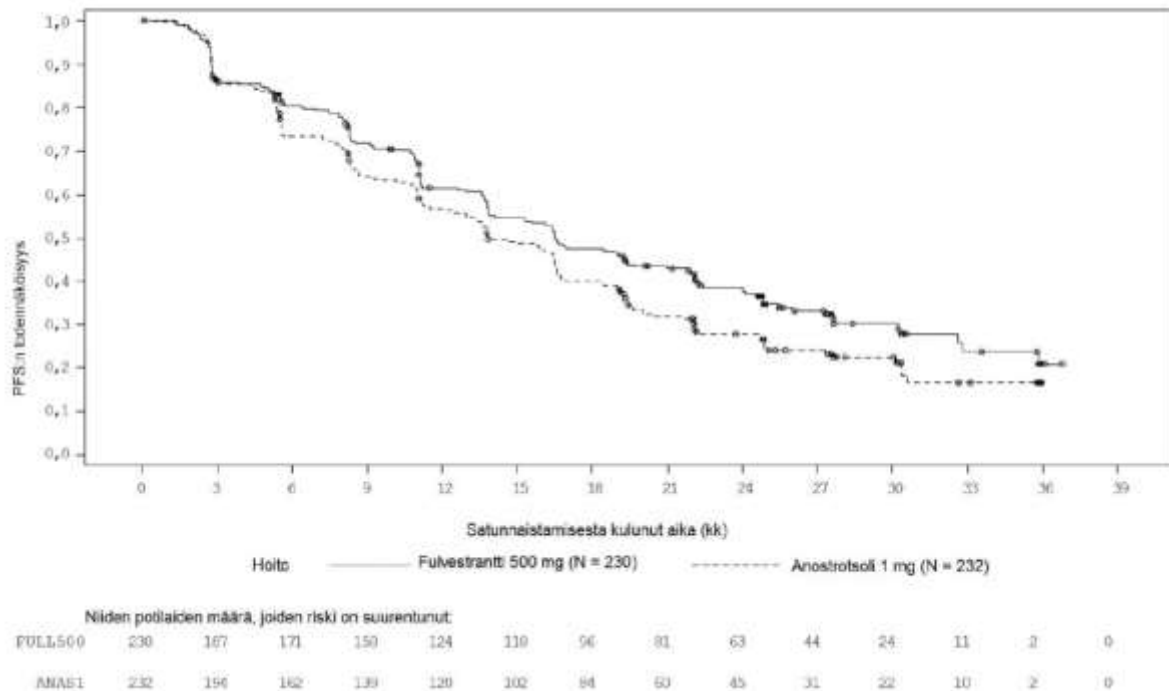
**Taulukko 4 Ensisijaisen tehoa koskevan pääte muuttujan (PFS) ja keskeisten toissijaisen tehoa koskevien pääte muuttujien (tutkijalääkärin arvio, hoitoaie populaatio) tulosten yhteenveto – FALCON-tutkimus**

	<b>Fulvestrantti 500 mg (N = 230)</b>	<b>Anastrotsoli 1 mg (N = 232)</b>
<b>Etenemisvapaa elinaika</b>		
<b>PFS-tapahtumien määrä (%)</b>	143 (62,2 %)	166 (71,6 %)
<b>PFS, riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo</b>	HR 0,797 (0,637–0,999) p = 0,0486	
<b>PFS, mediaani [kk (95 %:n luottamusväli)]</b>	16,6 (13,8, 21,0)	13,8 (12,0, 16,6)
<b>OS-tapahtumien määrä*</b>	67 (29,1 %)	75 (32,3 %)
<b>OS, riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo</b>	HR 0,875 (0,629–1,217) p = 0,4277	
<b>ORR**</b>	89 (46,1 %)	88 (44,9 %)
<b>ORR, kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo</b>	OR 1,074 (0,716–1,614) p = 0,7290	
<b>Mediaani-DoR (kk)</b>	20,0	13,2
<b>CBR</b>	180 (78,3 %)	172 (74,1 %)
<b>CBR, kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo</b>	OR 1,253 (0,815–1,932) p = 0,3045	

\* (31 % potilaista kuollut) – ei lopullinen OS-analyysi

\*\*potilailla, joilla oli mitattavissa oleva sairaus

**Kuva 1 Etenemisvapaan elinajan (tutkijalääkärin arvio, hoitoaie populaatio) Kaplan-Meier-kuvaaja – FALCON-tutkimus**



Vaiheen 3 kliinisiä tutkimuksia on tehty kaksi, ja niihin osallistui yhteensä 851 edennyttä rintasyöpää sairastavaa postmenopausaalista naista, joilla syöpä oli uusiutunut adjuvanttihoitona annetun hormonaalisen hoidon aikana tai jälkeen tai joilla syöpä oli edennyt hormonaalisen hoidon jälkeen. Tutkimukseen osallistuneista 77 prosentilla oli estrogeenireseptoriposiitivinen rintasyöpä. Näissä tutkimuksissa verrattiin fulvestrantin kerran kuukaudessa annettavan 250 mg annoksen turvallisuutta ja tehoa anastrozolin (aromataasin estäjän) 1 mg:n vuorokausiannokseen. Fulvestrantin 250 mg:n kuukausiannos osoittautui vähintään yhtä tehokkaaksi kuin anastrozoli arvioitaessa etenemisvapaa elinaikaa, objektiivista vastetta ja aikaa potilaan kuolemaan. Näissä päätetapahtumissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa kahden hoitoryhmän välillä. Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elinaika. Yhdistetty analyysi kummastakin tutkimuksesta osoitti, että 83 %:lla fulvestranttia saaneista potilaista ja 85 %:lla anastrozolia saaneista potilaista syöpä eteni. Yhdistetty analyysi kummastakin tutkimuksesta osoitti, että fulvestrantin 250 mg:n ja anastrozolin välinen etenemisvapaan elinajan riskisuhde oli 0,95 (95 %:n luottamusväli 0,82-1,10). Objektiivinen hoitovasteprosentti fulvestrantti 250 mg:lla oli 19,2 % ja anastrozolilla 16,5 %. Mediaani aika potilaan kuolemaan oli fulvestrantilla hoidetuilla potilailla 27,4 kuukautta ja anastrozolilla hoidetuilla 27,6 kuukautta. Kuolemaan kuluneen ajan riskisuhde fulvestrantin 250 mg:n ja anastrozolin välillä oli 1,01 (95 %:n luottamusväli 0,86-1,19).

*Yhdistelmähoito palbosiklibin kanssa*

Vaiheen 3 kansainvälisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin fulvestrantin 500 mg:n annosta yhdistelmänä palbosiklibin 125 mg:n annoksen kanssa fulvestrantin 500 mg:n annokseen yhdistelmänä lumelääkkeen kanssa. Tutkimukseen osallistuneilla naisilla oli hormonireseptoriposiitivinen ja HER2- negatiivinen paikallisesti edennyt rintasyöpä, jota ei voitu hoitaa resektiolla tai parantavassa tarkoituksessa annettavalla sädehoidolla, tai menopausaaliseen statukseen katsomatta heillä oli metastasoitunut rintasyöpä ja heidän tautinsa oli edennyt aiemman, (neo-)adjuvanttihoitona tai metastaattiseen tautiin annetun endokriinisen hoidon jälkeen.

Yhteensä 521 pre- tai peri- ja postmenopausaalista naista, joiden tauti oli edennyt endokriinisen liittänehoidon aikana tai 12 kuukauden kuluessa sen päättymisestä tai aiemman edenneeseen tautiin annetun endokriinisen hoidon aikana tai yhden kuukauden kuluessa siitä, satunnaistettiin suhteessa 2:1

saamaan fulvestranttia yhdessä palbosiklibin kanssa tai fulvestranttia yhdessä lumelääkkeen kanssa ja ositettiin dokumentoidun aiemmalle hormonihoidolle osoitetun herkkyyden, tutkimukseen osallistumisen vaiheessa todetun menopausaalisen statuksen (pre- tai perimenopausaalinen vs. postmenopausaalinen) ja sisäelinmetastaasien olemassaolon mukaan. Pre- tai perimenopausaalisille naisille annettiin gosereliinia, joka on LHRH-agonisti. Potilaat, joilla oli edennyt tai metastasoitunut, oireinen sisäelimiin levinnyt tauti ja joilla oli lyhyellä aikavälillä hengenvaarallisten komplikaatioiden riski (mukaan lukien potilaat, joilla oli massiivisia hallitsemattomia effuusioita [pleuraalisia, perikardiaalisia tai peritoneaalisia], pulmonaalinen lymfangiitti ja joilla oli metastaaseja yli 50 %:ssa maksasta), eivät soveltuneet osallistumaan tutkimukseen.

Potilaat saivat heille määrättyä hoitoa, siihen asti, kunnes objektiivisesti todettiin taudin eteneminen, oireet pahenivat, ilmeni toksisuutta, jota ei voitu hyväksyä, potilas kuoli tai peruutti suostumuksensa, sen mukaan, mikä näistä tapahtui ensin. Siirtyminen tutkimusryhmästä toiseen ei ollut sallittua.

Fulvestranttia yhdessä palbosiklibin kanssa saaneiden hoitoaaran ja fulvestranttia yhdessä lumelääkettä saaneiden hoitoaaran potilaat vastasivat toisiaan lähtötilanteen demografisten tietojen ja prognostisten ominaisuuksien osalta. Tähän tutkimukseen osallistuneiden potilaiden mediaani-ikä oli 57 vuotta (vaihteluväli 29, 88). Suurin osa kunkin hoitoaaran potilaista oli valkoihoisia, heillä oli todettu dokumentoidusti herkkyys aiemmalle hormonihoidolle ja he olivat postmenopausaalisia. Noin 20 % potilaista oli pre- tai perimenopausaalisia. Kaikki potilaat olivat saaneet aiemmin systeemistä hoitoa ja useimmat potilaat kussakin hoitoaarassa olivat saaneet aiemmin solunsalpaajahoidoa ensisijaisen diagnoosinsa vuoksi. Yli puolella (62 %:lla) potilaista ECOG-suorituskykypistemäärä oli 0, potilaista 60 %:lla oli sisäelinmetastaaseja ja 60 % oli saanut useampaa kuin yhtä hormonihoitoa ensisijaisen diagnoosinsa vuoksi.

Tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja oli tutkijalääkärin arvioima etenemisvapaa elinaika, joka arvioitiin RECIST 1.1 -kriteerien mukaisesti. Tukena käytetyt PFS-analyysit perustuivat riippumattomaan keskitetysti toteutettuun radiologiseen arvioon. Toissijaisia päätemuuttujia olivat OR, CBR, OS, turvallisuus ja kipuun liittyvän päätemuuttujan osalta aika tilan huononemiseen (time-to-deterioration, TTD).

Välianalyysissä, joka tehtiin 82 %:sta suunniteltuja PFS-tapahtumia, todettiin, että tutkimuksessa saavutettiin sen ensisijainen päätemuuttuja, tutkijalääkärin arvioima etenemisvapaan elinajan piteneminen; tulokset ylittivät etukäteen määritellyn tehoa koskevan Haybittle-Peto-rajaa-arvon ( $\alpha = 0,00135$ ), mikä osoitti etenemisvapaan elinajan tilastollisesti merkitsevän pitenemisen ja kliinisesti merkittävän hoitovaikutuksen. Taulukossa 5 on esitetty tehoa koskevien tietojen tuorempi päivitys.

**Taulukko 5 Tehoa koskevat tulokset – PALOMA-3-tutkimus (tutkijalääkärin arvio, hoitoaie populaatio)**

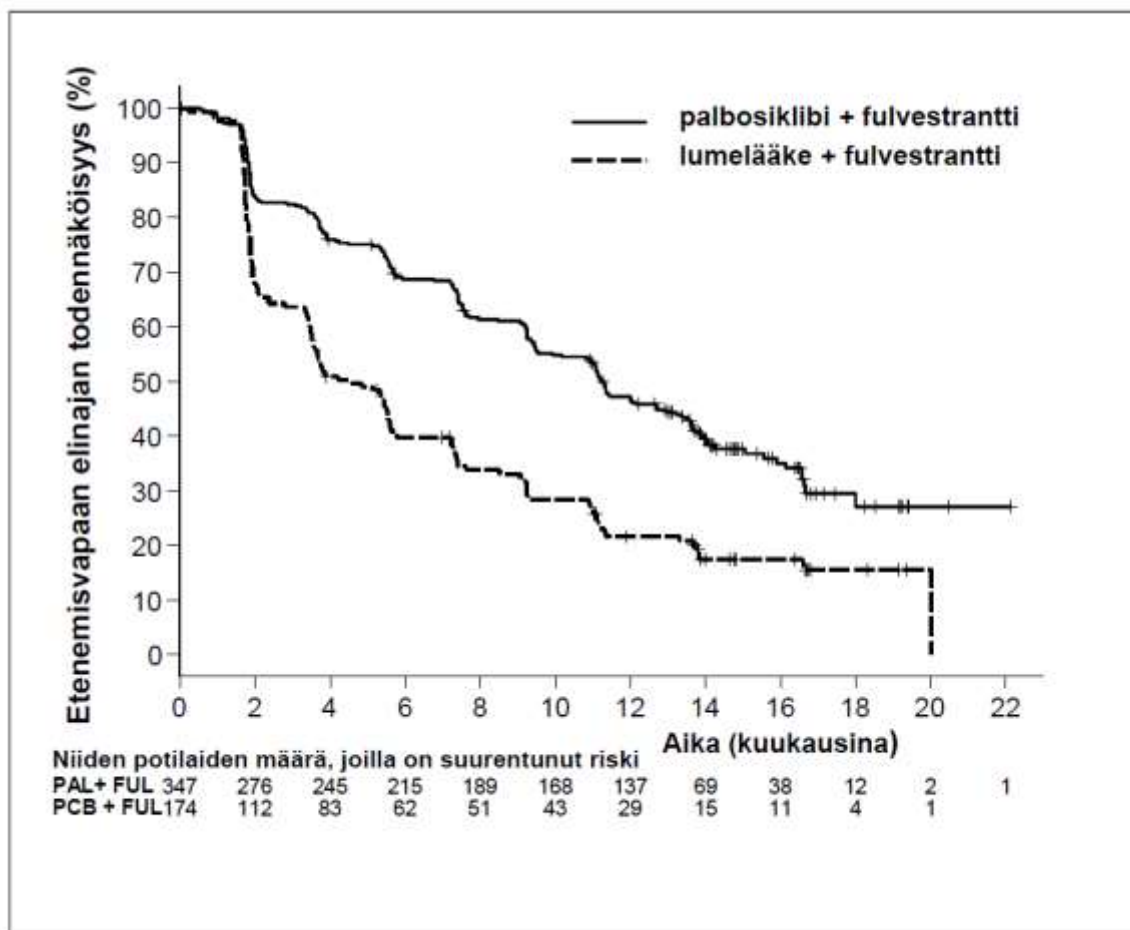
	Päivitetty analyysi (tietojenkeruu päättynyt 23.10.2015)	
	Fulvestrantti ja palbosiklibi (N = 347)	Fulvestrantti ja lumelääke (N = 174)
<b>Etenemisvapaa elinaika</b>		
Mediaani [kk (95 %:n luottamusväli)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo	0,497 (0,398, 0,620), p < 0,000001	
<b>Toissijaiset päätemuuttujat*</b>		
OR [% (95 %:n luottamusväli)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (mitattavissa oleva sairaus) [% (95 %:n luottamusväli)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)

CBR [% (95 %:n luottamusväli)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
--------------------------------	-------------------	-------------------

\*Vahvistettuihin ja vahvistamattomiin vasteisiin perustuvat vastepäätemuuttajat.

N = potilaiden määrä; CI = luottamusväli; NE = ei arvioitavissa; OR = objektiivinen hoitovaste; CBR = kliininen hyötyprosentti; DOR = vasteen kesto

**Kuva 2. Etenemisvapaan elinajan (tutkijalääkärin arvio, hoitoaiepopulaatio) Kaplan-Meierkuvaaja – PALOMA-3-tutkimus**



FUL = fulvestrantti; PAL = palbosyklibi; PCB = lumelääke

Taudin etenemisen tai kuoleman riskin vähenemä todettiin fulvestranttia yhdessä palbosyklibin kanssa saaneiden haarassa kaikissa yksittäisissä potilaiden alaryhmissä, jotka oli määritelty stratifiointitekijöiden ja lähtötilanteen ominaisuuksien mukaan. Vähenemä oli ilmeinen pre- tai perimenopausaalisilla naisilla (riskisuhde 0,46 [95 %:n luottamusväli: 0,28, 0,75]) ja postmenopausaalisilla naisilla (riskisuhde 0,52 [95 %:n luottamusväli: 0,40, 0,66]) sekä potilailla, joilla tauti oli metastasoitunut sisäelimiin (riskisuhde 0,50 [95 %:n luottamusväli: 0,38, 0,65]), ja potilailla, joilla tauti oli metastasoitunut muualle kuin sisäelimiin (riskisuhde 0,48 [95 %:n luottamusväli: 0,33, 0,71]). Hyöty todettiin myös metastasoituneen taudin aiemmista hoitolinjoista riippumatta, olipa hoitolinjoja ollut nolla (riskisuhde 0,59 [95 %:n luottamusväli: 0,37, 0,93]), yksi (riskisuhde 0,46 [95 %:n luottamusväli: 0,32, 0,64]), kaksi (riskisuhde 0,48 [95 %:n luottamusväli: 0,30, 0,76]) tai vähintään kolme (riskisuhde 0,59 [95 %:n luottamusväli: 0,28, 1,22]). Taulukossa 6 on esitetty muut arvioidut tehoa koskevat mittarit (OR ja TTR) alaryhmistä, joissa potilailla oli tai ei ollut viskeraalista tautia.

**Taulukko 6 PALOMA-3-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset viskeraalisen ja ei-viskeraalisen taudin yhteydessä (hoitoaiopopulaatio)**

	Viskeraalinen tauti		Ei-viskeraalinen tauti	
	Fulvestrantti ja palbosiklibi (N = 206)	Fulvestrantti ja lumelääke (N = 105)	Fulvestrantti ja palbosiklibi (N = 141)	Fulvestrantti ja lumelääke (N = 69)
<b>OR [% (95 %-n luottamusväli)]</b>	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
<b>TTR*, mediaani [kk (vaihteluväli)]</b>	3,8 (3,5, 16,7)	5,4 (3,5, 16,7)	3,7 (1,9, 13,7)	3,6 (3,4, 3,7)

\*Vahvistettuihin ja vahvistamattomiin vasteisiin perustuvat vastetulokset.

N = potilaiden määrä; CI = luottamusväli; OR = objektiivinen hoitovaste; TTR = aika ensimmäiseen kasvainvasteeseen (time to first tumor response).

Potilaiden ilmoittamat oireet arvioitiin käyttämällä EORTC-järjestön (European Organization for Research and Treatment of Cancer) elämänlaatukyselyä (QLQ)-C30 ja sen rintasyöpämoduulia (EORTC QLQ-BR23). Fulvestranttia yhdessä palbosiklibin kanssa saaneiden haarassa yhteensä 335 potilasta ja fulvestranttia yhdessä lumelääkkeen kanssa saaneiden haarassa 166 potilasta vastasi kyselyyn lähtötilanteessa ja ainakin yhdellä lähtötilanteen jälkeisellä tutkimuskäynnillä.

Aika tilan huononemiseen oli määritelty etukäteen ajaksi, joka kului lähtötilanteesta siihen, että kipuoireiden pistemäärä suureni lähtötilanteesta ensimmäisen kerran vähintään 10 pisteellä. Palbosiklibin lisääminen fulvestranttihoitoon johti oireiden suhteen saavutettuun hyötyyn, sillä kipuoireiden suhteen todettu aika tilan huononemiseen piteni merkittävästi verrattuna lumelääkkeen kanssa annettuun fulvestranttihoitoon (mediaani 8,0 kuukautta verrattuna 2,8 kuukauteen; riskisuhde 0,64 [95 %-n luottamusväli: 0,49, 0,85];  $p < 0,001$ ).

#### *Vaikutukset postmenopausaaliseen endometriumiin*

Prekliiniset tiedot eivät viittaa siihen, että fulvestrantilla olisi stimuloiva vaikutus postmenopausaaliseen endometriumiin (ks. kohta 5.3). Kaksi viikkoa kestänyt tutkimus, johon osallistui terveitä postmenopausaalisia vapaaehtoisia naisia, joita hoidettiin etinyliestradiolin 20 µg:n vuorokausiannoksilla, osoitti, että estrogeenihoitoa edeltävästi annettu fulvestrantti 250 mg vähensi postmenopausaalisen endometriumin stimulaatiota merkittävästi enemmän kuin plasebo (arvioitiin endometriumin paksuuden ultraäänitutkimuksella).

Korkeintaan 16 viikkoa kestänyt neoadjuvanttihoito joko fulvestrantti 500 mg:lla tai fulvestrantti 250 mg:lla hoidetuilla rintasyöpäpotilailla ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia endometriumin paksuuteen, mikä osoittaa agonistisen vaikutuksen puuttumista. Näyttöä endometriumiin kohdistuvista haittavaikutuksista ei havaittu tutkituissa rintasyöpäpotilaissa. Tietoa endometriumin morfologiasta ei ole saatavilla.

Kahdessa lyhytkestoisessa tutkimuksessa (1 ja 12 viikkoa) premenopausaalisilla naisilla, joilla oli hyvänlaatuinen gynekologinen sairaus, ei havaittu merkittäviä eroja endometriumin paksuudessa (mitattiin ultraäänellä) fulvestrantti- ja plaseboryhmien välillä.

#### *Vaikutukset luustoon*

Fulvestrantin pitkäaikaisvaikutuksista luustoon ei ole tietoa. Korkeintaan 16 viikkoa kestävä neoadjuvanttihoito joko fulvestrantti 500 mg:lla tai fulvestrantti 250 mg:lla hoidetuilla rintasyöpäpotilailla ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia seerumin luun aineenvaihdunnan merkkiaineisiin.

#### Pediatriset potilaat

Fulvestrant EVER Pharma ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille. Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset fulvestrantin käytöstä kaikkien

pediatristien potilasryhmien hoidossa rintasyövän kohdalla (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristien potilaiden hoidossa).

Avoimessa vaiheen 2 tutkimuksessa arvioitiin fulvestrantin turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa kolmellakymmenellä 1–8-vuotiaalla tytöllä, joilla oli McCune–Albrightin oireyhtymään liittyvä progressiivinen enneaikainen murrosikä. Lapsipotilaat saivat fulvestranttia lihakseen 4 mg/kg/kk. Tässä 12 kk:n pituisessa tutkimuksessa arvioitiin useita McCune–Albrightin oireyhtymään liittyviä päätetapahtumia ja todettiin emätinvuotojen esiintymistiheyden pientymistä ja luustoiän etenemisen hidastumista. Fulvestrantin vakaan tilan minimipitoisuudet lapsilla olivat tässä tutkimuksessa samankaltaiset kuin aikuisilla (ks. kohta 5.2). Tässä suppeassa tutkimuksessa ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä ongelmia. 5 vuoden tietoja ei kuitenkaan ole vielä saatavilla.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Pitkävaikutteisen lihakseen annetun fulvestrantti-injektion jälkeen fulvestrantti imeytyy hitaasti, ja huippupitoisuudet plasmassa ( $C_{max}$ ) saavutetaan noin 5 päivän kuluttua annosta. Annettaessa fulvestranttia 500 mg:n annoksella saavutetaan ensimmäisen kuukauden aikana altistustasot, jotka ovat vakaan tilan tasolla tai sen lähellä (keskimääräinen [variaatiokerroin]: AUC 475 [33,4 %] ng.vrk/ml;  $C_{max}$  25,1 [35,3 %] ng/ml;  $C_{min}$  16,3 [25,9 %] ng/ml). Vakaassa tilassa fulvestranttipitoisuudet vaihtelevat verrattain vähän, ja ero huippupitoisuuden ja pienimmän pitoisuuden välillä on korkeintaan noin 3-kertainen. Lihakseen annetun injektion jälkeen altistus on suunnilleen annosriippuvaista annosvälillä 50-500 mg.

### Jakautuminen

Fulvestrantti jakautuu laajalle ja nopeasti. Laaja teoreettinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa ( $V_{d_{ss}}$ ) on noin 3-5 l/kg. Tästä voidaan päätellä, että pääosa lääkkeestä jakautuu ekstravaskulaaritilaan. Fulvestrantin sitoutumisaste plasman proteiineihin on korkea (99 %). VLDL (very low density lipoprotein)-, LDL (low density lipoprotein)- ja HDL (high density lipoprotein)- lipoproteiinien fraktiot ovat tärkeimpiä sitoutumiskohtia. Kilpailevaa proteiineihin sitoutumista koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei tehty. Sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) merkitystä ei ole selvitetty.

### Biotransformaatio

Fulvestrantin metaboliaa ei ole täysin selvitetty, mutta se sisältää yhdistelmiä useista mahdollisista endogeenisten steroidien biotransformaatioreiteistä. Antiestrogeenimallien avulla arvioituna tunnistetut metaboliitit (mukaan lukien 17-ketoni-, sulfoni-, 3-sulfaatti-, 3- ja 7-glukuronidimetaboliitit) ovat aktiivisuudeltaan heikompia tai fulvestrantin kaltaisia. Tutkimukset, joissa on käytetty ihmisen maksapreparaatteja ja rekombinantteja ihmisen entsyymejä, osoittavat, että CYP3A4 on ainoa fulvestrantin oksidaatioon osallistuva P-450-isoentsyymi, mutta metaboloituminen näyttäisi tapahtuvan *in vivo* useammin muuta reittiä kuin P450-entsyymien kautta. *In vitro* -tutkimustulosten mukaan fulvestrantti ei estä CYP450 isoentsyymejä.

### Eliminaatio

Fulvestrantti eliminoituu pääasiassa metaboloituneessa muodossa. Erittyminen tapahtuu pääasiassa ulosteiden mukana. Virtsan mukana poistuva määrä on alle 1 %. Fulvestrantin puhdistuma on nopeaa,  $11 \pm 1,7$  ml/min/kg, mikä viittaa erittymiseen paljolti maksan kautta. Terminaalinen puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) lihakseen annetun injektion jälkeen määräytyy imeytymisnopeuden mukaan, ja sen arvioidaan olevan 50 vuorokautta.

### Erityisryhmät

Vaiheen 3 tutkimustulosten populaatioanalyysissä ei havaittu eroja fulvestrantin farmakokineettisessä profiilissa iän (vaihteluväli 33-89 vuotta), painon (40-127 kg) tai rodun suhteen.

### Munuaisten vajaatoiminta

Lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut fulvestrantin farmakokineetiikkaan kliinisesti merkitsevästi.

### *Maksan vajaatoiminta*

Fulvestrantin farmakokinetiikkaa on arvioitu kliinisessä kerta-annostutkimuksessa naisilla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A tai B). Tutkimuksessa käytettiin lyhytkestoisen lihaksensisäisen injektiovalmisteen suurta annosta. Maksan vajaatoimintapotilailla todettiin 2,5-kertaiset AUC-arvot terveisiin potilaisiin verrattuna. On odotettavissa, että fulvestranttia saavat potilaat sietävät hyvin tämän suuruisen lisääntymisen. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavia potilaita ei tutkittu.

### *Pediatriset potilaat*

Fulvestrantin farmakokinetiikkaa arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa kolmellakymmenellä tytöllä, joilla oli McCune–Albrightin oireyhtymään liittyvä progressiivinen enenaikainen murrosikä (ks. kohta 5.1). Pediatriset potilaat olivat iältään 1–8-vuotiaita ja saivat fulvestranttia lihakseen 4 mg/kg/kk. Vakaan tilan minimipitoisuuden ( $C_{\min, ss}$ ) geometrinen keskiarvo oli 4,2 ng/ml (keskihajonta 0,9 ng/ml) ja  $AUC_{ss,n}$  geometrinen keskiarvo oli 3680 ng·h/ml (keskihajonta 1020 ng·h/ml). Näiden rajallisten tietojen perusteella fulvestrantin vakaan tilan minimipitoisuudet lapsilla näyttäivät olevan samankaltaisia kuin aikuisilla.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Fulvestrantin akuutti toksisuus on vähäistä.

Viihtevalmiste ja muut fulvestrantin valmistemuodot olivat moniannostutkimuksissa hyvin siedettyjä kaikilla eläinlajeilla. Vehikkelin katsotaan aiheuttaneen paikallisia reaktioita mukaan lukien myosiittia ja granuloomia pistoskohdassa, mutta verrattuna kontrolliin (suolaliuos), myosiitin vaikeusasteen havaittiin lisääntyvän kaneilla käytettäessä fulvestranttia. Toksisuustutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin useana annoksena lihakseen rotille ja koirille, fulvestrantin antiestrogenivaikutus oli syynä lähes kaikkiin havaittuihin vaikutuksiin, erityisesti naaraiden lisääntymisjärjestelmään kohdistuviin vaikutuksiin, mutta myös muihin hormoniriippuvaisiin elimiin kohdistuviin vaikutuksiin kummallakin sukupuolella. Useisiin eri kudoksiin liittyvää valtimotulehdusta havaittiin joillakin koirilla jatkuvan (12 kuukauden) annostelun jälkeen.

Koirilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa lääke annettiin suun kautta ja laskimoon, havaittiin sydämeen ja verenkiertoelimiin kohdistuvia vaikutuksia (vähäinen ST-nousu EKG:ssä [suun kautta], sinus pysähdys yhdellä koiralla [laskimoon]). Näitä esiintyi, kun fulvestranttiannokset olivat suuremmat potilaiden saamiin annoksiin verrattuna ( $C_{\max} > 15$ -kertainen), ja niillä on todennäköisesti vain vähäinen merkitys käytettäessä kliinisiä annoksia ihmisillä.

Fulvestrantilla ei ollut genotoksista vaikutusta.

Kuten antiestrogenivaikutusten perusteella voidaan olettaa, fulvestrantin havaittiin vaikuttavan lisääntymiseen ja alkion-/sikiönkehitykseen annoksilla, jotka vastaavat kliinisessä käytössä olevia annoksia. Naarasrotilla havaittiin tilapäisesti heikentynyttä naaraiden hedelmällisyyttä ja alkuiden selviytymistä, synnytyshäiriöitä ja sikiöpämuodostumien lisääntymistä (mm. tarsaalifleksuuraa). Fulvestranttia saaneiden kaniin tiineys keskeytyi. Istukan paino ja implantaation jälkeinen sikiökuolleisuus lisääntyi. Kanin sikiömuutosten esiintyvyys kasvoi (lantiokaaren sijoittuminen taaksepäin ja 27 presakraalinelikamaa).

Kahden vuoden onkogeneisuustutkimus rotilla (fulvestrantti-injektio lihakseen) osoitti hyvänlaatuisten munasarjan granulosaosolukasvaimien lisääntymistä naarasrotilla käytettäessä suuria 10 mg/rotta/15 vrk -annoksia, sekä kivesten leydiginsolukasvainten lisääntymistä urosrotilla. Hiirillä tehdyssä kahden vuoden onkogeneisuustutkimuksessa (suun kautta anto kerran vuorokaudessa) sekä hyvänlaatuiset että pahanlaatuiset munasarjojen sukupienakasvaimet lisääntyivät 150 ja 500 mg/kg vuorokausiannoksilla. Näiden löydösten vaikutuksettomalla annostasolla systeeminen altistus (AUC) ihmisillä odotettuun altistukseen nähden oli naarasrotilla suunnilleen 1,5-kertainen ja urosrotilla 0,8-kertainen ja sekä uros- että naarashiirillä 0,8-kertainen. Näiden kasvainten syntyä selittävät lääkkeen farmakologiaan liittyvät endokriinisen takaisinkytkennän muutokset



gonadotropiinipitoisuuksissa, joita antiestrogenit aiheuttavat hedelmällisessä iässä oleville eläimille. Siksi näitä havaintoja ei pidetä merkityksellisinä, kun fulvestrantilla hoidetaan edennyttä rintasyöpää sairastavia postmenopausaalisia naisia.

#### Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristöriskejä arvioivat tutkimukset ovat osoittaneet, että fulvestrantti saattaa aiheuttaa ympäristöhaittoja vesistöille (ks. kohta 6.6).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Etanoli (96 %)  
Bentsyylialkoholi  
Bentsyylibentsoaatti  
Risiiniöljy, neitsytöljy

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

BD SafetyGlide on Becton Dickinson and Companyn tuotemerkki ja se on varustettu CE-merkinnällä: CE 0050.

Esitäytetty ruisku koostuu seuraavista osista:

Yksi tyyppin I kirkkaasta lasista valmistettu esitäytetty ruisku, jossa on bromobutyylä oleva kumitulppa, mäntä ja männän ulosvetoeste. Ruisku on varustettu turvasulkimella ja sisältää 5 ml Fulvestrant EVER Pharma injektioestettä, liuos.

Pakkaukseen kuuluu myös 21G x 1½" turvaneula (BD SafetyGlide™), joka kiinnitetään ruiskuun.  
Tai

Kaksi tyyppin I kirkkaasta lasista valmistettua esitäytettyä ruiskua, joissa on bromobutyylä oleva kumitulppa, mäntä ja männän ulosvetoeste. Ruiskut on varustettu turvasulkimella ja kumpikin sisältää 5 ml Fulvestrant EVER Pharma injektioestettä, liuos.

Pakkaukseen kuuluu myös kaksi 21G x 1½" turvaneulaa (BD SafetyGlide™), jotka kiinnitetään ruiskuihin.

Kerrannaispakkaukset:

2 x 2 esitäytettyä ruiskua (jokainen ruisku sisältää 5 ml).

3 x 2 esitäytettyä ruiskua (jokainen ruisku sisältää 5 ml).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

## Käyttöohjeet

Anna injektio noudattamalla paikallisia ohjeita suuren tilavuuden lihaksensisäisille injektioille.

HUOM.: Iskiashermon läheisyyden vuoksi on varovaisuutta noudatettava, jos Fulvestrant EVER Pharma annetaan dorsogluteaaliseen alueelle (ks. kohta 4.4).

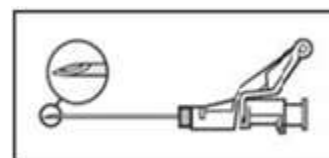
Varoitus – Turvaneulaa (BD SafetyGlide™ Shielding Hypodermic Needle) ei saa autoklavoida ennen käyttöä. Kädet tulee pitää neulan takana aina käytön ja hävityksen aikana.

Tee seuraavat toimenpiteet kummallekin ruiskulle:

- Ota neula ja ruisku varovasti pakkauksesta.
- Poista suojakorkki ruiskun kärjestä.
- Avaa turvaneulan (BD SafetyGlide) ulkopakkaus. Kiinnitä turvaneula Luer-Lock-liittimeen.
- Kierrä neula Luer-liittimeen niin, että se lukittuu. Kierrä, kunnes se on varmasti paikallaan.
- Vedä neulansuojus suoraan pois neulasta, jotta neulan kärki ei vahingoitu.



- Poista neulansuojus.
- Pitele ruiskua neula ylöspäin ja työnnä mäntää varovasti, kunnes lääke on ruiskun yläosassa. Ruiskuun ei saa jäädä ilmaa.
- Anna pakaralihakseen hitaasti (1-2 minuuttia/injektio). Käytön helpottamiseksi neulan viistokärki ja vipuvarsi on asetettu samalle puolelle.
- Työnnä heti injektion jälkeen vipuvarsta yhdellä sormen painalluksella aktivoitaksesi neulansuojusmekanismiin.
- Huomaa: aktivoi pois päin itsestäsi ja muista henkilöistä. Odota kunnes kuulet naksahduksen, ja varmista silmämääräisesti, että neulan kärki on täysin peitossa.



## Hävittäminen

Esitetyt ruiskut on tarkoitettu **vain** kertakäyttöön.

Tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa vaaraa vesistöille. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti (ks. kohta 5.3).

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

EVER Valinject GmbH  
Oberburgau 3

4866 Unterach am Attersee  
Itävalta

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

37888

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.09.2020

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.09.2020

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fulvestrant EVER Pharma 250 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta innehåller 250 mg fulvestrant per 5 ml lösning.

En ml lösning innehåller 50 mg fulvestrant.

### Hjälpämnen med känd effekt

Denna produkt innehåller 10 vol % etanol (alkohol), d.v.s. upp till 500 mg etanol per spruta.

Denna produkt innehåller 500 mg bensylalkohol per spruta vilket motsvarar 100 mg/ml.

Denna produkt innehåller 750 mg bensylbensoat per spruta vilket motsvarar 150 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Klar, färglös till gul, viskös lösning som är fri från partiklar.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Fulvestrant EVER Pharma är avsett:

- som monoterapi för behandling av östrogenreceptorpositiv, lokalt avancerad eller metastatisk bröstcancer hos postmenopausala kvinnor:
  - som inte tidigare fått endokrin behandling eller
  - med återfall under eller efter adjuvant antiöstrogenbehandling eller sjukdomsprogression vid antiöstrogenbehandling.
- i kombination med palbociklib för behandling av hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ lokalt avancerad eller metastatisk bröstcancer hos kvinnor som tidigare har fått endokrinbehandling (se avsnitt 5.1).

Hos pre- eller perimenopausala kvinnor bör kombinationsbehandlingen med palbociklib kombineras med en luteiniserande hormonfrisättande hormon (LHRH)-agonist.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

*Vuxna kvinnor (inklusive äldre):*

Rekommenderad dos är 500 mg en gång per månad, med en extra dos på 500 mg två veckor efter den initiala dosen.

Se även produktresumén för palbociklib när Fulvestrant EVER Pharma används i kombination med palbociklib.

Före och under hela behandlingen med kombinationen Fulvestrant EVER Pharma plus palbociklib bör pre/perimenopausala kvinnor behandlas med LHRH-agonister enligt lokal klinisk praxis.

#### Särskilda populationer

*Nedsatt njurfunktion*

Inga dosjusteringar rekommenderas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min). Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) har säkerhet och effekt inte utvärderats varför försiktighet rekommenderas i dessa fall (se avsnitt 4.4).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Inga dosjusteringar rekommenderas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Eftersom exponeringen av fulvestrant dock kan komma att öka bör Fulvestrant EVER Pharma användas med försiktighet hos dessa patienter. Det finns inga data för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.2).

#### *Pediatrik population*

Effekt och säkerhet av fulvestrant på barn från nyfödd upp till 18 års ålder har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

#### Administreringssätt

Fulvestrant EVER Pharma ska administreras som två efter varandra följande 5 ml injektioner genom långsam intramuskulär injektion (1-2 minuter/injektion), en i varje skinka (glutealområdet).

På grund av närheten till den underliggande ischiasnerven ska försiktighet iakttas om Fulvestrant EVER Pharma injiceras dorsoglutealt.

För detaljerade instruktioner för administrering se avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.  
Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).  
Svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.4 och 5.2).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Försiktighet bör iakttas vid användning av Fulvestrant EVER Pharma till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.2, 4.3 och 5.2).

Försiktighet bör iakttas vid användning av Fulvestrant EVER Pharma till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min).

På grund av det intramuskulära administreringssättet bör försiktighet iakttas när Fulvestrant EVER Pharma administreras till patienter med känd blödningsrubbing, trombocytopeni eller patienter som behandlas med antikoagulantia.

Tromboemboliska händelser är vanligt förekommande hos kvinnor med avancerad bröstcancer vilket har observerats i kliniska studier med fulvestrant (se avsnitt 4.8). Detta bör tas i beaktande när Fulvestrant EVER Pharma förskrivs till patienter med ökad risk för tromboembolism.

Biverkningar relaterade till injektionsområdet såsom ischias, neuralgi, neuropatisk smärta och perifer neuropati har rapporterats vid fulvestrantinjektioner. På grund av närheten till den underliggande ischiasnerven måste försiktighet iakttas om Fulvestrant EVER Pharma administreras vid det dorsogluteala injektionsstället (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Fulvestrant EVER Pharma innehåller 10 vol % etanol (alkohol). Detta kan vara skadligt för personer som lider av alkoholism. Ska tas i beaktande för gravida eller ammande kvinnor, barn och högriskgrupper som patienter med leversjukdomar eller epilepsi.

Fulvestrant EVER Pharma innehåller bensylalkohol som kan orsaka allergiska reaktioner. Stora volymer ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt till gravida och ammande kvinnor samt patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion p.g.a. risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

Långtidseffektdata för fulvestrant på benvävnad saknas. På grund av fulvestrants verkningsmekanism finns det en potentiell risk för osteoporos.

Effekten och säkerheten för fulvestrant (antingen som monoterapi eller i kombination med palbociklib) har inte studerats hos patienter med kritisk visceral sjukdom.

Se även produktresumén för palbociklib när Fulvestrant EVER Pharma kombineras med palbociklib.

#### *Interferens med östradiol-antikroppsanalyser*

På grund av den strukturella likheten mellan fulvestrant och östradiol, kan fulvestrant störa antikroppsbaseade östradiolanalyser och leda till falskt förhöjda nivåer av östradiol.

#### Pediatrisk population

Fulvestrant EVER Pharma rekommenderas inte till barn och ungdomar eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts för denna patientgrupp (se avsnitt 5.1). Fulvestrant EVER Pharma innehåller bensylalkohol. Risken för toxicitet är förhöjd hos små barn p.g.a. ackumulering.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

En klinisk interaktionsstudie med midazolam (substrat av CYP3A4) visade att fulvestrant inte hämmar CYP3A4. Kliniska interaktionsstudier med rifampicin (inducerare av CYP 3A4) och ketokonazol (hämmare av CYP 3A4) visade inte någon kliniskt relevant förändring i clearance av fulvestrant. Dosjustering är därför inte nödvändigt hos patienter som får fulvestrant samtidigt med CYP 3A4-hämmare eller -inducerare.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Fertila kvinnor

Patienter som kan tänkas bli gravida ska använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen med fulvestrant.

#### Graviditet

Fulvestrant EVER Pharma är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Efter enstaka intramuskulära doser i råttan och kanin har fulvestrant visats passera placentan. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter såsom ökad incidens av fostermisbildningar och dödsfall (se avsnitt 5.3). Om graviditet under behandling med Fulvestrant EVER Pharma inträffar ska patienten informeras om de potentiella riskerna för fostret och den potentiella risken för missfall.

#### Amning

Amning måste avbrytas vid behandling med Fulvestrant EVER Pharma. Fulvestrant utsöndras i mjölk hos lakterande råttan. Det är okänt om fulvestrant utsöndras i bröstmjölk hos människa. Med hänsyn till den potentiella risken för allvarliga biverkningar orsakade av fulvestrant hos spädbarn som ammas, är användning under amning kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

#### Fertilitet

Effekten av fulvestrant på fertilitet hos människa har inte studerats.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Fulvestrant EVER Pharma har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom kraftlöshet har rapporterats som en mycket vanlig biverkan vid

användning av fulvestrant ska dock patienter som känner av denna biverkan iaktta försiktighet vid bilkörning och användning av maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

#### *Monoterapi*

Detta avsnitt omfattar information baserad på alla biverkningar som rapporterats från kliniska studier, marknadsstudier eller spontana rapporter. I den poolade datauppsättningen för fulvestrant monoterapi var de mest frekventa rapporterade biverkningarna reaktioner vid injektionsstället, kraftlöshet, illamående och förhöjda nivåer av leverenzymmer (ALAT, ASAT, ALP).

I tabell 1 är följande frekvenskategorier för biverkningar beräknade på basis av en grupp behandlad med fulvestrant 500 mg i de poolade säkerhetsanalyserna av studier där fulvestrant 500 mg jämförs med fulvestrant 250 mg [CONFIRM (studie D6997C00002), FINDER 1 (studie D6997C00004), FINDER 2 (studie D6997C00006) och NEWEST (studie D6997C00003)], eller från FALCON (studie D699BC00001) ensam, där fulvestrant 500 mg jämförs med anastrozol 1 mg. När frekvenserna skiljer sig mellan de poolade säkerhetsanalyserna och FALCON visas den högsta frekvensen. Frekvenserna i tabell 1 baseras på alla rapporterade fall, oavsett prövarens utvärdering av orsakssambandet. Mediandurationen för behandling med fulvestrant 500 mg över den poolade datauppsättningen (inklusive de ovan nämnda studierna plus FALCON) var 6,5 månader.

#### Lista på biverkningar i tabellform

Biverkningarna listade nedan är klassificerade efter frekvens och organsystem.

Frekvensgrupperna är definierade enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ). Inom varje frekvensgrupp rapporteras biverkningarna med avtagande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1 Biverkningar rapporterade hos patienter behandlade med fulvestrant som monoterapi**

<b>Biverkningar enligt klassificering av organsystem och frekvens</b>		
Infektioner och infestationer	Vanliga	Urinvägsinfektioner
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Minskat antal blodplättar <sup>c</sup>
Immunsystemet	Mycket vanliga	Overkänslighetsreaktioner <sup>c</sup>
	Mindre vanliga	Anafylaktiska reaktioner
Metabolism och nutrition	Vanliga	Apetitlöshet <sup>d</sup>
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
Blodkärl	Mycket vanliga	Blodvallningar <sup>c</sup>
	Vanliga	Venös tromboembolism <sup>a</sup>
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Kräkning, diarré
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Förhöjda nivåer av leverenzymmer (ALAT, ASAT, ALP) <sup>a</sup>
	Vanliga	Förhöjd nivå av bilirubin <sup>a</sup>
	Mindre vanliga	Leversvikt <sup>c,t</sup> , hepatit <sup>t</sup> , förhöjd nivå av gamma-GT <sup>f</sup>
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag <sup>c</sup>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ledsmärta och muskuloskeletal smärta <sup>d</sup>
	Vanliga	Ryggsmärta <sup>a</sup>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Vaginal blödning <sup>c</sup>
	Mindre vanliga	Vaginal moniliasis <sup>t</sup> , vaginal flytning <sup>f</sup>
Allmänna symtom och/eller	Mycket vanliga	Kraftlöshet <sup>a</sup> , reaktioner vid

symtom vid administreringsstället		injektionsstället <sup>b</sup>
	Vanliga	Perifer neuropati <sup>e</sup> , ischias <sup>e</sup>
	Mindre vanliga	Blödning vid injektionsstället <sup>f</sup> , blåmärken vid injektionsstället <sup>f</sup> , neuralgi <sup>c,f</sup>

<sup>a</sup> Inkluderar biverkningar för vilka den exakta omfattningen av inverkan av fulvestrant inte kan fastställas på grund av den underliggande sjukdomen.

<sup>b</sup> Termen reaktioner vid injektionsstället inkluderar inte blödning vid injektionsstället, blåmärken vid injektionsstället, ischias, neuralgi eller perifer neuropati.

<sup>c</sup> Biverkningen observerades inte i större kliniska studier (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST).

Frekvensen har beräknats med hjälp av övre gränsen av det 95 % konfidensintervallet för punktskattningen. Detta beräknas som 3/560 (där 560 är antalet patienter i de större kliniska studierna), som motsvarar frekvenskategorin ”mindre vanliga”.

<sup>d</sup> Omfattar: artralgi och mindre frekvent muskuloskeletal smärta, myalgi och smärta i extremitet.

<sup>e</sup> Frekvenskategorin skiljer sig mellan poolad säkerhetsdatauppsättning och FALCON.

<sup>f</sup> Biverkningen observerades inte i FALCON.

### Beskrivning av valda biverkningar

Beskrivningarna som inkluderas nedan baserar sig på säkerhetsanalyser från 228 patienter som fick minst en (1) dos fulvestrant och 232 patienter som fick minst en (1) dos anastrozol i FALCON fas 3-studien.

#### *Ledsmärta och muskuloskeletal smärta*

I FALCON-studien var antalet patienter som rapporterade biverkningarna ledsmärta och muskuloskeletal smärta 65 (31,2 %) och 48 (24,1 %) för fulvestrant- respektive anastrozolarmarna. Av de 65 patienterna i fulvestrant-armen rapporterade 40 % (26/65) av patienterna ledsmärta och muskuloskeletal smärta inom den första behandlingsmånaden, och 66,2 % (43/65) av patienterna inom de första 3 behandlingsmånaderna. Inga patienter rapporterade biverkningar som var CTCAE grad  $\geq 3$  eller som krävde dosreduktion, dosavbrott eller utsättning av behandlingen på grund av dessa biverkningar.

#### *Kombinationsbehandling med palbociklib*

Den övergripande säkerhetsprofilen för fulvestrant vid användning i kombination med palbociklib baseras på data från 517 patienter med HR-positiv, HER2-negativ avancerad eller metastatisk bröstcancer i den randomiserade PALOMA3-studien (se avsnitt 5.1). De vanligaste ( $\geq 20$  %) biverkningarna av någon grad som rapporterats hos patienter som fick fulvestrant i kombination med palbociklib var neutropeni, leukopeni, infektioner, trötthet, illamående, anemi, stomatit, diarré och trombocytopeni. De vanligaste ( $\geq 2$  %) grad  $\geq 3$  biverkningarna var neutropeni, leukopeni, anemi, infektioner, ökad ASAT, trombocytopeni och trötthet.

I tabell 2 rapporteras biverkningarna från PALOMA3.

Medianexponeringsdurationen för fulvestrant var 11,2 månader i fulvestrant + palbociklib-armen och 4,9 månader i fulvestrant + placebo-armen. Medianexponeringsdurationen för palbociklib i fulvestrant + palbociklib-armen var 10,8 månader.



**Tabell 2 Biverkningar baserat på PALOMA3-studien (n=517)**

Organsystem Frekvens Rekommenderade termer <sup>a</sup>	Fulvestrant + Palbociklib (N=345)		Fulvestrant + placebo (N=172)	
	Alla grader n (%)	grad ≥ 3 n (%)	Alla grader n (%)	grad ≥ 3 n (%)
<b>Infektioner och infestationer</b>				
<i>Mycket vanliga</i>				
Infektioner <sup>b</sup>	163 (47,2)	11 (3,2)	54 (31,4)	5 (2,9)
<b>Blodet och lymfsystemet</b>				
<i>Mycket vanliga</i>				
Neutropeni <sup>c</sup>	287 (83,2)	228 (66,1)	7 (4,1)	1 (0,6)
Leukopeni <sup>d</sup>	183 (53,0)	105 (30,4)	9 (5,2)	2 (1,2)
Anemi <sup>e</sup>	102 (29,6)	12 (3,5)	22 (12,8)	3 (1,7)
Thrombocytopeni <sup>f</sup>	78 (22,6)	8 (2,3)	0 (0,0)	0
<i>Mindre vanliga</i>				
Febril neutropeni	3 (0,9)	3 (0,9)	1 (0,6)	1 (0,6)
<b>Metabolism and nutrition</b>				
<i>Mycket vanliga</i>				
Minskad aptit	55 (15,9)	3 (0,9)	14 (8,1)	1 (0,6)
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>				
<i>Vanliga</i>				
Dysgeusi	23 (6,7)	0	5 (2,9)	0
<b>Ögon</b>				
<i>Vanliga</i>				
Ökat tårflöde	22 (6,4)	0	2 (1,2)	0
Dimsyn	20 (5,8)	0	3 (1,7)	0
Torra ögon	13 (3,8)	0	3 (1,7)	0
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>				
<i>Vanliga</i>				
Epistaxis	23 (6,7)	0	3 (1,7)	0
<b>Magtarmkanalen</b>				
<i>Mycket vanliga</i>				
Illamående	117 (33,9)	0	48 (27,9)	1 (0,6)
Stomatit <sup>g</sup>	97 (28,1)	2 (0,6)	22 (12,8)	0
Diarré	81 (23,5)	0	33 (19,2)	2 (1,2)
Kräkning	65 (18,8)	2 (0,6)	26 (15,1)	1 (0,6)
<b>Hud och subkutan vävnad</b>				
<i>Mycket vanliga</i>				
Alopeci	62 (18,0)	0	11 (6,4)	0
Hudutslag <sup>h</sup>	58 (16,8)	2 (0,6)	11 (6,4)	0
<i>Vanliga</i>				
Torr hud	21 (6,1)	0	2 (1,2)	0
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</b>				
<i>Mycket vanliga</i>				
Trötthet	142 (41,2)	8 (2,3)	50 (29,1)	2 (1,2)
Pyrexia	44 (12,8)	1 (0,3)	9 (5,2)	0
<i>Vanliga</i>				
Asteni	26 (7,5)	0	9 (5,2)	1 (0,6)
<b>Undersökningar</b>				
<i>Vanliga</i>				
Ökning av ASAT	26 (7,5)	10 (2,9)	9 (5,2)	3 (1,7)
Ökning av ALAT	20 (5,8)	6 (1,7)	6 (3,5)	0

ALAT=alanin aminotransferas; ASAT=aspartat aminotransferas; N/n=antal patienter.

<sup>a</sup> Rekommenderade termer är listade enligt MedDRA 17.1.

<sup>b</sup> Infektioner inkluderar alla rekommenderade termer som är en del av klassificeringen av organsystemet Infektioner och infestationer.

<sup>c</sup> Neutropeni inkluderar följande rekommenderade termer: neutropeni, minskat neutrofilantal.

<sup>d</sup> Leukopeni inkluderar följande rekommenderade termer: leukopeni, minskat antal vita blodkroppar.

<sup>e</sup> Anemi inkluderar följande rekommenderade termer: anemi, minskat hemoglobin, minskad hematokrit.

<sup>f</sup> Trombocytopeni inkluderar rekommenderade termer: trombocytopeni, minskat antal blodplättar.

<sup>g</sup> Stomatit inkluderar följande rekommenderade termer: aftös stomatit, cheilit, glossit, glossodyn, orala ulcerationer, mukosit, oral smärta, orofaryngealt obehag, orofaryngeal smärta, stomatit.

<sup>h</sup> Hudutslag inkluderar följande rekommenderade termer: hudutslag, makulopapulära utslag, kliande utslag, erytematösa utslag, papulära utslag, dermatit, akneliknande dermatit, toxiska hudutslag.

### Beskrivning av valda biverkningar

#### *Neutropeni*

Hos patienter som fick fulvestrant i kombination med palbociklib i PALOMA3-studien rapporterades neutropeni av någon grad hos 287 (83,2 %) patienter, där neutropeni av grad 3 rapporterades hos 191 (55,4 %) och neutropeni grad 4 rapporterades hos 37 (10,7 %) patienter. I fulvestrant + placebo-armen (n = 172) rapporterades neutropeni av någon grad hos 7 (4,1 %) patienter, neutropeni med grad 3 rapporterad hos 1 (0,6 %) patient. Det fanns inga rapporter om neutropeni av grad 4 i fulvestrant + placebo-armen.

Hos patienter som fick fulvestrant i kombination med palbociklib var mediantiden till första episoden av neutropeni av någon grad 15 dagar (intervall: 13-317) och medianvaraktigheten för neutropeni av grad  $\geq 3$  var 7 dagar. Febril neutropeni har rapporterats hos 0,9 % patienter som erhåller fulvestrant i kombination med palbociklib.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Det finns enstaka rapporter om överdosering med fulvestrant hos människa. Vid överdosering rekommenderas symtomatisk, stödjande behandling.

Djurstudier med höga doser av fulvestrant tyder inte på några andra effekter än de som kan relateras direkt eller indirekt till antiöstrogen aktivitet (se avsnitt 5.3).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Endokrin terapi, Antiöstrogener, ATC-kod: L02BA03

#### Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Fulvestrant är en kompetitiv östrogenreceptorantagonist (ER) med en affinitet som är jämförbar med östradiol. Fulvestrant blockerar de trofiska effekterna av östrogener utan någon partiell agonist (östrogenlik)-aktivitet. Verkningsmekanismen är associerad med nedreglering av nivåer av östrogenreceptorprotein. Kliniska studier som genomförts på postmenopausala kvinnor med primär bröstcancer har visat att fulvestrant signifikant nedreglerar östrogenreceptorprotein i östrogenreceptorpositiva tumörer jämfört med placebo. Uttrycket av progesteronreceptorer minskade också signifikant, vilket väl överensstämmer med avsaknad av egen östrogenlik agonistisk effekt. Det har även visats att fulvestrant 500 mg nedreglerar ER och proloferationsmarkören Ki67, i större utsträckning än fulvestrant 250 mg i brösttumörer vid postmenopausal neoadjuvant behandling.

#### Klinisk effekt och säkerhet vid avancerad bröstcancer

### *Monoterapi*

En klinisk fas 3-studie genomfördes på 736 postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer som hade recidiv under pågående eller efter adjuvant endokrin terapi. Studien inkluderade 423 patienter som hade recidiv efter eller progredierade under antiöstrogenerbehandling (AE-subgrupp) och 313 patienter som hade recidiv efter eller progredierade under behandling med aromatashämmare (AIsubgrupp). I denna studie jämfördes effekten och säkerheten för fulvestrant 500 mg (n=362) med fulvestrant 250 mg (n=374). Progressionsfri överlevnad (PFS) var primärt effektmått. De viktigaste sekundära effektmåtten inkluderade den objektiva responsen (ORR), kliniska nyttan (CBR) och totalöverlevnad (OS). Effektnyttor för CONFIRM-studien är summerade i tabell 3.

**Tabell 3 Summering av resultaten för primärt effektmått (PFS) och de viktigaste sekundära effektmåtten i CONFIRM-studien**

Variabel	Typ av estimat; behandlings- jämförelse	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Jämförelse mellan grupper (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				Hazard ratio	95 % CI	p-värde
<b>PFS</b>	<b>K-M median i månader; hazard ratio</b>					
Alla patienter		6,5	5,5	0,80	0,68-0,94	0,006
-AE-subgrupp (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62-0,94	0,013
-AI-subgrupp (n=313) <sup>a</sup>		5,4	4,1	0,85	0,67-1,08	0,195
<b>OS<sup>b</sup></b>	<b>K-M median i månader; hazard ratio</b>					
Alla patienter		26,4	22,3	0,81	0,69-0,96	0,016 <sup>c</sup>
-AE-subgrupp (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63-0,99	0,038 <sup>c</sup>
-AI-subgrupp (n=313) <sup>a</sup>		24,1	20,8	0,86	0,67-1,11	0,241 <sup>c</sup>
Variabel	Typ av estimat; behandlings- jämförelse	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Jämförelse mellan grupper (fulvestrant 500 mg / fulvestrant 250 mg)		
				Absolut diffärens i %	95 % CI	
<b>ORR<sup>d</sup></b>	<b>% patienter med OR; absolut diffärens i %</b>					
Alla patienter		13,8	14,6	-0,8	-5,8-6,3	
-AE-subgrupp (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2-9,3	
-AI-subgrupp (n=205) <sup>a</sup>		7,3	8,3	-1,0	-5,5-9,8	
<b>CBR<sup>e</sup></b>	<b>% patienter med CB; absolut diffärens i %</b>					
Alla patienter		45,6	39,6	6,0	-1,1-13,3	
-AE-subgrupp (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2-16,6	
-AI-subgrupp (n=313) <sup>a</sup>		36,2	32,3	3,9	-6,1-15,2	

<sup>a</sup> Fulvestrant är indicerat för patienter vars sjukdom har recidiverat eller progredierat vid anti-östrogenterapi. Resultaten i AI-subgruppen är inte övertygande

<sup>b</sup> OS presenteras för de slutliga överlevnadsanalyserna vid 75 % mognad.

<sup>c</sup> Nominellt p-värde utan justeringar för multiplicitet mellan de initiala analyserna av total överlevnad vid 50 % mognad och de uppdaterade analyserna av överlevnad vid 75 % mognad

<sup>d</sup> ORR fastställdes för patienter som var möjliga att utvärdera med avseende på respons vid baslinjen (d.v.s. de med mätbar sjukdom vid baslinjen: 240 patienter i fulvestrant 500 mg-gruppen och 261 patienter i 250 mg-gruppen).

<sup>e</sup> Patienter med bästa objektiva respons av endera komplett respons, partiell respons eller stabil sjukdom  $\geq$  24 veckor.

PFS: Progressionsfri överlevnad; ORR: Objektiv responsfrekvens; OR: Objektiv respons; CBR: Frekvens för klinisk nytta; CB: Klinisk nytta; OS: Totalöverlevnad; K-M: Kaplan-Meier; CI: Konfidensintervall. AI: Aromatshämmare, AE: Antiöstrogen.

En fas 3, randomiserad, dubbelblind, dubbelplacebo, multicenterstudie av fulvestrant 500 mg jämfört med anastrozol 1 mg utfördes på postmenopausala kvinnor med ER-positiv och/eller PgR-positiv lokalt avancerad eller metastatisk bröstcancer som inte tidigare behandlats med någon hormonell behandling. Totalt randomiserades 462 patienter 1:1 i följd att få antingen fulvestrant 500 mg eller anastrozol 1 mg.

Randomiseringen stratifierades enligt sjukdomstillstånd (lokalt avancerat eller metastatiskt), tidigare kemoterapi för avancerad sjukdom och mätbar sjukdom.

Studiens primära effektmått var prövarens bedömning av progressionsfri överlevnad (PFS) beräknad enligt RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Viktiga sekundära effektmått inkluderade total överlevnad (OS) och objektiv responsfrekvens (ORR).

Medianåldern för patienterna som skrivits in i studien var 63 år (intervall 36-90). Majoriteten av patienterna (87,0 %) hade metastatisk sjukdom vid baslinjen. Femtiofem procent (55,0 %) av patienterna hade visceral metastasering eller visceral metastasering vid baslinjen. Totalt erhöll 17,1 % av patienterna en tidigare kemoterapibehandling för avancerad sjukdom; 84,2 % av patienterna hade mätbar sjukdom.

Överensstämmande resultat observerades för majoriteten av de fördefinierade patientundergrupperna. För patienter i den fördefinierade subgruppen icke-visceral metastasering. (n=208), var HR 0,592 (95 % CI: 0,419, 0,837) för fulvestrant-armen jämfört med anastrozol-armen. För patienter i subgruppen visceral metastasering (n=254), var HR 0,993 (95 % CI: 0,740, 1,331) för fulvestrant-armen jämfört med anastrozol-armen. Effekresultatet för FALCON-studien presenteras i tabell 4 och bild 1.

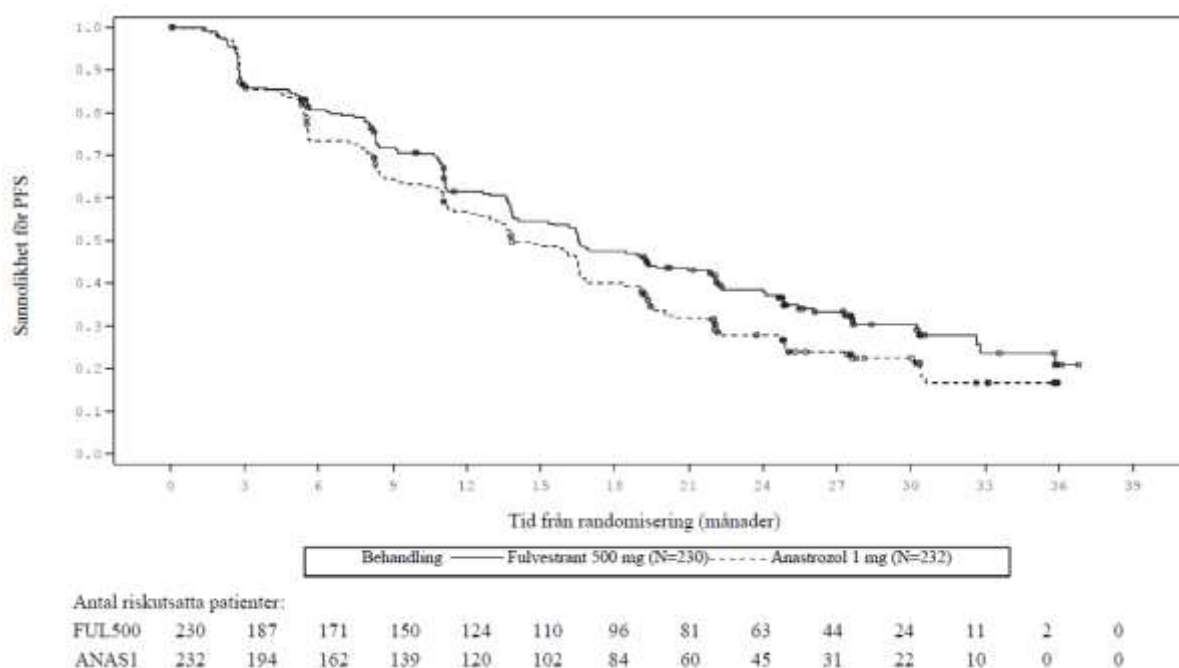
**Tabell 4 Summering av resultaten för primärt effektmått (PFS) och de viktigaste sekundära effektmåtten (prövarens bedömning, intent-to-treat-populationen) – FALCON-studien**

	<b>Fulvestrant 500 mg (N=230)</b>	<b>Anastrozol 1 mg (N=232)</b>
<b>Progressionsfri överlevnad</b>		
<b>Antal PFS-händelser (%)</b>	143 (62,2 %)	166 (71,6 %)
<b>PFS Hazard ratio (95 % CI) och p-värde</b>	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
<b>PFS-median [månader (95 % CI)]</b>	16,6 (13,8, 21,0)	13,8 (12,0, 16,6)
<b>Antal OS-händelser*</b>	67 (29,1%)	75 (32,3%)
<b>OS Hazard ratio (95 % CI) och p-värde</b>	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
<b>ORR**</b>	89 (46,1%)	88 (44,9%)
<b>ORR odds ratio (95 % CI) och p-värde</b>	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
<b>Median DoR (månader)</b>	20,0	13,2
<b>CBR</b>	180 (78,3%)	172 (74,1%)
<b>CBR odds ratio (95 % CI) och p-värde</b>	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

\*(31 % mognad)-inte slutgiltig OS-analys

\*\*för patienter med mätbar sjukdom

**Bild 1 Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad (prövarens bedömning, intent-to-treat-population) – FALCON-studie**



Två kliniska studier i fas 3 genomfördes på totalt 851 postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer, vilka antingen fick återfall i sjukdomen under eller efter adjuvant hormonell behandling eller progredierade efter hormonell behandling vid avancerad sjukdom. Sjuttiosju procent (77 %) av studiepopulationen hade östrogenreceptorpositiv bröstcancer. I dessa studier jämfördes säkerhet och effekt vid månadsvis administrering av fulvestrant 250 mg med en daglig administrering av 1 mg anastrozol (aromatashämmare). Sammantaget var fulvestrant, vid månadsvis dosering 250 mg, minst lika effektivt som anastrozol vad gällde progressionsfri överlevnad, objektiv respons och tid till död. Det fanns inga statistiskt signifikanta skillnader i några av dessa effektmått (endpoints) mellan de två behandlingsgrupperna. Progressionsfri överlevnad var primärt effektmått. En kombinerad analys av båda studierna visade att 83 % av patienterna som fick fulvestrant progredierade i sin sjukdom, jämfört med 85 % av patienterna som fick anastrozol. Kombinerad analys av båda studierna visade att riskförhållandet (hazard ratio) mellan fulvestrant 250 mg och anastrozol vad gäller progressionsfri överlevnad var 0,95 (95 % CI 0,82 till 1,10). Den objektiva responsen var 19,2 % för fulvestrant 250 mg jämfört med 16,5 % för anastrozol. Mediantid till död var 27,4 månader för patienter som behandlats med fulvestrant och 27,6 månader för patienter som behandlats med anastrozol. Riskförhållandet mellan fulvestrant 250 mg och anastrozol vad gäller tid till död var 1,01 (95 % CI 0,86 till 1,19).

#### *Kombinationsbehandling med palbociklib*

En fas 3, internationell, randomiserad, dubbelblind, parallellgrupp, multicenterstudie av fulvestrant 500 mg plus palbociklib 125 mg jämfört med fulvestrant 500 mg plus placebo utfördes på kvinnor med HR-positiv, HER2-negativ lokalt avancerad bröstcancer, inte mottaglig för resektion eller strålbehandling med kurativ avsikt eller metastatisk bröstcancer, oberoende av deras menopausala status, vars sjukdom fortskred efter tidigare endokrin behandling i (neo) adjuvant eller metastatiskt tillstånd.

Totalt 521 pre/peri- och postmenopausala kvinnor som hade progredierat under eller inom 12 månader efter fullgjord adjuvant endokrin behandling under eller inom 1 månad från tidigare endokrin behandling för avancerad sjukdom, randomiserades 2:1 till fulvestrant plus palbociklib eller fulvestrant plus placebo och stratifierades enligt dokumenterad känslighet för tidigare hormonell behandling, menopausal status vid studiens inledning (pre/peri- jämfört med postmenopausal) och förekomst av av visceral metastaser. Pre/perimenopausala kvinnor fick LHRH-agonisten goserelin.

Patienter med avancerad/metastatisk, symtomatisk, visceral spridning, med risk för livshotande komplikationer på kort sikt (inklusive patienter med massiva okontrollerade effusioner [pleurala, perikardiella, peritoneala], pulmonell lymfangit och mer än 50 % involvering av levern), var inte lämpliga att inkluderas i studien.

Patienter fortsatte att få den tilldelade behandlingen till objektiv sjukdomsprogression, symtomatisk försämring, oacceptabel toxicitet, död eller tillbakadraget samtycke, beroende på vilket som inträffade först. Cross-over mellan behandlingsarmar var inte tillåtet.

Patienterna var väl matchade för demografiska och prognostiska baslinjekarakteristika mellan armen fulvestrant plus palbociklib och armen fulvestrant plus placebo. Medianåldern för patienterna som inkluderats i denna studie var 57 år (intervall 29, 88). I varje behandlingsarm var största delen av patienterna vita, hade dokumenterad känslighet för tidigare hormonell behandling och var postmenopausala.

Cirka 20 % av patienterna var pre/perimenopausala. Alla patienter hade fått tidigare systemisk behandling och de flesta patienterna i varje behandlingsarm hade fått en tidigare kemoterapibehandling för sin primära diagnos. Mer än hälften (62 %) hade en ECOG PS på 0, 60 % hade visceral metastaser och 60 % hade fått mer än 1 tidigare hormonell behandling för sin primära diagnos.

Studiens primära effektmått var prövarens bedömning av PFS beräknad enligt RECIST 1.1. Understödjande PFS-analyser baserade sig på oberoende central radiologigranskning. Sekundära effektmått inkluderade OR, CBR, OS, säkerhet och tid till försämring (TTD) för smärteffektmått.

Studien uppfyllde det primära effektmåttet genom att förlänga det prövarbedömda PFS vid interimanalysen som utfördes på 82 % av de planerade PFS-händelserna; resultaten överskred de förbestämda Haybittle-Peto-effektgränserna ( $\alpha=0,00135$ ), vilket visade på en statistiskt signifikant förlängning av PFS och en kliniskt meningsfull behandlingseffekt. En noggrannare uppdatering av effektivitetsdata rapporteras i tabell 5.

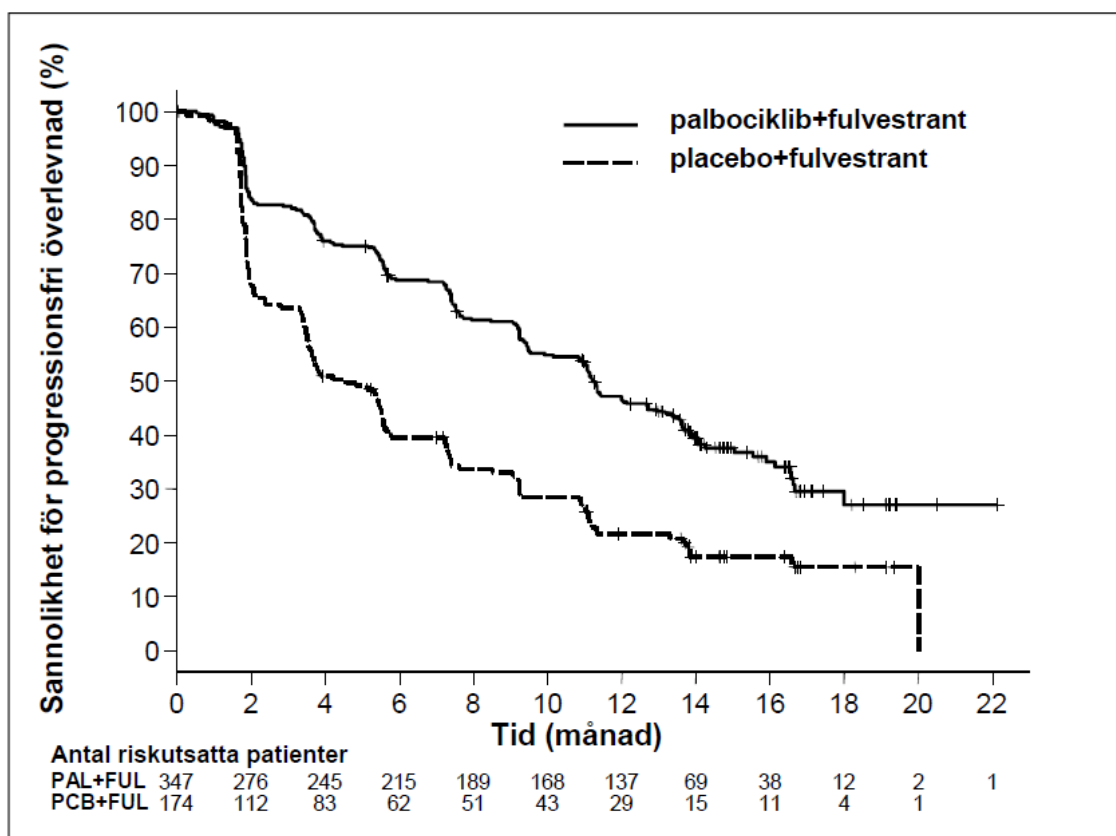
**Tabell 5 Resultat effektmått – PALOMA3-studien (prövarens bedömning, inte nt-to-treatpopulation)**

	Uppdaterad analys (brytpunkt 23 oktober 2015)	
	Fulvestrant plus palbociklib (N=347)	Fulvestrant plus placebo (N=174)
<b>Progressionsfri överlevnad</b>		
Median [månader (95 % CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Hazard ratio (95 % CI) och p-värde	0,497 (0,398; 0,620), p < 0,000001	
<b>Sekundära effektmått*</b>		
OR [% (95 % CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (mätbar sjukdom) [% (95 % CI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
DOR (mätbar sjukdom) [månader (95 % CI)]	9,2 (7,2; 10,4)	7,4 (3,9; NE)
CBR [% (95 % CI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)

\*Responseeffektmått baserade på bekräftade och obekräftade svar.

N=antal patienter; CI=konfidensintervall; NE= inte mätbart; OR=objektiv respons; CBR=kliniskt nyttig respons; DOR = responsens varaktighet

**Bild 2 Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad (prövarens bedömning, intent to treat-population) – PALOMA3-studie**



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

En minskad risk för sjukdomsprogression eller död i armen fulvestrant plus palbociklib observerades i alla individuella patientundergrupper definierat genom stratifieringsfaktorer och baslinjekarakteristika. Detta var tydligt hos pre/perimenopausala kvinnor (HR på 0,46 [95 % CI: 0,28, 0,75]) och postmenopausala kvinnor (HR på 0,52 [95 % CI: 0,40, 0,66]) och patienter med visceral metastatisk sjukdom (HR på 0,50 [95 % CI: 0,38, 0,65]) och icke-visceral metastatisk sjukdom (HR på 0,48 [95 % CI: 0,33, 0,71]). Nyttan kunde även observeras oberoende av tidigare behandlingslinjer i det metastatiska tillståndet, om 0 (HR på 0,59 [95 % CI: 0,37, 0,93]), 1 (HR på 0,46 [95 % CI: 0,32, 0,64]), 2 (HR på 0,48 [95 % CI: 0,30, 0,76]), eller  $\geq 3$  linjer (HR på 0,59 [95 % CI: 0,28, 1,22]). Ytterligare effektmått (OR och TTR) bedömda i patientundergrupperna med eller utan visceral sjukdom visas i tabell 6.

**Tabell 6 Resultat effektmått vid visceral och icke-visceral sjukdom från PALOMA3 studien (Intent-to-Treat-population)**

	Visceral sjukdom		Icke-visceral sjukdom	
	Fulvestrant plus palbociklib (N=206)	Fulvestrant plus placebo (N=105)	Fulvestrant plus palbociklib (N=141)	Fulvestrant plus placebo (N=69)
OR [% (95 % CI)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR*, median [månader (område)]	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

\*Responsresultat baserat på bekräftade och obekräftade responser.

N=antal patienter; CI=konfidensintervall; OR=objektiv respons; TTR=tid till första tumörrespons.



Patientrapporterade symtom bedömdes med frågeformuläret från European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) för livskvalitet (QLQ)-C30 och dess bröstcancermodul (EORTC QLQ-BR23). Totalt 335 patienter i armen fulvestrant plus palbociklib och 166 patienter i armen fulvestrant plus placebo fyllde i frågeformuläret vid baslinjebesöket och vid minst 1 besök efter baslinjebesöket.

Tid till försämring förspecifierades som tiden mellan baslinjen och första förekomsten av  $\geq 10$  poängs ökning från baslinjen vad gäller smärtsymtompöäng. Tillägg av palbociklib till fulvestrant medförde en symtomfördel genom att signifikant fördröja tid till försämring av smärtsymtomen jämfört med fulvestrant plus placebo (median 8,0 månader jämfört med 2,8 månader; HR på 0,64 [95 % CI: 0,49, 0,85];  $p < 0,001$ ).

#### *Effekter på postmenopausalt endometrium*

Prekliniska data tyder inte på någon stimulerande effekt av fulvestrant på endometriet postmenopausalt (se avsnitt 5.3). En 2 veckors studie med friska frivilliga postmenopausala kvinnor som behandlades med etinylestradiol 20 mikrogram/dag visade att förbehandling med fulvestrant 250 mg resulterade i en signifikant minskad stimulering av det postmenopausala endometriet, jämfört med förbehandling med placebo, enligt ultraljudsmätning av endometriets tjocklek.

Neoadjuvant behandling i upp till 16 veckor för bröstcancerpatienter behandlade med antingen fulvestrant 500 mg eller fulvestrant 250 mg resulterade inte i kliniskt signifikanta skillnader i endometriets tjocklek vilket indikerar frånvaro av agonist effekt. Det finns inget som tyder på biverkningar i endometriet hos de studerade bröstcancerpatienterna. Data gällande endometriets morfologi finns inte tillgängliga.

I två korttidsstudier (1 och 12 veckor) på premenopausala patienter med benign, gynekologisk sjukdom, observerades inte någon signifikant skillnad i endometriets tjocklek (mätt med ultraljud) när fulvestrant jämfördes med placebo.

#### *Effekter på benvävnad*

Långtidseffektdata för fulvestrant på benvävnad saknas. Neoadjuvant behandling av bröstcancerpatienter i upp till 16 veckor med antingen fulvestrant 500 mg eller fulvestrant 250 mg resulterade inte i kliniskt signifikanta skillnader i benomsättningsmarkörer i serum.

#### Pediatrik population

Fulvestrant EVER Pharma är ej indicerat till barn. Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för fulvestrant för alla grupper av den pediatrika populationen för bröstcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

I en öppen fas 2-studie undersöktes säkerhet, effekt och farmakokinetik för fulvestrant på 30 flickor i åldern 1-8 år med för tidig pubertet kopplad till McCune Albrights syndrom (MAS). De unga patienterna fick en dos av fulvestrant på 4 mg/kg per månad intramuskulärt. I denna 12-månadersstudie undersöktes en rad olika MAS-relaterade effektmått och visade en sänkt frekvens av vaginala blödningar och en sänkt utvecklingstakt för skelettåldern. Dalkoncentrationerna av fulvestrant vid steady state hos barnen i denna studie var överensstämmande med dem hos vuxna (se avsnitt 5.2). Det framkom inga nya säkerhetsproblem från denna lilla studie, men några 5-årsdata är ännu ej tillgängliga.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Efter administrering av fulvestrant långverkande intramuskulär injektion, absorberas fulvestrant långsamt och maximala plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) uppnås efter ca 5 dagar. Administrering av fulvestrant 500 mg-regim ger exponeringsnivåer vid eller nära steady state inom den första månaden av doseringen (i medeltal [CV]: AUC 475 [33,4 %] ng.dagar/ml,  $C_{max}$  25,1 [35,3 %] ng/ml,  $C_{min}$  16,3 [25,9 %] ng/ml). Vid steady state håller sig plasmakoncentrationerna av fulvestrant inom ett ganska

snävt intervall upp till en ca 3-faldig skillnad mellan maximum- och minimikoncentrationer. Efter intramuskulär administrering är exponeringen i stort sett dosproportionell i dosområdet 50 till 500 mg.

### Distribution

Fulvestrant distribueras omfattande och snabbt efter administrering. Den stora distributionsvolymen vid steady state ( $V_{d,ss}$ ) (ca 3 till 5 l/kg), tyder på att distributionen är mestadels extravaskulär. Fulvestrant har en hög plasmaproteinbindning (99 %). Fraktioner av VLDL (very low density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein) och HDL (high density lipoprotein) lipoprotein utgör huvuddelen av dessa plasmaproteiner. Inga studier avseende proteinbindningsinteraktioner har utförts. Könshormonbindande globulinets (SHGB) roll har inte utvärderats.

### Metabolism

Fulvestrants metabolism har inte utvärderats fullständigt, men innefattar kombinationer av ett antal möjliga biotransformeringsvägar som ingår i metabolismen av endogena steroider. Identifierade metaboliter (inklusive 17-keton, sulfan, 3-sulfat, 3- och 17-glukuronidmetaboliter) är antingen mindre aktiva eller uppvisar en liknande aktivitetsprofil som fulvestrant i antiöstrogena modeller. Studier med humana leverpreparationer och humana rekombinanta enzymer indikerar att CYP 3A4 är det enda av P-450-isoenzym som är involverat i oxidationen av fulvestrant. *In vivo* förefaller dock andra metaboliseringsvägar än P450 vara vanligast förekommande. *In vitro*-data tyder på att fulvestrant inte hämmar CYP450-isoenzym.

### Eliminering

Fulvestrant elimineras huvudsakligen i metaboliserad form. Den främsta utsöndringsvägen är via faeces och mindre än 1 % utsöndras med urinen. Fulvestrant har ett högt clearance,  $11 \pm 1,7$  ml/min/kg, vilket tyder på hög extraktionsgrad i levern. Den terminala halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) efter intramuskulär administrering styrs av absorptions hastigheten och har uppskattats till 50 dagar.

### Särskilda patientgrupper

I en populationsfarmakokinetisk analys av data från fas 3-studier sågs ingen skillnad i den farmakokinetiska profilen av fulvestrant beroende på ålder (mellan 33 och 89 år), vikt (40-127 kg) eller etnicitet.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Lätt till måttligt nedsatt njurfunktion påverkade inte fulvestrants farmakokinetik i någon kliniskt relevant omfattning.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Fulvestrants farmakokinetik har utvärderats i en singeldosstudie genomförd på kvinnor med lätt till måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass A och B). En hög dos av en formulering för intramuskulär injektion med kortare duration användes. Hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion sågs en upp till 2,5-faldig ökning av AUC jämfört med friska patienter. Hos patienter som administreras fulvestrant förväntas en ökad exponering i denna omfattning vara väl tolererad. Patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass C) utvärderades inte.

#### *Pediatrisk population*

Farmakokinetiken för fulvestrant utvärderades i en klinisk studie på 30 flickor med för tidig pubertet kopplad till McCune Albrights syndrom (MAS) (se avsnitt 5.1). De unga patienterna var i åldern 1-8år och fick en dos av fulvestrant på 4 mg/kg per månad intramuskulärt. Det geometriska medelvärdet (standardavvikelsen) för dalkoncentrationen ( $C_{min,ss}$ ) och för AUC<sub>ss</sub> i steady state var 4,2 (0,9) ng/ml respektive 3 680 (1 020) ng\*h/ml. Även om insamlade data var begränsade förefaller dalkoncentrationerna av fulvestrant vid steady state hos barn vara överensstämmande med dem hos vuxna.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Fulvestrant har låg akut toxicitet.

Referensprodukten och andra beredningsformer av fulvestrant tolererades väl i alla djurarter som testades i flerdosstudier. Lokala reaktioner, såsom myosit och granulom vid injektionsstället ansågs bero på vehikeln, men allvarlighetsgraden av myosit hos kaniner ökade med fulvestrantmängden, jämfört med kontroll (saltlösning). I multipla intramuskulära dostoxicitetsstudier på råtta och hund, kunde de flesta av effekterna hänföras till fulvestrants antiöstrogena aktivitet. Detta kunde särskilt ses i reproduktionssystemet hos honor men också i andra organ känsliga för hormoner i båda könen. Arterit som omfattade ett flertal olika vävnader sågs hos några hundar efter kronisk (12 månader) behandling.

I hundstudier efter oral och intravenös administrering, sågs effekter på kardiovaskulära systemet (mindre höjningar av ST-segmentet vid EKG [oralt], i en hund sågs sinushämning [intravenöst]). Detta inträffade vid exponeringsnivåer som var högre än för patienter ( $C_{max} > 15$  gånger), och är därför sannolikt av begränsad betydelse för människans säkerhet vid kliniska doser.

Fulvestrant visade ingen gentoxicitet.

Fulvestrant visade reproduktionseffekter och effekter på embryo/fosterutveckling i överensstämmelse med dess antiöstrogena aktivitet, vid doser jämförbara den kliniska dosen. En reversibel minskad fertilitet och överlevnad av embryo, dystoci och en ökad incidens av missbildningar inklusive böjd fotled observerades hos råtta. Kaniner som fick fulvestrant kunde inte fullfölja dräktighet och en ökning av placentavikten samt post-implantationsförlust av foster sågs. En ökad incidens av fostervariationer hos kaniner (omvänd placering av bäckengördeln samt 27 pre-sakralkotor) noterades.

En två års onkogenicitetsstudie på råtta (intramuskulär administrering med fulvestrant) visade på en ökad incidens av benigna ovariala granulosa celltumörer hos honråttor vid hög dos (10 mg/råtta/15 dagar) och en ökad incidens av Leydigcelltumörer hos hanråttor. I en tvåårig onkogenicitetsstudie på mus (daglig oral administrering) fanns en ökad incidens av könssträngstumörer i äggstockarna (både benigna och maligna) i doser på 150 och 500 mg/kg/dag. Vid nivån utan effekt för dessa fynd var systemiska exponeringen (AUC), hos råttor approximativt 1,5 gånger den förväntade humana exponeringen hos honor och 0,8 gånger hos hanar, och hos möss approximativt 0,8 gånger den förväntade humana exponeringen hos både hanar och honor. Induktionen av sådana tumörer överensstämmer med farmakologiska endokrina förändringar i gonadotropinnivåer orsakade av antiöstrogener hos cykliska djur. Därför anses dessa fynd inte vara relevanta för användandet av fulvestrant hos postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer.

### Miljöriskbedömning

Miljöriskbedömningsstudier har visat att fulvestrant kan ha potential att orsaka skadliga effekter på vattenmiljön (se avsnitt 6.6).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Etanol (96 %)  
Bensylalkohol  
Bensylbensoat  
Ricinolja (jungfruolja)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

BD SafetyGlide är ett registrerat varumärke som ägs av Becton Dickinson and Company och är CE-märkt: CE 0050.

Den förfyllda sprutan består av:

En spruta av klart typ I-glas med bromobutylgummipropp, kolvstång och backstop som är försedd med en säkerhetsförslutning och innehåller 5 ml Fulvestrant EVER Pharma injektionsvätska, lösning. En skyddad nål (BD SafetyGlide™), 21G x 1½", som ska kopplas på sprutan ingår också.

Eller

Två sprutor av klart typ I-glas med bromobutylgummipropp, kolvstång och backstop som är försedda med en säkerhetsförslutning och innehåller 5 ml Fulvestrant EVER Pharma injektionsvätska, lösning vardera.

Två skyddade nålar (BD SafetyGlide™), 21G x 1½", som ska kopplas på sprutan ingår också.

Multipelförpackningar:

2 x 2 förfyllda sprutor (5 ml vardera)

3 x 2 förfyllda sprutor (5 ml vardera)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

### Instruktioner för administrering

Administrera injektionen enligt lokala riktlinjer för utförande av intramuskulära injektioner med stor volym.

OBS! På grund av närheten till den underliggande ischiasnerven måste försiktighet iakttas om Fulvestrant EVER Pharma administreras vid det dorsogluteala injektionsstället (se avsnitt 4.4).

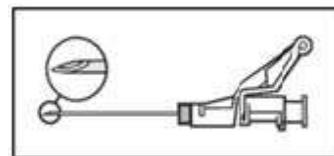
Varning – Autoklavera inte den skyddade nålen (BD SafetyGlide™ Shielding Hypodermic Needle) före användning. Händerna måste hela tiden hållas bakom nålen vid all användning och vid destruktion.

För var och en av de båda sprutorna:

- Ta försiktigt ut nålen och sprutan ur förpackningen.
- Ta bort skyddskorken från ändan av sprutecylindern.
- Ta bort den yttre förpackningen kring den skyddade nålen (BD Safety Glide). Sätt fast den skyddade nålen på luerlock-fattningen.
- Vrid om för att låsa fast nålen i luerfattningen. Vrid tills den sitter fast.
- Dra skyddshylsan rakt av nålen för att undvika att skada nålspetsen.



- Ta bort nålskyddet.
- Håll sprutan så att nålen pekar uppåt, tryck försiktigt in kolven tills sprutan är fylld med läkemedel. Det ska inte finnas någon luft i cylindern.
- Administrera intramuskulärt långsamt (1-2 minuter/injektion) i skinkan. För att underlätta användning sluttar nålen uppåt mot hävarmen.
- Efter injektion, tryck omedelbart med ett finger mot den aktiverade hävarmen för att aktivera skyddsmekanismen.
- OBS: Rikta nålen bort från dig själv och andra när du aktiverar skyddsmekanismen. Lyssna efter ett klick och kontrollera visuellt att nålspetsen är fullständigt täckt



#### Destruktion:

De förfyllda sprutorna är **endast** avsedda för engångsbruk. Detta läkemedel kan utgöra en risk för vattenmiljön. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar (se avsnitt 5.3).

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EVER Valinject GmbH  
Oberburgau 3  
4866 Unterach am Attersee  
Österrike

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

37888

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 25.09.2020  
Datum för den senaste förnyelsen:

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

25.09.2020