

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Faslodex 250 mg oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén voorgevulde spuit bevat 250 mg fulvestrant in 5 ml oplossing.

Hulpstof(fen) met bekend effect (per 5 ml):

Ethanol (96%, 500 mg)

Benzylalcohol (500 mg)

Benzylbenzoaat (750 mg)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze tot gele, viskeuze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Faslodex wordt gebruikt

- als monotherapie voor de behandeling van oestrogeenreceptor positieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker bij postmenopauzale vrouwen:
 - die niet eerder zijn behandeld met endocriene therapie, of
 - met recidief tijdens of na adjuvante anti-oestrogeenbehandeling, of progressie van de ziekte tijdens een anti-oestrogeenbehandeling.
- in combinatie met palbociclib voor de behandeling van hormoonreceptor (HR)-positieve, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker bij vrouwen die eerder zijn behandeld met endocriene therapie (zie rubriek 5.1).

Bij pre- of perimenopauzale vrouwen moet de combinatiebehandeling met palbociclib worden gecombineerd met een luteïniserend hormoon releasing hormoon (LHRH)-agonist.

Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen vrouwen (inclusief ouderen)

De aanbevolen dosis bedraagt 500 mg met intervallen van één maand, met een aanvullende 500 mg dosis, twee weken na de initiële dosis.

Wanneer Faslodex wordt gebruikt in combinatie met palbociclib, dient ook de Samenvatting van de productkenmerken van palbociclib te worden geraadpleegd.

Voorafgaand aan de behandeling met de combinatie van Faslodex plus palbociclib, en tijdens de gehele duur van de behandeling, dienen pre-/perimenopauzale vrouwen te worden behandeld met LHRH-agonisten volgens de plaatselijke klinische standaard van zorg.

Speciale patiënten

Nierinsufficiëntie

Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≥ 30 ml/min). Veiligheid en werkzaamheid werden niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) en daarom wordt voorzichtigheid aanbevolen voor deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie. Faslodex dient echter met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten, aangezien de blootstelling aan fulvestrant toegenomen kan zijn. Er zijn geen gegevens bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Faslodex bij kinderen in de leeftijd van de geboorte tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Wijze van toediening

Faslodex dient te worden toegediend door twee opeenvolgende 5 ml injecties langzaam intramusculair te injecteren (1-2 minuten/injectie), één in elke bilspier (gluteaal gebied).

Voorzichtigheid is geboden bij injectie van Faslodex op de dorsogluteale plaats wegens de nabijheid van de onderliggende sciatische zenuw.

Voor gedetailleerde toedieningsinstructies, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Faslodex dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Faslodex dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min).

Faslodex dient, vanwege de intramusculaire toedieningsroute, met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bloedende diathese, trombocytopenie of bij patiënten die anticoagulantia gebruiken.

Trombo-embolische voorvallen worden vaak waargenomen bij vrouwen met gevorderde borstkanker en werden waargenomen in klinische studies met Faslodex (zie rubriek 4.8). Hiermee moet rekening worden gehouden bij het voorschrijven van Faslodex aan risicopatiënten.

Er zijn bij Faslodex injectie meldingen geweest van injectieplaatsgerelateerde reacties inclusief sciatica, neuralgie, neuropathische pijn en perifere neuropathie. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Faslodex op de dorsogluteale injectieplaats wegens de nabijheid van de onderliggende sciatische zenuw (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Er zijn geen langetermijngegevens over het effect van fulvestrant op het bot. Als gevolg van het werkingsmechanisme van fulvestrant is er een mogelijk risico op osteoporose.

De werkzaamheid en veiligheid van Faslodex (zij het als monotherapie dan wel in combinatie met palbociclib) zijn niet onderzocht bij patiënten met viscerale crisis.

Wanneer Faslodex wordt gebruikt in combinatie met palbociclib, dient ook de Samenvatting van de productkenmerken van palbociclib te worden geraadpleegd.

Verstoring van estradiol antilichaamtesten

Wegens de structurele gelijkenis tussen fulvestrant en estradiol kan fulvestrant op antilichaam gebaseerde estradioltesten verstoren wat kan leiden tot valse hogere estradiolwaarden.

Ethanol

Faslodex bevat 10% w/v ethanol (alcohol) als hulpstof, d.w.z. tot 500 mg per injectie, overeenkomend met 12 ml bier of 5 ml wijn. Dit kan schadelijk zijn voor mensen die lijden aan alcoholisme en dient in overweging genomen te worden bij hoog risico groepen zoals patiënten met een leverziekte en met epilepsie.

Benzylalcohol

Faslodex bevat de hulpstof benzylalcohol wat allergische reacties kan veroorzaken.

Pediatrische patiënten

Faslodex wordt niet aangeraden voor gebruik bij kinderen en adolescenten aangezien de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld binnen deze patiëntengroep (zie rubriek 5.1).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Een klinische interactiestudie met midazolam (substraat van CYP3A4) toonde aan dat fulvestrant CYP3A4 niet inhibeert. Klinische interactiestudies met rifampicine (CYP3A4-induceerder) en ketoconazol (CYP3A4-remmer) toonden geen klinisch relevante verandering aan in de klaring van fulvestrant. Dosisaanpassingen zijn daarom niet noodzakelijk bij patiënten die tegelijkertijd fulvestrant en CYP3A4-remmers of -induceerders krijgen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Vruchtbare vrouwen dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met Faslodex en gedurende twee jaar na de laatste dosis.

Zwangerschap

Faslodex is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Het is aangetoond dat fulvestrant de placenta passeert na een enkele intramusculaire dosis in ratten en konijnen. Studies bij dieren hebben voortplantingstoxiciteit aangetoond inclusief een verhoogde incidentie van foetale afwijkingen en sterfte (zie rubriek 5.3).

Indien zwangerschap optreedt tijdens gebruik van Faslodex, dient de patiënt geïnformeerd te worden over de mogelijke schadelijkheid voor de foetus en het mogelijke risico op een zwangerschapsafbreking.

Borstvoeding

Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Faslodex. Fulvestrant wordt uitgescheiden in de moedermelk bij zogende ratten. Het is niet bekend of fulvestrant wordt uitgescheiden in de moedermelk bij mensen. Gezien de mogelijkheid op ernstige bijwerkingen bij zuigelingen ten gevolge van fulvestrant, is het gebruik tijdens borstvoeding gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Het effect van Faslodex op vruchtbaarheid bij mensen is niet onderzocht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Faslodex heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, aangezien asthenie zeer vaak is gemeld met Faslodex, dient voorzichtigheid te worden betracht door patiënten die deze bijwerking ervaren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Monotherapie

Deze rubriek bevat informatie die gebaseerd is op alle bijwerkingen uit klinische studies, post-marketingstudies of op spontane meldingen. In de samengevoegde dataset van fulvestrant monotherapie, betroffen de meest gemelde bijwerkingen: reacties op de plaats van injectie, asthenie, misselijkheid en verhoogde leverenzymen (ALT, AST, ALP).

In Tabel 1 zijn de volgende frequentiecategorieën voor bijwerkingen berekend op basis van de 500 mg Faslodex behandelgroep in samengevoegde veiligheidsanalyses van studies waarin 500 mg Faslodex werd vergeleken met 250 mg Faslodex [CONFIRM (Studie D6997C00002), FINDER 1 (Studie D6997C00004), FINDER 2 (Studie D6997C00006) en NEWEST (Studie D6997C00003)], of van FALCON (Studie D699BC00001) alleen, waarin 500 mg Faslodex werd vergeleken met 1 mg anastrozol. Wanneer de frequenties in de samengevoegde veiligheidsanalyse afwijken van die in FALCON, is de hoogste frequentie vermeld. De frequenties in Tabel 1 zijn gebaseerd op alle gerapporteerde voorvallen, ongeacht de beoordeling van causaliteit door de onderzoeker. De mediane duur van behandeling met fulvestrant 500 mg binnen de samengevoegde gegevensset (inclusief de hierboven vermelde studies plus FALCON) was 6,5 maanden.

Bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die hieronder staan vermeld, zijn ingedeeld op frequentie en systeem/orgaanklassen (SOC). De frequentie-indelingen worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 Bijwerkingen gerapporteerd bij patiënten behandeld met Faslodex als monotherapie

Bijwerkingen per systeem/orgaanklassen en frequentie		
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Urineweginfecties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Verlaagde plaatjestelling ^e
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer vaak	Overgevoeligheidsreacties ^e
	Soms	Anafylactische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Anorexie ^a
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Warmteopwellingen ('opvliegers') ^e
	Vaak	Veneuze trombo-embolie ^a

Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Braken, diarree
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	Verhoogde leverenzymen (ALT, AST, ALP) ^a
	Vaak	Verhoogd bilirubine ^a
	Soms	Leverfalen ^{c, f} , hepatitis ^f , verhoogd gamma-GT ^f
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Huiduitslag ^e
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Gewrichts- en skeletspierstelselpijn ^d
	Vaak	Rugpijn ^a
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Vaginale bloedingen ^e
	Soms	Vaginale moniliasis ^f , leukorroe ^f
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie ^a , reacties op de plaats van injectie ^b
	Vaak	Perifere neuropathie ^e , sciatica ^e
	Soms	Bloeding op de plaats van injectie ^f , hematoom op de plaats van injectie ^f , neuralgie ^{c, f}

^a Inbegrepen zijn bijwerkingen waarvan als gevolg van de onderliggende ziekte de exacte bijdrage van Faslodex niet kan worden beoordeeld.

^b De term reacties op de plaats van injectie bevat niet de termen bloeding op de plaats van injectie, hematoom op de plaats van injectie, sciatica, neuralgie en perifere neuropathie.

^c De bijwerking werd niet waargenomen tijdens belangrijke klinische studies (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). De frequentie is berekend door gebruik te maken van de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de schatting. Dit is berekend als 3/560 (hier is 560 het aantal patiënten in de belangrijke klinische studies), dit komt overeen met de frequentie categorie 'soms'.

^d Omvat: artralgie, en minder vaak skeletspierstelselpijn, myalgie en pijn in ledematen.

^e Frequentie categorie in samengevoegde veiligheidsgegevens wijkt af van die van FALCON.

^f Bijwerking niet geconstateerd in FALCON.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De hieronder opgenomen omschrijvingen zijn gebaseerd op de veiligheidsanalyseset van 228 patiënten die respectievelijk ten minste één (1) dosis fulvestrant toegediend hebben gekregen en 232 patiënten die ten minste één (1) dosis anastrozol hebben gekregen, in de FALCON fase III-studie.

Gewrichts- en skeletspierstelselpijn

In de FALCON-studie waren er respectievelijk 65 patiënten (31,2%) en 48 patiënten (24,1%) die een bijwerking als gewrichtspijn en skeletspierstelselpijn meldden voor de fulvestrant- en anastrozol-armen. Van de 65 patiënten in de Faslodex-arm rapporteerde 40% (26/65) van de patiënten gewrichts- en skeletspierstelselpijn tijdens de eerste maand van de behandeling en 66,2% (43/65) van de patiënten tijdens de eerste drie maanden van de behandeling. Er waren geen patiënten die bijwerkingen rapporteerden die CTCAE-graad ≥ 3 waren of waarvoor een reductie van de dosis, een onderbreking van de dosis of staken van de behandeling noodzakelijk was als gevolg van deze bijwerkingen.

Behandeling in combinatie met palbociclib

Het totale veiligheidsprofiel van fulvestrant gebruikt in combinatie met palbociclib is gebaseerd op de gegevens van 517 patiënten met HR-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker in de gerandomiseerde PALOMA3 studie (zie rubriek 5.1). De meest frequente bijwerkingen ($\geq 20\%$) onafhankelijk van welke graad gerapporteerd bij patiënten behandeld met fulvestrant in combinatie met palbociclib waren neutropenie, leukopenie, infecties, vermoeidheid, misselijkheid, anemie, stomatitis, diarree, trombocytopenie en overgeven. De meest frequente bijwerkingen van graad ≥ 3

(≥2%) waren neutropenie, leukopenie, infecties, anemie, verhoogd AST, trombocytopenie en vermoeidheid.

Tabel 2 geeft de bijwerkingen afkomstig uit PALOMA3 weer.

De mediane duur van blootstelling aan fulvestrant was 11,2 maanden in de fulvestrant + palbociclib-arm en 4,8 maanden in de fulvestrant + placebo-arm. De mediane duur van blootstelling aan palbociclib in de fulvestrant + palbociclib-arm was 10,8 maanden.

Tabel 2 Bijwerkingen op basis van de PALOMA3 studie (N=517)

Systeem/orgaanklassen Frequentie Voorkeursterm ^a	Faslodex + palbociclib (N=345)		Faslodex + placebo (N=172)	
	Alle graden n (%)	Graad ≥3 n (%)	Alle graden n (%)	Graad ≥3 n (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen				
<i>Zeer vaak</i>				
Infecties ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				
<i>Zeer vaak</i>				
Neutropenie ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leukopenie ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anemie ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombocytopenie ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Soms</i>				
Febriele neutropenie	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				
<i>Zeer vaak</i>				
Verminderde eetlust	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Zenuwstelselaandoeningen				
<i>Vaak</i>				
Dysgeusie	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Oogaandoeningen				
<i>Vaak</i>				
Traanproductie verhoogd	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Wazig zien	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Droog oog	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				
<i>Vaak</i>				
Epistaxis	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Maagdarmsstelselaandoeningen				
<i>Zeer vaak</i>				
Misselijkheid	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Stomatitis ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Diarree	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Braken	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)

Huid- en onderhuidaandoeningen				
<i>Zeer vaak</i>				
Alopecia	67 (19,4)	n.v.t.	11 (6,4)	n.v.t.
Rash ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Vaak</i>				
Droge huid	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
<i>Zeer vaak</i>				
Vermoeidheid	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Pyrexie	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Vaak</i>				
Asthenie	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Onderzoeken				
<i>Zeer vaak</i>				
AST verhoogd	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Vaak</i>				
ALT verhoogd	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALT = alanineaminotransferase; AST = aspartaataminotransferase; N/n = aantal patiënten; n.v.t. = niet van toepassing

^a De voorkeurstermen (PT's) zijn vermeld volgens MedDRA 17.1.

^b Infecties omvat alle PT's van de systeem/orgaanklasse Infecties en parasitaire aandoeningen.

^c Neutropenie omvat de volgende PT's: neutropenie, neutrofielentelling verlaagd.

^d Leukopenie omvat de volgende PT's: leukopenie, witte bloedcel telling verlaagd.

^e Anemie omvat de volgende PT's: anemie, hemoglobine verlaagd, hematocriet verlaagd.

^f Trombocytopenie omvat de volgende PT's: trombocytopenie, plaatjestelling verlaagd.

^g Stomatitis omvat de volgende PT's: afteuze stomatitis, cheilitis, glossitis, glossodynie, mondulceratie, slijmvliesontsteking, orale pijn, orofaryngeaal ongemak, orofaryngeale pijn, stomatitis.

^h Rash omvat de volgende PT's: rash, maculo-papulaire rash, jeukende rash, erythemateuze rash, papulaire rash, dermatitis, acnéiforme dermatitis, toxische huidaandoening.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Neutropenie

Bij patiënten die in de PALOMA3 studie fulvestrant kregen in combinatie met palbociclib, werd neutropenie (alle graden) gerapporteerd bij 290 (84,1%) patiënten. Bij 200 (58,0%) patiënten betrof het neutropenie graad 3 en bij 40 (11,6%) patiënten neutropenie graad 4.

In de fulvestrant + placebo-arm (n = 172) werd neutropenie (alle graden) gerapporteerd bij 6 patiënten (3,5%). Er werden geen gevallen van neutropenie van graad 3 en 4 gerapporteerd in de fulvestrant + placebo-arm.

Bij patiënten die fulvestrant in combinatie met palbociclib kregen, bedroeg de mediane tijd tot de eerste episode van neutropenie onafhankelijk van welke graad 15 dagen (spreiding: 13-512 dagen). De mediane duur voor neutropenie van graad ≥ 3 bedroeg 16 dagen. Febriele neutropenie werd gerapporteerd bij 3 (0,9%) van de patiënten die fulvestrant in combinatie met palbociclib kregen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn op zichzelf staande gevallen gerapporteerd van overdosering van Faslodex bij mensen. Als een overdosering optreedt, wordt symptomatische ondersteunende behandeling aanbevolen. Dierstudies suggereren dat er met hogere doses fulvestrant geen andere effecten zichtbaar waren dan welke direct of indirect gerelateerd zijn aan de anti-oestrogene activiteit (zie rubriek 5.3).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Endocriene therapie, Anti-oestrogenen, ATC-code: L02BA03

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Fulvestrant is een competitieve oestrogeenreceptor (ER) antagonist, met een affiniteit vergelijkbaar met oestradiol. Fulvestrant blokkeert de trofische werking van oestrogenen, zonder enige partieel agonerende (oestrogeenachtige) werking. Het werkingsmechanisme wordt in verband gebracht met de downregulatie van oestrogeenreceptor-eiwitspiegels. Klinische studies bij postmenopauzale vrouwen met primaire borstkanker hebben aangetoond dat fulvestrant significant de ER-expressie downreguleert in ER positieve tumoren in vergelijking met placebo. Er was ook een significante afname van de expressie van progesteronreceptoren wat overeenkomt met een gebrek aan intrinsieke oestrogeenagonerende effecten. Ook is aangetoond dat bij fulvestrant 500 mg de downregulatie van ER en de proliferatiemarker Ki67 groter is dan bij fulvestrant 250 mg bij postmenopauzale vrouwen met borstkanker in de neoadjuvante setting.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij gevorderde borstkanker

Monotherapie

Een klinische fase III-studie is uitgevoerd bij 736 postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker bij wie een recidief optrad tijdens of na adjuvante endocriene behandeling of met progressie na endocriene behandeling van gevorderde ziekte. De studie includeerde 423 patiënten bij wie een recidief of progressie optrad tijdens anti-oestrogeenbehandeling (AE-subgroep) en 313 patiënten bij wie een recidief of progressie optrad tijdens behandeling met een aromataseremmer (AI subgroep). Deze studie vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van 500 mg Faslodex (n=362) met 250 mg Faslodex (n=374). Progressievrije overleving (PFS) was het primaire eindpunt. De belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten omvatten de objectieve respons rate (ORR), de mate van klinisch voordeel (clinical benefit rate, CBR) en de totale overleving (overall survival, OS). De resultaten van de CONFIRM studie betreffende de werkzaamheid zijn samengevat in Tabel 3.

Tabel 3 Samenvatting van de resultaten van het primaire werkzaamheidseindpunt (PFS) en de belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten in de CONFIRM studie

Variabele	Schattingstype; vergelijking van de behandelingen	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Vergelijking tussen de groepen (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Hazard ratio	95% CI	p-waarde
PFS	K-M mediaan in maanden; hazard ratio					
Alle patiënten		6,5	5,5	0,80	0,68, 0,94	0,006
- AE subgroep (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62, 0,94	0,013
- AI subgroep (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67, 1,08	0,195

OS ^b	K-M mediaan in maanden; hazard ratio				
Alle patiënten	26,4	22,3	0,81	0,69, 0,96	0,016 ^c
- AE subgroep (n=423)	30,6	23,9	0,79	0,63, 0,99	0,038 ^c
- AI subgroep (n=313) ^a	24,1	20,8	0,86	0,67, 1,11	0,241 ^c
Variabele	Schattingstype; vergelijking van de behandelingen	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Vergelijking tussen de groepen (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)	
				Absolute verschil in %	95% CI
ORR ^d	% patiënten met OR; absoluut verschil in %				
Alle patiënten	13,8	14,6	-0,8	-5,8, 6,3	
- AE subgroep (n=296)	18,1	19,1	-1,0	-8,2, 9,3	
- AI subgroep (n=205) ^a	7,3	8,3	-1,0	-5,5, 9,8	
CBR ^e	% patiënten met CB; absoluut verschil in %				
Alle patiënten	45,6	39,6	6,0	-1,1, 13,3	
- AE subgroep (n=423)	52,4	45,1	7,3	-2,2, 16,6	
- AI subgroep (n=313) ^a	36,2	32,3	3,9	-6,1, 15,2	

^a Faslodex is geïndiceerd bij recidief of progressie van de ziekte tijdens een anti-oestrogeenbehandeling. De resultaten in de AI-subgroep zijn niet overtuigend.

^b OS geeft de uiteindelijke overlevings-analyse weer bij een maturiteit van 75%.

^c De nominale p-waarde waaraan geen aanpassingen zijn gemaakt voor multiplicitéit tussen de initiële overlevingsanalyse bij een maturiteit van 50% en de geactualiseerde overlevingsanalyse bij een maturiteit van 75 %.

^d De objectieve respons rate (ORR) is beoordeeld bij patiënten bij wie de uitgangswaarde evalueerbaar was voor respons (d.w.z. patiënten met meetbare ziekte aan het begin van de studie: 240 patiënten in de Faslodex 500 mg groep en 261 patiënten in de Faslodex 250 mg groep).

^e Patiënten met een complete respons als beste objectieve respons, gedeeltelijke respons of stabiele ziekte ≥ 24 weken.

PFS: Progressievrije overleving; ORR: Objectieve respons rate; OR: Objectieve respons; CBR: Mate van klinisch voordeel; CB: Klinisch voordeel; OS: Totale overleving; K-M: Kaplan-Meier; CI: Betrouwbaarheidsinterval; AI: aromataseremmer; AE: anti-oestrogeen.

Er is een gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy, multicentrum fase III-studie uitgevoerd met 500 mg Faslodex versus 1 mg anastrozol bij postmenopauzale vrouwen met ER-positieve en/of PgR-positieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die niet eerder waren behandeld met enige vorm van hormoontherapie. In totaal werden 462 patiënten opvolgend gerandomiseerd 1:1 voor behandeling met ofwel 500 mg fulvestrant ofwel 1 mg anastrozol. De randomisatie werd gestratificeerd naar ziektekenmerk (lokaal gevorderd of gemetastaseerd), eerdere chemotherapie voor gevorderde ziekte en meetbare ziekte.

Het primaire werkzaamheidseindpunt van de studie was door de onderzoeker beoordeelde progressievrije overleving (PFS, progression-free survival), geëvalueerd volgens RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). De belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten omvatten de totale overleving (OS, overall survival) en de objectieve respons rate (ORR).

De mediane leeftijd van de patiënten die deelnamen aan deze studie was 63 jaar (leeftijdsgroep 36-90). Het merendeel van de patiënten (87,0%) had gemetastaseerde ziekte bij baseline. Vijfenvijftig procent (55,0%) van de patiënten had viscerale metastasen bij baseline. In totaal had 17,1% van de patiënten eerder een chemokuur gekregen voor gevorderde ziekte; 84,2% van de patiënten had meetbare ziekte.

In het merendeel van de vooraf gespecificeerde subgroepen van patiënten werden consistente resultaten waargenomen. Voor de subgroep van patiënten bij wie de ziekte beperkt was gebleven tot niet-viscerale metastasen (n=208) was de HR 0,592 (95% CI: 0,419; 0,837) voor de Faslodex-arm vergeleken met de anastrozol-arm. Voor de subgroep van patiënten met viscerale metastasen (n=254) was de HR 0,993 (95% CI: 0,740; 1,331) voor de Faslodex-arm vergeleken met de anastrozol-arm. De werkzaamheidsresultaten van de FALCON-studie zijn weergegeven in Tabel 4 en Figuur 1.

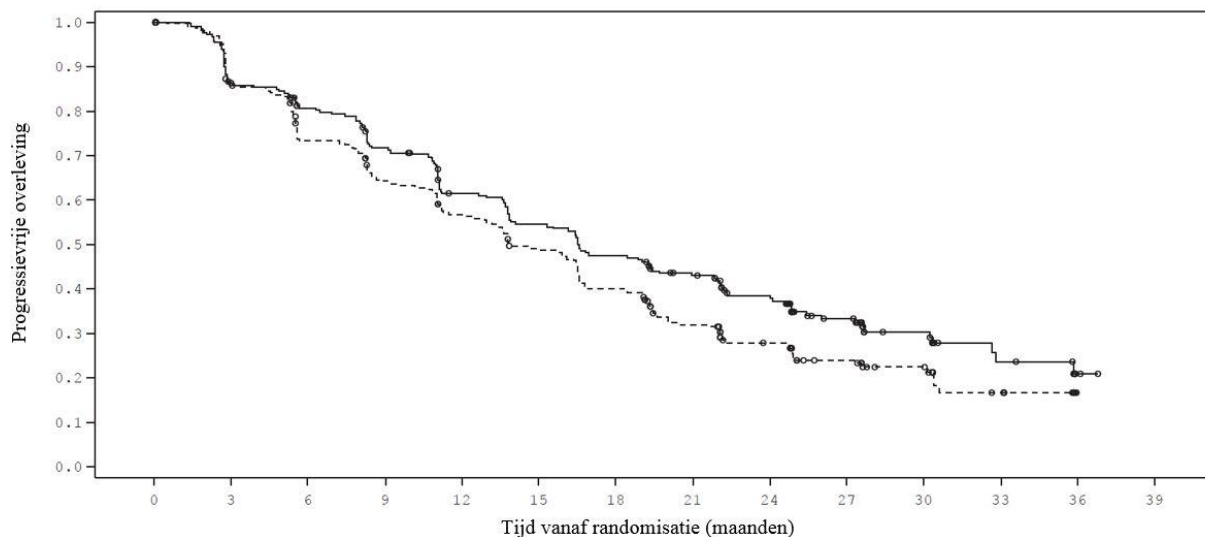
Tabel 4 Samenvatting van de resultaten van het primaire werkzaamheidseindpunt (PFS) en de belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten (beoordeling door onderzoeker, intention-to-treat populatie) – FALCON-studie

	Faslodex 500 mg (N=230)	Anastrozol 1 mg (N=232)
Progressievrije overleving		
PFS incidenten (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
Hazard ratio PFS (95% CI) en p-waarde	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
PFS-mediaan [maanden (95% CI)]	16,6 (13,8, 21,0)	13,8 (12,0, 16,6)
OS incidenten (%)*	67 (29,1%)	75 (32,3%)
Hazard ratio OS (95% CI) en p-waarde	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1%)	88 (44,9%)
Odds ratio ORR (95% CI) en p-waarde	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
Mediane DoR (maanden)	20,0	13,2
CBR	180 (78,3%)	172 (74,1%)
Odds ratio CBR (95% CI) en p-waarde	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

*(Maturiteit van 31%) - niet-voltooide OS-analyse

**voor patiënten met meetbare ziekte

Figuur 1 Kaplan-Meier-curve van progressievrije overleving (beoordeling door onderzoeker, intention-to-treatpopulatie) — FALCON-studie



		Behandeling — Fulvestrant 500 mg (N=230) - - - - - Anastrozole 1 mg (N=232)												
Aantal patiënten (at risk):														
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

Twee klinische fase III-studies werden uitgevoerd bij in totaal 851 postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker bij wie de ziekte opnieuw was opgetreden tijdens of na adjuvante endocriene behandeling of progressie volgend op endocriene behandeling van gevorderde ziekte. Zevenenzeventig procent (77%) van de studiepopulatie had oestrogeenreceptor positieve borstkanker. Deze studies vergeleken de veiligheid en werkzaamheid van maandelijks toediening van 250 mg Faslodex versus de dagelijkse toediening van 1 mg anastrozol (aromataseremmer). In het algemeen was Faslodex bij een maandelijks dosis van 250 mg minstens even effectief als anastrozol wat betreft progressievrije overleving, objectieve respons en tijd tot overlijden. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de twee behandelgroepen voor al deze eindpunten. Progressievrije overleving was het primaire eindpunt. Gecombineerde analyse van beide studies toonde aan dat bij 83% van de patiënten die Faslodex kregen progressie optrad, vergeleken met 85% van de patiënten die anastrozol kregen. Gecombineerde analyse van beide studies toonde aan dat de hazard ratio van de progressievrije overleving voor 250 mg Faslodex ten opzichte van anastrozol 0,95 was (95% CI 0,82 tot 1,10). De objectieve respons rate was 19,2% voor 250 mg Faslodex vergeleken met 16,5% voor anastrozol. De mediane tijd tot overlijden was 27,4 maanden voor patiënten behandeld met Faslodex en 27,6 maanden voor patiënten behandeld met anastrozol. De hazard ratio van tijd tot overlijden voor 250 mg Faslodex ten opzichte van anastrozol was 1,01 (95% CI 0,86 tot 1,19).

Combinatietherapie met palbociclib

Een internationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter fase III-studie met twee parallelle armen van 500 mg Faslodex plus 125 mg palbociclib versus 500 mg Faslodex plus placebo werd uitgevoerd bij vrouwen met HR-positieve, HER2-negatieve lokaal gevorderde borstkanker die niet in aanmerking kwamen voor in opzet curatieve resectie of radiotherapie, dan wel vrouwen met gemetastaseerde borstkanker, ongeacht hun menopauzale status, bij wie de ziekte zich verder had ontwikkeld na eerdere endocriene therapie in (neo-) adjuvante of gemetastaseerde setting.

In totaal werden 521 pre-/peri- en postmenopauzale vrouwen met progressieve ziekte tijdens of binnen 12 maanden na voltooiing van de adjuvante endocriene therapie, of vrouwen met gevorderde ziekte binnen 1 maand sinds het starten van eerdere endocriene therapie gerandomiseerd. Dit gebeurde in de verhouding

2:1 naar Faslodex plus palbociclib of naar Faslodex plus placebo, waarna er gestratificeerd werd op basis van gedocumenteerde gevoeligheid voor eerdere hormonale therapie, menopauzale status bij het begin van de studie (pre-/peri- versus postmenopauzaal), alsmede aanwezigheid van viscerale metastasen. Pre-/perimenopauzale vrouwen kregen de LHRH-agonist gosereline. Patiënten met gevorderde/gemetastaseerde, symptomatische, viscerale uitzaaiingen die risico liepen op levensbedreigende complicaties op korte termijn (inclusief patiënten met ernstige ongecontroleerde effusies [pleuraal, pericardiaal, peritoneaal], pulmonale lymfangitis, en een voor meer dan 50% aangetaste lever), mochten niet deelnemen aan de studie.

De patiënten bleven de toegewezen behandeling krijgen tot objectieve progressie van de ziekte, symptomatische verslechtering, onacceptabele toxiciteit, overlijden, of intrekken van toestemming, wat als eerste plaatsvond. Cross-over tussen behandelarmen was niet toegestaan.

De patiënten waren evenredig verdeeld naar baseline demografische en prognostische kenmerken tussen de Faslodex plus palbociclib-arm en de Faslodex plus placebo-arm. De mediane leeftijd van de patiënten die aan deze studie deelnamen was 57 jaar (spreiding 29 - 88). In beide behandelarmen was het merendeel van de patiënten blank, hadden zij gedocumenteerde gevoeligheid voor eerdere hormoontherapie en waren zij postmenopauzaal. Ongeveer 20% van de patiënten was pre-/perimenopauzaal. Alle patiënten hadden eerder systemische therapie gekregen en de meeste patiënten in beide behandelarmen hadden eerder een chemokuur gekregen voor hun primaire diagnose. Meer dan de helft (62%) had een ECOG PS van 0, 60% had viscerale metastasen en 60% had meer dan 1 eerdere hormoonkuur gekregen voor hun primaire diagnose.

Het primaire eindpunt van de studie was door de onderzoeker beoordeelde PFS (progressievrije overleving), geëvalueerd volgens RECIST 1.1. Ondersteunende PFS-analyses waren gebaseerd op een onafhankelijke centrale radiologische beoordeling. Secundaire eindpunten omvatten OR, CBR, algehele overleving (*overall survival* [OS]), veiligheid, en TTD (tijd-tot-verslechtering) van het pijnepunt.

Het primaire eindpunt van verlenging van de door de onderzoeker beoordeelde PFS werd bereikt bij de tussenanalyse die op 82% van de geplande PFS-gevallen werd uitgevoerd; de resultaten overschreden de vooraf gespecificeerde Haybittle-Peto-werkzaamheidsgrens ($\alpha=0,00135$). Dit toont een statistisch significante verlenging van PFS en een behandel-effect van klinische betekenis aan. Een meer volledige, bijgewerkte versie van de gegevens over de werkzaamheid wordt weergegeven in Tabel 5.

Na een mediane follow-up van 45 maanden is de uiteindelijke OS-analyse, gebaseerd op 310 gevallen (60% van de gerandomiseerde patiënten), uitgevoerd. Een verschil van 6,9 maanden in mediane OS is waargenomen in de palbociclib plus fulvestrant-arm ten opzichte van de placebo plus fulvestrant-arm. Dit resultaat was niet statistisch significant op het vooraf gespecificeerde significantieniveau van 0,0235 (eenzijdig). In de placebo plus fulvestrant-arm ontving 15,5% van de gerandomiseerde patiënten palbociclib en andere CDK-remmers als vervolgbehandelingen na progressie.

De resultaten van de door de onderzoeker beoordeelde PFS en de uiteindelijke OS-resultaten uit de PALOMA3-studie worden weergegeven in Tabel 5. De relevante Kaplan-Meier-curves worden weergegeven in respectievelijk figuur 2 en 3.

Tabel 5 Werkzaamheidsresultaten – PALOMA3-studie (beoordeling door de onderzoeker, intent-to-treat populatie)

	Bijgewerkte analyse (laatste datum: 23 oktober 2015)	
	Faslodex plus palbociclib (N=347)	Faslodex plus placebo (N=174)
Progressievrije overleving		
Mediaan [maanden (95% CI)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Hazard ratio (95% CI) en p-waarde	0,497 (0,398, 0,620), p <0,000001	
Secundaire eindpunten		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (meetbare ziekte) [% (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)
Uiteindelijke algehele overleving (OS) (laatste datum: 13 april 2018)		
Aantal incidenten (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediaan [maanden (95% CI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Hazard ratio (95% CI) en p-waarde [†]	0,814 (0,644, 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

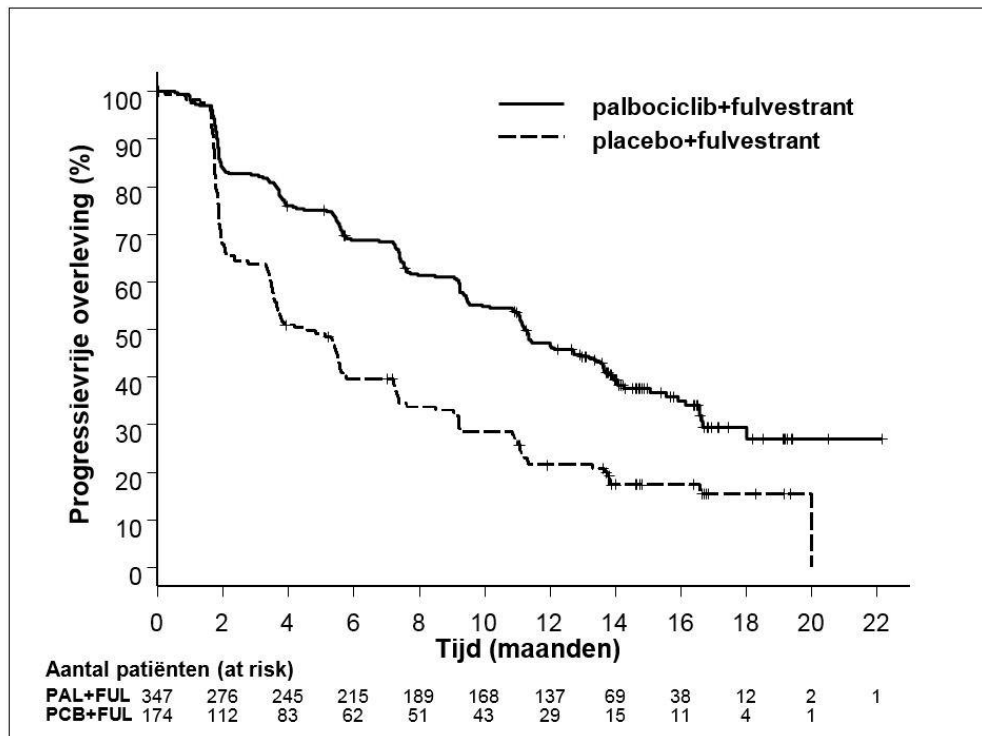
CBR= mate van klinisch voordeel (*clinical benefit rate*); CI= Betrouwbaarheidsinterval; N= Aantal patiënten; OR= Objectieve respons

Resultaten voor de secundaire eindpunten op basis van bevestigde en niet-bevestigde responsen volgens RECIST 1.1.

* Niet statistisch significant.

[†] Eenzijdige p-waarde van de log-rank test gestratificeerd naar aanwezigheid van viscerale metastasen en gevoeligheid voor eerdere endocriene therapie per randomisatie.

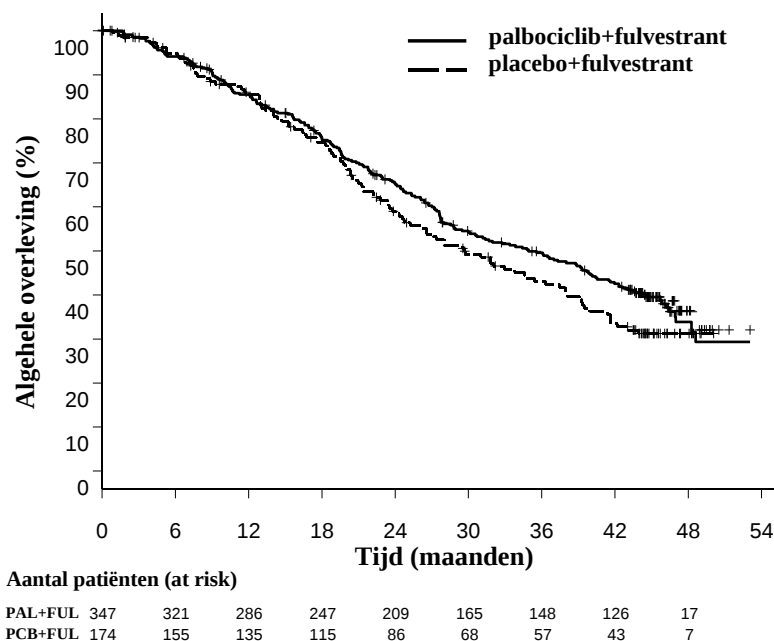
Figuur 2. Kaplan-Meier-curve van progressievrije overleving (beoordeeld door de onderzoeker, intent-to-treat populatie) – PALOMA3-studie (laatste datum: 23 oktober 2015)



FUL= Fulvestrant; PAL= Palbociclib; PCB= Placebo.

Een verminderd risico op progressie van de ziekte of overlijden in de Faslodex plus palbociclib-arm werd waargenomen in alle aparte patiëntsubgroepen gedefinieerd door stratificatiefactoren en baselinekenmerken. Dit was evident voor pre-/perimenopauzale vrouwen (HR van 0,46 [95% CI: 0,28, 0,75]) en postmenopauzale vrouwen (HR van 0,52 [95% CI: 0,40, 0,66]) en patiënten met viscerale locatie van gemetastaseerde ziekte (HR van 0,50 [95% CI: 0,38, 0,65]) en niet-viscerale locatie van gemetastaseerde ziekte (HR van 0,48 [95% CI: 0,33, 0,71]). Er werd ook een voordeel waargenomen ongeacht de lijnen van eerdere therapie in de gemetastaseerde gevallen, of het nu 0 (HR van 0,59 [95% CI: 0,37, 0,93]), 1 (HR van 0,46 [95% CI: 0,32, 0,64]), 2 (HR van 0,48 [95% CI: 0,30, 0,76]), of ≥ 3 lijnen waren (HR van 0,59 [95% CI: 0,28, 1,22]).

Figuur 3. Kaplan-Meier-curve van algehele overleving (intent-to-treat populatie) – PALOMA3-studie (laatste datum: 13 april 2018)



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

Verdere werkzaamheidsmetingen (OR en TTR) beoordeeld in de subgroepen van patiënten met of zonder viscerale ziekte worden weergegeven in Tabel 6.

Tabel 6 Werkzaamheidsresultaten in viscerale en niet-viscerale ziekte van de PALOMA3-studie (intent-to-treat populatie)

	Viscerale ziekte		Niet-viscerale ziekte	
	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*, mediaan [maanden (bereik)]	3,8 (3,5, 16,7)	5,4 (3,5, 16,7)	3,7 (1,9, 13,7)	3,6 (3,4, 3,7)

*Responsresultaten op basis van bevestigde en niet-bevestigde responsen.

N= Aantal patiënten; CI= Betrouwbaarheidsinterval; OR= Objectieve respons; TTR= Tijd tot eerste tumorrespons.

De door de patiënten gerapporteerde symptomen werden beoordeeld door middel van de vragenlijst over kwaliteit van leven (QLQ)-C30 van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) en de Borstkankermodule daarvan (EORTC QLQ-BR23). In totaal vulden 335 patiënten in de Faslodex plus palbociclib-arm en 166 patiënten in de Faslodex plus placebo-arm de vragenlijst in op baseline en tijdens ten minste 1 bezoek na baseline.

Tijd tot verslechtering was vooraf gespecificeerd als de tijd tussen baseline en het eerste optreden van ≥ 10 punten verhoging vanaf de baseline in pijnsymptoomscores. Toevoeging van palbociclib aan Faslodex resulteerde in een symptoomvoordeel door de tijd tot verslechtering van pijnsymptomen significant te

vertragen in vergelijking met Faslodex plus placebo (mediaan 8,0 maanden versus 2,8 maanden; HR van 0,64 [95% CI: 0,49, 0,85]; $p < 0,001$).

Effecten op het endometrium bij postmenopauzale vrouwen

Preklinische gegevens suggereren niet dat fulvestrant een stimulerend effect op het postmenopauzale endometrium heeft (zie rubriek 5.3). Een studie gedurende 2 weken bij gezonde postmenopauzale vrijwilligers die werden behandeld met 20 µg ethinyloestradiol per dag toonde aan dat, in vergelijking tot voorbehandeling met placebo, voorbehandeling met 250 mg Faslodex resulteerde in een significant verminderde stimulatie van het postmenopauzale endometrium, gemeten met ultrasone meting van de dikte van het endometrium.

Neoadjuvante behandeling van 16 weken bij borstkankerpatiënten met zowel Faslodex 500 mg als Faslodex 250 mg resulteerde niet in klinisch significante veranderingen in de dikte van het endometrium. Dit duidt op het ontbreken van agonistisch effect. Er is geen bewijs voor negatieve effecten op het endometrium bij de onderzochte borstkankerpatiënten. Er zijn geen gegevens beschikbaar betreffende endometriummorfologie.

In twee kortdurende studies (1 en 12 weken) bij premenopauzale patiënten met een goedaardige gynaecologische aandoening werden er geen significante verschillen in de dikte van het endometrium waargenomen (door ultrasone meting) tussen fulvestrant- en placebogroepen.

Effecten op het botweefsel

Er zijn geen langetermijngegevens over het effect van fulvestrant op het botweefsel. Neoadjuvante behandeling van 16 weken van borstkankerpatiënten met zowel Faslodex 500 mg als Faslodex 250 mg resulteerde niet in klinisch significante veranderingen in serum bot-turnover markers.

Pediatrische patiënten

Faslodex is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen. Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Faslodex in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij borstkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Een open-label fase II-studie heeft de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van fulvestrant onderzocht bij 30 meisjes van 1 tot 8 jaar oud met progressieve vroegtijdige puberteit samengaand met McCune Albright syndroom (MAS). De pediatrische patiënten kregen maandelijks een intramusculaire dosis fulvestrant van 4 mg/kg. Deze 12 maanden durende studie heeft een reeks MAS-eindpunten onderzocht en liet een vermindering zien in het aantal vaginale bloedingen en een afname van de snelheid waarmee de botleeftijd vordert. De steady-state dalconcentraties van fulvestrant bij kinderen in deze studie kwamen overeen met die van volwassenen (zie rubriek 5.2). Uit deze kleine studie kwamen geen nieuwe aandachtspunten met betrekking tot de veiligheid naar voren, maar 5-jaars gegevens zijn nog niet beschikbaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na toediening van Faslodex langwerkende intramusculaire injectie, wordt fulvestrant langzaam geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentraties (C_{max}) worden bereikt na ongeveer 5 dagen. Toepassing van het Faslodex 500 mg regiem geeft blootstellingwaardes van, of nabij, steady state binnen de eerste maand van dosering (gemiddeld [CV] respectievelijk: AUC 475 [33,4%] ng.dagen/ml, C_{max} 25,1 [35,3%] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9%] ng/ml). Fulvestrant plasmaconcentraties worden behouden binnen een relatief nauwe marge met een bij benadering tot 3-voudig verschil tussen de maximum- en minimumconcentraties. De blootstelling na intramusculaire toediening is bij benadering dosisevenredig in het dosisinterval van 50 tot 500 mg.

Distributie

Fulvestrant ondergaat een uitgebreide en snelle distributie. Het grote schijnbare verdelingsvolume bij steady-state (V_{dss}) van ongeveer 3 tot 5 l/kg suggereert dat het verdelingsvolume grotendeels extravasculair is. Fulvestrant is in hoge mate (99%) gebonden aan plasmaproteïnen. De very low density lipoproteïne (VLDL), low density lipoproteïne (LDL) en high density lipoproteïne (HDL) fracties zijn de belangrijkste bindende componenten. Er werden geen interactiestudies uitgevoerd naar de competitieve eiwitbinding. De rol van het geslachtshormoonbindende globuline (SHBG) is niet vastgesteld.

Biotransformatie

Het metabolisme van fulvestrant werd niet volledig onderzocht maar omvat combinaties van een aantal mogelijke biotransformatieroutes, analoog aan die van endogene steroïden. De geïdentificeerde metabolieten (inclusief 17-keton, sulfon, 3-sulfaat, 3- en 17-glucuronide metabolieten) zijn ofwel minder actief of oefenen een vergelijkbare activiteit uit als fulvestrant in anti-oestrogeenmodellen. Studies die gebruik maken van humane leverpreparaten en recombinant humane enzymen tonen aan dat CYP3A4 het enige P450-isoënzym is dat betrokken is bij de oxidatie van fulvestrant, niet-P450 routes blijken echter meer te overheersen in vivo. In vitro gegevens suggereren dat fulvestrant CYP450-isoënzymen niet inhibeert.

Eliminatie

Fulvestrant wordt voornamelijk als metaboliet geëlimineerd. De voornaamste excretie gebeurt via de faeces en minder dan 1% wordt uitgescheiden in de urine. Fulvestrant heeft een hoge klaring, $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, wat duidt op een hoge hepatische extractie ratio. De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) na intramusculaire toediening wordt bepaald door de absorptiesnelheid en werd ingeschat op 50 dagen.

Bijzondere patiëntengroepen

In een populatie farmacokinetische analyse van fase III-studies, werd geen verschil waargenomen in het farmacokinetische profiel van fulvestrant met betrekking tot leeftijd (33 tot 89 jaar), gewicht (40-127 kg) of ras.

Nierinsufficiëntie

Een milde tot matige vermindering van de nierfunctie had geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van fulvestrant.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van fulvestrant werd onderzocht in een klinische studie met een enkelvoudige dosis bij vrouwen met lichte tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A en B). Hierbij werd een hoge dosis van een korter werkende intramusculaire injectie gebruikt. Er was een ongeveer tot 2,5-voudige toename in AUC bij vrouwen met leverinsufficiëntie in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Bij patiënten die Faslodex toegediend krijgen, wordt verwacht dat een toename in blootstelling van deze orde goed verdragen wordt. Vrouwen met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C) werden niet geëvalueerd.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van fulvestrant is geëvalueerd in een klinische studie, die is uitgevoerd bij 30 meisjes met progressieve vroegtijdige puberteit samengaand met McCune Albright syndroom (zie rubriek 5.1). De pediatrische patiënten waren 1 tot 8 jaar oud en kregen maandelijks een intramusculaire dosis fulvestrant van 4 mg/kg. De rekenkundig gemiddelde (standaarddeviatie) steady-state dalconcentratie ($C_{min, ss}$) en AUC_{ss} waren respectievelijk 4,2 (0,9) ng/ml en 3680 (1020) ng*uur/ml. Hoewel de verzamelde gegevens beperkt waren, lijken de steady-state dalconcentraties van fulvestrant bij kinderen overeen te komen met die van volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De acute toxiciteit van fulvestrant is laag.

Faslodex en andere formuleringen van fulvestrant werden goed verdragen in alle diersoorten in studies met meerdere doses. Lokale reacties, inclusief myositis en granulomata op de plaats van injectie, werden toegeschreven aan het medium, maar de ernst van myositis bij konijnen was verhoogd in de fulvestrant groep vergeleken met de fysiologisch zout-controlegroep. In toxiciteitsstudies met meervoudige intramusculaire doses bij ratten en honden was de anti-oestrogenactiviteit van fulvestrant verantwoordelijk voor de meeste effecten die werden waargenomen, vooral in het vrouwelijk voortplantingssysteem, maar ook in de andere hormoongevoelige organen bij beide geslachten. Na chronische (12 maanden) toediening, werd in enkele honden artritis gezien in verschillende weefsels.

In studies bij honden werden na orale en intraveneuze toediening effecten op het cardiovasculaire stelsel (lichte stijgingen van het S-T-segment op het ECG [oraal], en sinusstilstand bij één hond [intraveneus]) waargenomen. Deze effecten kwamen voor bij hogere blootstellingsniveaus dan bij patiënten (C_{max} >15 keer) en worden geacht van beperkte betekenis te zijn voor de veiligheid bij de mens bij de klinische dosis.

Fulvestrant vertoonde geen genotoxisch potentieel.

Fulvestrant vertoonde effecten op de voortplanting en de ontwikkeling van embryo/foetus overeenkomend met de anti-oestrogene activiteit, bij doses vergelijkbaar met de klinische dosis. Bij ratten werd een omkeerbare reductie van de vrouwelijke vruchtbaarheid en embryonale overleving, dystokie en toegenomen incidentie van foetale afwijkingen, inclusief een kromming van de voetwortel waargenomen. Konijnen die fulvestrant kregen slaagden er niet in om zwanger te blijven. Er werd een toename in het gewicht van de placenta en verlies van de foetussen na implantatie gezien. Er was een verhoogde incidentie van foetale afwijkingen bij konijnen (achterwaartse verplaatsing van de bekkengordel en de 27 presacrale vertebrae).

Een twee jaar durende oncogeniciteitsstudie bij ratten (intramusculaire toediening van Faslodex) toonde een toegenomen incidentie van ovariële goedaardige granulosa-cel tumoren bij vrouwelijke ratten bij de hoge dosis, 10 mg/rat/15 dagen, en een verhoogde incidentie van testiculaire Leydigceltumoren bij mannelijke ratten. Tijdens een twee jaar durende oncogeniciteitsstudie bij muizen (dagelijkse orale toediening) was er een toegenomen incidentie van ovariële 'sex cord'-stromatumoren (zowel goedaardige als kwaadaardige) bij doses van 150 en 500 mg/kg/dag. Bij het niveau waarbij voor deze bevindingen geen effect werd gezien, waren de systemische blootstellingsniveaus (AUC) bij vrouwtjesratten gelijk aan ongeveer 1,5 maal de verwachte humane blootstellingsniveaus en bij mannetjesratten aan 0,8 maal de verwachte humane blootstelling. Bij zowel mannetjes- als vrouwtjesmuizen waren de systemische blootstellingsniveaus ongeveer 0,8 maal de verwachte humane blootstellingsniveaus. Inductie van dergelijke tumoren komt overeen met de farmacologiegerelateerde endocriene feedbackveranderingen in gonadotropinespiegels veroorzaakt door anti-oestrogenen in dieren met een cyclus. Daarom worden deze bevindingen als niet relevant beschouwd voor het gebruik van fulvestrant bij postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Studies naar milieुरisicobeoordeling hebben aangetoond dat fulvestrant de potentie zou kunnen hebben om nadelige effecten voor het aquatische milieu te veroorzaken (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethanol (96 procent)
Benzylalcohol
Benzylbenzoaat
Geraffineerde ricinusolie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren en vervoeren in een koelkast (2°C – 8°C).

Temperatuurschommelingen buiten 2°C – 8°C dienen gelimiteerd te zijn. Dit houdt in dat bewaring bij temperaturen boven 30°C vermeden moet worden, en dat een 28-daagse periode met een gemiddelde bewaartemperatuur van het product beneden 25°C (maar boven de 2°C – 8°C) niet mag worden overschreden. Na temperatuurschommelingen dient het product onmiddellijk tot de aanbevolen bewaarcondities te worden teruggebracht (bewaren en vervoeren in een koelkast 2°C – 8°C). Temperatuurschommelingen hebben een cumulatief effect op de kwaliteit van het product en de periode van 28 dagen mag niet overschreden worden tijdens de 4-jaar durende houdbaarheidstermijn van Faslodex (zie rubriek 6.3). Blootstelling aan temperaturen beneden 2°C zal het product niet nadelig beïnvloeden zolang het niet beneden –20°C is bewaard.

De voorgevulde injectiespuit bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De voorgevulde spuit bestaat uit:

5 ml Faslodex oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit van doorzichtig Type I glas met een polystyreen plunjer, met een tamperevident (tegen manipulatie verzegelde) sluiting.

Een beschermde naald (BD SafetyGlide) voor bevestiging op de cilinder is tevens bijgeleverd.

Of:

2 voorgevulde spuiten van doorzichtig Type I glas met een polystyreen plunjer, met een tamperevident (tegen manipulatie verzegelde) sluiting, die elk 5 ml Faslodex oplossing voor injectie bevatten.

Beschermde naalden (BD SafetyGlide) voor bevestiging op iedere cilinder zijn tevens bijgeleverd.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor toediening

Toediening van de injectie dient plaats te vinden volgens de lokale richtlijnen voor uitvoering van intramusculaire injecties van grote volumes.

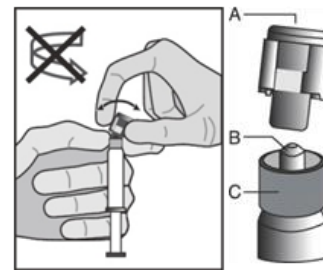
LET OP: Wegens de nabijheid van de onderliggende sciatische zenuw is voorzichtigheid geboden bij toediening van Faslodex op de dorsogluteale injectieplaats (zie rubriek 4.4).

Waarschuwing – Autoclaveer de beschermde naald (BD SafetyGlide beschermde hypodermische naald) niet voor gebruik. De handen moeten altijd achter de naald blijven tijdens het gebruik en bij het wegwerpen.

Voor elk van de twee spuiten:

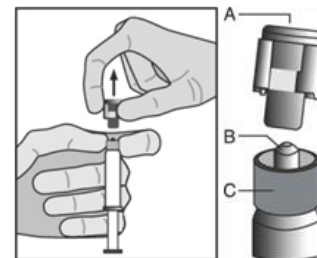
- Verwijder de glazen cilinder uit de houder en ga na of deze niet beschadigd is.
- Open de buitenverpakking van de beschermde naald (SafetyGlide).
- Parenterale oplossingen dienen voorafgaand aan de toediening visueel gecontroleerd te worden op deeltjes en kleurverandering.
- Houd de injectiespuit rechtop bij het geribbelde deel (C). Pak met de andere hand de dop (A) en kantel deze voorzichtig heen en weer tot de dop loslaat en eraf genomen kan worden, niet draaien (zie figuur 1).

Figuur 1



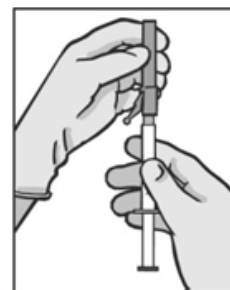
- Verwijder de dop (A) recht omhoog. Om steriliteit te bewaren het uiteinde van de spuit (B) niet aanraken (zie figuur 2).

Figuur 2



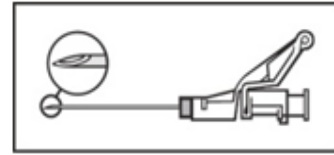
- Bevestig de beschermde naald aan de Luer-Lok en draai tot deze stevig vastzit (zie figuur 3).
- Controleer dat de naald goed bevestigd is aan het Luer verbindingsstuk voordat in een andere richting wordt bewogen.
- Trek de beschermhuls rond de naald recht achteruit om beschadiging van de top van de naald te vermijden.
- Breng de gevulde spuit naar de plaats van toediening.
- Verwijder de beschermhuls rond de naald.
- Verdrijf overtollige lucht uit de spuit.

Figuur 3



- Dien langzaam intramusculair toe (1-2 minuten/injectie) in de bilspier (gluteaal gebied). Voor het gebruiksgemak is de schuine kant van de naald naar dezelfde kant gericht als de hendel (zie figuur 4).

Figuur 4



- Duw onmiddellijk na toediening met één vinger op de hendel om het beschermingsmechanisme te activeren (zie figuur 5). NB. Activeer weg van uzelf en anderen. Let erop dat u de klik hoort en ga visueel na dat de punt van de naald volledig is bedekt.

Figuur 5



Verwijdering

Vorgevulde spuiten zijn **slechts** voor eenmalig gebruik.

Dit geneesmiddel kan een risico voor het aquatische milieu inhouden. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften (zie rubriek 5.3).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/269/001 1 spuit
EU/1/03/269/002 2 spuiten

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 maart 2004
Datum van laatste verlenging: 16 december 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<https://www.ema.europa.eu>)

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

AstraZeneca AB
Karlebyhusentrén
Astraallén
SE-152 57 Södertälje
Zweden

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Faslodex 250 mg oplossing voor injectie.
Fulvestrant

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Eén voorgevulde spuit bevat 250 mg fulvestrant in 5 ml oplossing

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Ethanol (96 procent), benzylalcohol, benzylbenzoaat en geraffineerde ricinusolie. Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde spuit (5 ml)
1 beschermde naald
2 voorgevulde spuiten (elk 5 ml)
2 beschermde naalden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intramusculair gebruik.
Slechts voor eenmalig gebruik.
Lees de bijgesloten instructies voor toediening voor volledige instructies omtrent de toediening van Faslodex en het gebruik van de beschermde naald.
De aanbevolen maandelijkse dosering van 500 mg dient toegediend te worden via 2 spuiten.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren en vervoeren in de koelkast.

Bewaar de voorgevulde spuit in de originele verpakking ter bescherming tegen licht. Lees de bijsluiter voor informatie over temperatuurschommelingen.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/269/001 1 spuit
EU/1/03/269/002 2 spuiten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**

ETIKET VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Faslodex 250 mg oplossing voor injectie.
fulvestrant
IM gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Faslodex 250 mg oplossing voor injectie fulvestrant

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Faslodex en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Faslodex en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Faslodex bevat het werkzame bestanddeel fulvestrant dat tot de groep van oestrogenblokkeerders behoort. Oestrogenen zijn een type van vrouwelijk geslachtshormonen, die in een aantal gevallen betrokken kunnen zijn bij de groei van borstkanker.

Faslodex wordt gebruikt ofwel:

- alleen, voor de behandeling van postmenopauzale vrouwen met een type borstkanker dat oestrogenreceptor-positieve borstkanker genoemd wordt, die lokaal gevorderd is of die uitgezaaid is naar andere delen van het lichaam (gemetastaseerd), dan wel;
- in combinatie met palbociclib voor de behandeling van vrouwen met een type borstkanker dat hormoonreceptor-positieve, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negatieve borstkanker genoemd wordt, die lokaal gevorderd is of uitgezaaid is naar andere delen van het lichaam (gemetastaseerd). Vrouwen die nog niet in de menopauze zijn, zullen ook worden behandeld met een geneesmiddel dat luteïniserende hormoon releasing hormoon (LHRH) agonist genoemd wordt.

Wanneer Faslodex wordt gegeven in combinatie met palbociclib, is het belangrijk dat u ook de bijsluiter van palbociclib leest. Als u vragen heeft over palbociclib, neem dan contact op met uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- u bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- u bent zwanger of geeft borstvoeding
- u heeft ernstige leverproblemen

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als een van de onderstaande zaken op u van toepassing is:

- nier- of leverproblemen
- lage hoeveelheid bloedplaatjes (deze helpen bij de bloedstolling) of een bloedingsstoornis
- problemen met bloedstolsels in het verleden
- osteoporose (het verlies van botdichtheid)
- alcoholisme

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Faslodex wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Faslodex nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

In het bijzonder dient u uw arts te informeren als u antistollingsmiddelen gebruikt (geneesmiddelen die de bloedstolling tegengaan).

Zwangerschap en borstvoeding

U mag Faslodex niet gebruiken als u zwanger bent. Als u nog zwanger kunt worden, dient u effectieve anticonceptie te gebruiken terwijl u met Faslodex wordt behandeld en gedurende twee jaar na uw laatste dosis.

U mag geen borstvoeding geven zolang u met Faslodex wordt behandeld.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet te verwachten dat Faslodex invloed zal hebben op de rijvaardigheid of het gebruik van machines. Als u zich echter moe voelt na de behandeling bestuur dan geen voertuig en bedien geen machines.

Faslodex bevat 10% w/v ethanol (alcohol), d.w.z. tot 500 mg per injectie, gelijk aan 12 ml bier of 5 ml wijn.

Schadelijk voor alcoholici.

Dit dient in overweging te worden genomen bij groepen met een verhoogd risico, zoals patiënten met een leverziekte of met epilepsie.

Faslodex bevat 500 mg benzylalcohol per injectie, overeenkomend met 100 mg/ml.

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Faslodex bevat 750 mg benzylobenzoaat per injectie, overeenkomend met 150 mg/ml.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De gebruikelijke dosering is 500 mg fulvestrant (twee 250 mg injecties van 5 ml) eenmaal per maand toegediend, met een aanvullende 500 mg dosis twee weken nadat de startdosis is toegediend.

Uw arts of een verpleegkundige zal u Faslodex toedienen door middel van een langzame injectie, één in elke bil.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Het is mogelijk dat u onmiddellijk medische behandeling nodig heeft als u een of meerdere van de onderstaande bijwerkingen krijgt:

- Allergische (overgevoeligheids-) reacties, inclusief zwelling van het gezicht, de lippen, tong en/of keel die tekenen van anafylactische reacties kunnen zijn
- Trombo-embolie (toegenomen risico op bloedstolsels)*
- Leverontsteking (hepatitis)
- Leverfalen

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u last krijgt van een of meerdere van de volgende bijwerkingen:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen)

- Reacties op de plaats van injectie, zoals pijn en/of ontsteking
- Afwijkingen in gehalten aan leverenzymen (in bloedonderzoek)*
- Misselijkheid
- Gevoel van zwakte, vermoeidheid*
- Gewrichts- en skeletspierstelselpijn
- Warmteopwellingen ('opvliegers')
- Huiduitslag
- Allergische reacties (overgevoeligheid), waaronder zwelling van het gezicht, de lippen, tong en/of keel

Alle andere bijwerkingen:

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij hoogstens 1 op de 10 mensen voorkomen)

- Hoofdpijn
- Braken, diarree of verlies van eetlust*
- Infectie van de urinewegen
- Rugpijn*
- Verhoging van bilirubine (galpigment gemaakt door de lever)
- Trombo-embolie (toegenomen risico op bloedstolsels)*
- Afname van het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie)
- Vaginale bloedingen
- Pijn in de onderrug, eenzijdig uitstralend naar het been (sciatica)
- Plotselinge zwakte, gevoelloosheid, tintelingen of verlies van beweging in het been, in het bijzonder aan slechts één kant van uw lichaam, plotselinge problemen met lopen of evenwicht (perifere neuropathie)

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen bij hoogstens 1 op de 100 mensen voorkomen)

- Dikke, wittige vaginale afscheiding en candidiasis (infectie)
- Bloeduitstorting en bloeding op de plaats van injectie
- Verhoging van gamma-GT, een leverenzym (aangetoond door middel van bloedonderzoek)
- Leverontsteking (hepatitis)

- Leverfalen
- Gevoelloosheid, tintelingen en pijn
- Anafylactische reacties

* Bevat bijwerkingen waarvan de exacte rol van Faslodex niet beoordeeld kan worden als gevolg van de onderliggende ziekte.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos of op het etiket op de spuit na de afkorting EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren en vervoeren in een koelkast (2 °C – 8 °C).

Temperatuurschommelingen buiten 2 °C – 8 °C dienen gelimiteerd te zijn. Dit houdt in dat bewaring bij temperaturen boven 30 °C vermeden moet worden, en dat een 28-daagse periode met een gemiddelde bewaartemperatuur van het product beneden 25 °C (maar boven de 2 °C - 8 °C) niet mag worden overschreden. Na temperatuurschommelingen dient het product onmiddellijk tot de aanbevolen bewaarcondities te worden teruggebracht (bewaren en vervoeren in een koelkast 2 °C – 8 °C). Temperatuurschommelingen hebben een cumulatief effect op de kwaliteit van het product en de periode van 28 dagen mag niet overschreden worden tijdens de 4-jaar durende houdbaarheidstermijn van Faslodex. Blootstelling aan temperaturen beneden 2 °C zal het product niet nadelig beïnvloeden zolang het niet beneden –20 °C is bewaard.

Bewaar de voorgevulde spuit in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het medisch personeel is verantwoordelijk voor het correct bewaren, gebruik en wegwerpen van Faslodex.

Dit geneesmiddel kan een risico voor in het water levende organismen inhouden. Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is fulvestrant. Elke voorgevulde spuit (5 ml) bevat 250 mg fulvestrant.
- De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn ethanol (96 procent), benzylalcohol, benzylobenzoaat en geraffineerde ricinusolie.

Hoe ziet Faslodex er uit en hoeveel zit er in een verpakking?

Faslodex is een heldere, kleurloze tot gele, viskeuze oplossing in een voorgevulde spuit met een tamper evident (tegen manipulatie verzegelde) sluiting, die 5 ml oplossing voor injectie bevat. De aanbevolen maandelijks dosering van 500 mg dient toegediend te worden via 2 spuiten.

Faslodex heeft 2 verpakkingsvormen, namelijk een verpakking met 1 voorgevulde spuit van glas en een verpakking met 2 voorgevulde spuiten van glas. Beschermd naalden (BD SafetyGlide) voor bevestiging op iedere spuit zijn tevens bijgeleverd.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

AstraZeneca AB
Karlebyhusentrén
Astraallén
SE-152 57 Södertälje
Zweden

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel.: +3705 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft
Tel: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: + 47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: + 33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: + 40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: + 358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Faslodex 500 mg (2 x 250 mg/5 ml oplossing voor injectie) dient te worden toegediend door middel van twee voorgevulde spuit, zie rubriek 3.

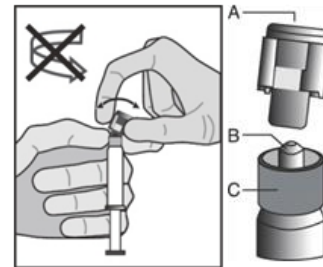
Instructies voor toediening

Waarschuwing - Autoclaveer de beschermde naald (BD SafetyGlide beschermde hypodermische naald) niet vóór gebruik. De handen moeten altijd achter de naald blijven tijdens het gebruik en bij het wegwerpen.

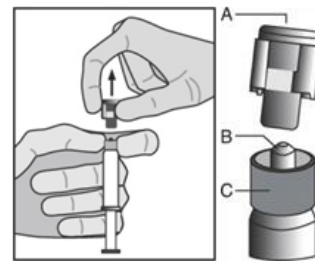
Voor elk van de twee spuit:

- Verwijder de glazen cilinder uit de houder en ga na of deze niet beschadigd is.
- Open de buitenverpakking van de beschermde naald (SafetyGlide).
- Parenterale oplossingen dienen voorafgaand aan de toediening visueel gecontroleerd te worden op deeltjes en kleurverandering.
- Houd de injectiespuit rechtop bij het geribbelde deel (C). Pak met de andere hand de dop (A) en kantel deze voorzichtig heen en weer tot de dop loslaat en eraf genomen kan worden, niet draaien (zie figuur 1).
- Verwijder de dop (A) recht omhoog. Om steriliteit te bewaren het uiteinde van de spuit (B) niet aanraken (zie figuur 2).

Figuur 1

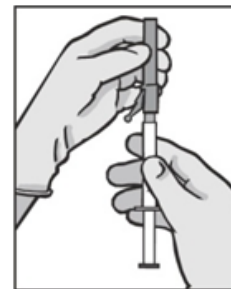


Figuur 2



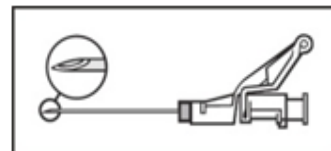
- Bevestig de beschermde naald aan de Luer-Lok en draai tot deze stevig vastzit (zie figuur 3).
- Controleer dat de naald goed bevestigd is aan het Luer verbindingsstuk voordat in een andere richting wordt bewogen.
- Trek de beschermhuls rond de naald recht achteruit om beschadiging van de top van de naald te vermijden.
- Breng de gevulde spuit naar de plaats van toediening.
- Verwijder de beschermhuls rond de naald. Verdrijf overtollige lucht uit de spuit.

Figuur 3



- Dien langzaam intramusculair toe (1-2 minuten/injectie) in de bilspier (gluteaal gebied). Voor het gebruiksgemak is de schuine kant van de naald naar dezelfde kant gericht als de hendel (zie figuur 4).

Figuur 4



- Duw onmiddellijk na toediening met één vinger op de hendel om het beschermingsmechanisme te activeren (zie figuur 5).
NB. Activeer weg van uzelf en anderen. Let er op dat u de klik hoort en ga visueel na dat de punt van de naald volledig is bedekt.

Figuur 5



Verwijdering

Voorgevulde spuit en zijn **slechts** voor eenmalig gebruik.

Dit geneesmiddel kan een risico voor het aquatische milieu inhouden. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.