

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fulvestrant Mylan 250 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En ferdigfylt sprøyte inneholder 250 mg fulvestrant i 5 ml oppløsning.

Hjelpestoffer med kjent effekt (per 5 ml)

Etanol, vannfri (500 mg)

Benzylalkohol (500 mg)

Benzylbenzoat (750 mg)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs til gul, viskøs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Fulvestrant er indisert

- som monoterapi til behandling av postmenopausale kvinner med østrogenreseptorpositiv, lokalavansert eller metastatisk brystkreft:
 - som ikke tidligere er behandlet med endokrinterapi, eller
 - ved tilbakefall under eller etter adjuvant antiøstrogenbehandling eller ved sykdomsprogresjon under behandling med antiøstrogen.
- i kombinasjon med palbociklib til behandling av hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft hos kvinner som tidligere har fått endokrin behandling (se pkt. 5.1).

Hos pre- eller perimenopausale kvinner bør kombinasjonsbehandling med palbociklib kombineres med en gonadotropinfrigjørende hormon (LHRH)-agonist.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne kvinner (inkludert eldre)

Anbefalt dose er 500 mg med én måneds intervall, med ytterligere 500 mg gitt to uker etter første dose.

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

Før oppstart av behandling med kombinasjon fulvestrant og palbociklib, og gjennom hele behandlingsperioden, bør pre/perimenopausale kvinner behandles med LHRH-agonister i henhold til lokal klinisk praksis.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering anbefales hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 30 ml/min.). Sikkerhet og effekt har ikke vært evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min), og derfor er forsiktighet anbefalt hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering anbefales hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Ettersom eksponeringen av fulvestrant kan øke bør likevel fulvestrant brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Det finnes ingen data på pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av fulvestrant hos barn fra nyfødt alder opp til 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Fulvestrant Mylan bør administreres som to påfølgende injeksjoner på 5 ml ved langsom intramuskulær injeksjon (1-2 minutter/injeksjon), én i hver setemuskel (glutealregionen).

Forsiktighet bør utvises dersom Fulvestrant Mylan injiseres dorsalt i glutealregionen på grunn av nærheten til den underliggende isjiasnerven.

For detaljerte instruksjoner vedrørende administrering se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Fulvestrant bør brukes med forsiktighet hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Fulvestrant bør brukes med forsiktighet ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mindre enn 30 ml/min).

På grunn av den intramuskulære administrasjonsmåten, bør fulvestrant brukes med forsiktighet ved behandling av pasienter med risiko for blødning, trombocytopeni eller pasienter som får antikoagulasjonsbehandling.

Tromboemboliske hendelser har ofte vært sett hos kvinner med avansert brystkreft og er observert i kliniske studier med fulvestrant (se pkt. 4.8). Dette må tas i betraktning når fulvestrant forskrives til risikopasienter.

Hendelser relatert til injeksjonssted som isjias, nevralgi, nevropatisk smerte og perifer nevropati har blitt rapportert med fulvestrant injeksjon. Forsiktighet bør utvises når fulvestrant injiseres dorsalt i glutealregionen på grunn av nærheten til den underliggende isjiasnerven (se pkt. 4.2 og 4.8).

Det finnes ingen langtidsdata på fulvestrant og effekt på bensubstans. På grunn av fulvestrants virkningsmekanisme, er behandling med fulvestrant forbundet med en potensiell risiko for osteoporose.

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

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

Interferens med østradiol i antistoffanalyser

På grunn av den strukturelle likheten mellom fulvestrant og østradiol kan fulvestrant interferere med antistoffbaserte østradiolanalyser, og kan resultere i falsk forhøyede østradiolnivåer.

Pediatrik populasjon

Fulvestrant er ikke anbefalt for bruk til barn og ungdom da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått for denne gruppen av pasienter (se pkt. 5.1).

Fulvestrant Mylan inneholder 10% w/v alkohol (etanol)

Dette legemidlet inneholder 500 mg alkohol (etanol) per 5 ml som tilsvarer 10% w/v. Mengden i en behandlingsdose (dvs. 2 sprøyter) av dette legemidlet tilsvarende mindre enn 25 ml øl eller 10 ml vin. Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter.

Fulvestrant Mylan inneholder benzylalkohol

Dette legemidlet inneholder 500 mg benzylalkohol per 5 ml, som tilsvarer 100 mg/ml (10% w/v). Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Fulvestrant Mylan inneholder benzylbenzoat

Dette legemidlet inneholder 750 mg benzylbenzoat per 5 ml som tilsvarer 150 mg/ml (15% w/v)

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

En klinisk interaksjonsstudie med midazolam (substrat for CYP3A4) viste at fulvestrant ikke hemmer CYP3A4. Kliniske interaksjonsstudier med rifampicin (induser av CYP3A4) og ketokonazol (hemmer av CYP3A4) viste ingen klinisk relevant endring i fulvestrant clearance. Dosejustering er derfor ikke nødvendig hos pasienter som får fulvestrant samtidig med CYP3A4-hemmere eller -indusere.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Kvinner i fertil alder skal bruke effektiv prevensjon under behandlingen med Fulvestrant Mylan, og i 2 år etter å ha fått siste dose.

Graviditet

Fulvestrant er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Det er vist at fulvestrant passerer placenta etter enkeltdoser gitt intramuskulært hos rotte og kanin. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet, inkludert en økt insidens av føtale abnormaliteter og død (se pkt. 5.3). Hvis graviditet inntreffer mens pasienten står på fulvestrant, må pasienten informeres om potensiell risiko for fosteret og om potensiell risiko for ufrivillig svangerskapsavbrudd.

Amming

Amming må avbrytes ved behandling med fulvestrant. Fulvestrant utskilles i melk hos lakterende rotter. Det er ikke kjent om fulvestrant utskilles i morsmelk hos mennesker. Med hensyn til den potensielle risikoen for alvorlige bivirkninger forårsaket av fulvestrant hos barn som ammes, er bruk under amming kontraindisert (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Effekten av fulvestrant på fertilitet hos mennesker er ikke blitt studert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fulvestrant har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Asteni er imidlertid rapportert som en svært vanlig bivirkning av fulvestrant. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som opplever denne bivirkningen når de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Monoterapi

Dette avsnittet gir informasjon basert på alle bivirkninger fra kliniske studier, studier etter markedsføring og spontanrapporter. Samlede data for fulvestrant som monoterapi viste at de hyppigst rapporterte bivirkningene var reaksjoner på injeksjonsstedet, asteni, kvalme og økning av leverenzymmer (ALAT, ASAT, ALKP).

I tabell 1, ble følgende frekvenskategorier for bivirkninger beregnet basert på behandlingsgruppen som fikk fulvestrant 500 mg, i samlede sikkerhetsanalyser for studiene som sammenlignet fulvestrant 500 mg med fulvestrant 250 mg [CONFIRM (studie D6997C00002), FINDER 1 (studie D6997C00004), FINDER 2 (studie D6997C00006) og NEWEST (studie D6997C00003)], eller basert på FALCON (studie D699BC00001)-studien alene som sammenlignet fulvestrant 500 mg med anastrozol 1 mg. I tilfeller hvor frekvensen varierer mellom de samlede sikkerhetsanalysene og FALCON er den høyeste frekvensen oppgitt. Frekvensene i tabell 1 er basert på alle rapporterte hendelser, uten hensyn til utprøvers vurdering av kausalitet. Samlede data viste at median behandlingsvarighet av fulvestrant 500 mg (inkludert studiene nevnt ovenfor og FALCON) var 6,5 måneder.

Bivirkningstabell

Bivirkninger som er angitt under er klassifisert i henhold til frekvens og organklasser. Frekvensgrupperinger er definert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med fulvestrant som monoterapi

Bivirkninger etter organklasse og frekvens		
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Urinveisinfeksjoner
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Redusert platetall ^c
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært vanlige	Hypersensitivitetsreaksjoner ^c
	Mindre vanlige	Anafylaktiske reaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Anoreksi ^a
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
Karsykdommer	Svært vanlige	Hetetokter ^c
	Vanlige	Venøs tromboembolisme ^a
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme
	Vanlige	Oppkast, diarè
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	Forhøyede leverenzymmer (ALAT, ASAT, ALKP) ^a
	Vanlige	Forhøyet bilirubin ^a
	Mindre vanlige	Leversvikt ^{c, f} , hepatitt ^f , forhøyet gamma-GT ^f
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett ^c
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Ledd-, muskel- og skjelettsmerter ^d
	Vanlige	Ryggsmerter ^a
Lidelser i kjønnssykdommer og brystsykdommer	Vanlige	Vaginalblødning ^c
	Mindre vanlige	Vaginal moniliasis ^f , levkoré ^f
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Asteni ^a , reaksjoner på injeksjonsstedet ^b
	Vanlige	Perifer nevropati ^c , isjias ^c
	Mindre vanlige	Blødning på injeksjonsstedet ^f , hematom på injeksjonsstedet ^f , nevralgi ^c

^a Omfatter legemiddelbivirkninger som det ikke er mulig å vurdere i hvor stor grad fulvestrant medvirker til, på grunn av underliggende sykdom.

^b Uttrykket reaksjoner på injeksjonsstedet omfatter ikke uttrykkene blødning på injeksjonsstedet, hematom på injeksjonsstedet, isjias, nevralgi og perifer nevropati.

^c Hendelsen ble ikke observert i kliniske hovedstudier (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Frekvensen har blitt regnet ut ved å benytte øvre grense på 95 % for konfidensintervall for punkttestimatet. Dette ble regnet ut til å være 3/560 (der 560 er antall pasienter i de kliniske hovedstudiene) som tilsvarer frekvenskategorien "mindre vanlige".

^d Inkluderer: artralgi og mindre vanlige muskel- og skjelettsmerter, myalgi og smerter i ekstremiteter.

^e Frekvenskategori varierer mellom samlede sikkerhetsanalyser og FALCON.

^f Bivirkninger ble ikke observert i FALCON.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Beskrivelsene inkludert nedenfor er basert på sikkerhetsanalysene av 228 pasienter som fikk minst én (1) dose av fulvestrant og 232 pasienter som fikk minst én (1) dose av anastrozol i fase 3-studien FALCON.

Ledd-, muskel- og skjelettsmerter

I FALCON-studien var antall pasienter som rapporterte om en bivirkning relatert til ledd-, muskel- og skjelettsmerter 65 (31,2 %) og 48 (24,1 %) for henholdsvis fulvestrant- og anastrozol-armene. Av de 65 pasientene i fulvestrant-armen rapporterte 40 % (26/65) av pasientene om ledd-, muskel- og skjelettsmerter innen den første måneden av behandlingen, og 66,2 % (43/65) av pasientene innen de første 3 månedene av behandlingen. Ingen av pasientene rapporterte om hendelser som hadde CTCAE

grad ≥ 3 eller hendelser som gjorde det nødvendig med dosereduksjon, doseringsavbrudd eller seponering av behandling på grunn av disse bivirkningene.

Kombinasjonsbehandling med palbociklib

Den samlede sikkerhetsprofilen for fulvestrant brukt i kombinasjon med palbociklib er basert på data fra 517 pasienter med HR-positiv, HER2-negativ avansert eller metastatisk brystkreft i den randomiserte PALOMA3-studien (se pkt. 5.1). De vanligste (≥ 20 %) bivirkningene, uansett grad, rapportert hos pasienter som fikk fulvestrant i kombinasjon med palbociklib var nøytropeni, leukopeni, infeksjoner, fatigue, kvalme, anemi, stomatitt, diaré, trombocytopeni og oppkast. De vanligste (≥ 2 %) bivirkningene av grad ≥ 3 var nøytropeni, leukopeni, infeksjoner, anemi, økt ASAT, trombocytopeni og fatigue.

Tabell 2 viser bivirkningene fra PALOMA3.

Median eksponeringsvarighet av fulvestrant var 11,2 måneder i fulvestrant + palbociklib-armen og 4,8 måneder i fulvestrant + placebo-armen. Median eksponeringsvarighet av palbociklib i fulvestrant + palbociklib-armen var 10,8 måneder.

Tabell 2 Bivirkninger basert på PALOMA3-studien (N=517)

Organklasser Frekvens Foretrukket term ^a	Fulvestrant + Palbociklib (N=345)		Fulvestrant + placebo (N=172)	
	Alle grader n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle grader n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer				
<i>Svært vanlige</i>				
Infeksjoner ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
<i>Svært vanlige</i>				
Nøytropeni ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leukopeni ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anemi ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombocytopeni ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Mindre vanlige</i>				
Febril nøytropeni	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				
<i>Svært vanlige</i>				
Redusert appetitt	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Nevrologiske sykdommer				
<i>Vanlige</i>				
Dysgeusi	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Øyesykdommer				
<i>Vanlige</i>				
Økt tåreflod	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Uklart syn	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Tørt øye	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
<i>Vanlige</i>				
Epistakse	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Gastrointestinale sykdommer				
<i>Svært vanlige</i>				

Kvalme	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Stomatitt ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Diaré	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Oppkast	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Hud- og underhudssykdommer				
<i>Svært vanlige</i>				
Alopesi	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
Utslett ^h	63 (18,3)	33 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Vanlige</i>				
Tørr hud	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
<i>Svært vanlige</i>				
Fatigue	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Pyreksi	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Vanlige</i>				
Asteni	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Undersøkelser				
<i>Svært vanlige</i>				
Økt ASAT	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Vanlige</i>				
Økt ALAT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALAT=alaninaminotransferase; ASAT=aspartataminotransferase; N/n=antall pasienter, NA=Ikke relevant

^a Foretrukne termer er angitt i samsvar med MedDRA 17.1.

^b Infeksjoner omfatter alle foretrukne termer som er en del av organklasser systemet Infeksiøse og parasittære sykdommer.

^c Nøytropeni omfatter følgende foretrukne termer: nøytropeni, redusert antall nøytrofile granulocytter.

^d Leukopeni omfatter følgende foretrukne termer: leukopeni, redusert antall hvite blodceller.

^e Anemi omfatter følgende foretrukne termer: anemi, redusert hemoglobin, redusert hematokrit.

^f Trombocytopeni omfatter følgende foretrukne termer: trombocytopeni, redusert trombocytall.

^g Stomatitt omfatter følgende foretrukne termer: aftøs stomatitt, cheilit, glossitt, glossodyn, munnsår, slimhinnebetennelse, smerter i munn, orofaryngalt ubehag, orofaryngal smerte, stomatitt.

^h Utslett omfatter følgende foretrukne termer: utslett, makulopapulært utslett, kløende utslett, erytematøst utslett, papulært utslett, dermatitt, akneiform dermatitt, toksisk hudutslett.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nøytropeni

Hos pasienter som fikk fulvestrant i kombinasjon med palbociklib i PALOMA3-studien, ble nøytropeni av alle grader rapportert hos 290 (84,183,2 %) pasienter. Nøytropeni av grad 3 ble rapportert hos 200 (55,4 %) pasienter og nøytropeni av grad 4 ble rapportert hos 40 (11,6 %) pasienter. I fulvestrant og placebo-armen (n=172) ble nøytropeni av alle grader rapportert hos 6 (3,5 %) pasienter. Ingen rapporterte nøytropeni av grad 3 og 4 i fulvestrant og placebo-armen.

Hos pasienter som fikk fulvestrant i kombinasjon med palbociklib, er median tid til første forekomst av nøytropeni (uansett grad) 15 dager (varierte fra 13-512 dager). Median varighet av nøytropeni av grad ≥ 3 var 16 dager. Febril nøytropeni har blitt rapportert hos 3 (0,9 %) av pasientene som fikk fulvestrant i kombinasjon med palbociklib.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er rapportert om enkelte tilfeller av overdose med fulvestrant hos mennesker. Det anbefales at symptomatisk støttebehandling iverksettes ved overdosering. Dyrestudier med høye doser fulvestrant indikerer at det ikke var noen andre åpenbare effekter enn de som var direkte eller indirekte relatert til antiøstrogen aktivitet (se pkt. 5.3).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Endokrin terapi, Antiøstrogen, ATC-kode: L02BA03.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Fulvestrant er en kompetitiv østrogenreseptorantagonist med en affinitet sammenlignbar med østradiol. Fulvestrant blokkerer de trofiske effektene av østrogen, uten noen partiell agonist- (østrogenlignende) aktivitet. Virkningsmekanismen innebærer en nedregulering av østrogenreseptorproteinnivåer. Kliniske studier på postmenopausale kvinner med primær brystkreft har vist at fulvestrant signifikant nedregulerer ER-protein i ER-positive tumorer sammenlignet med placebo. Det var også en signifikant reduksjon i progesteronreseptoruttrykk i samsvar med manglende østrogen agonistisk effekt. Det har dessuten blitt vist at fulvestrant 500 mg nedregulerer ER og proliferasjonsmarkøren Ki67 i større grad enn fulvestrant 250 mg i brysttumorer i postmenopausal neoadjuvant situasjon.

Klinisk effekt og sikkerhet ved avansert brystkreft

Monoterapi

En klinisk fase 3-studie ble utført på 736 postmenopausale kvinner med avansert brystkreft, som enten fikk tilbakefall under eller etter adjuvant endokrin behandling, eller som progredierte etter endokrin behandling ved avansert sykdom. Studien inkluderte 423 pasienter som fikk tilbakefall eller sykdomsprogresjon under anti-østrogenbehandling (AE undergruppe), og 313 pasienter som fikk tilbakefall eller sykdomsprogresjon under behandling med aromatasehemmere (AI undergruppe). Studien sammenlignet effekt og sikkerhet av fulvestrant 500 mg (n=362) med fulvestrant 250 mg (n=374). Progresjonsfri overlevelse (PFS) var det primære endepunktet. Sentrale sekundære effektendepunkter inkluderte objektiv responsrate (ORR), klinisk nytterate (CBR) og total overlevelse (OS). Effekteresultater for CONFIRM-studien er oppsummert i tabell 3.

Tabell 3 Sammen drag av resultater for det primære effektendepunktet (PFS) og sentrale sekundære effektendepunkter i CONFIRM-studien

Variabel	Type estimat; sammenligning av behandling	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Sammenligning mellom gruppene (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg)		
				Hazardratio	95% KI	p-verdi
PFS	K-M median i måneder; hazardratio					
Alle pasienter		6,5	5,5	0,80	0,68, 0,94	0,006
-AE undergruppe (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62, 0,94	0,013
-AI undergruppe (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67, 1,08	0,195

OS ^b	K-M median i måneder; hazardratio					
Alle pasienters		26,4	22,3	0,81	0,69, 0,96	0,016 ^c
-AE undergruppe (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63, 0,99	0,038 ^c
-AI undergruppe (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67, 1,11	0,241 ^c
Variabel	Type estimat; sammenligning av behandling	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Sammenligning mellom gruppene (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg)		
				Absolutt- differanse i %	95% KI	
ORR ^d	% av pasienter med OR; absolutt- differanse i %					
Alle pasienter		13,8	14,6	-0,8	-5,8, 6,3	
-AE undergruppe (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2, 9,3	
-AI undergruppe (n=205) ^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5, 9,8	
CBR ^e	% av pasienter med CB; absolutt- differanse i %					
Alle pasienter		45,6	39,6	6,0	-1,1, 13,3	
-AE undergruppe (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2, 16,6	
-AI undergruppe (n=313) ^a		36,2	32,3	3,9	-6,1, 15,2	

^a Fulvestrant er indisert for pasienter med tilbakefall av sykdommen eller der sykdommen fortsatte ved en anti-østrogenbehandling. Resultatene i AI undergruppen er inkonklusive.

^b OS er presentert for den endelige overlevelsesanalysen etter 75 % endepunktsoppgnåelse.

^c Nominell p-verdi uten justering for multiplisitet mellom den første analysen av total overlevelse etter 50 % endepunktsoppgnåelse og den oppdaterte overlevelsesanalysen etter 75 % endepunktsoppgnåelse.

^d ORR ble vurdert hos pasienter som kunne evalueres for respons ved baseline (dvs. pasienter med målbar sykdom ved baseline: 240 pasienter i gruppen som fikk fulvestrant 500 mg, og 261 pasienter i gruppen som fikk fulvestrant 250 mg).

^e Pasienter med en beste objektiv respons av komplett respons, partiell respons eller stabil sykdom ≥ 24 uker. PFS: Progresjonsfri overlevelse; ORR: Objektiv responsrate; OR: Objektiv respons; CBR: Klinisk nytterate; CB: Klinisk nytte; OS: Total overlevelse; K-M: Kaplan-Meier; KI: Konfidensintervall; AI: Aromatasehemmer; AE: Anti-østrogen.

En randomisert, dobbeltblindet, fase 3-multisenterstudie med fulvestrant 500 mg versus anastrozol 1 mg ble utført hos postmenopausale kvinner med ER-positiv og/eller PgR-positiv lokalavansert eller metastatisk brystkreft, som tidligere ikke hadde fått noen form for hormonerapi. Totalt 462 pasienter ble randomisert i forholdet 1:1 til enten fulvestrant 500 mg eller anastrozol 1 mg. Randomiseringen ble stratifisert etter sykdomsstatus (lokalavansert eller metastatisk), tidligere kjemoterapi mot avansert sykdom, og målbar sykdom.

Det primære effektendepunktet i studien var utprøvervurdert progresjonsfri overlevelse (PFS), evaluert i henhold til RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Sentrale sekundære effektendepunkter inkluderte totaloverlevelse (OS) og objektiv responsrate (ORR).

Pasienter inkludert i studien hadde en median alder på 63 år (variasjon 36-90). Flertallet av pasientene (87,0 %) hadde metastatisk sykdom ved inklusjon. Femtifem prosent (55 %) av pasientene hadde viscerale metastaser ved inklusjon. Totalt 17,1 % av pasientene hadde tidligere vært behandlet med kjemoterapi for avansert sykdom; 84,2 % av pasientene hadde målbar sykdom.

Det ble observert samsvarende resultater hos flertallet av de forhåndsdefinerte undergruppene. Hos pasienter i undergruppen med sykdom begrenset til ikke-visceral metastase (n=208) var HR 0,592 (95 % KI: 0,419, 0,837) i fulvestrant-armen sammenlignet med anastrozol-armen. Hos pasienter i undergruppen med visceral metastaser (n=254) var HR 0,993 (95 % KI: 0,740, 1,331) i fulvestrant-armen sammenlignet med anastrozol-armen. Effekteresultatene fra FALCON-studien er presentert i tabell 4 og figur 1.

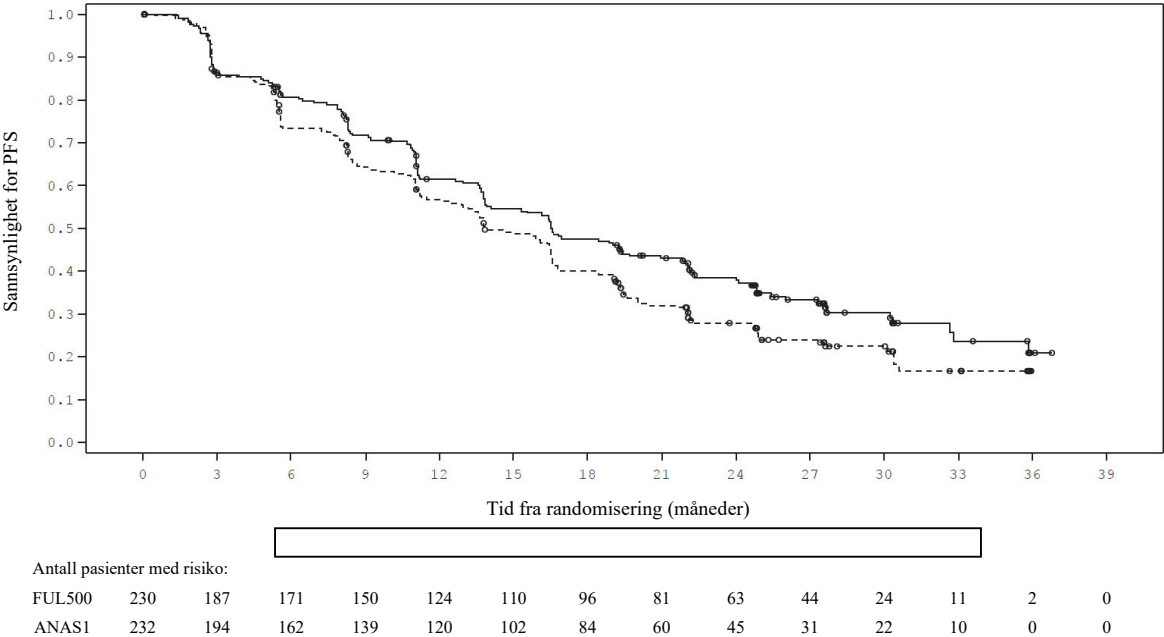
Tabell 4 Oppsummering av resultatene av det primære effektendepunktet (PFS) og sentrale sekundære effektendepunkter (utprøvervurdert, Intent-to-treat-populasjon) – FALCON-studien

	Fulvestrant 500 mg (N=230)	Anastrozol 1 mg (N=232)
Progresjonsfri overlevelse		
Antall PFS-hendelser (%)	143 (62,2 %)	166 (71,6 %)
PFS Hazard ratio (95% KI) og p-verdi	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
Median PFS [måneder (95% KI)]	16.6 (13,8, 21,0)	13.8 (12,0, 16,6)
Antall OS-hendelser*	67 (29,1 %)	75 (32,3 %)
OS Hazard ratio (95% KI) og p-verdi	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1 %)	88 (44,9 %)
ORR Odds Ratio (95% KI) og p-verdi	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
Median DoR (måneder)	20,0	13,2
CBR	180 (78,3 %)	172 (74,1 %)
CBR Odds Ratio (95% KI) og p-verdi	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

*(31 % endepunktsoppgåelse) – ikke ferdigstilt OS-analyse

**for for pasienter med målbar sykdom

Figur 1 Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse (utprøvervurdert, Intent-to-treat-populasjon) – FALCON-studien



To kliniske fase 3-studier inkluderte 851 postmenopausale kvinner med avansert brystkreft, som enten fikk tilbakefall av sykdommen under eller etter adjuvant endokrin behandling, eller progredierte etter endokrin behandling ved avansert sykdom. Syttisv prosent (77 %) av studiepopulasjonen hadde østrogenreseptorpositiv brystkreft. Disse studiene sammenlignet sikkerhet og effekt av fulvestrant 250 mg administrert månedlig, med en daglig administrasjon av 1 mg anastrozol (aromatasehemmer). Totalt sett var fulvestrant med en månedlig dose på 250 mg minst like effektivt som anastrozol med hensyn på progresjonsfri overlevelse, objektiv respons, og tid til død. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller i noen av disse endepunktene mellom de to behandlingsgruppene. Progresjonsfri overlevelse var primærendepunktet. En kombinert analyse av begge studiene viste at 83 % av pasientene som fikk fulvestrant progredierte, sammenlignet med 85 % av pasientene som fikk anastrozol. En kombinert analyse av begge studiene viste hazardratio for fulvestrant 250 mg i forhold til anastrozol med hensyn på progresjonsfri overlevelse, var 0,95 (95 % konfidensintervall 0,82 til 1,10). Den objektive responsraten for fulvestrant 250 mg var 19,2 %, sammenlignet med 16,5 % for anastrozol. Median tid til død var 27,4 måneder for pasienter behandlet med fulvestrant og 27,6 for pasienter behandlet med anastrozol. Hazardratio mellom fulvestrant 250 mg og anastrozol med hensyn på tid til død var 1,01 (95 % konfidensintervall 0,86 til 1,19).

Kombinasjonsbehandling med palbociklib

I en internasjonal, randomisert, dobbeltblindet, to-armet, fase 3 multisenterstudie ble kombinasjonen fulvestrant 500 mg og palbociklib 125 mg sammenlignet med fulvestrant 500 mg og placebo hos kvinner med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert brystkreft (som ikke var egnet for kurativ reseksjon eller strålebehandling), eller metastatisk brystkreft, uavhengig av menopausal status, men med sykdomsprogresjon etter tidligere endokrin behandling i (neo) adjuvant eller metastatisk setting.

Totalt 521 pre/peri- og postmenopausale kvinner som hadde sykdomsprogresjon under pågående eller innen 12 måneder etter fullført adjuvant endokrin behandling, eller hadde sykdomsprogresjon under pågående eller innen 1 måned etter tidligere endokrinbehandling for avansert sykdom, ble randomisert i forholdet 2:1 til kombinasjonene fulvestrant og palbociklib eller fulvestrant og placebo. Kvinnene ble stratifisert etter dokumentert sensitivitet for tidligere hormonterapi, menopausal status ved studiestart (pre/peri- versus postmenopausal) og tilstedeværelse av viscerale metastaser. Pre/perimenopausale kvinner fikk LHRH-agonisten goserelin. Pasienter med avansert/metastatisk, symptomatisk, visceral spredning, som hadde risiko for å utvikle livstruende komplikasjoner på kort sikt (inkludert pasienter med massive ukontrollerte effusjoner [pleural, perikardial, peritoneal], pulmonal lymfangitt og over 50 % involvering av leveren), var ikke egnet for inklusjon i studien.

Pasienter fortsatte på behandling frem til én av følgende situasjoner oppstod: objektiv sykdomsprogresjon, symptomforverring, uakseptabel toksisitet, død eller tilbaketrekking av samtykke. Overkrysning mellom behandlingsarmene var ikke tillatt.

Pasientene samsvarte godt med hensyn til baseline demografi og prognostiske karakteristika mellom fulvestrant + palbociklib-armen og fulvestrant + placebo-armen. Median alder hos pasientene som ble inkludert i studien var 57 år (varierte fra 29-88). I hver behandlingsarm var flertallet av pasientene hvite, hadde dokumentert sensitivitet for tidligere hormonterapi og var postmenopausale. Omtrent 20 % av pasientene var pre/perimenopausale. Alle pasientene hadde tidligere fått systemisk behandling og de fleste pasientene i hver behandlingsarm hadde tidligere fått et kjemoterapi-regime mot primærdiagnosen.

Primærendepunktet i studien var utprøvervurdert PFS, evaluert i henhold til RECIST 1.1. Understøttende PFS-analyser var basert på en Independent Central Radiology Review. Sekundære endepunkter inkluderte OR, CBR, total overlevelse (OS), sikkerhet og tid-til-forverring (TTD) av smerte.

Studien nådde sitt primæreendepunkt, forlenget utprøvervurdert PFS, ved interimanalysene utført på 82 % av de planlagte PFS-hendelsene. Resultatene passerte den forhåndsdefinerte Haybittle-Peto effektgrensen ($\alpha=0,00135$) som demonstrerte en statistisk signifikant forlengelse av PFS og en klinisk betydningsfull behandlingseffekt. En mer fullstendig oppdatering av effektdata er oppsummert i tabell 5.

Etter en median oppfølgingstid på 45 måneder ble den endelige analysen av OS utført basert på 310 hendelser (60 % av randomiserte pasienter). Det ble observert en differanse på 6,9 måneder i median OS i palbociklib + fulvestrant-armen sammenlignet med placebo + fulvestrant-armen. Dette resultatet var ikke statistisk signifikant ved det forhåndsdefinerte signifikansnivået på 0,0235 (1-sidig). I placebo + fulvestrant-armen fikk 15,5 % av de randomiserte pasientene palbociklib og andre CDK-hemmere under senere behandlinger etter progresjon.

Resultatene fra utprøvervurdert PFS og endelige OS-data fra PALOMA3-studien er presentert i tabell 5. De relevante Kaplan-Meier-kurvene er vist i henholdsvis figur 2 og 3.

Tabell 5 Resultater av effektdata – PALOMA3-studien (utprøvervurdert, intent-to-treat-populasjon)

	Oppdatert analyse (cut-off-dato 23. oktober 2015)	
	Fulvestrant + palbociklib (N=347)	Fulvestrant + placebo (N=174)
Progresjonsfri overlevelse		
Median [måneder (95 % KI)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Hazardratio (95 % KI) og p-verdi	0,497 (0,398, 0,620), p <0,000001	
Sekundære endepunkter*		
OR [% (95 % KI)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (målbar sykdom) [% (95 % KI)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
CBR [% (95 % KI)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
Endelig total overlevelse (OS) (cut-off-dato 13. april 2018)		
Antall hendelser (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Median [måneder (95 % KI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Hazardratio (95 % KI) og p-verdi†	0,814 (0,644, 1,029) p=0.0429†*	

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

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

* Ikke statistisk signifikant.

[†] 1-sidig p-verdi fra log-rank-testen stratifisert etter forekomsten av viscerale metastaser og følsomhet for tidligere endokrin behandling iht. randomisering

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

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

En reduksjon i risikoen for sykdomsprogresjon eller død ble observert i fulvestrant + palbociklib-armen for alle individuelle pasientundergrupper, definert etter stratifiseringsfaktorer og karakteristikk ved baseline. Dette var tydelig hos pre/perimenopausale kvinner (HR på 0,46 [95 % KI: 0,28, 0,75]), postmenopausale kvinner (HR på 0,52 [95 % KI: 0,40, 0,66]), pasienter med visceral lokalisering av metastatisk sykdom (HR på 0,50 [95 % KI: 0,38, 0,65]) og ikke-visceral lokalisering av metastatisk sykdom (HR på 0,48 [95 % KI: 0,33, 0,71]). Nytteeffekt ble også observert, uavhengig av tidligere behandlingslinjer ved metastaser, enten det var for 0 (HR på 0,59 [95 % KI: 0,37, 0,93]), 1 (HR på 0,46 [95 % KI: 0,32, 0,64]), 2 (HR på 0,48 [95 % KI: 0,30, 0,76]) eller ≥ 3 linjer (HR på 0,59 [95 % KI: 0,28, 1,22]).

Figur 3. Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse (intent-to-treat-populasjon) – PALOMA3-studien (cut-off-dato 13. april 2018)

FUL=fulvestrant; PAL=palbociklib; PCB=placebo

Ytterligere effektmål (OR og TTR) som ble undersøkt hos undergruppene av pasienter med eller uten visceral sykdom er vist i tabell 6

Tabell 6 Resultater av effekt ved visceral og ikke-visceral sykdom fra PALOMA3-studien (intent-to-treat-populasjon)

	Visceral sykdom		Ikke-visceral sykdom	
	Fulvestrant + palbociklib (N=206)	Fulvestrant + placebo (N=105)	Fulvestrant + palbociklib (N=141)	Fulvestrant + placebo (N=69)
OR [% (95 % KI)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
TTR*, Median [måneder (variasjonsbredde)]	3,8 (3,5, 16,7)	5,4 (3,5, 16,7)	3,7 (1,9, 13,7)	3,6 (3,4, 3,7)

*Resultater av respons basert på bekreftede og ubekreftede responser.

N=antall pasienter; KI=konfidensintervall; OR=objektiv respons; TTR=tid til første tumorrespons.

Pasientrapporterte symptomer ble kartlagt ved å bruke European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) sitt spørreskjema om livskvalitet (quality of life questionnaire (QLQ)-C30) og modulen for brystkreft (EORTC QLQ-BR23). Totalt 335 pasienter i fulvestrant + palbociklib-armen og 166 pasienter i fulvestrant + placebo-armen fullførte spørreskjemaet ved baseline og ved minst ett besøk etter baseline.

Tid-til-forverring var forhåndsdefinert som tiden mellom baseline og første hendelse med ≥ 10 poengs økning fra baseline i skåring av smertesyntomer. Bruk av palbociklib i tillegg til fulvestrant førte til en symptomforbedring med signifikant forlenget tid-til-forverring av smertesyntomer sammenlignet med fulvestrant + placebo (median 8,0 måneder versus 2,8 måneder; HR på 0,64 [95% KI: 0,49, 0,85]; $p < 0,001$).

Effekter på postmenopausalt endometrium

Prekliniske data tyder ikke på en stimulerende effekt av fulvestrant på postmenopausalt endometrium (se pkt. 5.3). En 2-ukers studie med friske frivillige postmenopausale kvinner behandlet med 20 mikrogram etinyløstradiol per dag, viste at forbehandling med fulvestrant 250 mg førte til en

signifikant redusert stimulering av det postmenopausale endometriet sammenlignet med forbehandling med placebo, bedømt ved ultralydmåling av endometrietykkelse.

Neoadjuvant behandling i inntil 16 uker hos brystkreftpasienter som ble behandlet med enten fulvestrant 500 mg eller fulvestrant 250 mg førte ikke til klinisk signifikante endringer i tykkelsen på endometriet, noe som indikerer fravær av agonisteffekt. Det foreligger ikke bevis på bivirkninger i endometriet hos brystkreftpasientene som ble studert. Ingen data vedrørende endometriets morfologi er tilgjengelig.

To korttidsstudier (1 og 12 uker) hos premenopausale pasienter med benign gynekologisk sykdom viste ingen signifikante forskjeller i tykkelsen av endometriet (ved ultralydmåling) mellom fulvestrant og placebo-gruppene.

Effekter på bensubstans

Det finnes ingen langtidsdata på fulvestrant og effekt på bensubstans. Neoadjuvant behandling i inntil 16 uker hos brystkreftpasienter med enten fulvestrant 500 mg eller fulvestrant 250 mg førte ikke til klinisk signifikante endringer i serummarkører for benomsetning.

Pediatrisk populasjon

Fulvestrant er ikke indisert til bruk hos barn. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har frafalt kravet om å presentere resultater fra studier med fulvestrant for alle undergrupper av den pediatriske populasjonen med brystkreft (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

En åpen fase 2-studie undersøkte sikkerhet, effekt og farmakokinetikk av fulvestrant hos 30 jenter i alderen 1 til 8 år med "Progressiv Precocious Puberty" assosiert med McCune-Albright syndrom (MAS). De pediatriske pasientene fikk månedlig 4 mg/kg intramuskulær dose av fulvestrant. Denne 12-måneders studien undersøkte en rekke MAS-endepunkter og viste en redusert frekvens av vaginalblødning og en redusert hastighet for aldring av knokler. Laveste steady-state bunnkonsentrasjoner av fulvestrant hos barn i denne studien var i overensstemmelse med det en har hos voksne (se pkt. 5.2). Ingen nye sikkerhetsproblemstillinger er kommet ut av denne lille studien, men 5-års data er ennå ikke tilgjengelige.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter intramuskulær administrering av langtidsvirkende fulvestrant-injeksjon, blir fulvestrant langsomt absorbert og maksimum plasmakonsentrasjoner ($C_{\max}$) nås etter ca. 5 dager. Ved regimet med administrering av fulvestrant 500 mg oppnås eksponeringsnivåer ved, eller opptil, steady-state i løpet av den første måneden med dosering (gjennomsnitt [CV]: AUC 475 [33,4 %] ng.dager/ml, $C_{\max}$ 25,1 [35,3 %] ng/ml, $C_{\min}$ 16,3 [25,9 %] ng/ml). Ved steady-state er plasmakonsentrasjoner av fulvestrant opprettholdt innenfor et relativt smalt område, med inntil omlag tre ganger forskjell mellom maksimale og minimale konsentrasjoner. Etter intramuskulær administrering er eksponeringen omtrent doseproporsjonal i doseringsområdet 50 til 500 mg.

Distribusjon

Fulvestrant gjennomgår en omfattende og hurtig distribusjon. Det tilsynelatende store distribusjonsvolumet ved steady-state (V_{dss}) (på ca. 3 til 5 l/kg), tyder på at distribusjonen stort sett er ekstravaskulær. Fulvestrant har en høy plasmaproteinbindingsgrad (99 %). Very low density lipoprotein (VLDL)-, low density lipoprotein (LDL)-, og high density lipoprotein (HDL)-fraksjoner er de viktigste bindingskomponentene. Det er ikke utført interaksjonsstudier på kompetitive proteinbindinger. Betydningen av kjønnsormonbindende globulin (SHBG) er ikke klarlagt.

Biotransformasjon

Metabolismen til fulvestrant har ikke vært fullstendig evaluert, men innebærer kombinasjoner av et antall mulige biotransformasjonsveier analogt med endogene steroider. Identifiserte metabolitter (inkluderer 17-keton, sulfon, 3-sulfat, 3- og 17-glukuronidmetabolitter) er enten mindre aktive eller

utøver tilsvarende aktivitet som fulvestrant i antiøstrogene modeller. Studier med humane leverpreparater og humane rekombinante enzymer, indikerer at CYP3A4 er det eneste P-450-isoenzymet som er involvert i oksidasjonen av fulvestrant. *In vivo* ser likevel andre metaboliske veier enn P-450 ut til å dominere. *In vitro* data tyder på at fulvestrant ikke hemmer CYP450-isoenzymer.

Eliminasjon

Fulvestrant elimineres hovedsakelig i metabolisert form. Mesteparten utskilles via feces, mindre enn 1 % blir utskilt i urin. Fulvestrant har en høy clearance, $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, hvilket tyder på en høy ekstraksjonsratio via lever. Den terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) etter intramuskulær administrasjon styres av absorpsjonshastigheten og er estimert til 50 dager.

Spesielle pasientgrupper

I en farmakokinetisk analyse av data fra fase 3-studier, ble det ikke funnet noen forskjell i den farmakokinetiske profilen av fulvestrant når det gjelder alder (mellom 33 til 89 år), vekt (40-127 kg) eller rase.

Nedsatt nyrefunksjon

Lett til moderat nedsatt nyrefunksjon påvirket ikke fulvestrants farmakokinetikk på noen klinisk relevant måte.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken for fulvestrant er blitt undersøkt i en enkeltdosestudie hos kvinner med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B). En høy dose korttidsvirkende intramuskulær injeksjon ble gitt. Hos forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon ble det sett en 2,5 ganger økning i AUC sammenlignet med hos friske kvinner. Hos pasienter som får Fulvestrant forventes det at en økt eksponering av dette omfanget vil være godt tolerert. Kvinner med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) ble ikke vurdert.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken for fulvestrant har blitt undersøkt i en klinisk studie hos 30 jenter med "Progressiv Precocious Puberty" assosiert med McCune-Albright syndrom (se pkt. 5.1). De pediatriske pasientene var i alderen 1 til 8 år og fikk månedlig 4 mg/kg intramuskulær dose av fulvestrant. Den geometriske middelerdi (standardavik) for laveste steady-state bunnkonsentrasjon ($C_{min, ss}$) og AUC_{ss} var henholdsvis 4,2 (0,9) ng/ml og 3680 (1020) ng*time/ml. Selv om innsamlet data var begrenset, synes de laveste steady-state bunnkonsentrasjonene av fulvestrant hos barn å være i overensstemmelse med de hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den akutte toksisiteten av fulvestrant er lav.

Fulvestrant injeksjonsvæske, oppløsning og andre formuleringer av fulvestrant ble godt tolerert i alle dyreartene i flerdosestudier. Lokale reaksjoner, slik som myositt og granulomer på injeksjonsstedet kunne tilskrives vehikkelet, men det ble sett at alvorligheten av myositt hos kaniner økte med fulvestrantmengden sammenlignet med en kontroll inneholdende natriumkloridløsning. I toksisitetsstudier med gjentatte intramuskulære doser av fulvestrant på rotter og hunder, kunne de fleste effektene tilskrives fulvestrants anti-østrogene aktivitet. Dette gjaldt spesielt reproduksjonssystemet hos hunner, men også i andre organer som er følsomme overfor hormoner hos begge kjønn. Arteritt som involverte en rekke forskjellige vev ble sett hos noen hunder etter kronisk (12 måneder) dosering.

I hundestudier etter oral eller intravenøs administrering, er det sett effekter på det kardiovaskulære systemet (svak økning av S-T-segment på EKG [oralt], og sinusarrest i én hund [intravenøst]). Dette ble observert ved eksponering av nivåer høyere enn det som ble registrert hos pasienter ($C_{max} > 15$ ganger), og anses å være av begrenset signifikans med hensyn til sikkerhet ved klinisk dose til mennesker.

Fulvestrant viste ingen gentoksisitet.

Fulvestrant viste effekter på reproduksjon og embryo-/fetalutvikling i overensstemmelse med dens anti-østrogene aktivitet, ved doser tilsvarende klinisk dose. Hos rotter ble det observert en reversibel nedsatt fertilitet og overlevelse av embryo, dystoki og en økt insidens av føtale abnormaliteter, inkludert tarsal fleksur. Kaniner som fikk fulvestrant fullførte ikke svangerskapet. Økning av placentavekt og postimplantasjonstap av foster ble sett. En økt insidens av fostervariasjoner hos kaniner (forskyvning bakover av bekkenet og 27 pre-sakralvirvler) ble observert.

En toårig onkogenitetsstudie på rotter (intramuskulær administrering med fulvestrant) viste økt insidens av benigne ovariale granulosa celletumorer hos hunnrotter etter høydose 10 mg/rotte i 15 dager, og en økt insidens av Leydigcelletumorer i testiklene hos hannrotter. I en to-årig onkogenitetsstudie på mus (daglig oral administrasjon) var det en økt insidens av ovariale kjønnsstreng (sex-cord) stromaltumorer (både benigne og maligne) ved doser på 150 og 500 mg/kg/dag.

Ved "no-effect"-level for disse funnene var systemiske eksponeringsnivåer (AUC) hos rotter omtrent 1,5 ganger forventet humane eksponeringsnivåer hos hunnrotter og 0,8 ganger hos hannrotter, og hos mus omtrent 0,8 ganger forventet humane eksponeringsnivåer for både hanner og hunner. Induksjonen av slike tumorer samsvarer med farmakologirelaterte endokrine "feedback"-endringer i gonadotrope nivåer forårsaket av anti-østrogener hos sykliske dyr. Derfor er disse funnene vurdert ikke å være relevante ved bruk av fulvestrant hos postmenopausale kvinner med avansert brystkreft.

Evaluerings av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA)

Studier for å evaluere miljørisiko har vist at fulvestrant kan ha potensiale til å forårsake skadelige effekter på vannmiljøet (se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Benzylbenzoat
Benzylalkohol
Etanol, vannfri
Ricinusolje, rensset

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C - 8 °C).

Temperaturavvik utenfor 2 °C - 8 °C bør begrenses. Dette betyr at en 28 dagers periode med gjennomsnittlig oppbevaringstemperatur for preparatet under 25 °C (men over 2 °C - 8 °C) ikke skal overskrides. Ved temperaturavvik skal preparatet umiddelbart tilbakeføres til anbefalt oppbevaringsbetingelse (oppbevaring og transport i kjøleskap 2 °C - 8 °C). Temperaturavvik har en kumulativ effekt på preparatets kvalitet og 28 dagers perioden må ikke overskrides i løpet av Fulvestrant Mylan sin holdbarhetstid (se pkt. 6.3). Eksponering for temperaturer under 2 °C vil ikke skade preparatet forutsatt at det ikke lagres under -20 °C.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakningsstørrelsen på den ferdigfylte sprøyten består av:

En ferdigfylt sprøyte av klart type 1 glass med polypropylen-pumpestempel utstyrt med forsegling.

Inneholder 5 ml Fulvestrant Mylan injeksjonsvæske, oppløsning.

En beskyttet nål (BD SafetyGlide) for montering på sprøyten er også vedlagt.

Eller

To ferdigfylt sprøyter av klart type 1 glass med polypropylen-pumpestempel utstyrt med forsegling.

Inneholder 5 ml Fulvestrant Mylan injeksjonsvæske, oppløsning. Beskyttede nåler (BD SafetyGlide) for montering på hver sprøyte er også vedlagt.

Eller

Fire ferdigfylt sprøyter av klart type 1 glass med polypropylen-pumpestempel utstyrt med forsegling.

Inneholder 5 ml Fulvestrant Mylan injeksjonsvæske, oppløsning. Beskyttede nåler (BD SafetyGlide) for montering på hver sprøyte er også vedlagt.

Eller

Seks ferdigfylt sprøyter av klart type 1 glass med polypropylen-pumpestempel utstyrt med forsegling.

Inneholder 5 ml Fulvestrant Mylan injeksjonsvæske, oppløsning. Beskyttede nåler (BD SafetyGlide) for montering på hver sprøyte er også vedlagt.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for administrasjon

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

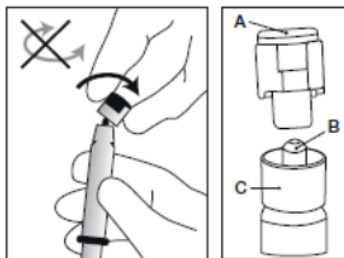
OBS: På grunn av nærheten til den underliggende isjiasnerven, bør forsiktighet utvises dersom Fulvestrant Mylan injiseres dorsalt i glutealregionen (se pkt. 4.4).

Advarsel - Ikke autoklaver den beskyttede nålen (BD SafetyGlide™ Shielding Hypodermic Needle) før bruk. Hold hendene bak nålen til enhver tid under bruk og kassering.

For hver av de to sprøytene:

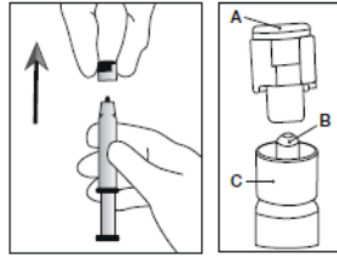
- Ta glasssprøyten ut av esken og sjekk at den ikke er skadet.
- Åpne ytterpakningen til den beskyttede nålen (SafetyGlide).
- Parenterale løsninger må sjekkes visuelt før administrering med henblikk på partikler og misfarging.
- Hold sprøyten loddrett, på den rillete delen (C). Ta tak i dekslet (A) med den andre hånden og vipp det forsiktig fram og tilbake til dekslet løsner og kan trekkes av, ikke vri (se Figur 1).

Figur 1



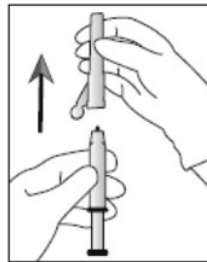
- Fjern dekslet (A) med en bevegelse rett oppover. For å opprettholde sterilitet skal ikke tuppen av sprøyten (B) berøres (se Figur 2).

Figur 2



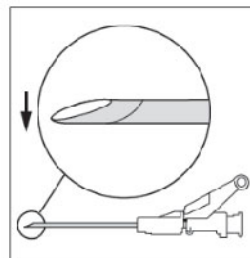
- Koble den beskyttede nålen til luerlock-adapteren og vri til den er låst på plass (se Figur 3).
- Sjekk at nålen er låst fast til luerlock-adapteren før du flytter sprøyten ut av den vertikale posisjonen.
- Dra nålens deksel rett opp for å unngå å skade nålespissen.
- Flytt den fylte sprøyten til administrasjonsstedet.
- Fjern nålens beskyttelseshette.
- Fjern overflødig luft fra sprøyten.

Figur 3



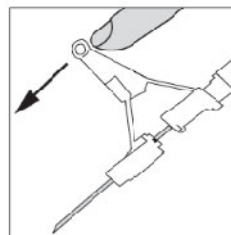
- Administrer langsomt intramuskulært (1-2 minutter/injeksjon) i setemuskel (glutealregionen). Av hensyn til brukervennligheten har nålen en skråkant som når den vender opp er innrettet mot utløserarmen (se Figur 4).

Figur 4



- Aktiver beskyttelsesmekanismen omgående etter injeksjonen ved å skyve utløserarmen fremover med én finger (se Figur 5). OBS! Aktiver vekk fra deg selv og andre. Lytt etter klikket, og kontroller at nålespissen er helt tildekket.

Figur 5



Destruksjon

Ferdigfylte sprøyter er **kun** til engangsbruk. Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for vannmiljøet. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav (se pkt. 5.3).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08. januar 2018
Dato for siste fornyelse: 10 januar 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Mylan Teoranta
Coill Rua
Inverin
Co. Galway
Irland

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Fulvestrant Mylan 250 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.
fulvestrant

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ferdigfylt sprøyte inneholder 250 mg fulvestrant i 5 ml oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Benzylbenzoat
Benzylalkohol
Etanol, vannfri
Ricinusolje, rensset

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning.

1 ferdigfylt sprøyte (5 ml)
1 beskyttet nål
2 ferdigfylte sprøyter (5 ml hver)
2 beskyttede nåler
4 ferdigfylte sprøyter (5 ml hver)
4 beskyttede nåler
6 ferdigfylte sprøyter (5 ml hver)
6 beskyttede nåler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intramuskulær bruk.
Kun til engangsbruk.
For fullstendig instruksjon vedrørende administrering av Fulvestrant Mylan og bruk av den beskyttede nålen, se vedlagte Instruksjoner vedrørende administrering.
Det må administreres to sprøyter for å oppnå den anbefalte månedlige dosen på 500 mg.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i originalpakningen for å beskytte mot lys. Se pakningsvedlegget for informasjon om temperaturavvik.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Fulvestrant Mylan 250 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
fulvestrant
i.m. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Fulvestrant Mylan 250 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte fulvestrant

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Fulvestrant Mylan er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Fulvestrant Mylan
3. Hvordan du bruker Fulvestrant Mylan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Fulvestrant Mylan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Fulvestrant Mylan er og hva det brukes mot

Fulvestrant Mylan inneholder virkestoffet fulvestrant, som hører til en gruppe av østrogenblokkere. Østrogener, en type kvinnelige kjønnshormoner, kan i noen tilfeller være involvert i vekst av brystkreft.

Fulvestrant Mylan brukes enten:

- alene, for å behandle kvinner i overgangsalderen (postmenopausale), med en type brystkreft kalt østrogenreseptor-positiv brystkreft som har lokal spredning eller har spredning til andre deler av kroppen (metastatisk), eller
- i kombinasjon med palbociklib for å behandle kvinner med en type brystkreft kalt hormonreseptor-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2-negativ brystkreft, som har lokal spredning eller har spredning til andre deler av kroppen (metastatisk). Kvinner som ikke har kommet i overgangsalderen (menopausen) vil i tillegg bli behandlet med et legemiddel kalt en gonadotropinfrigjørende hormon (LHRH)-agonist.

Når fulvestrant gis kombinasjon med palbociklib er det viktig at du også leser pakningsvedlegget for palbociklib. Vennligst spør legen din dersom du har noen spørsmål om palbociklib.

2. Hva du må vite før du bruker Fulvestrant Mylan

Bruk ikke Fulvestrant Mylan

- dersom du er allergisk overfor fulvestrant eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er gravid eller ammer
- dersom du har alvorlige leverproblemer

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før bruk av Fulvestrant Mylan hvis du har noen av disse medisinske tilstandene:

- nyre- eller leverproblemer
- lavt antall blodplater (som hjelper levring av blodet) eller blødningsforstyrrelser
- tidligere problemer med blodpropp

- osteoporose (tap av bentetthet)
- alkoholisme

Barn og ungdom

Fulvestrant Mylan er ikke indisert for barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Fulvestrant Mylan

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Især bør du informere legen din hvis du bruker antikoagulantia (medisiner som hindrer blodet i å levre seg).

Graviditet og amming

Du må ikke bruke Fulvestrant Mylan hvis du er gravid. Dersom du er i fertil alder bør du bruke effektiv prevensjon mens du behandles med Fulvestrant Mylan, og i 2 år etter å ha fått din siste dose.

Du må ikke amme mens du behandles med Fulvestrant Mylan.

Kjøring og bruk av maskiner

Fulvestrant Mylan er ikke ventet å påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Imidlertid, hvis du føler deg trett etter behandling, skal du ikke kjøre eller bruke maskiner.

Fulvestrant Mylan inneholder 10% w/v alkohol (etanol), dvs. 500 mg per 5 ml, som tilsvarende mindre enn 25 ml øl eller 10 ml vin per behandlingsdose (dvs. 2 sprøyter). Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter.

Fulvestrant Mylan inneholder benzylalkohol

Dette legemidlet inneholder 500 mg benzylalkohol per 5 ml, som tilsvarer 100 mg/ml (10% w/v). Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Fulvestrant Mylan inneholder benzylbenzoat

Dette legemidlet inneholder 750 mg benzylbenzoat per 5 ml, som tilsvarer 150 mg/ml (15%w/v).

3. Hvordan du bruker Fulvestrant Mylan

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 500 mg fulvestrant (to 250 mg/5 ml injeksjoner) gitt månedlig, med ytterligere 500 mg gitt to uker etter første dose.

Legen din eller en sykepleier vil gi deg Fulvestrant Mylan som en langsom intramuskulær injeksjon, én i hver setemuskel.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du kan trenge medisinsk behandling straks dersom du får noen av de følgende symptomene:

- Allergiske reaksjoner (overfølsomhetsreaksjoner), inkludert hevelser i ansikt, lepper, tunge og/eller svelg som kan være tegn på anafylaktiske reaksjoner
- Tromboembolisme (økt risiko for blodpropp)*

- Leverbetennelse (hepatitt)
- Leversvikt

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du merker noen av de følgende symptomene:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Reaksjoner på injeksjonsstedet, slik som smerter og/eller betennelse
- Unormale nivåer av leverenzymmer (kan ses i blodprøver)*
- Kvalme (uvelhet)
- Slapphet*
- Ledd-, muskel- og skjelettsmerter
- Hetetokter
- Hudutslett
- Allergiske (overfølsomhets-)reaksjoner, inkludert hevelser i ansikt, lepper, tunge og/eller svelg.

Alle andre bivirkninger:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- Hodepine
- Oppkast, diaré eller appetittløshet*
- Urinveisinfeksjoner
- Ryggsmerter*
- Økt bilirubin (et gallefargestoff som dannes i leveren)
- Tromboembolisme (økt risiko for blodpropp)*
- Redusert blodplatetall (trombocytopeni)
- Blødning fra underlivet (skjeden)
- Smerter i nedre del av rygg som stråler nedover benet på den ene siden av kroppen (isjas)
- Plutselig svakhet, nummenhet, prikking eller tap av bevegelse i benet, spesielt på den ene siden av kroppen, plutselige problemer med å gå eller tap av balanse (perifer nevropati)

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- Tykk hvitaktig utflod (fra skjeden) og soppinfeksjon (candida)
- Blåmerker og blødning på injeksjonsstedet
- Økt gamma-GT som er et leverenzym som påvises i en blodprøve
- Betennelse i lever (hepatitt)
- Leversvikt
- Nummenhet, prikking og smerte
- Anafylaktiske reaksjoner

* Omfatter bivirkninger som det ikke er mulig å vurdere i hvor stor grad Fulvestrant Mylan medvirker til, på grunn av underliggende sykdom.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Fulvestrant Mylan

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen eller sprøyteetiketten etter forkortelsen: EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C - 8 °C).

Temperaturavvik utenfor 2 °C - 8 °C bør begrenses. Dette betyr at en 28 dagers periode med gjennomsnittlig oppbevaringstemperatur for preparatet under 25 °C (men over 2 °C - 8 °C) ikke skal overskrides. Ved temperaturavvik skal preparatet umiddelbart tilbakeføres til anbefalt oppbevaringsbetingelse (oppbevaring og transport i kjøleskap 2 °C-8 °C). Temperaturavvik har en kumulativ effekt på preparatets kvalitet og 28 dagers perioden må ikke overskrides i løpet av Fulvestrant Mylan sin holdbarhetstid. Eksponering for temperaturer under 2 °C vil ikke skade preparatet forutsatt at det ikke lagres under -20 °C.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Helsepersonell vil være ansvarlig for korrekt oppbevaring, bruk og kassering av Fulvestrant Mylan.

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for vannmiljøet. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Fulvestrant Mylan

- Virkestoffet er fulvestrant. Hver ferdigfylte sprøyte (5 ml) inneholder 250 mg fulvestrant.
- Andre innholdsstoffer (hjelpestoffer) er benzylobenzoat (se pkt. 2 'Fulvestrant Mylan inneholder benzylobenzoat'), benzyloalkohol (se pkt. 2 'Fulvestrant Mylan inneholder benzyloalkohol'), etanol vannfri (se pkt. 2 'Fulvestrant Mylan inneholder 10% w/v alkohol (etanol)'), og ricinusolje, raffinert.

Hvordan Fulvestrant Mylan ser ut og innholdet i pakningen

Fulvestrant Mylan er en klar, fargeløs til gul, viskøs oppløsning i en ferdigfylt sprøyte. Hver ferdigfylte sprøyte er utstyrt med en forsegling og inneholder 5 ml oppløsning til injeksjon.

Fulvestrant Mylan har 4 typer pakninger, enten en pakning som inneholder 1 ferdigfylt glassprøyte, en pakning som inneholder 2 ferdigfylte glassprøyter, en pakning som inneholder 4 ferdigfylte glassprøyter eller en pakning som inneholder 6 ferdigfylte glassprøyter. Beskyttede nåler (BD SafetyGlide) som kan påmonteres hver sprøyte er også vedlagt.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

Tilvirker

Mylan Teoranta
Inverin
Co. Galway
Irland

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatrix OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatrix Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Fulvestrant Mylan 500 mg (2 x 250 mg/5 ml injeksjonsvæske, oppløsning) skal administreres med to ferdigfylte sprøyter, se avsnitt. 3.

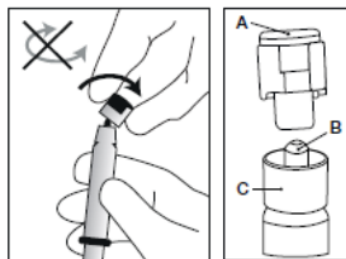
Instruksjoner vedrørende administrasjon

Advarsel - Ikke autoklaver den beskyttede nålen (BD SafetyGlide™ Shielding Hypodermic Needle) før bruk. Hold hendene bak nålen til enhver tid under bruk og kassering.

For hver av de to sprøytene:

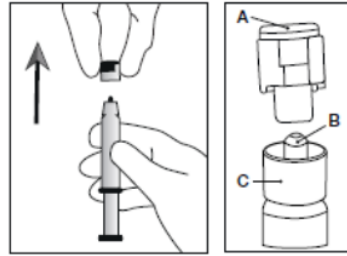
- Ta glasssprøyten ut av esken og sjekk at den ikke er skadet.
- Åpne ytterpakningen til den beskyttede nålen (SafetyGlide).
- Parenterale løsninger må sjekkes visuelt før administrering med henblikk på partikler og misfarging.
- Hold sprøyten loddrett, på den rillete delen (C). Ta tak i dekslet (A) med den andre hånden og vipp det forsiktig fram og tilbake til dekslet løsner og kan trekkes av, ikke vri (se Figur 1).

Figur 1



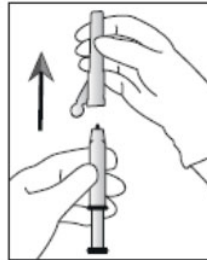
- Fjern dekslet (A) med en bevegelse rett oppover. For å opprettholde sterilitet skal ikke tuppen av sprøyten (B) berøres (se Figur 2).

Figur 2



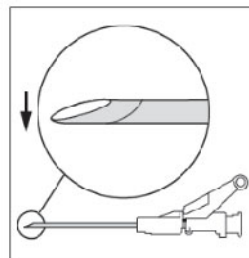
- Koble den beskyttede nålen til luerlock-adapteren og vri til den er låst på plass (se Figur 3).
- Sjekk at nålen er låst fast til luerlock-adapteren før du flytter sprøyten ut av den vertikale posisjonen.
- Dra nålens deksel rett opp for å unngå å skade nålespissen.
- Flytt den fylte sprøyten til administrasjonsstedet.
- Fjern nålens beskyttelseshette.
- Fjern overflødig luft fra sprøyten.

Figur 3



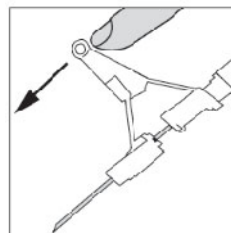
- Administrer langsomt intramuskulært (1-2 minutter/injeksjon) i setemuskel (glutealregionen). Av hensyn til brukervennligheten har nålen en skråkant som når den vender opp er innrettet mot utløserarmen (se Figur 4).

Figur 4



- Aktiver beskyttelsesmekanismen omgående etter injeksjonen ved å skyve utløserarmen fremover med én finger (se Figur 5). OBS! Aktiver vekk fra deg selv og andre. Lytt etter klikket, og kontroller at nålespissen er helt tildekket.

Figur 5



Destruksjon

Ferdigfylte sprøyter er **kun** til engangsbruk.

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for vannmiljøet. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.