

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fulvestrant Mylan 250 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen med känd effekt (per 5 ml)

Etanol, vattenfri (500 mg)

Bensylalkohol (500 mg)

Bensylbensoat (750 mg)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Klar, färglös till gul, viskös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fulvestrant är avsett:

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna kvinnor (inklusive äldre)

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

Se även produktresumén för palbociklib när fulvestrant används i kombination med palbociklib.

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

Fulvestrant Mylan ska administreras som två på varandra följande 5 ml injektioner genom långsam intramuskulär injektion (1–2 minuter/injektion), en i varje skinka (glutealområdet).

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

För detaljerade instruktioner för administrering se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).
Svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.4 och 5.2).

4.4 Varningar och försiktighet

Fulvestrant ska användas med försiktighet till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Fulvestrant ska användas med försiktighet till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min).

På grund av det intramuskulära administreringsättet bör fulvestrant användas med försiktighet om patienter med blödningsrubbing eller trombocytopeni behandlas eller till patienter som står på behandling med antikoagulanter.

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

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

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

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

Se även produktresumén för palbociklib när fulvestrant kombineras med palbociklib.

Interferens med östradiol-antikroppsanalyser

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

Pediatrisk population

Fulvestrant rekommenderas inte till barn och ungdomar eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts för denna patientgrupp (se avsnitt 5.1).

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

Detta läkemedel innehåller 500 mg alkohol (etanol) per 5 ml vilket motsvarar 10% w/v. Mängden av en behandlingsdos (dvs två sprutor) av detta läkemedel motsvarar mindre än 25 ml öl eller 10 ml vin. Den lilla mängden alkohol i detta läkemedel har inte några märkbara effekter.

Fulvestrant Mylan innehåller bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller 500 mg bensylalkohol per 5 ml vilket motsvarar 100 mg/ml (10% w/v). Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Fulvestrant Mylan innehåller bensylbensoat

Detta läkemedel innehåller 750 mg bensylbensoat per 5 ml vilket motsvarar 150 mg/ml (15% w/v).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Patienter som kan tänkas bli gravida ska använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen med Fulvestrant och i 2 år efter sista dosen.

Graviditet

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

Amning

Amning måste avbrytas vid behandling med fulvestrant. Fulvestrant utsöndras i mjölk hos lakterande råttor. Det är okänt om fulvestrant utsöndras i bröstmjölk hos människa. Med hänsyn till den

potentiella risken för allvarliga biverkningar orsakade av fulvestrant hos spädbarn som ammas, är användning under amning kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Effekten av fulvestrant på fertilitet hos människa har inte studerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fulvestrant har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom kraftlöshet har rapporterats som en mycket vanlig biverkning vid användning av fulvestrant ska dock patienter som känner av denna biverkan iaktta försiktighet vid bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Monoterapi

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

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

Lista på biverkningar i tabellform

Biverkningarna listade nedan är klassificerade efter frekvens och organsystem. Frekvensgrupperna är definierade enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Inom varje frekvensgrupp rapporteras biverkningarna med avtagande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar rapporterade hos patienter behandlade med fulvestrant som monoterapi

Biverkningar enligt klassificering av organsystem och frekvens		
Infektioner och infestationer	Vanliga	Urinvägsinfektioner
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Minskat antal blodplättar ^e
Immunsystemet	Mycket vanliga	Överkänslighetsreaktioner ^e
	Mindre vanliga	Anafylaktiska reaktioner
Metabolism och nutrition	Vanliga	Aptitlöshet ^a
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
Blodkärll	Mycket vanliga	Blodvallningar ^e
	Vanliga	Venös tromboembolism ^a
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Kräkning, diarré
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Förhöjda nivåer av leverenzymerna (ALAT, ASAT, ALP) ^a
	Vanliga	Förhöjd nivå av bilirubin ^a
	Mindre vanliga	Leversvikt ^{c, f} , hepatit ^f , förhöjd nivå av gamma-GT ^f
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag ^e
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ledsmärta och muskuloskeletal smärta ^d
	Vanliga	Ryggsmärta ^a
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Vaginal blödning ^e
	Mindre vanliga	Vaginal moniliasis ^f , vaginal flytning ^f
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Kraftlöshet ^a , reaktioner vid injektionsstället ^b
	Vanliga	Perifer neuropati ^e , ischias ^e
	Mindre vanliga	Blödning vid injektionsstället ^f , blåmärken vid injektionsstället ^f , neuralgi ^c

- ^a Inkluderar biverkningar för vilka den exakta omfattningen av inverkan av fulvestrant inte kan fastställas på grund av den underliggande sjukdomen.
- ^b Termen reaktioner vid injektionsstället inkluderar inte blödning vid injektionsstället, blåmärken vid injektionsstället, ischias, neuralgi eller perifer neuropati.
- ^c Biverkningen observerades inte i större kliniska studier (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Frekvensen har beräknats med hjälp av övre gränsen av det 95 % konfidensintervallet för punktskattningen. Detta beräknas som 3/560 (där 560 är antalet patienter i de större kliniska studierna), som motsvarar frekvenskategorin "mindre vanliga".
- ^d Omfattar: artralgi och mindre frekvent muskuloskeletal smärta, myalgi och smärta i extremitet.
- ^e Frekvenskategorin skiljer sig mellan poolad säkerhetsdatauppsättning och FALCON.
- ^f Biverkningen observerades inte i FALCON.

Beskrivning av valda biverkningar

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

Ledsmärta och muskuloskeletal smärta

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

Kombinationsbehandling med palbociklib

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

I tabell 2 rapporteras biverkningarna från PALOMA3.

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

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

Frekvens per organsystem	fulvestrant + palbociklib (N=345)		fulvestrant + placebo (N=172)	
Rekommenderade termer ^a	Alla grader n (%)	grad ≥ 3 n (%)	Alla grader n (%)	grad ≥ 3 n (%)
Infektioner och infestationer				
<i>Mycket vanliga</i>				
Infektioner ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Blodet och lymfsystemet				
<i>Mycket vanliga</i>				
Neutropeni ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leukopeni ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
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 vanliga</i>				
Febril neutropeni	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Metabolism och nutrition				
<i>Mycket vanliga</i>				
Minskad aptit	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Centrala och perifera nervsystemet				
<i>Vanliga</i>				
Dysgeusi	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Ögon				
<i>Vanliga</i>				
Ökat tårflöde	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Dimsyn	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Torra ögon	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
<i>Vanliga</i>				
Epistaxis	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Magtarmkanalen				
<i>Mycket vanliga</i>				
Illamående	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)

Stomatit ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Diarré	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Kräkning	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Hud och subkutan vävnad				
<i>Mycket vanliga</i>				
Alopeci	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
Hudutslag ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Vanliga</i>				
Torr hud	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
<i>Mycket vanliga</i>				
Trötthet	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Pyrex	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Vanliga</i>				
Asteni	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Undersökningar				
<i>Mycket vanliga</i>				
Ökning av ASAT	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Vanliga</i>				
Ökning av ALAT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALAT=alanin aminotransferas; ASAT=aspartat aminotransferas; N/n=antal patienter; N/A=ej tillämpligt

^a Rekommenderade termer är listade enligt MedDRA 17.1.

^b Infektioner inkluderar alla rekommenderade termer som är en del av klassificeringen av organsystemet Infektioner och infestationer.

^c Neutropeni inkluderar följande rekommenderade termer: Neutropeni, minskat neutrofilantal.

^d Leukopeni inkluderar följande rekommenderade termer: Leukopeni, minskat antal vita blodkroppar.

^e Anemi inkluderar följande rekommenderade termer: Anemi, minskat hemoglobin, minskad hematokrit.

^f Trombocytopeni inkluderar rekommenderade termer: Trombocytopeni, minskat antal blodplättar.

^g Stomatit inkluderar följande rekommenderade termer: Aftös stomatit, cheilit, glossit, glossodyn, orala ulcerationer, mukos, oral smärta, orofaryngealt obehag, orofaryngeal smärta, stomatit.

^h Hudutslag inkluderar följande rekommenderade termer: Hudutslag, makulopapulära utslag, kliande utslag, erytematösa utslag, papulära utslag, dermatit, akneliknande dermatit, toxiska hudutslag.

Beskrivning av valda biverkningar

Neutropeni

Hos patienter som fick fulvestrant i kombination med palbociklib i PALOMA3-studien rapporterades neutropeni av någon grad hos 290 (84,1%) patienter, där neutropeni av grad 3 rapporterades hos 200 (58,0%) och neutropeni grad 4 rapporterades hos in 40 (11,6%) patienter. I fulvestrant + placebo-armen (n = 172) rapporterades neutropeni av någon grad hos 6 (3,5%) patienter, neutropeni med grad 3 rapporterad hos 1 (0,6 %) patient. Det fanns inga rapporter om neutropeni av grad 3 och 4 i fulvestrant + placeboarmen.

Hos patienter som fick fulvestrant i kombination med palbociklib var mediantiden till första episoden av neutropeni av någon grad 15 dagar (intervall: 13–512 dagar) och medianvaraktigheten för neutropeni av grad ≥ 3 var 16 dagar. Febril neutropeni har rapporterats hos 3 (0,9 %) patienter som erhåller fulvestrant i kombination med palbociklib.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns enstaka rapporter om överdosering med fulvestrant hos människa. Vid överdosering rekommenderas symtomatisk, stödjande behandling. Djurstudier med höga doser av fulvestrant tyder inte på några andra effekter än de som kan relateras direkt eller indirekt till antiöstrogen aktivitet (se avsnitt 5.3).

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt och säkerhet vid avancerad bröstcancer

Monoterapi

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

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

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

^a Fulvestrant är indicerat för patienter vars sjukdom har recidiverat eller progredierat vid anti-östrogenerapi.

Resultaten i AI-subgruppen är inte övertygande

^b OS presenteras för de slutliga överlevnadsanalyserna vid 75 % mognad.

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

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

^e Patienter med bästa objektiva respons av endera komplett respons, partiell respons eller stabil sjukdom ≥ 24 veckor.

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

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

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

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

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

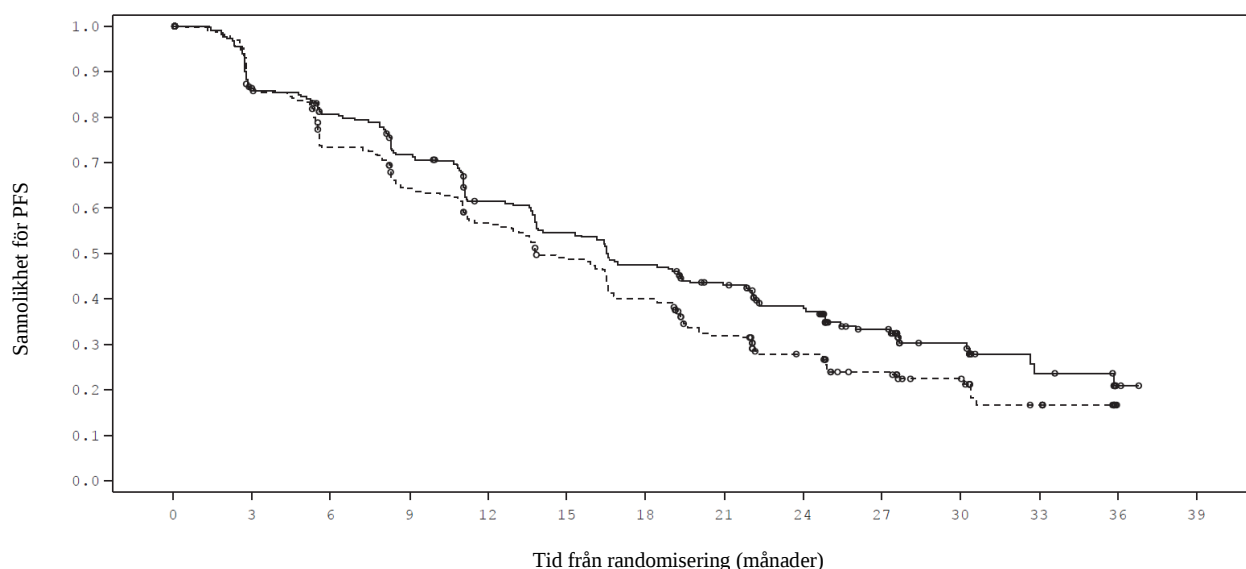
Tabell 4 Summering av resultaten för primärt effektmått (PFS) och de viktigaste sekundära effektmåtten (prövarens bedömning, intent-to-treat-populationen) – FALCON-studien

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

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

**för patienter med mätbar sjukdom

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



Antal riskutsatta patienter:

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

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

Kombinationsbehandling med palbociklib

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

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

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

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

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

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

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

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

Efter en medianuppföljningstid på 45 månader utfördes den slutliga OS-analysen baserad på 310 händelser (60 % av de randomiserade patienterna). En skillnad på 6,9 månader i median OS observerades i armen palbociklib plus fulvestrant jämfört med armen placebo plus fulvestrant; resultatet var inte statistiskt signifikant vid den förspecificerade signifikansnivån på 0,0235 (1-sidig). I armen placebo plus fulvestrant fick 15,5 % av de randomiserade patienterna palbociklib och andra CDK-hämmare som efterföljande behandling efter progression.

Resultaten från prövarens bedömning av PFS och slutlig OS-data från PALOMA3-studien presenteras i tabell 5. Relevanta Kaplan-Meier-kurvor presenteras i bild 2 respektive 3.

Tabell 5 Resultat effektmått – PALOMA3-studien (prövarens bedömning, intent-to-treat-population)

	Uppdaterad analys (brytpunkt 23 oktober 2015)	
	fulvestrant plus palbociklib (N=347)	fulvestrant plus placebo (N=174)
Progressionsfri överlevnad		
Median [månader (95 % CI)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Hazard ratio (95 % CI) och p-värde	0,497 (0,398, 0,620), p <0,000001	
Sekundära effektmått		
OR [% (95 % CI)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)

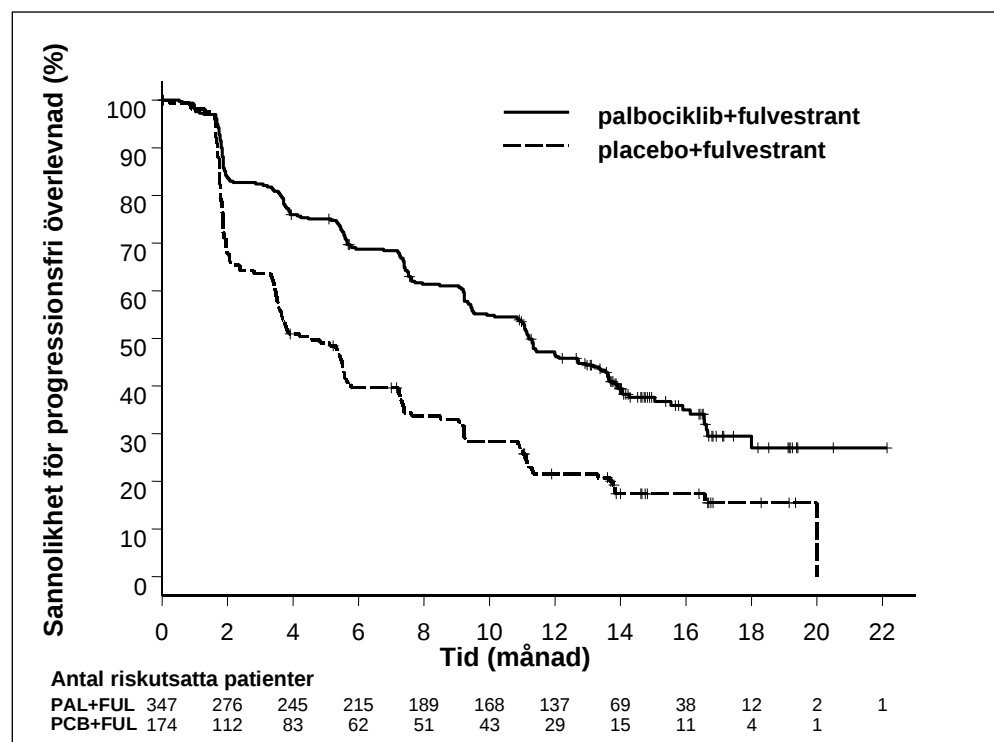
OR (mätbar sjukdom) [% (95 % CI)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
CBR [% (95 % CI)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
Slutlig totalöverlevnad (OS) (brytpunkt 13 april 2018)		
Antal händelser (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Median [månader (95 % CI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Hazard ratio (95 % CI) och p-värde [†]	0,814 (0,644, 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

CBR=frekvens för klinisk nytta; CI=konfidensintervall; N=antal patienter; OR=objektiv respons
Resultaten för sekundära effektmått är baserade på bekräftade och obekräftade svar enligt RECIST 1.1.

* Ej statistiskt signifikant.

[†] 1-sidigt p-värde från log-rank-testet som stratifierats efter förekomst av visceral metastas och känslighet för tidigare endokrin behandling per randomisering.

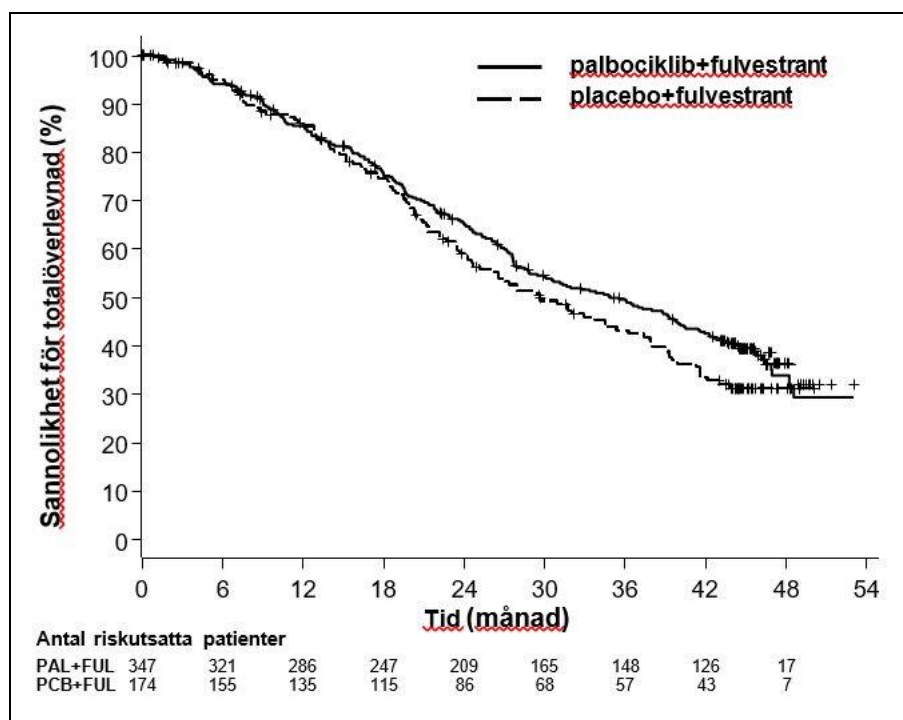
Bild 2. Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad (prövarens bedömning, intent-to-treat-population) – PALOMA3-studien (brytpunkt 23 oktober 2015)



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

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

Bild 3. Kaplan-Meier-kurva för totalöverlevnad (intent-to-treat-population – PALOMA3-studien (brytpunkt 13 april 2018))



FUL=fulvestrant; PAL=palbociklib; PCB=placebo

Ytterligare effektmått (ORR och TTR) bedömda i patientundergrupperna med eller utan visceral sjukdom visas i tabell 6.

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

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

*Responsresultat baserat på bekräftade och obekräftade responser.

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

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

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

Effekter på postmenopausalt endometrium

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

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

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

Effekter på benvävnad

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

Pediatrik population

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter administrering av fulvestrant långverkande intramuskulär injektion, absorberas fulvestrant långsamt och maximala plasmakoncentrationer ($C_{\max}$) uppnås efter ca 5 dagar. Administrering av fulvestrant 500 mg-regim ger exponeringsnivåer vid eller nära steady state inom den första månaden av doseringen (i medeltal [CV]: AUC 475 [33,4 %] ng.dagar/ml, $C_{\max}$ 25,1 [35,3 %] ng/ml, $C_{\min}$ 16,3 [25,9 %] ng/ml). Vid steady state håller sig plasmakoncentrationerna av fulvestrant inom ett ganska snävt intervall upp till en ca 3-faldig skillnad mellan maximum- och minimikoncentrationer. Efter intramuskulär administrering är exponeringen i stort sett dosproportionell i dosområdet 50 till 500 mg.

Distribution

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

Metabolism

Fulvestrants metabolism har inte utvärderats fullständigt, men innefattar kombinationer av ett antal möjliga biotransformeringsvägar som ingår i metabolismen av endogena steroider. Identifierade metaboliter (inklusive 17-keton, sulfon, 3-sulfat, 3- och 17-glukuronidmetaboliter) är antingen mindre aktiva eller uppvisar en liknande aktivitetsprofil som fulvestrant i antiöstrogena modeller. Studier med humana leverpreparat och humana rekombinanta enzymer indikerar att CYP3A4 är det enda P-450-isoenzymet som är involverat i oxidationen av fulvestrant. *In vivo* förefaller dock andra metaboliseringsvägar än P450 vara vanligast förekommande. *In vitro*-data tyder på att fulvestrant inte hämmar CYP450-isoenzym.

Eliminering

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

Särskilda patientgrupper

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Fulvestrant har låg akut toxicitet.

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

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

Fulvestrant visade ingen gentoxicitet.

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

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

Miljöriskbedömning (ERA)

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensylbensoat
Bensylalkohol
Etanol, vattenfri
Ricinolja, raffinerad

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2 °C–8 °C).

Avvikelse utanför temperaturområdet 2 °C–8 °C ska begränsas och en period på 28 dagar där den genomsnittliga förvaringstemperaturen för produkten är under 25 °C (men över 2 °C–8 °C) får inte överskridas. Efter temperaturavvikelser ska produkten omedelbart återföras till de rekommenderade förvaringsförhållandena (förvaras och transporteras kallt, 2 °C–8 °C).

Temperaturavvikelser har en kumulativ effekt på produktkvaliteten och tidsperioden på 28 dagar får inte överskridas under hela hållbarhetstiden för Fulvestrant Mylan (se avsnitt 6.3). Exponering för temperaturer under 2 °C skadar inte produkten, förutsatt att den inte förvaras under -20 °C.

Förvara den förfyllda sprutan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen med den förfyllda sprutan består av:

En förfylld spruta av klart typ I-glas med kolvstav av polypropen, försedd med en säkerhetsförslutning och innehållande 5 ml Fulvestrant Mylan injektionsvätska, lösning.

En skyddad nål (BD SafetyGlide) som ska kopplas på sprutan ingår också.

Eller

Två förfyllda sprutor av klart typ I-glas med kolvstavar av polypropen, försedda med säkerhetsförslutningar och vardera innehållande 5 ml Fulvestrant Mylan injektionsvätska, lösning.

Skyddade nålar (BD SafetyGlide) som ska kopplas på sprutorna ingår också.

Eller

Fyra förfyllda sprutor av klart typ I-glas med kolvstavar av polypropen, försedda med säkerhetsförslutningar och vardera innehållande 5 ml Fulvestrant Mylan injektionsvätska, lösning.

Skyddade nålar (BD SafetyGlide) som ska kopplas på sprutorna ingår också.

Eller

Sex förfyllda sprutor av klart typ I-glas med kolvstavar av polypropen, försedda med säkerhetsförslutningar och vardera innehållande 5 ml Fulvestrant Mylan injektionsvätska, lösning.

Skyddade nålar (BD SafetyGlide) som ska kopplas på sprutorna ingår också.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för administrering

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

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

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

För var och en av de båda sprutorna:

- Ta glassprutan från brickan och kontrollera att den inte är skadad.

- Ta bort den yttre förpackningen kring den skyddade nålen (SafetyGlide).
- Parenterala lösningar måste granskas visuellt avseende partiklar och missfärgning före administrering.

- Håll sprutan upprätt i den räfflade delen (C). Ta med andra handen tag i locket (A) och vicka försiktigt fram och tillbaka tills locket lossnar och kan tas av, men vrid inte (se Bild 1).

Bild 1

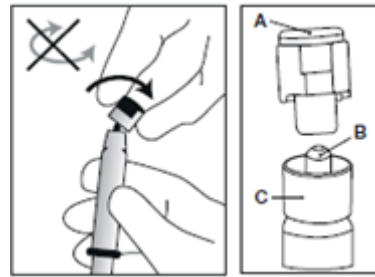
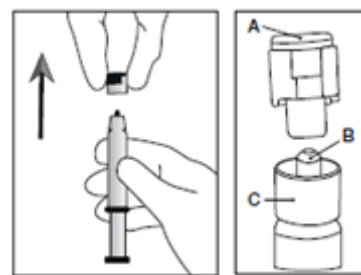


Bild 2

- Ta bort locket (A) genom att dra rakt upp. Behåll steriliteten genom att inte vidröra sprutspetsen (B) (se Bild 2).



- Sätt fast den skyddade nålen på luerlock och vrid tills den sitter fast (se Bild 3).
- Kontrollera att nålen är låst vid luerfattningen innan du flyttar sprutan från vertikalplanet.
- Dra skyddshylsan rakt av nålen för att undvika att skada nålspetsen.
- För den fyllda sprutan till administreringsstället.
- Ta bort nålskyddet.
- Tryck ut överskott av luft från sprutan.

Bild 3

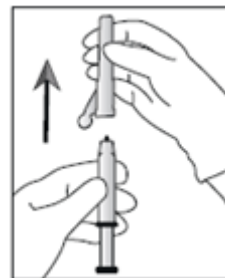
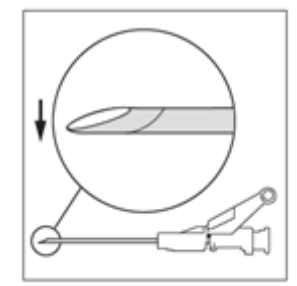


Bild 4

- Administrera intramuskulärt långsamt (1–2 minuter/injektion) i skinkan (glutealområdet). För att underlätta användning ska nålens avfasning vara riktad uppåt mot hävarmen (se Bild 4).



- Efter injektion, tryck omedelbart med ett finger mot den aktiverade hävarmen för

att aktivera skyddsmekanismen (se Bild 5).

OBSERVERA: Aktivera genom att rikta nålen bort från dig själv och andra. Lyssna efter ett klick och kontrollera visuellt att nålspetsen är fullständigt täckt.

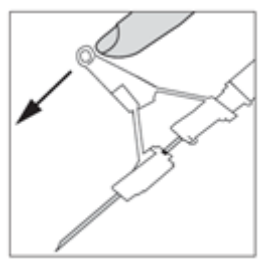


Bild 5

Destruktion

Förfyllda sprutor är **endast** avsedda för engångsbruk.

Detta läkemedel kan utgöra en risk för vattenmiljön. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar (se avsnitt 5.3).

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1253/001

EU/1/17/1253/002

EU/1/17/1253/003

EU/1/17/1253/004

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 8 januari 2018

Datum för den senaste förnyelsen:

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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,
TYSKLAND

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

KARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Fulvestrant Mylan 250 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
fulvestrant

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 250 mg fulvestrant per 5 ml lösning

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Bensylbensoat
Bensylalkohol
Etanol, vattenfri
Ricinolja, raffinerad

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning.

1 förfylld spruta (5 ml)
1 skyddad nål.
2 förfyllda sprutor (5 ml vardera)
2 skyddade nålar
4 förfyllda sprutor (5 ml vardera)
4 skyddade nålar
6 förfyllda sprutor (5 ml vardera)
6 skyddade nålar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intramuskulär användning.
Endast för engångsbruk.
För fullständiga instruktioner för administrering av Fulvestrant Mylan och användning av den skyddade nålen, se bifogade anvisningar för administrering.
Två sprutor måste administreras för att uppnå den rekommenderade månatliga dosen 500 mg.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt.

Förvara den förfyllda sprutan i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Se bipacksedeln för information om temperaturavvikelser.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT PÅ FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Fulvestrant Mylan 250 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
fulvestrant
i.m. användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

5 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Fulvestrant Mylan 250 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta fulvestrant

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Fulvestrant Mylan är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Fulvestrant Mylan
3. Hur du använder Fulvestrant Mylan
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Fulvestrant Mylan ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Fulvestrant Mylan är och vad det används för

Fulvestrant Mylan innehåller den aktiva substansen fulvestrant, vilken tillhör gruppen östrogenblockerare. Östrogener, en typ av kvinnliga könshormoner, kan i vissa fall vara involverade i tillväxten av bröstcancer.

Fulvestrant Mylan antingen:

- ensamt för att behandla postmenopausala kvinnor med en typ av bröstcancer som kallas östrogenreceptorpositiv bröstcancer som är lokalt avancerad eller har spridit sig till andra delar av kroppen (metastatisk), eller
- i kombination med palbociklib för behandling av kvinnor med en typ av bröstcancer som kallas hormonreceptorpositiv, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ bröstcancer, som är lokalt avancerad eller har spridit sig till andra delar av kroppen (metastatisk). Kvinnor som inte har nått klimakteriet kommer också att behandlas med ett läkemedel som kallas luteiniserande hormonfrisättande hormon (LHRH)-agonist.

När fulvestrant ges i kombination med palbociklib är det viktigt att du också läser bipacksedeln för palbociklib. Fråga läkaren om du har några frågor om palbociklib.

2. Vad du behöver veta innan du använder Fulvestrant Mylan

Använd inte Fulvestrant Mylan

- om du är allergisk mot fulvestrant eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är gravid eller ammar
- om du har allvarliga leverproblem.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Fulvestrant Mylan om något av nedanstående gäller för dig:

- problem med njurarna eller levern
- lågt antal trombocyter (bidrar till att blodet lever sig), blödningsrubbnings
- tidigare problem med blodproppar

- problem med benmineralförlust (osteoporos)
- alkoholproblem.

Barn och ungdomar

Fulvestrant Mylan är inte avsett för barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Fulvestrant Mylan

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att du talar om för din läkare om du använder antikoagulantia (läkemedel som förhindrar blodproppar).

Graviditet och amning

Du får inte använda Fulvestrant Mylan om du är gravid. Om du kan bli gravid ska du använda ett effektivt preventivmedel när du behandlas med Fulvestrant Mylan och i 2 år efter din sista dos.

Du får inte amma när du behandlas med Fulvestrant Mylan.

Körförmåga och användning av maskiner

Fulvestrant Mylan påverkar troligtvis inte din förmåga att köra eller använda maskiner, men om du känner dig trött efter behandlingen ska du undvika att köra bil eller använda maskiner.

Fulvestrant Mylan innehåller 10 % w/v alkohol (etanol), d.v.s. 500 mg per 5 ml, motsvarande mindre än 25 ml öl eller 10 ml vin per behandlingsdos (dvs två sprutor). Den lilla mängden alkohol i detta läkemedel har inte några märkbara effekter.

Fulvestrant Mylan innehåller bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller bensylalkohol 500 mg per 5 ml, som motsvarar 100 mg/ml (10% w/v). Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Fulvestrant Mylan innehåller bensylbensoat

Detta läkemedel innehåller bensylbensoat 750 mg per 5 ml, som motsvarar 150 mg/ml (15% w/v).

3. Hur du använder Fulvestrant Mylan

Använd alltid detta läkemedel exakt enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är 500 mg fulvestrant (två 250 mg/5 ml injektioner) en gång per månad, med en extra dos på 500 mg två veckor efter den initiala dosen.

Din läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig Fulvestrant Mylan som en långsam intramuskulär injektion, en i vardera skinkan.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Du kan behöva omedelbar läkarbehandling om du får någon av följande biverkningar:

- Allergiska reaktioner (överkänslighet), däribland svullnad i ansikte, läppar, tunga och/eller hals som kan vara tecken på anafylaktiska reaktioner
- Tromboemboli (ökad risk för blodproppar)*

- Leverinflammation (hepatit)
- Leversvikt

Tala om för din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får följande biverkningar:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos mer än en av 10 användare)

- Reaktioner vid injektionsstället, såsom smärta och/eller inflammation
- Förändringar av leverenzymvärden (visas via blodprov)*
- Illamående
- Svaghet, trötthet*
- Led- och muskuloskeletal smärta
- Blodvallningar
- Hudutslag
- Allergisk (överkänslighets-) reaktion, inbegripet svullnad i ansikte, läppar, tunga och/eller svalg

Övriga biverkningar:

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Huvudvärk
- Kräkningar, diarré, eller nedsatt aptit*
- Urinvägsinfektion
- Ryggsmärta*
- Ökning av bilirubin (ett gallpigment som produceras av levern)
- Tromboembolism (ökad risk för blodpropp)*
- Minskat antal blodplättar (trombocytopeni)
- Vaginal blödning
- Smärta i nedre delen av ryggen som strålar ut i benet på ena sidan (ischias)
- Plötslig svaghet, domning, stickning eller förlust av rörligheten i benet, särskilt endast på ena sidan av kroppen, plötsliga problem med att gå eller hålla balansen (perifer neuropati)

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Tjock, vitaktig vaginal flytning och svampinfektion
- Blåmärken och blödning vid injektionsstället
- Ökning av gamma-GT, ett leverenzym som ses i ett blodprov
- Leverinflammation (hepatit)
- Leversvikt
- Domningar, stickningar och smärta
- Anafylaktiska reaktioner

*Inkluderar biverkningar för vilka den exakta påverkan av Fulvestrant Mylan inte kan bedömas på grund av den underliggande sjukdomen.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Fulvestrant Mylan ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och sprutans etikett efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras och transporteras kallt (2 °C–8 °C).

Avvikelse utanför temperaturområdet 2 °C–8 °C ska begränsas och en period på 28 dagar där den genomsnittliga förvaringstemperaturen för produkten är under 25 °C (men över 2 °C–8 °C) får inte överskridas. Efter temperaturavvikelse ska produkten omedelbart återföras till de rekommenderade förvaringsförhållandena (förvaras och transporteras kallt, 2 °C–8 °C). Temperaturavvikelse har en kumulativ effekt på produktkvaliteten och tidsperioden på 28 dagar får inte överskridas under hela hållbarhetstiden för Fulvestrant Mylan. Exponering för temperaturer under 2 °C skadar inte produkten, förutsatt att den inte förvaras under -20 °C.

Förvara den förfyllda sprutan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Sjukvårdspersonalen är ansvarig för korrekt förvaring, användning och kassering av Fulvestrant Mylan.

Detta läkemedel kan utgöra en risk för vattenmiljön. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är fulvestrant. Varje förfylld spruta (5 ml) innehåller 250 mg fulvestrant. Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är bensylbensoat (se avsnitt 2 "Fulvestrant Mylan innehåller bensylbensoat"), bensylalkohol (se avsnitt 2 "Fulvestrant Mylan innehåller bensylalkohol"), vattenfri etanol (se avsnitt 2 "Fulvestrant Mylan innehåller 10 % w/v alkohol (etanol)"), och raffinerad ricinolja.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Fulvestrant Mylan är en klar, färglös till gul, viskös lösning i en förfylld spruta försedd med säkerhetsförslutning, innehållande 5 ml injektionsvätska, lösning.

Fulvestrant Mylan finns i fyra förpackningsstorlekar, antingen en förpackning innehållande 1 förfylld spruta av glas eller en förpackning som innehåller 2 förfyllda sprutor av glas eller en förpackning som innehåller 4 förfyllda sprutor av glas eller en förpackning som innehåller 6 förfyllda sprutor av glas. Skyddade nålar (BD SafetyGlide) att koppla på varje spruta ingår också.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

Tillverkare

MYLAN TEORANTA
Inverin
Co. Galway
IRLAND

MYLAN GERMANY GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
TYSKLAND

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tel/Tél: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Mylan EPD 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

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Polska

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

France

Viatrix Santé
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Suomi/Finland

Viartis OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Τηλ: + 357 2220 7700

Sverige

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

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Fulvestrant Mylan 500 mg (2 x 250 mg/5 ml injektionsvätska, lösning) ska administreras genom användning av två förfyllda sprutor, se avsnitt 3.

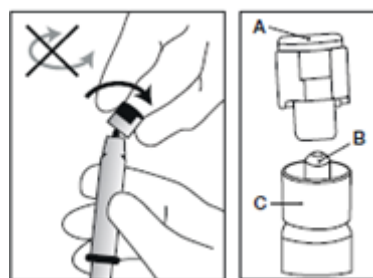
Instruktioner för administrering

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

För båda sprutorna:

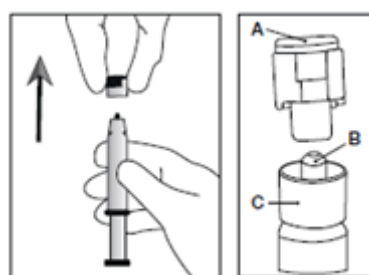
- Ta glassprutan från brickan och kontrollera att den inte är skadad.
- Ta bort den yttre förpackningen kring den skyddade nålen (SafetyGlide).
- Parenterala lösningar måste granskas visuellt avseende partiklar och missfärgning före administrering.
- Håll sprutan upprätt i den räfflade delen (C). Ta med andra handen tag i locket (A) och vicka försiktigt fram och tillbaka tills locket lossnar och kan tas av, men vrid inte (se Bild 1).

Bild 1



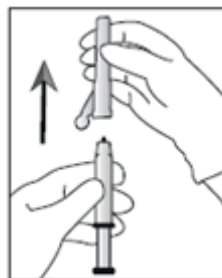
- Ta bort locket (A) genom att dra rakt upp. Behåll steriliteten genom att inte vidröra sprutspetsen (B) (se Bild 2).

Bild 2



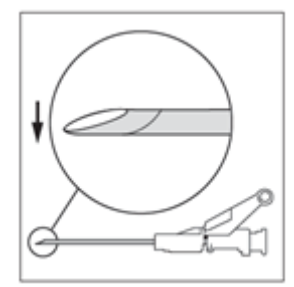
- Sätt fast den skyddade nålen på luerlock och vrid tills den sitter fast (se Bild 3).
- Kontrollera att nålen är låst vid luerfattningen innan du flyttar sprutan från vertikalplanet.
- Dra skyddshylsan rakt av nålen för att undvika att skada nålspetsen.
- För den fyllda sprutan till administreringsstället.
- Ta bort nålskyddet.
- Tryck ut överskott av luft från sprutan.

Bild 3



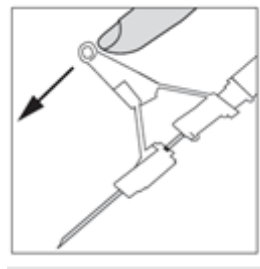
- Administrera intramuskulärt långsamt (1–2 minuter/injektion) i skinkan (glutealområdet). För att underlätta användning ska nålens avfasning vara riktad uppåt mot hävarmen (se Bild 4).

Bild 4



- Efter injektion, tryck omedelbart med ett finger mot den aktiverade hävarmen för att aktivera skyddsmekanismen (se Bild 5).
OBSERVERA: Aktivera genom att rikta nålen bort från dig själv och andra.
Lyssna efter ett klick och kontrollera visuellt att nålspetsen är fullständigt täckt.

Bild 5



Destruktion

Förfyllda sprutor är **endast** avsedda för engångsbruk.

Detta läkemedel kan utgöra en risk för vattenmiljön. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.