

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Fulvestrant Mylan 250 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Ein áfyllt sprauta inniheldur 250 mg fulvestrant í 5 ml lausn.

Hjálparefni með þekkta verkun (í 5 ml)

Etanól, vatnsfrítt (500 mg)

Benzýlalkóhól (500 mg)

Benzýlbensóat (750 mg).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, litlaus til gul, seigfljótandi lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fulvestrant er ætlað:

- sem einlyfjameðferð við estrógenviðtaka jákvæðu brjóstakrabbameini sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum hjá konum eftir tíðahvörf:
 - sem hafa ekki fengið áður meðferð með lyfi með verkun á innkirtla, eða
 - þegar sjúkdómur tekur sig upp að nýju við eða eftir viðbótarmeðferð með andestrógeni, eða ef sjúkdómur sem meðhöndlaður er með andestrógeni fer versnandi.
- í samsettri meðferð með palbociclibi til meðferðar á hormónaviðtaka jákvæðu (hormone receptor (HR)-positive), manna húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2 neikvæðu (human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative) staðbundnu langt gengnu brjóstakrabbameini eða brjóstakrabbameini með meinvörpum, hjá konum sem hafa áður fengið meðferð með lyfi með verkun á innkirtla (sjá kafla 5.1).

Hjá konum fyrir tíðahvörf og konum sem nálgast tíðahvörf á samsett meðferð með palbociclibi að vera gefin samhliða örva leysipáttar gulbúskveikju (LHRH-örva).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnar konur (þar á meðal aldraðar)

Ráðlagður skammtur er 500 mg með eins mánaðar millibili, með 500 mg viðbótarskammti sem gefinn er tveimur vikum eftir upphafsskammt.

Þegar fulvestrant er notað í samsettri meðferð með palbociclibi, sjá einnig samantekt á eiginleikum palbociclibs.

Konur fyrir tíðahvörf og konur sem nálgast tíðahvörf eiga að fá meðferð með LHRH-örva í samræmi við staðbundnar klínískar leiðbeiningar áður en samsett meðferð með fulvestrant og palbociclibi hefst og allan meðferðartímann.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er ráðlagt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun ≥ 30 ml/mín.). Öryggi og verkun hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.) og því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarástarfsemi

Ekki er mælt með að skammti handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarástarfsemi sé breytt. Þó skal gæta varúðar við notkun fulvestrants handa þessum sjúklingum, þar sem útsetning fyrir fulvestrant getur aukist. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarástarfsemi (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Börn og unglingar

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun fulvestrants hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Fyrirliggjandi gögnum er lýst í köflum 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að setja fram ráðleggingar um skammta.

Lyfjagjöf

Fulvestrant Mylan á að gefa sem tvær 5 ml inndælingar í röð með hægri inndælingu í vöðva (1-2 mínútur/inndælingu), ein í hvora rasskinn (í rassvöðva).

Sýna skal aðgát ef Fulvestrant Mylan er dælt í rasskinn (dorsogluteal) vegna nálægðar settaugarinnar sem liggur þar undir.

Varðandi ítarlegar notkunarleiðbeiningar sjá kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Meðganga og brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

Alvarlega skert lifrarástarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Fulvestrant á að nota með varúð hjá sjúklingum með vægt- til meðalskerta lifrarástarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Fulvestrant á að nota með varúð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun minni en 30 ml/mín.).

Vegna þess að lyfið er gefið í vöðva skal gæta varúðar við notkun fulvestrants hjá sjúklingum með blæðingarhneigð, blóðflagnafæði eða sem eru á blóðþynningarmeðferð.

Tilvik um segarek sjást oft hjá konum með langt gengið brjóstakrabbamein og hafa sést í klínískum rannsóknum með fulvestrant (sjá kafla 4.8). Þetta ætti að hafa í huga þegar fulvestrant er ávísað sjúklingum í áhættuhópi.

Greint hefur verið frá aukaverkunum eins og settaugarbólgu, taugahvotum, taugaverkjum og útlægum taugaverkjum við inndælingu með fulvestrant. Sýna skal aðgát þegar fulvestrant er gefið í rasskinn (dorsogluteal) vegna nálægðar settaugarinnar sem liggur þar undir (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Engar langtímaupplýsingar liggja fyrir um áhrif fulvestrants á bein. Vegna verkunarháttar fulvestrants er hugsanlega hættu á beinþynningu.

Verkun og öryggi fulvestrant (í einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með palbociclibi) hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með lífshættulegan sjúkdóm í innnyflum (critical visceral disease).

Fyrir samsetta meðferð með fulvestrant og palbociclibi, sjá einnig samantekt á eiginleikum palbociclibs.

Áhrif á mælingar á mótefnum estradíóla

Vegna þess hve byggingarlega lík fulvestrant og estradíól eru getur fulvestrant haft áhrif á estradíól mælingar sem nota mótefni og leitt til að gildi estradíóls mælist ranglega hækkuð.

Börn

Fulvestrant er ekki ætlað börnum og unglingum vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

Fulvestrant Mylan inniheldur 10% w/v alkóhól (etanól)

Lyfið inniheldur 500 mg af alkóhóli (etanóli) í hverjum 5 ml sem samsvarar 10% w/v. Magnið í hverjum meðferðarskammti (þ.e. tveimur sprautum) af lyfinu samsvarar minna en 25 ml af bjór eða 10 ml af léttvíni. Þetta litla magn alkóhóls (etanóls) í lyfinu mun ekki hafa nein merkjanleg áhrif.

Fulvestrant Mylan inniheldur benzýlalkóhól

Lyfið inniheldur 500 mg af benzýlalkóhóli í hverjum 5 ml, sem jafngildir 100 mg/ml (10% w/v). Benzýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Fulvestrant inniheldur benzýl bensóat

Lyfið inniheldur 750 mg benzýl bensóat í hverjum 5 ml sem samsvarar 150 mg/ml (15% w/v).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Klínísk rannsókn á milliverkunum við mídazólám (hvarfefni CYP3A4) sýndi að fulvestrant hemur ekki CYP3A4. Klínískar rannsóknir á milliverkunum við rifampisín (örvar CYP3A4) og ketókónasól (hemur CYP3A4) sýndu að engar breytingar verða á úthreinsun fulvestrants sem hafa klíníska þýðingu. Breytingar á skömmtum eru þess vegna ekki nauðsynlegar hjá sjúklingum sem fá fulvestrant samhliða CYP3A4 hemlum eða örvum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Sjúklingar á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Fulvestrant Mylan stendur og í 2 ár eftir síðasta skammt.

Meðganga

Fulvestrant má ekki nota á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Sýnt hefur verið fram á að fulvestrant berst um fylgju eftir einn skammt í vöðva hjá rottum og kaninum. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt eitiráhrif á æxlun þ.m.t. aukna tíðni á afbrigðileika hjá fósturum og fósturlát (sjá kafla 5.3). Ef þungun verður á meðan fulvestrant er tekið, verður að upplýsa sjúklinginn um hugsanlega áhættu fyrir fósttrið og hugsanlega hættu á fósturláti.

Brjóstagjöf

Stöðva skal brjóstagjöf meðan á meðferð með fulvestrant stendur. Fulvestrant skilst út í mjólk hjá mjólkandi rottum. Ekki er vitað hvort fulvestrant skilst út í brjóstamjólk. Með möguleikann á alvarlegum aukaverkunum af völdum fulvestrants hjá brjóstmylkingum í huga er notkun meðan á brjóstagjöf stendur frábending (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Áhrif fulvestrants á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið rannsökuð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Fulvestrant hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Engu að síður, þar sem mjög algengt er að greint hafi verið frá þróttleysi við notkun fulvestrant, skulu þeir sjúklingar sem finna fyrir þessari aukaverkun gæta varúðar við akstur eða notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Einlyfjameðferð

Þessi kafli veitir upplýsingar byggðar á öllum aukaverkunum úr klínískum rannsóknum, rannsóknum eftir markaðssetningu lyfsins eða beinum tilkynningum. Í sameinuðum upplýsingum um fulvestrant einlyfjameðferð voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá viðbrögð á stungustað, þróttleysi, ógleði og hækkun lifrarensíma (ALT, AST, ALP).

Í töflu 1 voru eftirfarandi tíðniflokkar fyrir aukaverkanir reiknaðir út frá fulvestrant 500 mg meðferðararminum í samanlagðri greiningu á öryggi í rannsóknum með samanburði á fulvestrant 500 mg við fulvestrant 250 mg [CONFIRM (rannsókn D6997C00002), FINDER 1 (rannsókn D6997C00004), FINDER 2 (rannsókn D6997C00006) og NEWEST (rannsókn D6997C00003) rannsóknunum] eða eingöngu úr FALCON (rannsókn D699BC00001) með samanburði á fulvestrant 500 mg við anastrózól 1 mg. Þar sem mismunur er á tíðni milli heildargreiningarinnar á öryggi og FALCON er hæsta tíðni sýnd. Tíðnin í töflu 1 var byggð á öllum tilkynntum tilvikum, óháð því hvernig orsakasambandið var metið af sérfræðingi. Miðgildi meðferðarlengdar fulvestrant 500 mg í sameinuðum upplýsingum (þ.m.t. rannsóknirnar sem nefndar eru hér að ofan ásamt FALCON) var 6,5 mánuðir.

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir sem eru taldar upp hér fyrir neðan eru flokkaðar eftir tíðni og líffærum. Tíðniflokkun er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu fulvestrant einlyfjameðferð

Aukaverkanir flokkaðar eftir líffærum og tíðni		
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Þvagfærasýkingar
Blóð og eitlar	Algengar	Fækkun blóðflagna ^c
Önæmiskerfi	Mjög algengar	Ofnæmisviðbrögð ^c
	Sjaldgæfar	Bráðafnæmisviðbrögð
Efnaskipti og næring	Algengar	Lystarleysi ^a
Taugakerfi	Algengar	Höfuðverkur
Æðar	Mjög algengar	Hitakófi ^c
	Algengar	Bláæðasegarek ^a
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði
	Algengar	Uppköst, niðurgangur
Lifur og gall	Mjög algengar	Hækkun lifrarensíma (ALAT, ASAT, ALP) ^a
	Algengar	Hækkun bílírúbíns ^a
	Sjaldgæfar	Lifrabíln ^{c,f} , lifrabólga ^f , hækkun gamma-GT ^f
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot ^c
Stoðkerfi og stoðvefur	Mjög algengar	Verkur í lið og stoðkerfi ^d
	Algengar	Bakverkur ^a
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Blæðing frá leggöngum ^c
	Sjaldgæfar	Hvítsveppasýking í leggöngum ^f , hvítleit útferð (leukorrhea) ^f
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þróttleysi ^a , viðbrögð á stungustað ^b
	Algengar	Úttaugakvilli ^c , settaugarbólga ^c
	Sjaldgæfar	Blæðing á stungustað ^f , margúll á stungustað ^f , taugahvot ^{c,f}

^a Felur í sér aukaverkanir þar sem ekki er hægt að meta framlag fulvestrants vegna undirliggjandi sjúkdóma.

^b Heitið viðbrögð á stungustað felur ekki í sér blæðingu á stungustað, margúl á stungustað, settaugarbólgu, taugahvot og útlæga taugaverki.

^c Kom ekki fram í stórum klínískum rannsóknum (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Tíðni var reiknuð með því að nota efri mörk 95% öryggisbils fyrir punktmatið (point estimate). Það reiknast sem 3/560 (þar sem 560 er fjöldi sjúklinga í stóru klínísku rannsóknunum), sem jafngildir tíðniflokknum „sjaldgæfar“.

^d Felur í sér: liðverki og fátíðari verki í stoðkerfi, vöðvaverki og verk í útlím.

^e Mismumandi tíðniflokkur í upplýsingum úr heildargreiningunni á öryggi og FALCON.

^f Aukaverkun kom ekki fram í FALCON.

Lýsing á sérstökum aukaverkunum

Lýsingarnar hér fyrir neðan byggjast á öryggisgreiningu upplýsinga um 228 sjúklinga sem fengu að minnsta kosti einn (1) skammt af fulvestrant og 232 sjúklinga sem fengu að minnsta kosti einn (1) skammt af anastrózóli, talið í sömu röð, í fasa 3 rannsókninni FALCON.

Verkur í lið og stoðkerfi

Í FALCON rannsókninni greindu 65 sjúklingar (31,2%) í fulvestrant arminum og 48 sjúklingar (24,1%) í anastrózóli arminum frá verk í lið og stoðkerfi. Af þeim 65 sjúklingum sem voru í fulvestrant arminum greindu 40% sjúklinga (26/65) frá verk í lið og stoðkerfi á fyrsta mánuði meðferðarinnar og 66,2% sjúklinganna (43/65) á fyrstu 3 mánuðum meðferðarinnar. Enginn sjúklinganna greindi frá tilviki sem var á CTCAE stigi ≥ 3 eða krafðist skammtalækkunar, skammtahlés eða stöðvunar meðferðar vegna þessara aukaverkana.

Samsett meðferð með palbociclibi

Heildaröryggi fulvestrants í samsettri meðferð með palbociclibi er byggt á upplýsingum frá 517 sjúklingum með hormónaviðtaka jákvætt, HER2-neikvætt langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum í slembuðu PALOMA3 rannsókninni (sjá kafla 5.1). Algengustu ($\geq 20\%$) aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu fulvestrant í samsettri meðferð með palbociclibi voru daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð, sýkingar, þreyta, ógleði, blóðleysi, munnbólga, niðurgangur, blóðflagnafæð og uppköst. Algengustu ($\geq 2\%$) ≥ 3 stigs aukaverkanirnar voru daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð, sýkingar, blóðleysi, hækkað ASAT, blóðflagnafæð og þreyta.

Tafla 2 sýnir aukaverkanir úr PALOMA3.

Miðgildislengd útsetningar fyrir fulvestranti var 11,2 mánuðir í fulvestrant + palbociclib hópnum og 4,8 mánuðir í fulvestrant + lyfleysu hópnum. Miðgildislengd útsetningar fyrir palbociclibi í fulvestrant + palbociclib hópnum var 10,8 mánuðir.

Tafla 2 Aukaverkanir byggðar á PALOMA3 rannsókn (N=517)

Líffærakerfi Tíðni Kjörheiti ^a	Fulvestrant + palbociclib (N=345)		Fulvestrant + lyfleysa (N=172)	
	Öll stig n (%)	Stig ≥ 3 n (%)	Öll stig n (%)	Stig ≥ 3 n (%)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra				
<i>Mjög algengar</i>				
Sýkingar ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Blóð og eitlar				
<i>Mjög algengar</i>				
Daufkyrningafæð ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Hvítfrumnafæð ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Blóðleysi ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Blóðflagnafæð ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Sjaldgæfar</i>				
Daufkyrningafæð með hita	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Efnaskipti og næring				
<i>Mjög algengar</i>				
Minnkuð matarlyst	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Taugakerfi				
<i>Algengar</i>				
Bragðskynstruflanir	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Augu				
<i>Algengar</i>				
Aukið táraflæði	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Þokusýn	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Augnþurrkur	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti				
<i>Algengar</i>				
Blóðnasir	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Meltingarferi				
<i>Mjög algengar</i>				
Ógleði	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)

Munnbólga ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Niðurgangur	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Uppköst	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Húð og undirhúð				
<i>Mjög algengar</i>				
Hárlos	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
Útbrot ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Algengar</i>				
Þurr húð	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað				
<i>Mjög algengar</i>				
Þreyta	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Hiti	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Algengar</i>				
Þröttleysi	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Rannsóknaniðurstöður				
<i>Mjög algengar</i>				
Hækkað ASAT	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Algengar</i>				
Hækkað ALAT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALAT=alanín aminótransferasi; ASAT=aspartat aminótransferasi; N/n=fjöldi sjúklinga; NA=á ekki við

^a Aukaverkanir (kjörheiti) eru taldar upp samkvæmt MedDRA 17.1.

^b Sýkingar eru öll kjörheiti sem sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra ná yfir.

^c Daufkyrningafæð felur í sér eftirfarandi kjörheiti: daufkyrningafæð, fækkun daufkyrninga.

^d Hvítfrumnafæð felur í sér eftirfarandi kjörheiti: hvítfrumnafæð, fækkun hvítra blóðkorna.

^e Blóðleysi felur í sér eftirfarandi kjörheiti: blóðleysi, minnkað hemóglóbín, minnkuð blóðkornaskil.

^f Blóðflagnafæð felur í sér eftirfarandi kjörheiti: blóðflagnafæð, fækkun blóðflagna.

^g Munnbólga felur í sér eftirfarandi kjörheiti: munnslímusæri, varabólga, tungubólga, tungusviði, munnsár, slímhúðarbólga, verkur í munni, óþægindi í munni og koki, verkur í munni og koki, munnbólga.

^h Útbrot fela í sér eftirfarandi kjörheiti: útbrot, dröfnuörðuútbrot, kláðaútbrot, roðaútbrot, örðuútbrot, húðbólga, þrymlabólulík húðbólga, eitrunarhúðkvilli.

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Daufkyrningafæð

Hjá sjúklingum sem fengu fulvestrant í samsettri meðferð með palbociclibi í PALOMA3 rannsókninni var greint frá daufkyrningafæð af hvaða stigi sem er hjá 290 (84,1%) sjúklingum, 3. stigs daufkyrningafæð hjá 200 (58,0%) sjúklingi og 4. stigs daufkyrningafæð hjá 40 (11,6%) sjúklingum. Í fulvestrant + lyfleysu hópnum (n=172) var greint frá daufkyrningafæð af hvaða stigi sem er hjá 6 (3,5%) sjúklingum, 3. stigs daufkyrningafæð hjá 1 (0,6%) sjúklingi. Ekki var greint frá 3. eða 4. stigs daufkyrningafæð í fulvestrant + lyfleysu hópnum.

Hjá sjúklingum sem fengu fulvestrant í samsettri meðferð með palbociclibi var miðgildi tíma fram að fyrsta tilviki daufkyrningafæðar af hvaða stigi sem er 15 dagar (á bilinu: 13-512 dagar) og miðgildi tímalengdar ≥3. stigs daufkyrningafæðar var 16 dagar. Greint var frá daufkyrningafæð með hita hjá 3 (0,9%) sjúklingum sem fengu fulvestrant í samsettri meðferð með palbociclibi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Greint hefur verið frá stökum tilvikum ofskömmtunar með fulvestrant hjá mönnum. Við ofskömmtun er mælt með stuðningsmeðferð við einkennum Dýrarannsóknir benda til að engin áhrif önnur en þau sem tengjast beint eða óbeint and-estrógen virkni komi í ljós við stærri skammta af fulvestrant (sjá kafla 5.3).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Innkirtlalyf, And-estrógen, ATC-flokkur: L02BA03

Verkunarháttur og lyfhrif

Fulvestrant er samkeppnisestrógenviðtakablokki og hefur sambærilega sækni og estradíól. Fulvestrant hemur vaxtarörvandi áhrif estrógens án nokkurrar örvunar (estrógen-líkrar) virkni. Verkunarháttur tengist lækkun (down-regulation) á estrógenviðtakapróteinmagni (oestrogen receptor protein levels). Klínískar rannsóknir hjá konum eftir tíðahvörf með frumkomið brjóstakrabbamein hafa sýnt að fulvestrant fækkar marktæk estrógenviðtökum í estrógenviðtaka jákvæðum æxlum samanborið við lyfleysu. Það varð jafnframt marktæk minnkun á tjáningu (expression) prógesterónviðtaka sem er í samræmi við skort á eigin estrógenörvandi áhrifum. Einnig hefur verið sýnt fram á að fulvestrant 500 mg fækkar (down-regulates) estrógenviðtökum og fjölgunarvísinum Ki67, í meira mæli en fulvestrant 250 mg í brjóstakrabbameinsæxlum þegar það var gefið eldri konum (eftir tíðahvörf) fyrir skurðaðgerð (neoadjuvant setting).

Klínísk verkun og öryggi í langt gengnu brjóstakrabbameini

Einlyfjameðferð

Fasa 3 klínískri rannsókn lauk hjá 736 konum sem komnar voru yfir tíðahvörf með langt gengið brjóstakrabbamein þar sem sjúkdómur tók sig upp að nýju á meðan eða eftir viðbótarmeðferð með lyfi með verkun á innkirtla eða sjúkdómur fór versnandi eftir meðferð með lyfi með verkun á innkirtla við langt gengnum sjúkdómi. Í rannsókninni tóku þátt 423 sjúklingar þar sem sjúkdómur hafði tekið sig upp að nýju eða versnað meðan á and-estrógen meðferð stóð (undirhópur AE) og 313 sjúklingar þar sem sjúkdómur hafði tekið sig upp að nýju eða versnað meðan á meðferð með arómatasa hemli stóð (undirhópur AI). Í þessari rannsókn var borið saman öryggi og verkun fulvestrants 500 mg (n=362) við fulvestrant 250 mg (n=374). Lifun án versnunar sjúkdóms (progression-free survival, (PFS)) var aðalendapunktur; mikilvægir auka endapunktur varðandi verkun voru m.a. hlutlægt svörunarhlutfall (ORR), klínískt batahlutfall (CBR) og heildarlifun (OS). Niðurstöður varðandi verkun úr CONFIRM rannsókninni eru teknar saman í töflu 3.

Tafla 3 Niðurstöðusamantekt á aðalendapunkti (PFS) og mikilvægum auka endapunktum varðandi verkun í CONFIRM rannsókninni.

Varðandi verkun FOLFOLIN® í samhengi við FOLFOLIN®-þunnsökunina						
Breyta	Matstegund; meðferðar- samanburður	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Samanburður milli hópa (Fulvestrant 500 mg/ Fulvestrant 250 mg)		
				Áhættuhlutfall	95% CI	p-gildi
PFS	K-M miðgildi í mánuðum; áhættuhlutfall					
Allir sjúklingar		6,5	5,5	0,80	0,68, 0,94	0,006
-Undirhópur AE (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62, 0,94	0,013
-Undirhópur AI (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67, 1,08	0,195
OS ^b	K-M miðgildi í mánuðum; áhættuhlutfall					
Allir sjúklingar		26,4	22,3	0,81	0,69, 0,96	0,016 ^c
-Undirhópur AE (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63, 0,99	0,038 ^c
-Undirhópur AI (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67, 1,11	0,241 ^c
Breyta	Matstegund;	Fulvestrant 500 mg	Fulvestrant 250 mg	Samanburður milli hópa (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg)		
	Meðferðar- samanburður	(N=362)	(N=374)	Algildur munur í %	95% CI	
ORR ^d	% sjúklinga með OR; algildur munur í %					
Allir sjúklingar		13,8	14,6	-0,8	-5,8, 6,3	
-Undirhópur AE (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2, 9,3	
-Undirhópur AI (n=205) ^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5, 9,8	
CBR ^e	% sjúklinga með CB; algildur munur í %					
Allir sjúklingar		45,6	39,6	6,0	-1,1, 13,3	
-Undirhópur AE (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2, 16,6	
-Undirhópur AI (n=313) ^a		36,2	32,3	3,9	-6,1, 15,2	

^a Fulvestrant er ætlað sjúklingum þar sem sjúkdómur hafði tekið sig upp að nýju eða versnað meðan á and-estrógen meðferð stóð. Niðurstöður í AI undirhópnum eru ófullnægjandi.

^b OS á við lokagreiningu á lifun þegar 75% sjúklinganna höfðu látist.

^c Tölulegt (nominal) p-gildi án aðlögunar fyrir margfaldan samanburð (multiplicity adjustment) milli upphafsgreiningar á heildarlifun þegar 50% sjúklinganna höfðu látist og uppfærðrar greiningar á lifun þegar 75% sjúklinganna höfðu látist.

^d ORR var metið hjá þeim sjúklingum þar sem hægt var að meta viðbrögð í upphafi (þ.e. þeir sem voru með mælanlegan sjúkdóm í upphafi; 240 sjúklingar í fulvestrant 500 mg hópnum og 261 sjúklingar í fulvestrant 250 mg hópnum).

^e Sjúklingar með bestu hlutlægu svörunina af heildarsvörum, hlutasvörum eða stöðugan sjúkdóm ≥ 24 vikur.

PFS: Lifun án versunar sjúkdóms; ORR: Hlutlægt svörnarhlutfall; OR: Hlutlægt svörum; CBR: Klínískt batahlutfall; CB: Klínískur bati; OS:Heildarlifun; K-M:Kaplan-Meier; CI: Öryggismörk; AI: arómatasa hemill; AE: and-estrógen.

Fasa 3 slembuð, tvíblind tvílyfleysu, fjölsetra rannsókn með fulvestrant 500 mg samanboreð við anastrózól 1 mg var gerð hjá konum sem komnar voru yfir tíðahvörf með ER-jákvætt og/eða PgR-jákvætt brjóstakrabbamein sem var staðbundið langt gengið eða með meinvörpum sem höfðu ekki áður fengið hormónameðferð af nokkru tagi. Alls var 462 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá annaðhvort fulvestrant 500 mg eða anastrózól 1 mg. Við slembival var lagskipt eftir

sjúkdómsstigi (staðbundinn langt genginn eða með meinvörpum), fyrri krabbameinslyfjameðferð við langt gengnum sjúkdómi og mælanlegum sjúkdómi.

Aðalendapunktur verkunar í rannsókninni var lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) samkvæmt mati rannsóknarlæknis metið samkvæmt RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Mikilvægir aukaendapunktar verkunar voru m.a. heildarlifun (OS) og hlutlægt svörunarhlutfall (objective response rate (ORR)).

Miðgildi aldurs þeirra sjúklinga sem tóku þátt í rannsókninni var 63 ár (á bilinu 36-90). Meirihluti sjúklinganna (87%) var með meinvörp við upphaf rannsóknarinnar. Fimmtíu og fimm prósent (55,0%) sjúklinganna voru með meinvörp í innri líffærum við upphaf rannsóknarinnar. Alls hafði 17,1% sjúklinganna fengið áður krabbameinslyfjameðferð við langt gengnum sjúkdómi, 84,2% sjúklinganna voru með mælanlegan sjúkdóm.

Niðurstöður voru samkvæmar varðandi meirihluta fyrirfram skilgreindra sjúklingahópa. Varðandi undirhóp sem takmarkaðist við sjúkdóm án meinvarpa í innri líffærum (n=208) var áhættuhlutfall (HR) 0,592 (95% CI: 0,419; 0,837) í fulvestrant arminum samanborið við anastrózól arminn. Í undirhópi sjúklinga með meinvörp í innri líffærum (n=254) var áhættuhlutfall (HR) 0,993 (95% CI: 0,740; 1,331) í fulvestrant arminum samanborið við anastrózól arminn. Niðurstöður varðandi verkun í FALCON rannsókninni eru sýndar í töflu 4 og mynd 1.

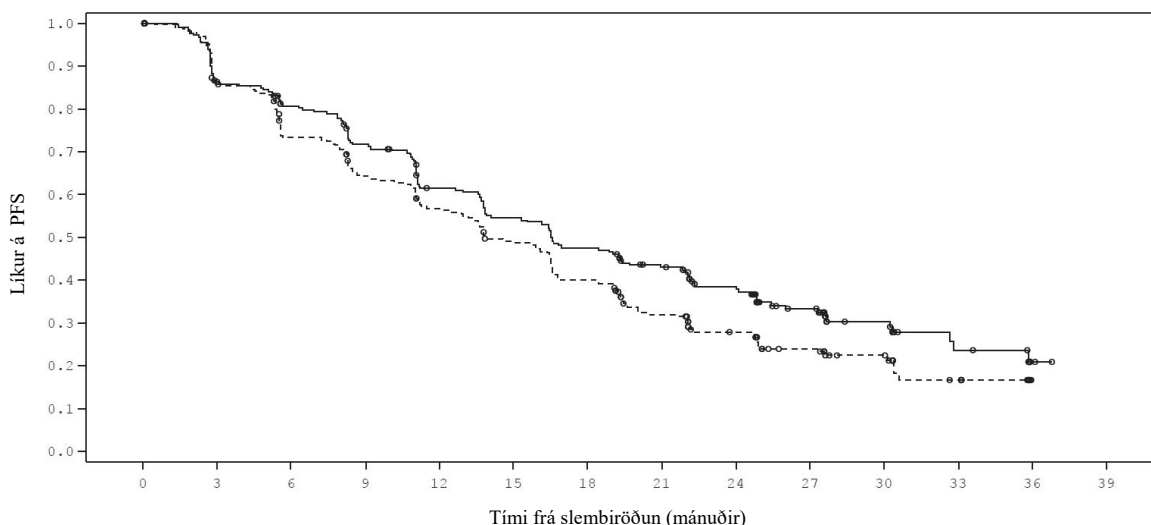
Tafla 4 Samantekt á niðurstöðum varðandi aðalendapunkt verkunar (PFS) og mikilvæga aukaendapunkta verkunar (mat rannsóknarlæknis, þýði sem ætlunin var að meðhöndla) – FALCON rannsóknin

	Fulvestrant 500 mg (N=230)	Anastrózól 1 mg (N=232)
Lifun án versnunar sjúkdóms (PFS)		
Fjöldi PFS tilvika (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
PFS áhættuhlutfall (95% CI) og p-gildi	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
PFS miðgildi [mánuðir (95% CI)]	16,6 (13,8, 21,0)	13,8 (12,0, 16,6)
Fjöldi OS tilvika*	67 (29,1%)	75 (32,3%)
OS áhættuhlutfall (95% CI) og p-gildi	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1%)	88 (44,9%)
ORR áhættuhlutfall (95% CI) og p-gildi	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
Miðgildi tímalengdar svörunar (mánuðir)	20,0	13,2
CBR	180 (78,3%)	172 (74,1%)
CBR líkindahlutfall (95% CI) og p-gildi	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

*(31% höfðu látist)-ekki endanleg greining á heildarlifun

**sjúklingar með mælanlegan sjúkdóm

Mynd 1 Kaplan-Meier graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms (mat rannsóknarlæknis, þýði sem ætlunin var að meðhöndla) – FALCON rannsókn



		Tími frá slembiröðun (mánuðir)													
		Meðferð — Fulvestrant 500 mg (N=230) - - - - - Anastrozól 1 mg (N=232)													
Fjöldi sjúklinga í hættu															
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	

Tveimur klínískum fasa 3 rannsóknum var lokið með þátttöku alls 851 konu sem komin var yfir tíðahvörf og hafði langt gengið brjóstakrabbamein og þar sem sjúkdómur tók sig upp að nýju á meðan eða eftir viðbótarmeðferð með lyfi með verkun á innkirtla eða sjúkdómur fór versnandi eftir meðferð með lyfi með verkun á innkirtla við langt gengnum sjúkdómi. Sjötíu og sjö prósent (77%) af þeim sem tóku þátt í rannsókninni höfðu estrógenviðtakajákvætt brjóstakrabbamein. Í þessum rannsóknum var borið saman öryggi og verkun 250 mg af fulvestrant gefið mánaðarlega við daglega gjöf 1 mg anastrozól (aromatasa hemill). Í heildina var fulvestrant í mánaðarskammtinum 250 mg, að minnsta kosti jafn virkt og anastrozól hvað varðaði lifun án versnunar sjúkdóms, hlutlæga svörun og tíma að andláti. Enginn tölfraðilega marktækur munur var á milli neinna þessara endapunkta hjá þeim tveimur hópum sem fengu meðferð. Lifun án versnunar sjúkdóms var aðalendapunktur. Greining á sameinuðum niðurstöðum beggja rannsóknanna sýndi að 83% af sjúklingum sem fengu fulvestrant versnaði, í samanburði við 85% af sjúklingum sem fengu anastrozól. Greining á sameinuðum niðurstöðum beggja rannsóknanna sýndi að áhættuhlutfall fulvestrants 250 mg samanborið við anastrozól fyrir lifun án versnunar sjúkdóms var 0,95 (95% CI 0,82 til 1,10). Hlutfall sjúklinga með hlutlæga svörun var 19,2% fyrir fulvestrant 250 mg samanborið við 16,5% fyrir anastrozól. Miðgildi tíma að andláti var 27,4 mánuðir fyrir sjúklinga sem fengu fulvestrant og 27,6 mánuðir fyrir sjúklinga sem fengu anastrozól. Áhættuhlutfall fulvestrants 250 mg samanborið við anastrozól fyrir tíma að andláti var 1,01 (95% CI 0,86 til 1,19).

Samsett meðferð með palbociclibi

Alþjóðleg, slembuð, tvíblind, fjölsetra fasa 3 rannsókn með samhliða hópum var gerð þar sem fulvestrant 500 mg ásamt palbociclibi 125 mg var borið saman við fulvestrant 500 mg ásamt lyfleysu hjá konum með HR-jákvætt og HER2-neikvætt staðbundið langt gengið brjóstakrabbamein, óskurðtækt og ekki var hægt að nota geislameðferð í lækningu tilgangi eða brjóstakrabbamein með meinvörpum, án tillits til tíðahvarfa, og sjúkdómurinn hafði versnað eftir fyrri meðferð með lyfjum með verkun á innkirtla sem (fyrir skurðaðgerð) viðbótarmeðferð eða þegar um meinvörp var að ræða.

Alls 521 konu fyrir tíðahvörf, konum sem nálgast tíðahvörf og konum sem höfðu gengið í gengum tíðahvörf sem hafði versnað á eða innan við 12 mánuðum að lokinni viðbótarmeðferð með lyfjum með verkun á innkirtla á eða innan við 1 mánuði frá fyrri meðferð með lyfjum með verkun á innkirtla vegna langt gengins sjúkdóms, var slembiraðað 2:1 og fengu fulvestrant ásamt palbociclibi eða fulvestrant ásamt lyfleysu og var lagskipt eftir staðfestu næmi fyrir fyrri hormónameðferð, stöðu tíðahvarfa við upphaf rannsóknarinnar (fyrir tíðahvörf/nálgast tíðahvörf – eftir tíðahvörf) og hvort

meinvörp í innýflum væru til staðar. Konur fyrir tíðahvörf/nálgast tíðahvörf fengu LHRH-örvann goserelin. Sjúklingar þar sem krabbameinið hafið dreift sér í innýfli, annaðhvort staðbundið eða meinvörp, með einkennum sem voru í hættu á lífshættulegum fylgikvillum innan skamms (þ. á m. sjúklingar með mikla ómeðhöndlaða vökrasöfnun [í fleiðru, gollurshúsi, skínu], vessaæðabólgu í lungum eða meinvörp í meira en 50% af lifrinni), voru ekki gjaldgengir í rannsóknina.

Sjúklingar héldu áfram á úthlutaðri meðferð fram að hlutlægi versnun sjúkdóms, versnun einkenna, óásættanlegum eiturverkunum, dauðsfalli eða afturköllun samþykkis, því sem kom fyrst. Ekki var leyft að skipta á milli meðferðarhópa.

Samræmi var á lýðfræðilegum eiginleikum og sjúkdómshorfum hjá sjúklingum í hópnum sem fékk fulvestrant ásamt palbociclibi og hópnum sem fékk fulvestrant ásamt lyfleysu. Miðgildi aldurs hjá sjúklingum í rannsókninni var 57 ár (á bilinu 29, 88). Í hvorum meðferðarhóp voru flestir hvítir, með staðfest næmi fyrir fyrri hormónameðferð og höfðu gengið í gegnum tíðahvörf. U.þ.b. 20% sjúklinganna voru konur fyrir tíðahvörf/nálgast tíðahvörf. Allir sjúklingarnir höfðu fengið fyrri altæka meðferð og flestir í hvorum meðferðarhóp höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð við upphaflegu greiningunni. Meira en helmingur (62%) var með ECOG færnistöðu 0, 60% voru með meinvörp í innýflum og 60% höfðu fengið fleiri en eina fyrri hormónameðferð við upphaflegu greiningunni.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án versnunar sem var metin af rannsakanda samkvæmt RECIST1.1. Stuðningsgreiningar á lifun án versnunar voru byggðar á óháðu mati miðlægra geislalækninga (Independent Central Radiology Review). Aukaendapunktur voru m.a. hlutlæg svörin (OR), klínískt batahlutfall (CBR), heildarlifun (OS), öryggi og endapunkturinn tími fram að versnun (time to deterioration, TTD) í endapunkti verkja (pain endpoint).

Aðalendapunkti rannsóknarinnar, sem var aukinn tíma lifunar án versnunar samkvæmt mati rannsóknaraðila í milligreiningu sem gerð var á 82% af áætluðum tilvikum lifunar án versnunar, var náð; niðurstöðurnar sköruðust við fyrirfram skilgreind Haybittle-Peto-mörk verkunar ($\alpha=0,00135$) og sýndu þannig fram á tölfræðilega marktæka aukningu á lifun án versnunar og klínískt marktæk meðferðaráhrif. Nánari upplýsingar um verkunarniðurstöður eru í töflu 5.

Að loknum eftirfylgnitíma, sem var að miðgildi 45 mánuðir, var lokagreining á heildarlifun gerð og byggðist hún á 310 tilvikum (60% af slembiröðuðum sjúklingum). Munur á miðgildi heildarlifunar í hópnum sem fékk palbociclib ásamt fulvestranti samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu ásamt fulvestranti var 6,9 mánuðir; þessar niðurstöður voru ekki tölfræðilega marktækar við fyrirfram skilgreinda marktæknigildið 0,0235 (1-hliða). Í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt fulvestranti fengu 15,5% slembiraðaðra sjúklinga palbociclib og aðra CDK hemla sem meðferð eftir versnun sjúkdóms.

Niðurstöður lifunar án versnunar sem var metin af rannsakanda og endanlegar niðurstöður varðandi heildarlifun úr PALOMA3 rannsókninni eru í töflu 5. Myndir 2 og 3 sýna viðeigandi Kaplan-Meier gröf.

Tafla 5 Niðurstöður verkunar – PALOMA3 rannsóknin (mat rannsóknaraðila, meðferðarþýði)

	Uppfærð greining (hætt var 23. október 2015)	
	Fulvestrant ásamt palbociclibi (N=347)	Fulvestrant ásamt lyfleysu (N=174)
Lifun án versnunar		
Miðgildi [mánuðir (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Áhættuhlutfall (95% CI) og p-gildi	0,497 (0,398; 0,620); p <0,000001	
Aukaendapunktur		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (mælanlegur sjúkdómur) [% (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)

Lokaheildarlifun (lokadagsetning 13. apríl 2018)		
Fjöldi tilvika (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Miðgildi [mánuðir (95% CI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Áhættuhlutfall (95% CI) og p-gildi	0,814 (0,644, 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

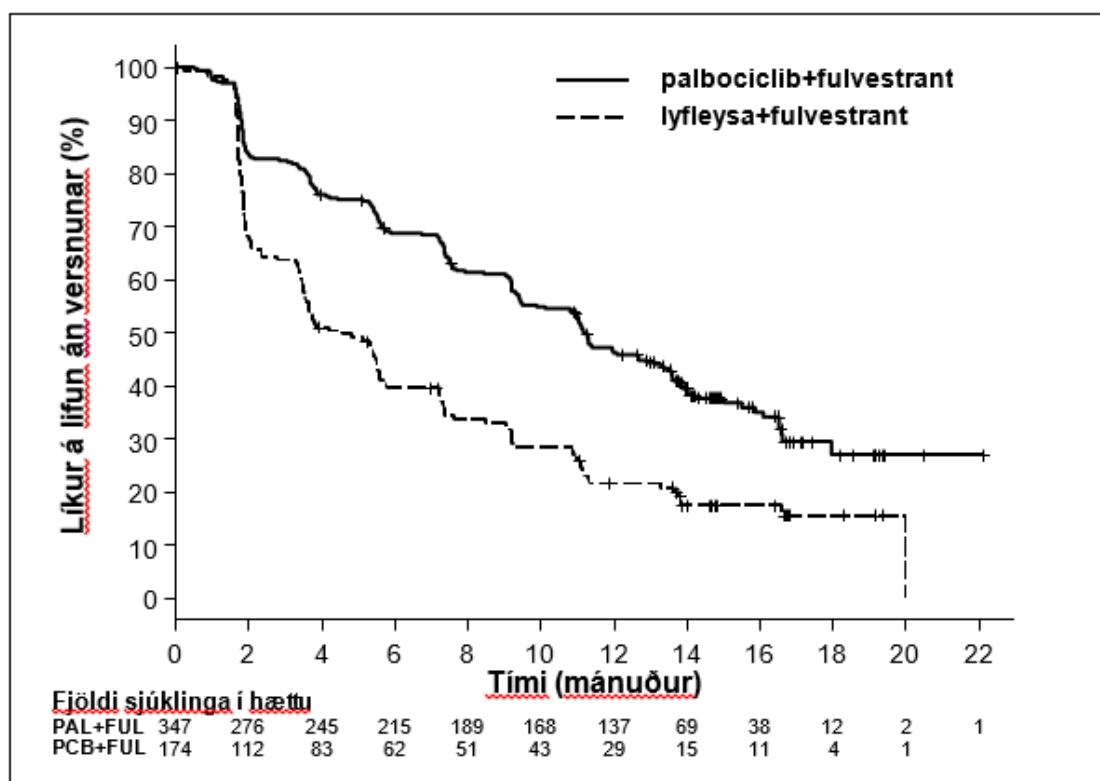
CBR= klínískt batahlutfall, CI=öryggisbil; N=fjöldi sjúklinga; OR=hlutlæg svörun

Niðurstöður aukaendapunkta eru byggðar á staðfestum og óstaðfestum svörum samkvæmt RECIST 1.1.

*Ekki tölfræðilega marktækt.

[†] 1-hliða p-gildi úr log-rank prófi sem er lagskipt eftir því hvort meinvörp í innnyflum væru til staðar og næmi fyrir fyrri meðferð með lyfi með verkun á innkirtla við slembiröðun.

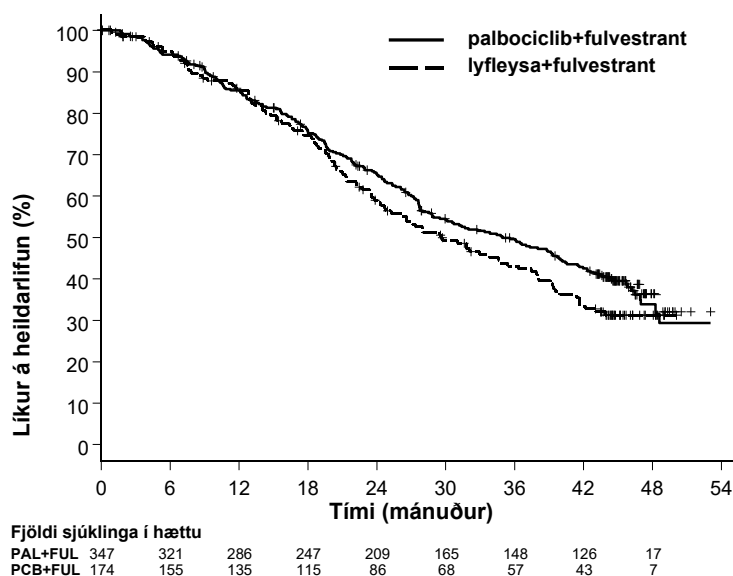
Mynd 2. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar (mat rannsóknaraðila, meðferðarþýði) – PALOMA3 rannsókn (lokadagsetning 23. október 2015)



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

Í öllum einstökum undirhópum sjúklinga, sem voru ákvarðaðir með skilgreindum lagskiptingarþáttum og eiginleikum við upphaf rannsóknar, sást minnkuð hættu á versnun sjúkdóms eða dauðsföllum í hópnum sem fékk fulvestrant ásamt palbociclibi. Þetta var greinilegt hjá konum sem höfðu ekki gengið í gengum tíðahvörf eða voru að nálgast tíðahvörf (áhættuhlutfall 0,46 [95% CI: 0,28; 0,75]) og hjá konum eftir tíðahvörf (áhættuhlutfall 0,52 [95% CI: 0,40; 0,66]) og sjúklingum með meinvörp í innnyflum (áhættuhlutfall 0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]) og sem voru með meinvörp annars staðar en í innnyflum (áhættuhlutfall 0,48 [95% CI: 0,33; 0,71]). Einnig sást ávinningur án tillits til fjölda fyrri meðferða (lines) þegar til staðar voru meinvörp, hvort sem þær voru 0 (áhættuhlutfall 0,59 [95% CI: 0,37; 0,93]), 1 (áhættuhlutfall 0,46 [95% CI: 0,32; 0,64]), 2 (áhættuhlutfall 0,48 [95% CI: 0,30; 0,76]) eða ≥ 3 (áhættuhlutfall 0,59 [95% CI: 0,28; 1,22]).

**Mynd 3. Kaplan-Meier graf af heildarlífun (meðferðarþýði) – PALOMA3 rannsókn
(lokadagsetning 13. apríl 2018)**



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

Viðbótarmælingar á verkun (hlutlæg svörun og tími fram að fyrstu æxlissvörun) hjá undirhópum sjúklinga með eða án sjúkdóms í innnyflum eru í töflu 6.

Tafla 6 Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með eða án sjúkdóms í innnyflum í PALOMA3 rannsókninni (meðferðarþýði)

	Sjúkdómur í innnyflum		Án sjúkdóms í innnyflum	
	Fulvestrant ásamt palbociclibi (N=206)	Fulvestrant ásamt lyfleysu (N=105)	Fulvestrant ásamt palbociclibi (N=141)	Fulvestrant ásamt lyfleysu (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*, Miðgildi [mánuðir (bil)]	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

* Niðurstöður svörunar byggjast á staðfestum og óstaðfestum svörum.

N=fjöldi sjúklinga; CI=öryggisbil; OR=hlutlæg svörun; TTR=tími fram að fyrstu æxlissvörun.

Einkenni sem sjúklingar greindu frá voru metin með því að nota EORTC QLQ-BR23 spurningalista um lífsgæði (European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire) og undireiningu hans fyrir brjóstakrabbamein (Breast Cancer Module). Alls luku 335 sjúklingar í hópnum sem fékk fulvestrant ásamt palbociclibi og 166 sjúklingar sem fengu fulvestrant ásamt lyfleysu við spurningalistann í upphafi og í að minnsta kosti einni heimsókn eftir það.

Tími fram að versnun var fyrirfram skilgreindur sem tími milli upphafsgildis og fyrsta tilviks versnunar verkja um ≥ 10 stig miðað við upphaf. Þegar palbociclib var gefið ásamt fulvestrant varð ávinningur einkenna þar sem marktæk tölur á versnun verkja samanborið við fulvestrant ásamt lyfleysu (miðgildi 8,0 mánuðir samanborið við 2,8 mánuði; áhættuhlutfall 0,64 [95% CI 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Verkun á legslímhúð eftir tíðahvörf

Forklínískar upplýsingar benda ekki til vaxtarörvandi áhrifa fulvestrants á legslímhúð eftir tíðahvörf (sjá kafla 5.3). Tveggja vikna rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir tíðahvörf, sem fengu meðferð með 20 µg af etinylestradioli á dag sýndi að formeðferð með 250 mg af fulvestrant olli umtalsvert minni vexti á legslímhúð eftir tíðahvörf í samanburði við formeðferð með lyfleysu þegar þykkt legslímhúðar var metin með ómsjarmælingum.

Meðferð fyrir skurðaðgerð (neoadjuvant therapy) í allt að 16 vikur hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein sem meðhöndlaðir voru annaðhvort með fulvestrant 500 mg eða fulvestrant 250 mg olli ekki klínískt merkjanlegum breytingum á þykkt legslímhúðar, sem gefur til kynna skort á örvandi áhrifum. Engar sannanir liggja fyrir um skaðleg áhrif á legslímhúð sjúklinga með brjóstakrabbamein. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi varðandi útlit (morphology) legslímhúðar.

Í tveimur skammtímarannsóknum (1 og 12 vikna) á sjúklingum fyrir tíðahvörf með góðkynja kvensjúkdóm, kom enginn marktækur munur fram á þykkt legslímhúðar með ómsjarmælingu á milli fulvestrants og lyfleysuhópa.

Áhrif á bein

Engar langtíma upplýsingar eru til um áhrif fulvestrants á bein. Meðferð fyrir skurðaðgerð (neoadjuvant therapy) í allt að 16 vikur hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með annaðhvort fulvestrant 500 mg eða fulvestrant 250 mg olli ekki klínískt merkjanlegum breytingum á beinumsetningarvísu í sermi.

Börn

Fulvestrant er ekki ætlað börnum. Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á fulvestrant hjá öllum undirhópum barna við brjóstakrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Í opinni fasa 2 rannsókn var öryggi, verkun og lyfjavörf fulvestrants kannað hjá 30 stúlkum á aldrinum 1 til 8 ára með snemmkominn kynþroska (Progressive Precocious Puberty) í tengslum við McCune Albright heilkenni (MAS). Sjúklingarnir fengu 4 mg/kg af fulvestrant í vöðva einu sinni í mánuði. Í þessari 12 mánaða rannsókn voru nokkrir MAS endapunktur kannaðir og kom fram lægri tíðni blæðinga frá leggöngum og minnkaður hraði beinöldrunar (bone age advancement). Lægsta þéttni fulvestrants við jafnvægi hjá börnum í þessari rannsókn var sambærileg við það sem sést hjá fullorðnum (sjá kafla 5.2). Engin ný atriði varðandi öryggi komu fram í þessari litlu rannsókn en 5 ára gögn eru ekki enn fánleg.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir gjöf fulvestrants sem langvirks stungulyfs í vöðva frásogast fulvestrant hægt og næst hámarks plasmabéttni (C_{max}) eftir um 5 daga. Gjöf fulvestrants 500 mg nær útsetningarþéttni í, eða nálægt, jafnvægi innan fyrsta mánuðar meðferðar (meðal [CV]: AUC 475 [33,4%] ng.dag/ml, C_{max} 25,1 [35,3%] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9%] ng/ml, talið í sömu röð). Þegar jafnvægi er náð helst plasmabéttni fulvestrants innan tiltölulega þröngs bils með allt að um þreföldum mun á milli hámarks- og lágmarksþéttni. Eftir gjöf í vöðva er útsetning nokkurn veginn í hlutfalli við skammt fyrir skammta á bilinu 50 til 500 mg.

Dreifing

Fulvestrant dreifist víða og hratt. Sýnilegt stórt dreifingarrúmmál við jafnvægisþéttni (V_{dss}) um 3-5 l/kg bendir til þess að dreifingin sé aðallega utan æða. Fulvestrant er mikið (99%) bundið plasmapróteinum. VLDL (very low density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein) og HDL (high density lipoprotein) lípópróteinbrot eru helstu bindieiningarnar. Engar rannsóknir á milliverkunum

vegna samkeppnispróteinbindingar hafa verið gerðar. Hlutverk kynhormónabindiglóbúlins (sex hormone-binding globulin (SHBG)) hefur ekki verið ákvarðað.

Umbrot

Umbrot fulvestrants hafa ekki verið metið að fullu, en fela í sér fjölda hugsanlegra umbrotsferla hliðstætt ferlum innrænna stera. Umbrotsefni sem greind hafa verið (m.a. 17-ketón, sulfón, 3-súlfat, 3- og 17-glúkúróníð umbrotsefni) eru annaðhvort minna virk eða sýna svipaða virkni og fulvestrant í and-estrógen líkönum. Rannsóknir þar sem notuð eru lifrarsýni úr mönnum og raðbrigða (recombinant) mannaensím benda til þess að CYP 3A4 sé eina P450 ísóensímið sem þátt á í oxun fulvestrants, engu að síður virðist sem leiðir án P450 séu meira ráðandi *in vivo*. *In vitro* niðurstöður benda til þess að fulvestrant hamli ekki CYP450 ísóensím.

Brotthvarf

Brotthvarf fulvestrants er aðallega á umbreyttu formi. Aðalútskilnaðarleiðin er með hægðum og er minna en 1% skilið út með þvagi. Úthreinsun fulvestrants er mikil, $11 \pm 1,7$ ml/min./kg, sem bendir til að hlutfall lifrarúthreinsunar sé hátt. Lokahelmingunartími ($t_{1/2}$) eftir gjöf lyfsins í vöðva stjórnað af frásogshraða og var áætlaður 50 dagar.

Sérstakir sjúklingahópar

Við greiningu á gögnum um lyfjahvörf hjá þátttakendum í fasa 3 rannsóknum, kom enginn munur fram á lyfjahvörfum fulvestrants með tilliti til mismunandi aldurs (bil 33 til 89 ár), þyngdar (40-127 kg) eða kynþáttar.

Skert nýrnastarfsemi

Vægt- til meðalskert nýrnastarfsemi hafði ekki áhrif á lyfjahvörf fulvestrants þannig að það hefði einhverja klíniska þýðingu.

Skert lifrastarfsemi

Lyfjahvörf fulvestrants hafa verið metin í klínískri, stakskammta rannsókn sem gerð var hjá konum með væga til í meðallagi skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A og B). Stór skammtur af lyfjaformi með styttri verkun til inndælingar í vöðva var notaður. Hjá konum með skerta lifrastarfsemi var um 2,5-föld aukning á flatarmáli undir blóðþéttniferli (AUC) samanborið við heilbrigða einstaklinga. Vænta má að aukin útsetning af þessari stærð þolist vel hjá sjúklingum sem fá fulvestrant. Konur með alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C) voru ekki metnar.

Börn

Lyfjahvörf fulvestrants voru metin í klínískri rannsókn á 30 stúlkum með snemmkominn kynþroska (Progressive Precocious Puberty) í tengslum við McCune Albright heilkenni (sjá kafla 5.1). Stúlkurnar voru á aldrinum 1 til 8 ára og fengu 4 mg/kg af fulvestranti í vöðva einu sinni í mánuði. Rúmfraðilegt meðaltal (staðalfrávik) fyrir lægstu þéttni við jafnvægi ($C_{min,ss}$) var 4,2 (0,9) ng/ml og AUCss var 3.680 (1.020) ng*klst/ml. Þrátt fyrir að litlum upplýsingum hafi verið safnað virðist lægsta þéttni fulvestrants við jafnvægi hjá börnum vera sambærileg við það sem sést hjá fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Bráð eituráhrif fulvestrants eru lítil.

Fulvestrant stungulyf, lausn og önnur form fulvestrants þoldust vel í öllum dýrategundum sem prófaðar voru í rannsóknum á endurteknum skömmtum. Staðbundin áhrif, þar með talið vöðvaþroti og holdgunarhnúður á stungustað voru tengd burðarefninu, en alvarleiki vöðvaþrota hjá kaninum jókst með fulvestrant, í samanburði við saltvatnslausn. Í rannsóknum á eituráhrifum eftir endurtekna skammta af fulvestrant í vöðva hjá rottum og hundum, olli and-estrógen virkni fulvestrants flestum áhrifum sem sáust, sérstaklega á æxlunarfæri kvendýra en einnig á önnur líffæri sem eru næm fyrir

hormónum hjá báðum kynjum. Slagæðarbólga í mismunandi vefjum sást hjá sumum hundum eftir langvarandi (12 mánuðir) notkun.

Í rannsóknum á hundum eftir gjöf til inntöku og í bláæð, sáust áhrif á hjarta og æðakerfi (lílsháttar hækkun á ST-bili í hjartarafriti [til inntöku], og sínusstopp í einum hundi [í bláæð]). Þetta kom fram hjá dýrum sem fengu stærri skammta en sjúklingum er gefið ($C_{max} > 15$ sinnum) og hefur því líklega takmarkaða þýðingu fyrir öryggi manna þegar klínískir skammtar eru notaðir.

Fulvestrant sýndi engin hugsanleg eitiráhrif á erfðafnið.

Fulvestrant hafði áhrif á æxlun og þroska fósturvísis/fósturs í samræmi við and-estrógen virkni þess við skammta svipaða klíniska skammtinum. Hjá rottum dró afturkræft úr frjósemi kvendýra og lífslíkum fósturvísis, og olli erfðum fæðingum og aukinni tíðni afbrigðileika hjá föstrum þ.m.t. háristarbugðu. Kanínur sem gefið var fulvestrant viðhéldu ekki þungun. Aukin þyngd fylgju og tíðni missis sáust eftir að frjóvgað egg hafði tekið bólfestu í legslímhúð. Aukin tíðni var á breytileika kanínufóstra (aftur á bak tilfærsla á mjaðmargrind og 27. for-spjaldhryggjalið).

Tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum á rottur (fulvestrant gefið í vöðva) sýndi aukna tíðni á góðkynja kornfrumuæxlum í eggjastokkum kvenrotta við háan skammt, 10 mg/rottu/15 daga og aukna tíðni af Leydig frumu æxlum í eistum karldýra. Í tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum á mýs (dagleg inntaka) var aukin tíðni kynstrengsgrunnvefsæxla í eggjastokkum (bæði góðkynja og illkynja) við skammta sem voru 150 og 500 mg/kg/sólarhring. Við mörkin, þar sem engin áhrif sáust (no-effect level), var altæk útsetning í rottum um það bil 1,5-föld sú útsetning sem búast má við hjá konum og 0,8-föld hjá körlum, og hjá músum var hún um það bil 0,8-föld sú útsetning sem búast má við hjá mönnum, bæði hjá körlum og konum. Áhrifin á myndun slíkra æxla er í samræmi við breytingar á gonadotrópínþéttni af völdum and-estrógena hjá dýrum sem hafa tíðahring, vegna lyfjafræðilegrar verkunar á innkirtlaafturverkun. Þessar niðurstöður eru því ekki taldar hafa þýðingu varðandi notkun fulvestrants hjá konum eftir tíðahvörf með langt gengið brjóstakrabbamein.

Mat á áhættu fyrir lífríkið

Rannsóknir á mati á áhættu fyrir lífríkið hafa sýnt fram á að fulvestrant getur hugsanlega haft skaðleg áhrif á vatnsumhverfið (sjá kafla 6.6).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Benzýlbenzóat
Benzýlalkóhól
Etanól, vatnsfrítt
Hreinsuð laxerólía

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í kæli (2°C – 8°C).

Takmarka skal hitastigsfrávik utan við 2°C-8°C og ekki skal geyma lyfið lengur en 28 daga við meðalgeymsluhita lægri en 25°C (en hærri en 2°C -8°C). Eftir hitastigsfrávik skal strax geyma lyfið aftur við ráðlögð geymsluskilyrði (geymið og flytjið í kæli 2°C-8°C). Hitastigsfrávik hafa uppsöfnuð áhrif á gæði lyfsins og ekki má fara fram yfir 28 daga tímabilið á geymslupólstímabili Fulvestrant Mylan (sjá kafla 6.3). Geymsla lyfsins við lægri hita en 2°C mun ekki hafa skaðleg áhrif á lyfið svo lengi sem lyfið er ekki geymt við lægri hita en -20°C.

Geymið áfylltu sprautuna í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pakkning með áfylltri sprautu samanstendur af:

Ein áfyllt sprauta úr glæru gleri af gerð 1 með pólýprópýlen stimpilstöng, með innsigli sem gefur til kynna ef átt hefur verið við það, sem inniheldur 5 ml Fulvestrant Mylan stungulyf, lausn. Einnig er meðfylgjandi öryggisnál með hlíf (BD SafetyGlide) til að tengja við sprautuna.

Eða

Tvær áfylltar sprautur úr glæru gleri af gerð 1 með pólýprópýlen stimpilstöng, með innsigli sem gefur til kynna ef átt hefur verið við það, þar sem hvor um sig inniheldur 5 ml Fulvestrant Mylan stungulyf, lausn. Einnig eru meðfylgjandi öryggisnálar með hlíf (BD SafetyGlide) til að tengja við sprauturnar.

Eða

Fjórar áfylltar sprautur úr glæru gleri af gerð 1 með pólýprópýlen stimpilstöng, með innsigli sem gefur til kynna ef átt hefur verið við það, þar sem hvor um sig inniheldur 5 ml Fulvestrant Mylan stungulyf, lausn. Einnig eru meðfylgjandi öryggisnálar með hlíf (BD SafetyGlide) til að tengja við sprauturnar.

Eða

Sex áfylltar sprautur úr glæru gleri af gerð 1 með pólýprópýlen stimpilstöng, með innsigli sem gefur til kynna ef átt hefur verið við það, þar sem hvor um sig inniheldur 5 ml Fulvestrant Mylan stungulyf, lausn. Einnig eru meðfylgjandi öryggisnálar með hlíf (BD SafetyGlide) til að tengja við sprauturnar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um gjöf lyfsins

Þegar inndæling er gefin skal fylgja staðbundnum leiðbeiningum um inndælingu mikils rúmmáls í vöðva.

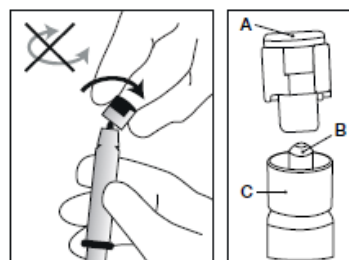
ATHUGIÐ: Vegna nálægðar undirliggjandi settaugar skal sýna aðgát ef Fulvestrant Mylan er gefið í rasskinn (dorsogluteal) (sjá kafla 4.4).

Varúð - Ekki má gufusæfa (autoclave) nál með hlíf (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) fyrir notkun. Hendur verða að vera fyrir aftan nálina allan tímann sem hún er notuð og meðan henni er fargað.

Gildir fyrir báðar sprauturnar:

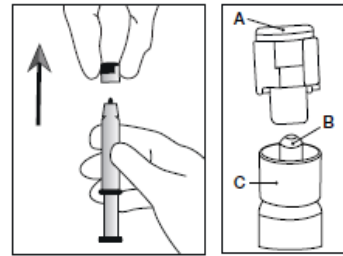
- Takið glersprautuna úr umbúðunum og gangið úr skugga um að hún sé óskemmd.
- Opnið ytri umbúðir nálarinnar með hlífinni (SafetyGlide).
- Lausnir sem gefa á sem stungulyf verður að skoða fyrir gjöf til að tryggja að þær innihaldi ekki agnir eða séu mislitar.
- Haldið sprautunni uppréttri á rifflaða hlutanum (C). Með hinni hendinni skal taka um lokið (A) og hreyfa það varlega fram og til baka þar til lokið losnar og hægt er að draga það af, ekki má snúa (sjá mynd 1)

Mynd 1



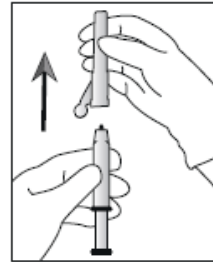
- Fjarlægið lokið (A) með því að draga það beint upp. Til að sprautan haldist dauðhreinsuð má ekki koma við odd hennar (B) (sjá mynd 2).

Mynd 2



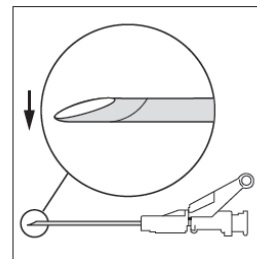
- Festið nálina sem er með hlíf á Luer-Lok og snúið þar til fast (sjá mynd 3).
- Gangið úr skugga um að nálin sé föst við Luer tengihlutann meðan hún er ennþá lóðrétt.
- Dragið nálarhlífina beint af nálinni til þess að koma í veg fyrir skemmd á nálaroddi.
- Farið með áfylltu sprautuna þangað sem lyfjagjöf á að fara fram.
- Fjarlægið nálarlíðrið.
- Fjarlægið umfram loft úr sprautunni.

Mynd 3



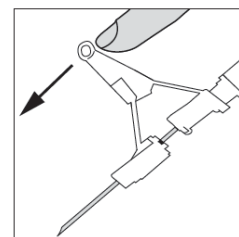
- Gefið hægt (1-2 mínútur hvor inndæling) í rassvöðva. Til þæginda fyrir notanda snýr nálarop upp þegar handfangið snýr upp (sjá mynd 4).

Mynd 4



- Strax eftir inndælingu, notið einn fingur til að virkja öryggisbúnað nálarinnar með því að setja hann á handfangið (sjá mynd 5).
ATHUGIÐ: Virkið öryggisbúnað í hæfilegri fjarlægð frá ykkur sjálfum og öðrum. Hlustið eftir smelli og athugið hvort að nálaroddurinn sé algjörlega hulinn.

Mynd 5



Förgun

Áfylltar sprautur eru **eingöngu** til notkunar í eitt skipti.

Þetta lyf getur haft skaðleg áhrif á vatnsumhverfið. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur (sjá kafla 5.3).

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1253/001
EU/1/17/1253/002
EU/1/17/1253/003
EU/1/17/1253/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. janúar 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 10. janúar 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Mylan Teoranta
Coill Rua
Inverin
Co. Galway
Írland

Viatis Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Fulvestrant Mylan 250 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.
fulvestrant

2. VIRK(T) EFNI

Ein áfyllt sprauta inniheldur 250 mg fulvestrant í 5 ml lausn

3. HJÁLPAREFNI

Benzýlbenzóat
Benzýlalkóhól
Etanól, vatnsfritt
Hreinsuð laxerolía

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.

1 áfyllt sprauta (5 ml)
1 nálf með hlíf
2 áfylltar sprautur (5 ml hvor)
2 nálar með hlíf
4 áfylltar sprautur (5 ml hvor)
4 nálar með hlíf
6 áfylltar sprautur (5 ml hvor)
6 nálar með hlíf

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í vöðva.
Til notkunar í eitt skipti
Ítarlegar leiðbeiningar um gjöf Fulvestrant Mylan og notkun nálar með hlíf er að finna í meðfylgjandi leiðbeiningum um gjöf lyfsins.
Gefa þarf tvær sprautur til að ná ráðlögðum 500 mg skammti.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli.

Geymið áfylltu sprautuna í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Sjá upplýsingar um hitastigsfrávik í fylgiseðli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1253/001
EU/1/17/1253/002
EU/1/17/1253/003
EU/1/17/1253/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESID

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA
MERKIMÍÐI ÁFYLLTRAR SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEID(IR)

Fulvestrant Mylan 250 mg stungulyf lausn í áfylltri sprautu.
fulvestrant
i.m. notkun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Fulvestrant Mylan 250 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu fulvestrant

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Fulvestrant Mylan og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Fulvestrant Mylan
3. Hvernig nota á Fulvestrant Mylan
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Fulvestrant Mylan
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Fulvestrant Mylan og við hverju það er notað

Fulvestrant Mylan inniheldur virka efnið fulvestrant, sem tilheyrir flokki estrógenblokka. Estrógen, ein gerð kvenhormóna, getur í sumum tilvikum tengst vexti brjóstakrabbameins.

Fulvestrant Mylan er notað annaðhvort:

- eitt og sér, hjá konum eftir breytingaskeið við meðferð á tegund brjóstakrabbameins sem kallað er estrógenviðtaka jákvætt brjóstakrabbamein sem er staðbundið langt gengið eða hefur breiðst út til annarra svæða líkamans (meinvörp), eða
- í samsettri meðferð með palbociclibi hjá konum með tegund brjóstakrabbameins sem kallað er hormónaviðtaka jákvætt, manna húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2 neikvætt brjóstakrabbamein, sem er staðbundið langt gengið eða hefur breiðst út til annarra svæða líkamans (meinvörp). Konur sem ekki eru komnar á breytingarskeið fá einnig meðferð með örva leysipáttar gulbúskeikju (LHRH-örva).

Þegar fulvestrant er gefið í samsettri meðferð með palbociclibi er mikilvægt að lesa einnig fylgiseðilinn fyrir palbociclib. Ef þú ert með spurningar um palbociclib skaltu leita til læknisins.

2. Áður en byrjað er að nota Fulvestrant Mylan

Ekki má nota Fulvestrant Mylan

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir fulvestrant eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti.
- ef þú ert með alvarlegan lifrarkvilla.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Fulvestrant Mylan er notað ef eitthvað af eftirtöldu á við um þig:

- nýrna- eða lifrarkvillar,
- fáar blóðflögur eða blæðingartruflanir
- ef þú hefur haft einhverja kvilla tengda myndun blóðtappa
- beinþynning (minni þéttleiki beina)
- alkóhólismi

Börn og unglingar

Fulvestrant Mylan er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Fulvestrant Mylan

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Segðu læknum sérstaklega frá því ef þú notar blóðþynningarlyf (lyf sem eiga að koma í veg fyrir blóðtappa).

Meðganga og brjóstagjöf

Þú mátt ekki nota Fulvestrant Mylan ef þú ert þunguð. Ef þú getur orðið þunguð áttu að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Fulvestrant Mylan stendur og í 2 ár eftir síðasta skammt.

Þú mátt ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Fulvestrant Mylan stendur.

Akstur og notkun véla

Fulvestrant Mylan er ekki talið hafa áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Engu að síður skaltu hvorki aka né nota vélar ef þú finnur fyrir þreytu eftir meðferð.

Fulvestrant Mylan inniheldur 10% w/v af alkóhóli (etanóli), þ.e. 500 mg í 5 ml, sem jafngildir minna en 25 ml af bjór eða 10 ml af léttvíni í í einum meðferðarskammti (þ.e. tveimur sprautum). Lítið magn alkóhóls í lyfinu mun ekki hafa nein teljandi áhrif.

Fulvestrant Mylan inniheldur benzýlalkóhól

Þetta lyf inniheldur 500 mg af benzýlalkóhóli í hverjum 5 ml, sem jafngildir 100 mg/ml (10% w/v). Benzýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Fulvestrant Mylan inniheldur benzýlbensóat

Lyfið inniheldur 750 mg af benzýlbensóati í hverjum 5 ml, sem jafngildir 150 mg/ml (15% w/v).

3. Hvernig nota á Fulvestrant Mylan

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er 500 mg fulvestrant (tvær 250 mg/5 ml sprautur) gefnar einu sinni í mánuði með 500 mg viðbótarskammti sem gefinn er tveimur vikum eftir upphafsskammt.

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér Fulvestrant Mylan sem hæga inndælingu í rassvöðva, ein inndæling í hvora rasskinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þú gætir þurft á bráðri læknishjálp að halda ef þú færð einhverja eftirfarandi aukaverkana:

- Ofnæmisviðbrögð, þar með talið bólga í andliti, vörum, tungu og/eða hálsi sem geta verið einkenni um bráðaofnæmisviðbrögð
- Segarek (aukin hætta á myndun blóðtappa)*
- Lifrabólga
- Lifrabilun

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum frá því ef þú verður vör/var við einhverja eftirfarandi aukaverkana:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Óþægindi á stungustað, til dæmis verkur og/eða bólga
- Óeðlileg gildi lifransíma (í blóðprufum)*
- Ógleði
- Þróttleysi eða þreyta*
- Liðverkur og verkur í stoðkerfi
- Hitakóf
- Útbrot
- Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi), þ.m.t. bólga í andliti, vörum, tungu og/eða hálsi

Allar aðrar aukaverkanir:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Höfuðverkur
- Uppköst, niðurgangur eða lystarleysi*
- Þvagfærasýkingar
- Bakverkur*
- Hækkun bílírúbíns (litarefni í galli sem er framleitt af lifur)
- Segarek (aukin hætta á myndun blóðtappa)*
- Fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)
- Blæðing frá leggöngum
- Verkur neðarlega í baki sem leiðir niður í fótlegg öðrum megin (settaugarbólga)
- Skyndilegt máttleysi, dofi, fiðringur eða skert hreyfigeta í fótlegg, sérstaklega á annarri hlið
- líkamans, skyndilegir erfðleikar með gang eða jafnvægi (úttaugakvilli)

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Þykk, hvít útferð og hvítsveppasýking í leggöngum
- Mar og blæðing á stungustað
- Hækkun gamma-GT, lifransíms sem kemur fram í blóðrannsókn
- Lifrabólga
- Lifrabilun
- Dofi, fiðringur og verkur
- Bráðaofnæmisviðbrögð

* Felur í sér aukaverkanir þar sem ekki er hægt að meta nákvæmlega hlutverk Fulvestrant Mylan vegna undirliggjandi sjúkdóma.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Fulvestrant Mylan

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni eða á merkimiða sprautu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið og flytjið í kæli (2°C – 8°C).

Takmarka skal hitastigsfrávik utan við 2°C-8°C og ekki skal geyma lyfið lengur en 28 daga við meðalgeymsluhita lægri en 25°C (en hærri en 2°C-8°C). Eftir hitastigsfrávik skal strax geyma lyfið aftur við ráðlögð geymsluskilyrði (geymið og flytjið í kæli 2°C-8°C). Hitastigsfrávik hafa uppsöfnuð áhrif á gæði lyfsins og ekki má fara fram yfir 28 daga tímabilið á geymsluþolstímabili Fulvestrant Mylan. Geymsla lyfsins við lægri hita en 2°C mun ekki hafa skaðleg áhrif á lyfið svo lengi sem lyfið er ekki geymt við lægri hita en -20°C.

Geymið áfylltu sprautuna í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Heilbrigðisstarfsfólkið mun bera ábyrgð á réttri geymslu, notkun og förgun Fulvestrant Mylan.

Þetta lyf getur haft skaðleg áhrif á vatnsumhverfið. Ekki má skola lyfjum niður í frærennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Fulvestrant Mylan inniheldur

- Virka efnið er fulvestrant. Hver áfyllt sprauta (5 ml) inniheldur 250 mg fulvestrant.
- Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru benzylbensóat (sjá kafla 2 'Fulvestrant Mylan inniheldur benzylbensóat'), benzyllalkóhól (sjá kafla 2 'Fulvestrant Mylan inniheldur benzyllalkóhól'), vatnsfrítt etanól (sjá kafla 2 'Fulvestrant Mylan inniheldur 10% w/v alkóhól (etanól)') og hreinsuð laxerolía.

Lýsing á útliti Fulvestrant Mylan og pakkningastærðir

Fulvestrant Mylan er tær, litlaus eða gul, seigfljótandi lausn í áfylltum sprautum með innsigli sem gefur til kynna ef átt hefur verið við það, og inniheldur 5 ml stungulyf, lausn.

Fulvestrant Mylan kemur í fjórum pakkningastærðum, annaðhvort sem pakkning með 1 áfylltri glersprautu eða pakkning með 2 áfylltum glersprautum eða sem pakkning með 4 áfylltum glersprautum eða sem pakkning með 6 áfylltum glersprautum. Einnig eru meðfylgjandi nálar með hlíf (BD SafetyGlide) til að tengja við sprauturnar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írland

Framleiðandi
MYLAN TEORANTA
Inverin
Co. Galway
Írland

VIATRIS GERMANY GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe , Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България
Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 02 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark
Viatris ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland
Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

Polska
Viatris Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: + 40372 579 000

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Sverige

Viatri AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {mánuður ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Fulvestrant Mylan 500 mg (2 x 250 mg/5 ml stungulyf, lausn) á að gefa sem tvær áfylltar sprautur, sjá kafla 3.

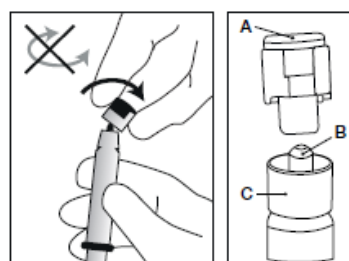
Leiðbeiningar um gjöf lyfsins

Varúð - Ekki má gufusæfa (autoclave) nál með hlíf (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) fyrir notkun. Hendur verða að vera fyrir aftan nálina allan tímann sem hún er notuð og meðan henni er fargað.

Gildir fyrir báðar sprauturnar:

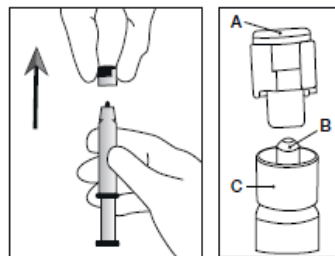
- Takið glersprautuna úr umbúðunum og gangið úr skugga um að hún sé óskemmd.
- Opnið ytri umbúðir nálarinnar með hlífinni (SafetyGlide).
- Lausnir sem gefa á sem stungulyf verður að skoða fyrir gjöf til að tryggja að þær innihaldi ekki agnir eða séu mislitar.
- Haldið sprautunni uppréttri á rifflaða hlutanum (C). Með hinni hendinni skal taka um lokið (A) og hreyfa það varlega fram og til baka þar til lokið losnar og hægt er að draga það af, ekki má snúa (sjá mynd 1).

Mynd 1



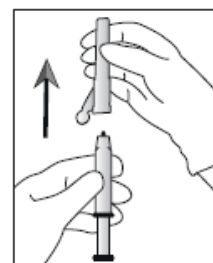
- Fjarlægið lokið (A) með því að draga það beint upp. Til að sprautan haldist dauðhreinsuð má ekki koma við odd hennar (B) (sjá mynd 2).

Mynd 2



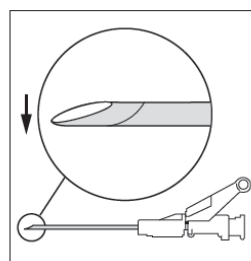
- Festið nálina sem er með hlíf á Luer-Lok og snúið þar til fast (sjá mynd 3).
- Gangið úr skugga um að nálin sé föst við Luer tengihlutann meðan hún er ennþá lóðrétt.
- Dragið nálarhlífina beint af nálinni til þess að koma í veg fyrir skemmd á nálaroddi.
- Farið með áfylltu sprautuna þangað sem lyfjagjöf á að fara fram.
- Fjarlægið nálarlíðrið.
- Fjarlægið umfram loft úr sprautunni.

Mynd 3



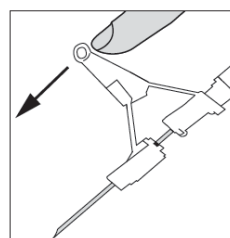
- Gefið hægt (1-2 mínútur hvor inndæling) í rassvöðva. Til þæginda fyrir notanda snýr nálarop upp þegar handfangið snýr upp (sjá mynd 4).

Mynd 4



- Strax eftir inndælingu, notið einn fingur til að virkja öryggisbúnað nálarinnar með því að setja hann á handfangið (sjá mynd 5).
ATHUGIÐ: Virkið öryggisbúnað í hæfilegri fjarlægð frá ykkur sjálfum og öðrum. Hlustið eftir smelli og athugið hvort að nálaroddurinn sé algjörlega hulinn

Mynd 5



Förgun

Áfylltar sprautur eru **eingöngu** til notkunar í eitt skipti.

Þetta lyf getur haft skaðleg áhrif á vatnsumhverfið. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.