

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Faslodex 250 mg injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En fyldt injektionssprøjte indeholder 250 mg fulvestrant i 5 ml opløsning.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på (pr. 5 ml)

Ethanol (96 %, 500 mg)

Benzylalkohol (500 mg)

Benzylbenzoat (750 mg)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs til gul, viskøs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Faslodex er indiceret:

- som monoterapi til behandling af østrogen-receptor-positiv, lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft hos postmenopausale kvinder:
 - der ikke tidligere har modtaget endokrin behandling, eller
 - med sygdomstilbagefald under eller efter adjuverende behandling med antiøstrogen, eller sygdomsprogression under antiøstrogenbehandling.
- i kombination med palbociclib til behandling af hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktor-receptor 2 (HER2)-negativ lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft hos kvinder, der tidligere har modtaget endokrin behandling (se pkt. 5.1).

Til præ- eller perimenopausale kvinder skal kombinationsbehandlingen med palbociclib kombineres med en luteiniserende hormonfrigivende hormon (LHRH)-agonist.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne kvinder (inklusive ældre)

Den anbefalede dosis er 500 mg givet med 1 måneds interval. Efter den initiale dosis skal en ekstra dosis på 500 mg gives efter 2 uger.

Se også produktresuméet for palbociclib, når Faslodex anvendes i kombination med palbociclib.

Inden påbegyndelse af behandling med en kombination af Faslodex og palbociclib, samt under hele behandlingens varighed, skal præ- og perimenopausale kvinder behandles med LHRH-agonister ifølge lokal klinisk praksis.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering anbefales ikke til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance ≥ 30 ml/min). Sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance < 30 ml/min), og derfor anbefales forsigtighed ved behandling af disse patienter (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering anbefales ikke til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Da eksponeringen af fulvestrant kan være øget, skal man anvende Faslodex med forsigtighed hos disse patienter. Der er ingen data vedrørende patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Faslodex' sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke klarlagt. De tilgængelige data på nuværende tidspunkt, er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

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

Der bør udvises forsigtighed, hvis Faslodex injiceres i det dorsogluteale område på grund af den nært underliggende iskiasnerve.

Se pkt. 6.6. for detaljeret administrationsinstruktion.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

Alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Faslodex skal anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Anvend Faslodex med forsigtighed til patienter med meget nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance < 30 ml/min).

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

Thromboemboliske tilfælde ses ofte hos kvinder med fremskreden brystkræft og er observeret i kliniske studier med Faslodex (se pkt. 4.8). Dette bør tages i betragtning, når Faslodex ordineres til risikopatienter.

I forbindelse med administration af Faslodex, er bivirkninger, relateret til injektionsstedet, herunder iskias, neuralgi, neuropatiske smerter og perifer neuropati, observeret og rapporteret. Der bør udvises forsigtighed ved administration af Faslodex i det dorsogluteale injektionsområde på grund af den nært underliggende iskiasnerve (se pkt. 4.2 og 4.8).

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

Sikkerheden og virkningen af Faslodex (enten som monoterapi eller i kombination med palbociclib) er ikke klarlagt hos patienter med kritisk visceral sygdom.

Se også produktresuméet for palbociclib, når Faslodex anvendes i kombination med palbociclib.

Interferens med estradiol antistofanalyser

På grund af strukturligheden mellem fulvestrant og estradiol kan fulvestrant interferere med antistofbaserede estradiol analyser og udvise falsk forhøjede estradiol niveauer.

Ethanol

Faslodex indeholder 10 % vægt/volumen ethanol (alkohol) som hjælpestof, dvs. op til 500 mg pr. injektion, svarende til 10 ml øl eller 4 ml vin pr. injektion. Skadelig for alkoholikere og bør tages i betragtning i højrisikogrupper såsom patienter med leversygdomme og epilepsi.

Benzylalkohol

Faslodex indeholder benzylalkohol som hjælpestof, hvilket kan medføre allergiske reaktioner.

Pædiatrisk population

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Patienter, der potentielt kan blive gravide, skal bruge effektiv prævention under behandlingen med Faslodex og i 2 år efter sidste dosis.

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

Faslodex' virkning på fertiliteten hos mennesker er ikke blevet undersøgt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Faslodex påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dog er asteni rapporteret som meget almindeligt under behandling med Faslodex. Derfor skal patienter, som oplever denne bivirkning, være forsigtige, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Monoterapi

Dette afsnit giver information baseret på alle bivirkninger fra kliniske studier, post-marketing-studier eller rapporterede spontane bivirkninger. I de poolede datasæt med fulvestrant som monoterapi var de hyppigst rapporterede bivirkninger reaktioner ved injektionsstedet, asteni, kvalme og forhøjede leverenzymmer (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase (ALP)).

I nedenstående tabel 1 er frekvenskategorier for bivirkninger baseret på en Faslodex 500 mg behandlingsgruppe i kombinerede sikkerhedsanalyser af studier, hvor Faslodex 500 mg blev sammenlignet med Faslodex 250 mg [CONFIRM (studie D6997C00002), FINDER 1 (studie D6997C00004), FINDER 2 (studie D6997C00006) og NEWEST (studie D6997C00003)] eller fra FALCON (Studie D699BC00001) alene, hvor Faslodex 500 mg blev sammenlignet med anastrozol 1 mg. Hvor frekvenserne adskiller sig mellem de kombinerede sikkerhedsanalyser og FALCON, er den højeste frekvens præsenteret. Frekvenserne i tabel 1 er baseret på alle indberettede bivirkninger, uden hensyn til om investigatoren mente, at der var en årsagssammenhæng. Medianvarigheden af behandling med fulvestrant 500 mg på tværs af det poolede datasæt (inklusive ovennævnte studier plus FALCON) var 6,5 måneder.

Bivirkningsliste i tabelform

Bivirkningerne, der er opremset herunder, er klassificeret i henhold til frekvens og systemorganklasse. Frekvensopdelingen er defineret i henhold til følgende: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige, de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1 Bivirkninger rapporteret hos patienter behandlet med Faslodex monoterapi

Bivirkninger efter systemorganklasse og hyppighed		
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Urinvejsinfektioner
Blod og lymfesystem	Almindelig	Nedsat antal blodplader ^c
Immunsystemet	Meget almindelig	Overfølsomhedsreaktioner ^c
	Ikke almindelig	Anafylaktiske reaktioner
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Anoreksi ^a
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hedetur ^c
	Almindelig	Venøs thromboembolisme ^a
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme
	Almindelig	Opkastning, diarré.
Lever og galdeveje	Meget almindelig	Forhøjede leverenzymmer (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase) ^a
	Almindelig	Forhøjet bilirubin ^a
	Ikke almindelig	Leversvigt ^{c, f} , hepatitis ^f , forhøjet gamma-GT ^f
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt ^c
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Smerter i led, muskler og knogler ^d
	Almindelig	Rygsmertes ^a
Det reproduktive system og mammae	Almindelig	Vaginal blødning ^c
	Ikke almindelig	Vaginal candidiasis ^f , leukoré ^f
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Asteni ^a , reaktioner ved injektionsstedet ^b
	Almindelig	Perifer neuropati ^e , iskias ^e

	Ikke almindelig	Blødning ved injektionsstedet ^f , hæmatom ved injektionsstedet ^f , neuralgi ^{c, f}
--	-----------------	---

- ^a Omfatter bivirkninger, hvor det nøjagtige omfang af Faslodexs bidrag ikke kan bedømmes på grund af den tilgrundliggende sygdom.
- ^b Termen reaktioner ved injektionsstedet dækker ikke termene blødning ved injektionsstedet, hæmatom ved injektionsstedet, iskias, neuralgi og perifer neuropati.
- ^c Denne bivirkning blev ikke observeret i de vigtigste kliniske studier (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Hyppigheden blev beregnet ved hjælp af den øvre grænse for 95% konfidensintervallet for punkttestimatet. Dette estimat beregnes som 3/560 (hvor 560 er antallet af patienter i de vigtigste kliniske studier), hvilket svarer til hyppighedskategorien 'ikke almindelig'.
- ^d Inkluderer: artralgi og mindre hyppigt smerter i muskler og knogler, myalgi og smerter i ekstremiteterne.
- ^e Frekvenskategorien er ikke den samme i de kombinerede sikkerhedsdatasæt og i FALCON.
- ^f Der blev ikke observeret bivirkninger i FALCON.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De nedenstående beskrivelser er baseret på sikkerhedsanalysesættet med henholdsvis 228 patienter, som fik mindst én (1) dosis fulvestrant og 232 patienter, som fik mindst én (1) dosis anastrozol i fase 3 FALCON-studiet.

Smerter i led, muskler og knogler

I FALCON-studiet var antallet af patienter, som rapporterede en bivirkning i form af smerter i led, muskler og knogler, henholdsvis 65 (31,2 %) og 48 (24,1 %) for fulvestrant-armen og anastrozol-armen. Ud af de 65 patienter i Faslodex-armen rapporterede 40 % (26/65) af patienterne om smerter i led, muskler og knogler inden for den første måneds behandling, og 66,2 % (43/65) af patienterne inden for de første 3 måneders behandling. Der var ingen patienter, som rapporterede om bivirkninger, der var af CTCAE grad ≥ 3 , eller som krævede dosisreduktion, dosisafbrydelse eller seponering af behandlingen som følge af disse bivirkninger.

Kombinationsbehandling med palbociclib

Den samlede sikkerhedsprofil for fulvestrant, når det anvendes i kombination med palbociclib, er baseret på data fra 517 patienter med HR-positiv, HER2-negativ fremskreden eller metastatisk brystkræft i det randomiserede PALOMA3-studie (se pkt. 5.1). De mest almindelige bivirkninger (≥ 20 %) af enhver grad rapporteret hos patienter, der fik fulvestrant i kombination med palbociclib, var neutropeni, leukopeni, infektioner, træthed, kvalme, anæmi, stomatitis, diarré, trombocytopeni og opkastning. De mest almindelige (≥ 2 %) grad ≥ 3 -bivirkninger var neutropeni, leukopeni, infektioner, anæmi, øget ASAT, trombocytopeni og træthed.

Tabel 2 viser bivirkningerne fra PALOMA3.

Medianvarigheden af eksponering for fulvestrant var 11,2 måneder i fulvestrant + palbociclib-armen og 4,8 måneder i fulvestrant + placebo-armen. Medianvarigheden af eksponering for palbociclib i fulvestrant + palbociclib-armen var 10,8 måneder.

Tabel 2 Bivirkninger baseret på PALOMA3 studiet (N=517)

Systemorganklasse Hyppighed Foretrukken Term ^a	Faslodex + palbociclib (N=345)		Faslodex + placebo (N=172)	
	Enhver grad n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Enhver grad n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
Infektioner og parasitære sygdomme				
<i>Meget almindelig</i>				
Infektioner ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)

Blod og lymfesystem				
<i>Meget almindelig</i>				
Neutropeni ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leukopeni ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anæmi ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Thrombocytopeni ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Ikke almindelig</i>				
Febril neutropeni	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Metabolisme og ernæring				
<i>Meget almindelig</i>				
Nedsat appetit	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Nervesystemet				
<i>Almindelig</i>				
Dysgeusi	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Øjne				
<i>Almindelig</i>				
Øget tåresekretion	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Sløret syn	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Tørre øjne	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Luftveje, thorax og mediastinum				
<i>Almindelig</i>				
Epistaxis	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Mave-tarm-kanalen				
<i>Meget almindelig</i>				
Kvalme	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Stomatitis ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Diarré	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Opkastning	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Hud og subkutane væv				
<i>Meget almindelig</i>				
Alopeci	67 (19,4)	IR	11 (6,4)	IR
Udslæt ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Almindelig</i>				
Tør hud	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
<i>Meget almindelig</i>				
Træthed	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Feber	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Almindelig</i>				
Asteni	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Undersøgelser				
<i>Meget almindelig</i>				
Forhøjet ASAT	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Almindelig</i>				
Forhøjet ALAT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALAT=alanin aminotransferase; ASAT=aspartat aminotransferase; N/n=antal patienter, IR=Ikke relevant

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

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

^c Neutropeni inkluderer de følgende PTs: neutropeni, nedsat neutrofilital.

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

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

^f Thrombocytopeni inkluderer de følgende PTs: thrombocytopeni, nedsat trombocytital.

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

^h Udslæt inkluderer de følgende PTs: udslæt, makulopapuløst udslæt, kløende udslæt, erytematøst udslæt, papulært udslæt, dermatitis, acneiform dermatitis, toksisk hududslæt.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Neutropeni

Hos patienter, der fik fulvestrant i kombination med palbociclib i PALOMA3-studiet, blev der rapporteret neutropeni af enhver grad hos 290 (84,1 %) patienter, hvor der blev rapporteret grad 3-neutropeni hos 200 (58,0 %) patienter, og neutropeni i grad 4 blev rapporteret hos 40 (11,6 %) patienter. I fulvestrant + placebo-armen (n = 172) blev neutropeni af enhver grad rapporteret hos 6 (3,5 %) patienter. Der var ingen rapporteringer om grad 3 og 4 neutropeni i fulvestrant + placebo-armen.

Hos patienter, der fik fulvestrant i kombination med palbociclib, var mediantid til første tilfælde af enhver grad af neutropeni 15 dage (interval: 13-512 dage), og medianvarigheden af grad ≥ 3 -neutropeni var 16 dage. Febril neutropeni blev rapporteret hos 3 (0,9 %) af patienterne, der fik fulvestrant i kombination med palbociclib.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes enkeltstående rapporter om overdosering med Faslodex hos mennesker. Hvis der sker en overdosering, anbefales symptomatisk, understøttende behandling. Dyreforsøg tyder på, at ingen påvirkninger, udover de direkte eller indirekte relaterede til antiøstrogen aktivitet, var evidente ved højere doser af fulvestrant (se pkt. 5.3).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Endokrin behandling, antiøstrogener, ATC-kode: L02BA03

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Fulvestrant er en kompetitiv østrogen receptor (ER)-antagonist med en affinitet sammenlignelig med østradiol. Fulvestrant blokerer de trofiske østrogenvirkninger uden at have nogen partiel agonist-aktivitet (østrogenlignende). Virkningsmekanismen hænger sammen med nedregulering af niveauet af østrogen receptor-protein. Kliniske studier hos postmenopausale kvinder med primær brystkræft har vist, at fulvestrant nedregulerer ER-protein signifikant i ER positive tumorer i forhold til placebo. Der sås også en signifikant nedsat progesteron receptor-ekspression i overensstemmelse med en manglende intrinsic østrogen agonist effekt. Det er også påvist, at fulvestrant 500 mg nedregulerer ER og proliferationsmarkøren Ki67 i højere grad end fulvestrant 250 mg ved brysttumorer i et postmenopausalt neoadjuverende regi.

Klinisk virkning og sikkerhed ved fremskreden brystkræft

Monoterapi

Et klinisk fase 3-studie blev gennemført hos 736 postmenopausale kvinder med fremskreden brystkræft, som havde sygdomstilbagefald under, eller efter, adjuvant endokrin behandling, eller progression efter endokrin behandling for fremskreden sygdom. Forsøget omfattede 423 patienter med recidiverende eller progredierende sygdom under antiøstrogen-behandlingen (AE-undergruppe), og 313 patienter med recidiverende eller progredierende sygdom under aromatasehæmmer-behandlingen (AI-undergruppe). I dette studie blev virkning og sikkerhed af Faslodex 500 mg (n=362) sammenlignet med Faslodex 250 mg (n=374). Progressionsfri overlevelse (PFS) var det primære endepunkt. Blandt de vigtigste sekundære effektendepunkter var objektiv responsrate (ORR), klinisk gevinststrate (CBR) og total overlevelse (OS). Effektergebnater for CONFIRM-forsøget er opsummeret i tabel 3.

Tabel 3 Resumé af resultater for det primære effektendepunkt (PFS) og vigtige sekundære effektendepunkter i CONFIRM forsøget

Variabel	Type af estimat; behandlings- sammenligning	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Sammenligning mellem grupper (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Hazard ratio	95% CI	p-værdi
PFS	K-M median i måneders; hazard ratio					
Alle patienter		6,5	5,5	0,80	0,68-0,94	0,006
-AE-undergruppe (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62-0,94	0,013
-AI-undergruppe (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67-1,08	0,195
OS^b	K-M median i måneders; hazard ratio					
Alle patienter		26,4	22,3	0,81	0,69-0,96	0,016 ^c
-AE-undergruppe (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63-0,99	0,038 ^c
-AI-undergruppe (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67-1,11	0,241 ^c
Variabel	Type af estimat; behandlings- sammenligning	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Sammenligning mellem grupper (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Absolut forskul i %	95% CI	
ORR^d	% patienter med OR; absolut forskul i%					
Alle patienter		13,8	14,6	-0,8	-5,8-6,3	
-AE-undergruppe (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2-9,3	
-AI-undergruppe (n=205) ^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5-9,8	
CBR^c	% patienter med CB; absolut forskul i%					
Alle patienter		45,6	39,6	6,0	-1,1-13,3	
-AE-undergruppe (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2-16,6	
-AI-undergruppe (n=313) ^a		36,2	32,3	3,9	-6,1-15,2	

^a Faslodex er indiceret til patienter med recidiverende eller progredierende sygdom under antiøstrogen-behandling. Resultaterne i AI-undergruppen er inkonklusive.

^b OS vises for de endelige overlevelsesanalyser ved 75 % modenhed.

^c Nominel p-værdi uden foretagne justeringer for multiplicitet mellem de indledende samlede overlevelsesanalyser ved 50 % modenhed og de opdaterede overlevelsesanalyser ved 75 % modenhed.

^d ORR blev vurderet hos patienter, som kunne evalueres for respons ved baseline (dvs. dem med sygdom, som kunne måles ved baseline: 240 patienter i Faslodex 500 mg gruppen og 261 patienter i Faslodex 250 mg gruppen).

^e Patienter med det bedste objektive respons blandt dem med fuldkomment respons, delvist respons eller stabil sygdom ≥ 24 uger.

PFS: Progressionsfri overlevelse; ORR: objektiv respons rate; OR: objektiv respons; CBR: klinisk gevinststrate; CB: klinisk gevinst; OS: overordnet overlevelse; K-M: Kaplan-Meier; CI: konfidensinterval; AI: Aromatasehæmmer; AE: Anti-østrogen.

Der blev udført et randomiseret, dobbeltblindet, dobbelt-dummy, fase 3-multicenterstudie med Faslodex 500 mg *versus* anastrozol 1 mg med postmenopausale kvinder med ER-positiv og/eller PgR-positiv lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, som ikke tidligere havde fået hormonbehandling. I alt 462 patienter blev randomiseret 1:1 sekventielt til at modtage enten fulvestrant 500 mg eller anastrozol 1 mg. Randomiseringen blev stratificeret efter sygdomsomstændigheder (lokalt fremskreden eller metastatisk), tidligere kemoterapi mod fremskreden sygdom og målbar sygdom.

Det primære effektmål af studiet var investigatorvurderet, progressionsfri overlevelse (PFS) evalueret ifølge RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Vigtige sekundære effektmål omfattede samlet overlevelse (OS) og objektiv responsrate (ORR).

Patienterne, der deltog i dette studie, havde en medianalder på 63 år (interval 36-90). Størstedelen af patienterne (87,0 %) havde metastatisk sygdom ved studiets udgangspunkt. 55 % af patienterne havde viscerale metastaser ved studiets udgangspunkt. I alt 17,1 % af patienterne havde tidligere modtaget kemoterapi imod fremskreden sygdom; 84,2 % af patienterne havde målbar sygdom.

Der blev observeret overensstemmende resultater på tværs af størstedelen af de præspecificerede undergrupper af patienter. For undergruppen af patienter med sygdom, der var begrænset til ikke-viscerale metastaser (n=208), var hazard ratio 0,592 (95 % CI: 0,419; 0,837) for Faslodex-armen sammenlignet med anastrozol-armen. For undergruppen af patienter med viscerale metastaser (n=254) var HR 0,993 (95 % CI: 0,740; 1,331) for Faslodex-armen sammenlignet med anastrozol-armen. Effekresultaterne af FALCON-studiet er præsenteret i tabel 4 og figur 1.

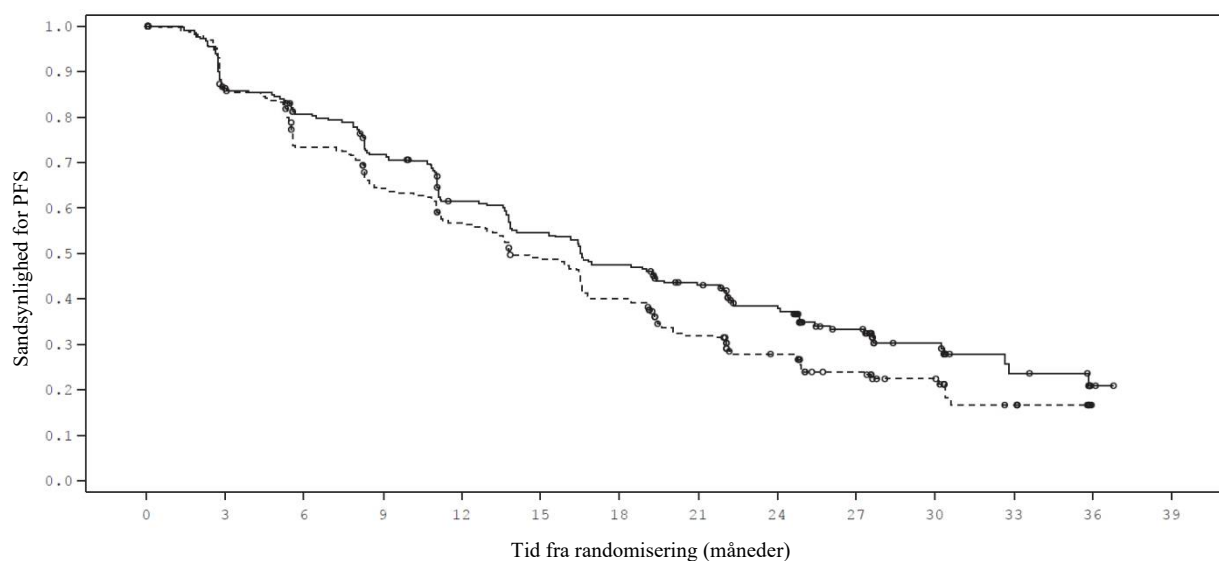
Tabel 4 Sammenfatning af resultater af de primære effektmål (PFS) og vigtige sekundære effektmål (investigatorvurdering, intent-to-treat-population) – FALCON-studiet

	Faslodex 500 mg (N=230)	Anastrozol 1 mg (N=232)
Progressionsfri overlevelse		
Antal PFS-hændelser (%)	143 (62,2 %)	166 (71,6 %)
PFS hazard ratio (95 % CI) og p-værdi	HR 0,797 (0,637 - 0,999) p = 0,0486	
PFS-median [måneder (95 % CI)]	16,6 (13,8 – 21,0)	13,8 (12,0 – 16,6)
Antal OS-hændelser*	67 (29,1 %)	75 (32,3 %)
OS-hazard ratio (95 % CI) og p-værdi	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1 %)	88 (44,9 %)
ORR-odds ratio (95 % CI) og p-værdi	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
Median responsvarighed (måneder)	20,0	13,2
Klinisk benefit rate	180 (78,3 %)	172 (74,1 %)
Klinisk benefit rate-odds ratio (95 % CI) og p-værdi	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

* (31 % modenhed) - ikke endelig OS-analyse

**for patienter med målbar sygdom

Figur 1 Kaplan-Meier-diagram over progressionsfri overlevelse (investigatorvurdering, intent-to-treat-population) – FALCON-studiet



Behandling	Fulvestrant 500 mg (N=230) - - - - - Anastrozol 1 mg (N=232)													
------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Antal patienter i risiko:

FUL500	230	187	171	150	124	110	96	81	63	44	24	11	2	0
ANAS1	232	194	162	139	120	102	84	60	45	31	22	10	0	0

To kliniske fase 3-studier blev gennemført med i alt 851 postmenopausale kvinder med fremskreden brystkræft, som havde sygdomstilbagefald under, eller efter, adjuvant endokrin behandling, eller progression efter endokrin behandling for fremskreden sygdom. 77 % af studiepopulationen havde østrogen receptor positiv brystkræft. Disse studier sammenlignede sikkerhed og virkning ved administration af Faslodex 250 mg månedligt versus daglig administration af 1 mg anastrozol (aromatase-hæmmer). Overordnet var Faslodex, med en dosis på 250 mg månedligt, mindst lige så effektiv som anastrozol, når man så på progressionsfri overlevelse, objektive respons og tid indtil død. Der var ingen statistisk signifikante forskelle for nogle af disse endepunkter imellem de to behandlingsgrupper. Progressionsfri overlevelse var det primære endepunkt. Kombineret analyse af begge studier viste, at 83% af patienterne, som fik Faslodex, progredierede i forhold til 85% af patienterne, der fik anastrozol. Kombineret analyse for begge studier viste, at hazard ratio for Faslodex 250 mg i forhold til anastrozol, med henblik på progressionsfri overlevelse var 0,95 (95% konfidensinterval 0,82-1,10). Den objektive responsrate for Faslodex 250 mg var 19,2% i forhold til 16,5% for anastrozol. Den gennemsnitlige tid til død var 27,4 måneder for patienter i behandling med Faslodex og 27,6 måneder for patienter i behandling med anastrozol. Hazard ratio for Faslodex 250 mg i forhold til anastrozol for tid til død, var 1,01 (95% konfidensinterval, 0,86 til 1,19).

Kombinationsbehandling med palbociclib

Der blev udført et internationalt, randomiseret, dobbeltblindet, fase 3-multicenterstudie med parallelgrupper med Faslodex 500 mg plus palbociclib 125 mg *versus* Faslodex 500 mg plus placebo med kvinder med HR-positiv, HER2-negativ lokalt fremskreden brystkræft, der ikke var modtagelig for resektion eller strålebehandling med henblik på helbredelse, eller metastatisk brystkræft, uanset menopausalstatus, hvis sygdom progredierede efter tidligere endokrin behandling i (neo)adjuverende eller metastatisk regi.

I alt 521 præ-/peri- og postmenopausale kvinder, som havde progredieret under eller inden for 12 måneder efter fuldførelse af adjuverende endokrin behandling, under eller inden for 1 måned efter tidligere endokrin behandling mod fremskreden sygdom, blev randomiseret 2:1 til Faslodex plus palbociclib eller Faslodex plus placebo og stratificeret efter dokumenteret følsomhed over for tidligere hormonbehandling, menopausalstatus ved studiets start (præ-/peri- *versus* postmenopausal) og forekomst af viscerale metastaser. Præ-/perimenopausale kvinder modtog LHRH-agonisten goserelin.

Patienter med fremskreden/metastatisk, symptomatisk, visceral spredning, som havde risiko for livstruende komplikationer på kort sigt (herunder patienter med massivt ukontrolleret ekssudat [pleural, perikardiel, peritoneal], pulmonal lymfangitis samt mere end 50 % leverpåvirkning), var ikke egnede til deltagelse i studiet.

Patienterne fortsatte med at få den tildelte behandling, indtil objektiv sygdomsprogression, symptomatisk forværring, uacceptabel toksicitet, dødsfald eller tilbagetrækning af informeret samtykke indtraf, hvad der end opstod først. Overkrydsning mellem behandlingsarmene var ikke tilladt.

Patienterne var godt matchede ud fra *baselinedemografi* og prognostiske karakteristika mellem Faslodex plus palbociclib-armen og Faslodex plus placebo-armen. Medianalderen for de patienter, der deltog i dette studie, var 57 år (interval 29-88). I begge behandlingsarme var størstedelen af patienterne hvide, havde dokumenteret følsomhed over for tidligere hormonbehandling og var postmenopausale. Omtrent 20 % af patienterne var præ-/perimenopausale. Alle patienter havde tidligere fået systemisk behandling, og de fleste patienter i begge behandlingsarme var tidligere behandlet med kemoterapi for den primære diagnose. Mere end halvdelen (62 %) havde en ECOG PS på 0, 60 % havde viscerale metastaser, og 60 % havde modtaget mere end 1 tidligere hormonbehandlingsforløb for den primære diagnose.

Det primære endepunkt for studiet var investigatorvurderet PFS evalueret ifølge RECIST 1.1. Understøttende PFS-analyser var baseret på en uafhængig central radiologisk gennemgang. De sekundære endepunkter omfattede OR, CBR, samlet overlevelse (OS), sikkerhed og tid indtil forværring (TTD) af smerter.

Studiet opfyldte det primære endepunkt med forlængelse af investigatorvurderet PFS i interim-analysen, som blev udført på 82 % af de planlagte PFS-hændelser; resultaterne overskred den præspecificerede Haybittle-Peto-effektgrænse ($\alpha=0,00135$), hvilket viste en statistisk signifikant forlængelse af PFS og en klinisk betydende behandlingseffekt. En opdatering af effektdata er angivet i tabel 5.

Efter en median opfølgningstid på 45 måneder blev den endelige OS-analyse udført på baggrund af 310 hændelser (60 % randomiserede patienter). Der blev observeret en 6,9 måneders forskel på median OS i palbociclib plus fulvestrant-armen sammenlignet med placebo plus fulvestrant-armen. Dette resultat var ikke statistisk signifikant ved det præspecificerede signifikansniveau på 0,0235 (1-sidet). I placebo plus fulvestrant-armen fik 15,5 % af de randomiserede patienter palbociclib og andre CDK-inhibitorer som efterfølgende post-progressionsbehandling.

Resultaterne fra investigatorvurderet PFS og endelige OS-data fra PALOMA3-studiet er præsenteret i tabel 5. De relevante Kaplan-Meier-diagrammer er vist i henholdsvis figur 2 og 3.

Tabel 5 Effektræsultater – PALOMA-3-studiet (investigatorvurdering, intent-to-treat-population)

	Opdateret analyse (skæringsdato 23. oktober 2015)	
	Faslodex plus palbociclib (N=347)	Faslodex plus placebo (N=174)
Progressionsfri overlevelse		
Median [måneder (95 % CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Hazard ratio (95 % CI) og p-værdi	0,497 (0,398; 0,620), p <0,000001	
Sekundære endepunkter		
OR [% (95 % CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (målbar sygdom) [% (95 % CI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95 % CI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)

Endelig samlet overlevelse (OS) (skæringsdato 13. april 2018)		
Antal hændelser (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Median [måneder (95 % CI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Hazard ratio (95 % CI) og p-værdi [†]	0,814 (0,644, 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

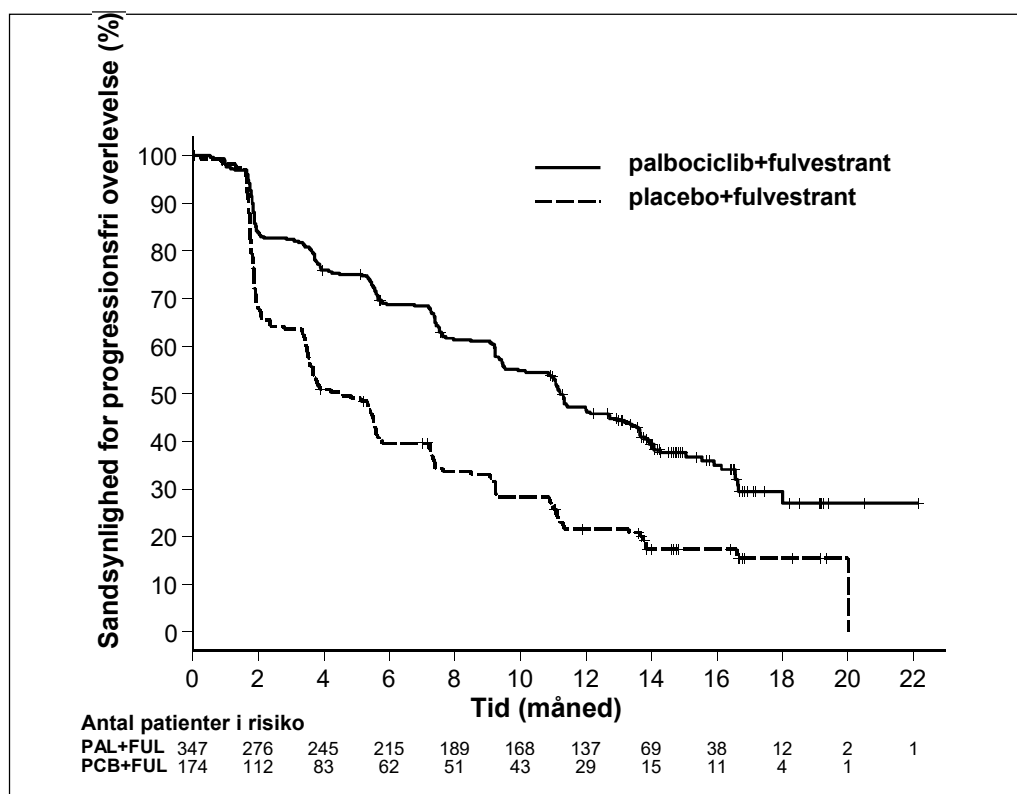
CBR=klinisk gevinststrate; CI=konfidensinterval; N=antal patienter; OR=objektivt respons

Resultater for sekundære endepunkter er baseret på bekræftede og ubekræftede responser ifølge RECIST 1.1.

* Ikke statistisk signifikant.

[†]1-sidet p-værdi fra log-rank-test stratificeret ved tilstedeværelsen af viscerale metastaser og følsomhed over for tidligere endokrin behandling pr. randomisering.

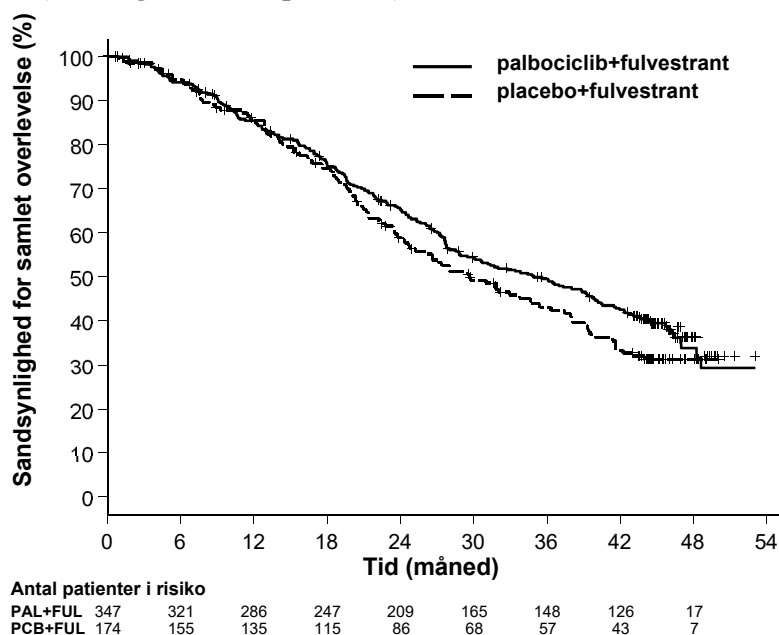
Figur 2. Kaplan-Meier-diagram over progressionsfri overlevelse (investigatorvurdering, intent-to-treat-population) – PALOMA-3-studiet (skæringsdato 23. oktober 2015)



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

Der blev observeret en reduktion i risikoen for sygdomsprogression eller dødsfald i Faslodex plus palbociclib-armen i alle individuelle undergrupper af patienter defineret efter stratificeringsfaktorer og *baseline*-karakteristika. Dette var tydeligt for præ-/perimenopausale kvinder (HR på 0,46 [95 % CI: 0,28; 0,75]) og postmenopausale kvinder (HR på 0,52 [95 % CI: 0,40; 0,66]) samt patienter med visceral metastatisk sygdom (HR på 0,50 [95 % CI: 0,38; 0,65]) og ikke-visceral metastatisk sygdom (HR på 0,48 [95 % CI: 0,33; 0,71]). Der blev også observeret fordele uanset tidligere behandlingslinjer i metastatisk regi, uden hensyntagen til om det var 0 (HR på 0,59 [95 % CI: 0,37; 0,93]), 1 (HR på 0,46 [95 % CI: 0,32; 0,64]), 2 (HR på 0,48 [95 % CI: 0,30; 0,76]) eller ≥ 3 linjer (HR på 0,59 [95 % CI: 0,28; 1,22]).

Figur 3. Kaplan-Meier-diagram over samlet overlevelse (intent-to-treat-population) – PALOMA3-studiet (skæringsdato 13. april 2018)



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

Yderligere effektmål (OR and TTR) bedømt i subgrupperne af patienter med eller uden visceral sygdom er vist i tabel 6.

Tabel 6 Effektræsultater i visceral og ikke-visceral sygdom fra PALOMA–3-studiet (intent-to-treat-population)

	Visceral sygdom		Ikke-visceral sygdom	
	Faslodex plus palbociclib (N=206)	Faslodex plus placebo (N=105)	Faslodex plus palbociclib (N=141)	Faslodex 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 [måned (interval)]	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

*Responsresultater baseret på bekræftede og ubekræftede responser.

N=antal patienter; CI=konfidensinterval; OR= objektivt respons; TTR=tid til første tumorrespons.

De patientrapporterede symptomer blev vurderet under anvendelse af EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)-spørgeskema om livskvalitet (QLQ)-C30 og brystkræftmodulet (EORTC QLQ-BR23). I alt 335 patienter i Faslodex plus palbociclib-armen og 166 patienter i Faslodex plus placebo-armen udfyldte spørgeskemaet ved *baseline* og ved mindst et besøg efterfølgende.

Tid indtil forværring blev præspecificeret som tiden mellem *baseline* og første forekomst af ≥ 10 points stigning fra *baseline* i score for smertesymptomer. Tillæg af palbociclib til Faslodex gav en symptomfordel ved i betydelig grad at forsinke tiden indtil forværring i smertesymptomer sammenlignet med Faslodex plus placebo (median 8,0 måneder *versus* 2,8 måneder; HR på 0,64 [95 % CI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Virkning på postmenopausal endometrium

De prækliniske data tyder ikke på en stimulerende virkning af fulvestrant på det postmenopausale endometrium (se pkt. 5.3). Et forsøg på 2 uger med raske postmenopausale frivillige forsøgspersoner, behandlet med 20 µg ethinylestradiol dagligt, viste, at præmedicinering med Faslodex 250 mg resulterede i en signifikant reduceret stimulation af det postmenopausale endometrium, sammenlignet med placebo, vurderet via ultralydsmålinger af endometriets tykkelse.

Neoadjuverende behandling af brystkræftpatienter i op til 16 uger, med enten Faslodex 500 mg eller Faslodex 250 mg, viste ingen klinisk signifikante ændringer i endometriets tykkelse, hvilket indikerer manglende agonistvirkning. Der var ingen tegn på utilsigtede virkninger i endometriet hos brystkræftpatienterne i forsøget. Der er ingen tilgængelige data vedrørende endometrisk morfologi.

I to korttidsforsøg (1 og 12 uger) med præmenopausale patienter med godartet gynækologisk sygdom, blev der ved ultralydsmålingerne ikke observeret nogen signifikante forskelle i endometriets tykkelse mellem fulvestrant og placebo grupperne.

Effekt på knogle

Der er ingen langtidsdata omkring effekten af fulvestrant på knogler. Neoadjuverende behandling med enten Faslodex 500 mg eller Faslodex 250 mg, til brystkræftpatienter i op til 16 uger, resulterede ikke i klinisk signifikante ændringer af knogle-turnover-markører i serum.

Pædiatrisk population

Faslodex er ikke indiceret til brug hos børn. Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Faslodex i alle undergrupper af den pædiatriske population med brystkræft (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

Et åben-label fase-2-forsøg undersøgte sikkerhed og virkning samt farmakokinetiske egenskaber ved fulvestrant hos 30 piger i alderen 1 til 8 år med progressiv pubertas præcox i forbindelse med McCune Albright-syndrom (MAS). De pædiatriske patienter fik en intramuskulær dosis fulvestrant på 4 mg/kg hver måned. Denne undersøgelse, der forløb over 12 måneder og undersøgte en række MAS-endepunkter, viste en reduktion i hyppigheden af vaginalblødning samt en reduktion af knoglealderens fremadskriden. *Steady state*-dalkoncentrationen af fulvestrant hos børnene i denne undersøgelse svarede til den, som blev observeret hos voksne (se pkt. 5.2). Denne lille undersøgelse viste ingen nye sikkerhedsmæssige forhold, men 5-års-data er endnu ikke tilgængelige.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter administration af Faslodex langtidsvirkende intramuskulær injektion, absorberes fulvestrant langsomt, og maksimale plasmakoncentrationer (C_{max}) opnås efter cirka 5 dage. Administration af Faslodex 500 mg regime medfører eksponeringsniveauer ved, eller tæt ved, steady-state indenfor den første måned (gennemsnitlig [variationskoefficient]: AUC 475 [33,4%] ng. Dage/ml, C_{max} 25,1 [35,3%] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9%] ng/ml henholdsvis). Ved *steady state* er fulvestrant plasmakoncentrationer bibeholdt indenfor et relativt smalt koncentrationsområde med op til cirka 3 foldig difference mellem maksimale og trough koncentrationer. Efter intramuskulær administration er eksponeringen omtrentlig dosis-proportional i dosisintervallet 50-500 mg.

Fordeling

Fulvestrant distribueres omfattende og hurtigt. Det store tilsyneladende distributionsvolumen ved *steady state* (V_{dss}) på ca. 3-5 l/kg, tyder på, at distributionen fortrinsvis sker ekstravaskulært. Fulvestrant er stærkt bundet (99%) til plasma-proteiner. *Very low density lipoprotein* (VLDL), *low density lipoprotein* (LDL) og *high density lipoprotein* (HDL) fraktioner er de primære bindende bestanddele. Der er ikke udført interaktionsstudier med henblik på kompetitiv proteinbinding. Virkningen af det kønshormonbindende globulin (SHBG) er ikke fastlagt.

Biotransformation

Metabolismen af fulvestrant er ikke fuldstændig undersøgt men involverer kombinationer af en række mulige biotransformationsveje, analog til endogene steroider. Identificerede metabolitter (inkluderer 17-ke-ton, sulfon, 3 sulfat 3- og 17-glucoronid metabolitter) er enten mindre aktive eller viser tilsvarende aktivitet som fulvestrant i antiøstrogene modeller. Studier, hvor der er anvendt humant levermateriale og rekombinante humane enzymer, indikerer, at CYP3A4 er det eneste P-450 isoenzym, der er involveret i oxidation af fulvestrant, hvor veje, der ikke involverer P-450, dog synes mere fremtrædende *in vivo*. *In vitro*-data indikerer at fulvestrant ikke hæmmer CYP450 isoenzymer.

Elimination

Fulvestrant elimineres primært i metaboliseret form. Udskillelsesvejen er primært via fæces, med mindre end 1% udskilt i urinen. Fulvestrant har en høj clearance, $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, som tyder på en høj udskillelsesratio via leveren. Den terminale halveringstid ($t_{1/2}$) efter intramuskulær administration er bestemt af absorptions-hastigheden og blev estimeret til at være 50 dage.

Specielle populationer

I en farmakokinetisk populationsanalyse af data fra fase 3-studier, var der ingen forskel i den farmakokinetiske profil for fulvestrant hvad angår alder (interval 33 til 89 år), vægt (40-127 kg) eller race.

Nedsat nyrefunktion

Let til moderat nedsat nyrefunktion påvirkede ikke farmakokinetikken for fulvestrant i klinisk relevant omfang.

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken for fulvestrant er blevet undersøgt i et klinisk enkeltdosis-studie, der blev gennemført hos kvinder som havde let til moderat nedsat leverfunktion, (Child-Pugh klasse A og B). En høj dosis i en formulering med en kortere virkningstid til intramuskulær injektion blev anvendt. Hos kvinder med nedsat leverfunktion sås en stigning i AUC på op til 2,5 gange sammenlignet med raske forsøgspersoner. Hos patienter der får Faslodex forventes en stigning i eksponering af denne størrelse at være veltolereret. Kvinder med svært nedsat leverfunktion, (Child-Pugh klasse C), blev ikke undersøgt.

Pædiatrisk population

Fulvestrants farmakokinetiske egenskaber er blevet evalueret i et klinisk studie med 30 piger med progressiv pubertas præcox i forbindelse med McCune Albright Syndrom (se pkt. 5.1). De pædiatriske patienter var i alderen 1 til 8 år og fik en intramuskulær dosis på 4 mg fulvestrant/kg hver måned. Den geometriske, gennemsnitlige steady-state-(ss)dalkoncentration af fulvestrant ($C_{min,ss}$) og AUC_{ss} var henholdsvis 4,2 (0,9) ng/ml og 3.680 (1.020) ng t/ml (standardafvigelse). Selvom de indsamlede data var begrænsede, svarede steady-state-dalkoncentrationerne af fulvestrant hos børnene i denne undersøgelse til dem, som blev observeret hos voksne.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Akut toksicitet for fulvestrant er lav.

Faslodex og andre formuleringer af fulvestrant var veltolererede hos de involverede dyrearter i flerdosis studier. Lokale reaktioner inklusive myositis og granulomata ved injektionsstedet blev tilskrevet vehiklet, men sværhedsgraden af myositis hos kaniner steg i takt med fulvestrant i forhold til saltkontrollen. I intramuskulære flerdosis toksicitetsstudier med rotter og hunde var den antiøstrogene aktivitet af fulvestrant årsag til de fleste observerede virkninger, specielt i hunkønnes reproduktionssystem, men også i andre organer, som hos begge køn er følsomme overfor hormoner. Arteritis i forskellige væv blev observeret hos nogle hunde efter kronisk dosering (12 måneder).

I forsøg med hunde efter oral og intravenøs administration, sås påvirkninger af det kardiovaskulære system (svage stigninger af S-T segmentet i EKG [ved oral indgift], og hjertestop hos en hund [ved

intravenøs indgift]. Disse forekom ved højere eksponeringsniveauer end ved patienter (C_{\max} >15 gange) og er sandsynligvis af begrænset betydning for human sikkerhed ved den kliniske dosis.

Fulvestrant udviser ikke genotoksisk potentiale.

Fulvestrant påvirkede reproduktionen og embryo/fosterudvikling i overensstemmelse med dets antiøstrogene aktivitet, ved doser svarende til den kliniske dosis. Hos rotter sås en reversibel nedsat kvindelig fertilitet og embryo-overlevelse, dycytocia samt en øget forekomst af fosterabnormaliteter inkl. Fodrodsbøjning. Kaniner som fik fulvestrant aborterede. Der blev observeret stigninger i placentavægt og foster post-implantationstab. Der var en øget forekomst af foster variationer hos kaniner (forskydning bagud af bækkenringen og 27. præ-sakrale hvirvel).

Et to-årigt onkogenicitetsstudie med rotter (intramuskulær administration af Faslodex) viste øget forekomst af godartede ovarietumorer i granulosa-celler hos hunrotter ved den høje dosis på 10 mg/rotte/15 dage og en øget forekomst af Leydigs tumorer i testiklerne hos hanrotter. I et toårigt onkogenicitetsstudie hos mus (med daglig oral administration) sås en øget forekomst af sex cord-stromale tumorer (både benigne og maligne) i ovarierne ved doser på 150 og 500 mg/kg/dag. Ved niveauet ”ingen effekt” for disse fund var den systemiske eksponering (AUC) cirka 1,5 gange niveauet af den forventede humane eksponering hos hunrotter og 0,8 gange hos hanrotter. Hos mus var den cirka 0,8 gange den forventede humane eksponering hos både hanner og hunner. Udvikling af sådanne tumorer er i overensstemmelse med de farmakologiske endokrine feedback-ændringer i gonadotropinniveauer, forårsaget af antiøstrogener hos dyr med cyklus. Disse betragtninger anses derfor ikke for relevante for brugen af fulvestrant til postmenopausale kvinder med fremskreden brystkræft.

Miljørisikovurdering

Miljørisikovurderingsstudier har vist, at fulvestrant potentielt kan medføre skadelige virkninger for vandmiljøet (se pkt. 6.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Ethanol (96 procent)
Benzylalkohol
Benzylbenzoat
Ricinusolie, rensat

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

Temperaturudsving uden for 2 °C - 8 °C skal begrænses. Dette indbefatter at undgå opbevaring ved temperaturer, der overstiger 30 °C, samt at undgå at overskride en periode på 28 dage med gennemsnitlig opbevaringstemperatur for produktet på under 25 °C (men over 2 °C – 8 °C). Efter temperaturudsving skal produktet straks igen opbevares ved de anbefalede opbevaringsforhold (opbevares i køleskab og transporteres nedkølet ved 2 °C - 8 °C). Temperaturudsving har en kumulativ

virkning på produktkvaliteten, og perioden på 28 dage må ikke overskrides i løbet af Faslodex' opbevaringstid på 4 år for Faslodex (se pkt. 6.3). Udsættelse for temperaturer under 2 °C vil ikke beskadige produktet, forudsat at det ikke opbevares ved temperaturer under -20 °C.

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Den fyldte injektionssprøjte består af:

En klar type 1 fyldt glas-injektionssprøjte med et polystyren pumpestempel, der er lukket med sikkerhedsforsegling, indeholdende 5 ml Faslodex opløsning til injektion.

Der vedlægges også en beskyttet kanyler (BD SafetyGlide) til montering på sprøjten.

Eller

To klare type 1 fyldte glas-injektionssprøjter med et polystyren pumpestempel, der er lukket med sikkerhedsforsegling, hver indeholdende 5 ml Faslodex-opløsning til injektion. Der vedlægges også beskyttede kanyler (BD SafetyGlide) til montering på hver sprøjte.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Administrationsinstruktion

Injektionen skal administreres ifølge lokale retningslinjer for intramuskulær injektion af stort volumen.

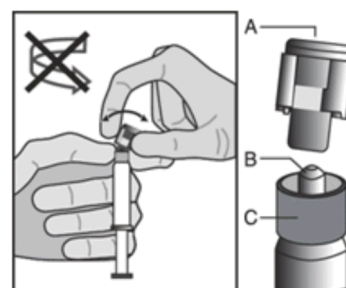
BEMÆRK: Der bør udvises forsigtighed ved administration af Faslodex i det dorsogluteale injektionsområde på grund af den nært underliggende iskiasnerve (se pkt. 4.4).

Advarsel - Den beskyttede kanyler (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) må ikke autoklaveres forud for anvendelse. Hænderne skal til enhver tid holdes bag ved kanylen under anvendelse og ved destruktion.

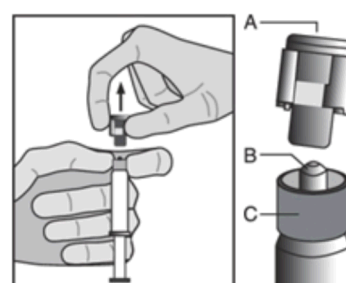
For hver af de to injektionssprøjter:

- Tag glassprøjten ud af bakken og undersøg, om den er uskadt.
- Åbn den ydre pakning af den beskyttede kanyler (SafetyGlide).
- Parenterale væsker skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning forud for administration.
- Hold sprøjten lodret og hold på den riflede del (C). Hold fast i låget (A) med den anden hånd og vip forsigtigt frem og tilbage, indtil låget brækkes af og kan trækkes af. Drej ikke (se figur 1).
- Fjern låget (A) med en lodret bevægelse. For at bevare steriliteten, må kanylens spids (B) ikke berøres (se figur 2).

Figur 1

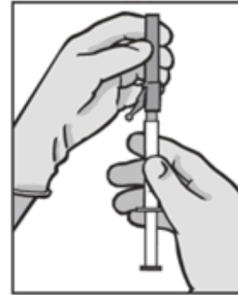


Figur 2



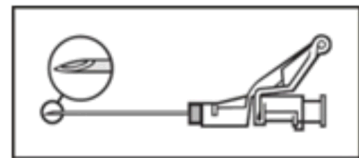
- Fastgør den beskyttede kanyle til sprøjtens LuerLock-system og drej indtil den er tilstrækkelig fastgjort (se figur 3).
- Tjek at kanylen er fastlåst til luer-fatningen, før den flyttes ud af lodret stilling.
- Kanylens beskyttelseshylster trækkes af i længderetningen, for at hindre beskadigelse af kanylens spids.
- Flyt den fyldte injektionssprøjte til administrationsstedet.
- Fjern kanylens beskyttelseshætte.
- Fjern overskydende luft fra sprøjten.

Figur 3



- Injicér langsomt (1-2 minutter/injektion) intramuskulært i balden (glutealområdet). For brugervenlighed vendes kanylens skråspids opad mod vippearmen (se figur 4).

Figur 4



- Efter injektion skub omgående med en enkelt finger på den assisterede vippearms for at aktivere beskyttelsesmekanismen (se figur 5).
BEMÆRK: Den må ikke aktiveres i nærheden af brugeren eller andre personer. Lyt efter klik og bekræft visuelt, at kanylespidsen er helt dækket.

Figur 5



Bortskaffelse

Fyldte sprøjter er **kun** til engangsbrug.

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for vandmiljøet. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer (se pkt. 5.3).

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/03/269/001 1 sprøjte

EU/1/03/269/002 2 sprøjter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 10. marts 2004

Dato for seneste fornyelse: 10. marts 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

AstraZeneca AB
Karlebyhusentrén
Astraallén
SE-152 57 Södertälje
Sverige

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsprogram (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Faslodex 250 mg injektionsvæske, opløsning.
fulvestrant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte indeholder 250 mg fulvestrant i 5 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Ethanol (96 procent), benzylalkohol, benzylbenzoat og rensset ricinusolie. Se indlægssedlen for mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte.

1 fyldt injektionssprøjte (5 ml)
1 beskyttet kanyle
2 fyldte injektionssprøjter (5 ml i hver)
2 beskyttede kanyler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intramuskulær injektion.
Kun til engangsbrug.
For fuldstændig instruktion vedrørende administration af Faslodex og brugen af den beskyttede kanyle, se vedlagte instruktioner vedrørende administration.
Der skal administreres to injektionssprøjter for at give den anbefalede 500 mg månedlige dosis.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet.
Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Se indlægssedlen for information om temperaturudsving.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/03/269/001 1 sprøjte
EU/1/03/269/002 2 sprøjter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FYLDT SPRØJTE ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Faslodex 250 mg injektionsvæske, opløsning
fulvestrant
Til intramuskulært brug

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Faslodex 250 mg injektionsvæske, opløsning fulvestrant

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Faslodex til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Faslodex
3. Sådan skal du bruge Faslodex
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Faslodex indeholder det aktive stof fulvestrant, som tilhører gruppen kaldet østrogen-blokkere. Østrogener, en type af kvindeligt kønshormon, kan i nogle tilfælde være involveret i væksten af brystkræft.

Faslodex anvendes enten

- alene, til behandling af postmenopausale kvinder med en type brystkræft kaldet østrogenreceptor-positiv brystkræft, der er lokalt fremskreden eller har spredt sig til andre dele af kroppen (metastatisk), eller
- i kombination med palbociclib til behandling af kvinder med en type brystkræft kaldet hormonreceptor positiv, human epidermal vækstfaktor receptor 2-negativ brystkræft, der er lokalt fremskreden eller har spredt sig til andre dele af kroppen (metastatisk). Kvinder, der ikke har nået overgangsalderen, vil også blive behandlet med et lægemiddel kaldet en luteiniserende hormonfrigivende hormon (LHRH)-agonist.

Når Faslodex gives i kombination med palbociclib er det vigtigt, at du også læser indlægssedlen for palbociclib. Spørg lægen, hvis du har spørgsmål om palbociclib.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Faslodex

Brug ikke Faslodex

- hvis du er allergisk over for fulvestrant eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du er gravid eller ammer.
- hvis du har alvorlige leverproblemer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger Faslodex, hvis nogle af følgende punkter gælder for dig:

- nyre- eller leverproblemer
- lavt blodpladetal (som fremmer dannelse af blodpropper) eller blødningsforstyrrelse
- tidligere problemer med blodpropper

- knogleskørhed (nedsat mineralindhold i knoglerne)
- alkoholisme

Børn og unge

Faslodex er ikke beregnet til børn og teenagere under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Faslodex

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Det er specielt vigtigt, at du fortæller din læge, hvis du tager blodfortyndende medicin (medicin der forebygger blodpropper).

Graviditet og amning

Du må ikke anvende Faslodex hvis du er gravid. Hvis du kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention, mens du er i behandling med Faslodex og i 2 år efter din sidste dosis.

Du må ikke amme, mens du behandles med Faslodex.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Faslodex forventes ikke at påvirke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Hvis du føler dig træt efter behandling med Faslodex, bør du ikke køre bil eller betjene maskiner.

Faslodex indeholder 10 % w/v ethanol (alkohol), dvs. op til 500 mg per injektion, hvilket svarer til 10 ml øl eller 4 ml vin.

Skadeligt for personer der lider af alkoholisme.

Tag hensyn ved behandling af højrisikogrupper så som patienter med leversygdomme eller epilepsi.

Faslodex indeholder 500 mg benzylalkohol per injektion, hvilket svarer til 100 mg/ml.

Benzylalkohol kan give allergiske reaktioner.

Faslodex indeholder 750 mg benzylbenzoat per injektion, hvilket svarer til 150 mg/ml.

3. Sådan skal du bruge Faslodex

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er 500 mg fulvestrant (to 250 mg/5 ml-injektioner), der gives en gang om måneden, samt en ekstra 500 mg dosis givet 2 uger efter den første dosis.

Din læge eller sygeplejerske vil give dig Faslodex som en langsom intramuskulær injektion, én i hver balle.

Spørg lægen eller apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du kan have behov for omgående lægebehandling, hvis du får en af følgende bivirkninger:

- Allergiske reaktioner (overfølsomhed), der kan omfatte hævelser i ansigt, læber, tunge og/eller svælg, som kan være tegn på anafylaktisk reaktion/shock.
- Blodprop (øget risiko)*
- Leverbetændelse (hepatitis)
- Leversvigt

Fortæl lægen, apotekpersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du bemærker en af følgende bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Irritation ved injektionsstedet som smerte og/eller betændelse (inflammation)
- Unormale niveauer af leverenzymmer (i blodprøver)*
- Kvalme
- Svaghedsfølelse, træthed*
- Smerter i led, muskler og knogler
- Hedeture
- Hududslæt
- Allergiske reaktioner, herunder hævelser af ansigt, læber, tunge og/eller hals

Alle andre bivirkninger:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Hovedpine
- Opkastning, diarré eller appetitløshed*
- Urinvejsinfektion
- Rygsmerter*
- Forhøjet bilirubin (galdefarvestof, der dannes i leveren)
- Blodprop (øget risiko)*
- Nedsat antal blodplader (trombocytopeni)
- Blødning fra skeden
- Smerter i lænden, der stråler ned i det ene ben (iskias)
- Pludselig svaghed, følelseløshed, snurren eller manglende bevægelse i benet, især kun i den ene side af kroppen, pludselige problemer med at gå eller med balancen (perifer neuropati)

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Tykt, hvidligt udflåd fra skeden og svamp (infektion)
- Blå mærker og blødning ved injektionsstedet
- Forhøjet gamma-GT (et leverenzym, der kan påvises i blodprøver)
- Leverbetændelse (hepatitis)
- Leversvigt
- Følelseløshed, snurren og smerter
- Anafylaktisk reaktion/shock

* Omfatter bivirkninger, hvor det nøjagtige omfang af Faslodex bidrag ikke kan bedømmes på grund af den tilgrundsiggende sygdom.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen eller sprøjtens etiket efter forkortelsen EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

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

Temperaturudsving uden for 2 °C - 8 °C skal begrænses. Dette indfatter at undgå opbevaring ved temperaturer, der overstiger 30 °C, samt at undgå at overskride en periode på 28 dage med gennemsnitlig opbevaringstemperatur for produktet på under 25 °C (men over 2 °C - 8 °C). Efter temperaturudsving skal produktet straks igen opbevares ved de anbefalede opbevaringsforhold (opbevares i køleskab og transporteres nedkølet 2 °C - 8 °C). Temperaturudsving har en kumulativ virkning på produktkvaliteten, og perioden på 28 dage må ikke overskrides i løbet af Faslodex opbevaringstiden på 4 år for Faslodex. Udsættelse for temperaturer under 2 °C vil ikke beskadige produktet, forudsat at det ikke opbevares ved temperaturer under -20 °C.

Behold den fyldte injektionssprøjte i den originale pakning, for at beskytte den mod lys.

Personalet har ansvar for den korrekte opbevaring, brug og destruktion af Faslodex.

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for vandmiljøet. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Faslodex indeholder:

- Aktivt stof: fulvestrant. Hver fyldt injektionssprøjte (5 ml) indeholder 250 mg fulvestrant.
- Øvrige indholdsstoffer (hjelpestoffer): ethanol (96 procent), benzylalkohol, benzylbenzoat og rensset ricinusolie.

Udseende og pakningsstørrelser

Faslodex er en klar, farveløs til gul, viskøs væske i en fyldt injektionssprøjte lukket med en sikkerhedsforsegling indeholdende 5 ml opløsning til injektion. Der skal administreres to injektionssprøjter for at give den anbefalede 500 mg månedlig dosis.

Faslodex leveres i 2 forskellige pakninger, enten en pakning indeholdende 1 fyldt glas-injektionssprøjte eller en pakning med 2 fyldte glas-injektionssprøjter. Der vedlægges også beskyttede kanyler (BD SafetyGlide) til montering på hver sprøjte.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Fremstiller

AstraZeneca AB
Karlebyhusentrén
Astraallén
SE-152 57 Södertälje
Sverige

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 0000

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft
Tel: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: + 40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Faslodex 500 mg (2 x 250 mg/5 ml injektionsvæske, opløsning) skal administreres med 2 fyldte injektionssprøjter, se pkt. 3.

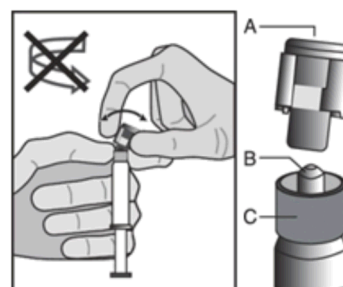
Administrationsinstruktioner

Advarsel - Den beskyttede kanyle (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) må ikke autoklaveres forud for anvendelse. Hænderne skal til enhver tid holdes bag ved kanylen under anvendelse og ved destruktion.

For hver af de to injektionssprøjter:

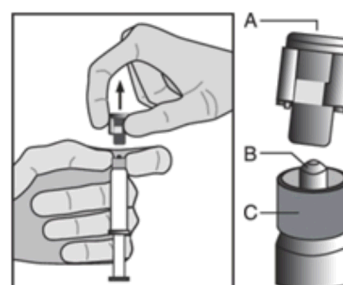
- Tag glassprøjten ud af bakken og undersøg, om den er uskadt.
- Åbn den ydre pakning af den beskyttede kanyle (SafetyGlide).
- Parenterale væsker skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning forud for administration.
- Hold sprøjten lodret, hold på den riflede del (C). Hold fast i låget (A) med den anden hånd og vip forsigtigt frem og tilbage, indtil låget brækkes af og kan trækkes af, drej ikke låget. (se figur 1).

Figur 1



- Fjern låget (A) med en lodret bevægelse. For at bevare steriliteten, må kanylens spids (B) ikke berøres (se figur 2).

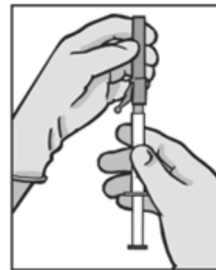
Figur 2



- Fastgør den beskyttede kanyle til sprøjten LuerLock-system og drej for at fastgøre den godt (se figur 3).
- Tjek at kanylen er fastlåst til luer-fatningen, før den flyttes ud af lodret stilling.
- Drej for at fastgøre kanylen på luer-fatningen.
- Kanylens beskyttelseshylster trækkes af i længderetningen for at hindre beskadigelse af kanylens spids.

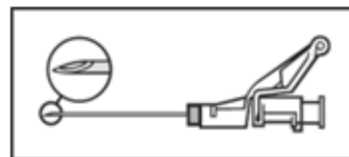
Figur 3

- Flyt den fyldte injektionssprøjte til administrationsstedet.
- Fjern kanylens beskyttelseshætte.
- Fjern overskydende luft fra sprøjten.



- Injicér langsomt (1-2 minutter/injektion) intramuskulært i balden (glutealområdet). For brugervenlighed vendes kanylens skråspids opad mod vippearmen (se figur 4).

Figur 4



- Efter injektion skub omgående med en enkelt finger på den assisterede vippearm for at aktivere beskyttelsesmekanismen (se figur 5).
BEMÆRK: Den må ikke aktiveres i nærheden af brugeren og andre personer. Lyt efter klik og bekræft visuelt, at kanylespidsen er helt dækket.

Figur 5



Bortskaffelse

Fyldte sprøjter er **kun** til engangsbrug.

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