

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Faslodex® 250 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Fertigspritze enthält 250 mg Fulvestrant in 5 ml Lösung.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose bis gelbe, viskose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Faslodex ist angezeigt zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter der Behandlung mit einem Antiöstrogen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung*Erwachsene Frauen (einschließlich älterer Frauen)*

Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg in Abständen von einem Monat, wobei zwei Wochen nach der Anfangsdosis eine zusätzliche 500-mg-Dosis gegeben wird.

Besondere Patientengruppen**Niereninsuffizienz**

Bei Patientinnen mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance \geq 30 ml/min) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance $<$ 30 ml/min) sind nicht untersucht worden, daher ist Faslodex bei diesen Patientinnen mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung wird bei Patientinnen mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht empfohlen. Trotzdem sollte bei diesen Patientinnen Faslodex mit Vorsicht angewendet werden, da die Exposition von Fulvestrant erhöht sein kann. Es liegen keine Daten von Patientinnen mit schweren Leberfunktionsstörungen vor (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Faslodex bei Kindern von Geburt bis zum Alter von 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Faslodex sollte langsam in Form von zwei unmittelbar aufeinander folgenden 5-ml-Injektionen intramuskulär ins Gesäß appliziert

werden (1–2 Minuten/Injektion), eine in jede Gesäßhälfte.

Für genaue Applikationshinweise siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Schwere Einschränkung der Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Faslodex sollte bei Patientinnen mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2, 4.3 und 5.2).

Faslodex sollte bei Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min) mit Vorsicht angewendet werden.

Aufgrund der intramuskulären Applikation sollte Faslodex bei Patientinnen mit Blutungsneigung, Thrombozytopenie oder bei Patientinnen, die Antikoagulanzen erhalten, nur mit Vorsicht angewendet werden.

Thromboembolische Ereignisse werden bei Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs häufig beobachtet und wurden auch in klinischen Studien mit Faslodex beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies sollte berücksichtigt werden, wenn Faslodex für Risikopatientinnen verschrieben wird.

Es liegen keine Daten zur Langzeitwirkung von Fulvestrant auf die Knochen vor. Aufgrund des Wirkungsmechanismus von Fulvestrant besteht ein potenzielles Osteoporoserisiko.

Kinder und Jugendliche

Faslodex wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht erwiesen sind (siehe Abschnitt 5.1).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine klinische Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Midazolam (Substrat von CYP3A4) zeigte, dass Fulvestrant CYP3A4 nicht inhibiert. Klinische Interaktionsstudien mit Rifampicin (Induktor von CYP3A4) und Ketoconazol (Inhibitor von CYP3A4) zeigten keine klinisch relevanten Veränderungen in der Clearance von Fulvestrant. Daher ist eine Dosierungsanpassung für Patientinnen, die gleichzeitig Fulvestrant und CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren erhalten, nicht erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitFrauen im gebärfähigen Alter

Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Faslodex ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Ratten und Kaninchen wurde gezeigt, dass Fulvestrant nach intramuskulären Einzeldosen die Plazenta passiert. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität, einschließlich einer höheren Inzidenz von fetalen Anomalien und Todesfällen, gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Falls unter der Behandlung mit Faslodex eine Schwangerschaft eintritt, muss die Patientin über die mögliche Gefahr für den Fetus und das potenzielle Risiko einer Fehlgeburt informiert werden.

Stillzeit

Während der Behandlung mit Faslodex muss mit dem Stillen aufgehört werden. Fulvestrant geht bei laktierenden Ratten in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Fulvestrant beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Aufgrund möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen durch Fulvestrant bei Säuglingen ist die Anwendung während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Beim Menschen wurden die Auswirkungen von Faslodex auf die Fertilität nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Faslodex hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung mit Faslodex wurde jedoch sehr häufig über Asthenie berichtet. Daher ist bei Patientinnen, bei denen diese Nebenwirkung auftritt, beim Führen von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Dieser Abschnitt beinhaltet Informationen, die auf allen Nebenwirkungen aus klinischen Studien, Studien nach Produkteinführung oder spontanen Fallberichten basieren. Die am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Injektionsstelle, Asthenie, Übelkeit und erhöhte Leberenzymwerte (ALT, AST, ALP).

Die folgenden Häufigkeitskategorien für Nebenwirkungen (*Adverse drug reactions*, ADRs) wurden auf der Basis der Faslodex-500-mg-Behandlungsgruppe in Studien-übergreifenden Sicherheitsanalysen folgender Studien berechnet: CONFIRM (Studie D6997C00002), FINDER 1 (Studie D6997C00004), FINDER 2 (Studie D6997C00006) und NEWEST (Studie D6997C00003). In diesen Studien wurde Faslodex 500 mg mit Faslodex 250 mg verglichen. Die Häufigkeitsangaben in der nachfolgenden Tabelle beruhen auf allen berichteten Ereignissen, unabhängig von der Bewertung des Kausalzusammenhangs durch den Prüfarzt.

Die in Tabelle 1 auf Seite 2 aufgelisteten Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit und der Systemorganklasse (SOC)

Tabelle 1 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektionen des Harntrakts
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeitsreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie ^a
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	Häufig	venöse Thromboembolien ^a , Hitzewallungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Erbrechen, Durchfall
	Gelegentlich	Leberversagen ^c , Hepatitis, erhöhte Gamma-GT-Werte
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Erhöhte Leberenzymwerte (ALT, AST, ALP) ^a
	Häufig	Erhöhte Bilirubinwerte ^a
	Gelegentlich	Leberversagen ^c , Hepatitis, erhöhte Gamma-GT-Werte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Rückenschmerzen ^a
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Vaginale Candidose, Leukorrhö, Vaginale Blutungen
	Gelegentlich	Blutungen an der Injektionsstelle, Hämatome an der Injektionsstelle
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie ^a , Reaktionen an der Injektionsstelle ^b
	Gelegentlich	Blutungen an der Injektionsstelle, Hämatome an der Injektionsstelle
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Thrombozytopenie

^a Schließt Nebenwirkungen ein, für die infolge der Grunderkrankung das genaue Ausmaß des Beitrags von Faslodex nicht bewertet werden kann.

^b Der Begriff Reaktionen an der Injektionsstelle umfasst nicht die Begriffe Blutungen an der Injektionsstelle und Hämatome an der Injektionsstelle.

^c Das Ereignis wurde nicht im Rahmen der großen klinischen Studien (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST) beobachtet. Die Häufigkeit wurde berechnet, in dem der obere Grenzwert des 95%-Konfidenzintervalls als Punktschätzwert herangezogen wurde. Dies wird berechnet mit 3/560 (wobei 560 die Anzahl an Patientinnen in den großen klinischen Studien darstellt), was der Häufigkeitskategorie „gelegentlich“ entspricht.

klassifiziert. Die Häufigkeitsgruppierungen sind gemäß folgender Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Beim Menschen liegen keine Erfahrungen mit einer Überdosierung vor. Tierstudien weisen darauf hin, dass sich unter höheren Fulvestrantdosen keine anderen Wirkungen zeigen als solche, die direkt oder indirekt in

Zusammenhang mit der antiöstrogenen Wirkung stehen (siehe Abschnitt 5.3). Falls eine Überdosierung eintritt, wird eine unterstützende symptomatische Behandlung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie, Antiöstrogene, ATC-Code: L02BA03

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Fulvestrant ist ein kompetitiver Östrogenrezeptor (ER)-Antagonist mit einer dem Östradiol vergleichbaren Affinität. Fulvestrant blockiert die trophischen Wirkungen der Östrogene, ohne partiell agonistische (östrogenartige) Aktivität. Der Wirkungsmechanismus ist mit einer Reduktion der Östrogenrezeptorprotein-Spiegel verknüpft.

Klinische Studien mit postmenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom haben gezeigt, dass Fulvestrant das ER-Protein in ER-positiven Tumoren im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert. In Übereinstimmung mit dem Fehlen von intrinsischen Östrogen-agonistischen Wirkungen war die Expression des Progesteronrezeptors

ebenfalls signifikant vermindert. Es wurde auch gezeigt, dass Fulvestrant 500 mg bei Mammakarzinomen unter postmenopausalen, neoadjuvanten Bedingungen den Östrogenrezeptor und den Proliferationsmarker Ki67 stärker reduziert als Fulvestrant 250 mg.

Klinische Sicherheit und Wirksamkeit bei fortgeschrittenem Mammakarzinom

Es wurde eine klinische Phase-III-Studie mit 736 postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom durchgeführt, die ein Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer adjuvanten Hormontherapie oder in der Folge der Hormontherapie der fortgeschrittenen Erkrankung eine Progression zeigten. Die Studie umfasste 423 Patientinnen, deren Erkrankung während einer Antiöstrogen-Therapie wieder aufgetreten oder fortgeschritten war (AE Untergruppe) und 313 Patientinnen, deren Erkrankung während einer Aromatasehemmer-Therapie wieder aufgetreten oder fortgeschritten war (AI Untergruppe). In dieser Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Faslodex 500 mg ($n = 362$) mit Faslodex 250 mg ($n = 374$) verglichen. Das Progressions-freie Überleben (*Progression-free survival*, PFS) war der primäre Endpunkt; entscheidende sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit waren objektive Ansprechrate (*Objective response rate*, ORR), klinische Nutzenrate (*Clinical benefit rate*, CBR) und Gesamtüberleben (*Overall survival*, OS). Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der CONFIRM-Studie sind in Tabelle 2 auf Seite 3 zusammengefasst.

Es wurden zwei klinische Phase-III-Studien mit insgesamt 851 postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom durchgeführt, die ein Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer adjuvanten Hormontherapie oder in der Folge der Hormontherapie der fortgeschrittenen Erkrankung eine Progression zeigten. Im Patientinnenkollektiv der Studien hatten 77 % Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebs. In diesen Studien wurden die Sicherheit und Wirksamkeit einer monatlichen Anwendung von Faslodex 250 mg mit der täglichen Einnahme von 1 mg Anastrozol (Aromatasehemmer) verglichen. Insgesamt war Faslodex in einer einmal monatlichen Dosierung von 250 mg im Hinblick auf das Progressions-freie Überleben, das objektive Ansprechen und Zeit bis zum Tod mindestens ebenso wirksam wie Anastrozol. Für keinen dieser Endpunkte gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Das Progressions-freie Überleben war der primäre Endpunkt. Die gemeinsame Auswertung beider Studien hat gezeigt, dass es bei 83 % der Patientinnen, die Faslodex erhielten, zu einer Progression kam, verglichen mit 85 % der Patientinnen, die Anastrozol erhielten. Die gemeinsame Auswertung beider Studien hat gezeigt, dass die *Hazard Ratio* von Faslodex 250 mg gegenüber Anastrozol für das Progressions-freie Überleben 0,95 (95 % CI 0,82 bis 1,10) war. Die objektive Ansprechrate für Faslodex 250 mg betrug 19,2 % im Vergleich zu 16,5 % für Anastrozol. Die mediane Zeit bis zum Tod betrug 27,4 Monate für

Tabelle 2 Zusammenfassung der Ergebnisse für den primären Endpunkt zur Wirksamkeit (PFS) und entscheidende sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit aus der CONFIRM-Studie

Variable	Art der Schätzung; Vergleich der Behandlung	Faslodex 500 mg (N = 362)	Faslodex 250 mg (N = 374)	Vergleich zwischen Gruppen (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Hazard Ratio	95 % CI	p-Wert
PFS	K-M Median in Monaten; Hazard Ratio					
Alle Patientinnen		6,5	5,5	0,80	0,68; 0,94	0,006
– AE Untergruppe (n = 423)		8,6	5,8	0,76	0,62; 0,94	0,013
– AI Untergruppe (n = 313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
OS ^b	K-M Median in Monaten; Hazard Ratio					
Alle Patientinnen		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 ^c
– AE Untergruppe (n = 423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 ^c
– AI Untergruppe (n = 313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 ^c
Variable	Art der Schätzung; Vergleich der Behandlung	Faslodex 500 mg (N = 362)	Faslodex 250 mg (N = 374)	Vergleich zwischen Gruppen (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Absoluter Unterschied in %	95 % CI	
ORR ^d	% der Patientinnen mit OR; absoluter Unterschied in %					
Alle Patientinnen		13,8	14,6	–0,8	–5,8; 6,3	
– AE Untergruppe (n = 296)		18,1	19,1	–1,0	–8,2; 9,3	
– AI Untergruppe (n = 205) ^a		7,3	8,3	–1,0	–5,5; 9,8	
CBR ^e	% der Patientinnen mit CB; absoluter Unterschied in %					
Alle Patientinnen		45,6	39,6	6,0	–1,1; 13,3	
– AE Untergruppe (n = 423)		52,4	45,1	7,3	–2,2; 16,6	
– AI Untergruppe (n = 313) ^a		36,2	32,3	3,9	–6,1; 15,2	

^a Faslodex ist angezeigt für Patientinnen, deren Erkrankung während einer Antiöstrogen-Therapie wieder aufgetreten oder fortgeschritten war. Die Ergebnisse in der AI Untergruppe sind nicht beweiskräftig.

^b Die Darstellung des OS bezieht sich auf die finalen Überlebensanalysen bei einer Datenreife von 75 %.

^c Nominaler p-Wert ohne Multiplizitätsbereinigung zwischen den initialen Gesamtüberlebensanalysen bei einer Datenreife von 50 % und den aktualisierten Überlebensanalysen bei einer Datenreife von 75 %.

^d ORR wurde bei den Patientinnen beurteilt, die bezüglich des Ansprechens bei Studienbeginn auswertbar waren (d. h. die mit einer messbaren Erkrankung bei Studienbeginn: 240 Patientinnen in der Faslodex-500-mg-Gruppe und 261 Patientinnen in der Faslodex-250-mg-Gruppe).

^e Patientinnen mit bestem objektivem Ansprechen in Form vollständigen Ansprechens, teilweisen Ansprechens oder stabiler Erkrankung ≥ 24 Wochen.

PFS: Progression-free survival (Progressions-freies Überleben); ORR: Objective response rate (objektive Ansprechrate); OR: Objective response (objektives Ansprechen); CBR: Clinical benefit rate (klinische Nutzenrate); CB: Clinical benefit (klinischer Nutzen); OS: Overall survival (Gesamtüberleben); K-M: Kaplan-Meier; CI: Confidence intervall (Konfidenzintervall); AI: Aromatase inhibitor (Aromatasehemmer); AE: Anti-estrogen (Antiöstrogen).

die mit Faslodex behandelten Patientinnen und 27,6 Monate für Patientinnen, die mit Anastrozol behandelt wurden. Die Hazard Ratio von Faslodex 250 mg gegenüber Anastrozol für die Zeit bis zum Tod war 1,01 (95 % CI 0,86 bis 1,19).

Wirkungen auf das postmenopausale Endometrium

Präklinische Daten deuten nicht darauf hin, dass Fulvestrant eine stimulierende Wirkung auf das postmenopausale Endometrium hat (siehe Abschnitt 5.3). Eine Studie über 2 Wochen mit postmenopausalen gesunden Probandinnen, die mit 20 Mikrogramm Ethinylestradiol pro Tag behandelt wurden, hat gezeigt, dass eine Vorbehandlung mit Faslodex 250 mg im Vergleich zur Vorbehandlung mit Placebo zu einer signifikant verminderten Stimulierung des postmenopausalen Endometriums führte. Das wurde durch Ultraschallmessungen der Dicke des Endometriums ermittelt.

Eine neoadjuvante Behandlung mit einer Dauer von bis zu 16 Wochen führte bei Patientinnen mit Mammakarzinom, die ent-

weder mit Faslodex 500 mg oder Faslodex 250 mg behandelt wurden, nicht zu klinisch signifikanten Änderungen der Endometriumdicke. Dies weist auf das Fehlen eines agonistischen Effekts hin. Es liegen keine Anzeichen für Nebenwirkungen auf das Endometrium bei den untersuchten Patientinnen mit Mammakarzinom vor. Bezüglich der Morphologie des Endometriums sind keine Daten verfügbar.

In zwei Kurzzeit-Studien (1 und 12 Wochen) mit prämenopausalen Patientinnen mit gutartiger gynäkologischer Erkrankung wurden zwischen Fulvestrant- und Placebo-Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der Dicke des Endometriums (gemessen mit Ultraschall) beobachtet.

Wirkungen auf die Knochen

Es gibt keine Langzeitdaten zur Wirkung von Fulvestrant auf die Knochen. Eine neoadjuvante Behandlung mit einer Dauer von bis zu 16 Wochen führte bei Patientinnen mit Mammakarzinom, die entweder mit Faslodex 500 mg oder Faslodex 250 mg behandelt wurden, zu keinen klinisch signi-

fikanten Änderungen von Markern für Knochenabbau im Serum.

Kindern und Jugendlichen

Faslodex ist für die Anwendung bei Kindern nicht indiziert. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Faslodex eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen aus Studien in allen pädiatrischen Altersklassen im Anwendungsgebiet Mammakarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Bei 30 Mädchen im Alter von 1 bis 8 Jahren mit progressiver vorzeitiger Pubertät im Zusammenhang mit McCune-Albright-Syndrom (MAS) wurden in einer offenen Phase-II-Studie die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Fulvestrant untersucht. Die pädiatrischen Patienten erhielten monatlich eine intramuskuläre Fulvestrant-Dosis von 4 mg/kg. Diese 12-monatige Studie untersuchte eine Anzahl von MAS-Endpunkten und zeigte eine Reduktion in der Häufigkeit von Vaginalblutungen und eine Reduktion in der Rate fortschreitender

Faslodex® 250 mg Injektionslösung



AstraZeneca GmbH, 22876 Wedel

Knochenalterung. Die *Steady-state*-Konzentrationen (*trough level*) von Fulvestrant bei den Kindern in dieser Studie waren konsistent mit denjenigen bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.2). Aus dieser kleinen Studie haben sich keine neuen Sicherheitsbedenken ergeben, 5-Jahres-Daten sind allerdings noch nicht verfügbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Anwendung von Faslodex, das nach intramuskulärer Injektion lang wirksam ist, wird Fulvestrant langsam resorbiert und maximale Plasmakonzentrationen (C_{\max}) werden nach ungefähr 5 Tagen erreicht. Bei der Anwendung des Faslodex-500-mg-Dosierungsregimes werden innerhalb des ersten Monats nach der Anwendung Expositionslevel auf, oder annähernd auf, dem Niveau des *Steady state* erreicht (mittlerer [CV]: AUC 475 [33,4%] ng · Tage/ml, C_{\max} 25,1 [35,3%] ng/ml, bzw. C_{\min} 16,3 [25,9%] ng/ml). Im *Steady state* bleiben die Plasmakonzentrationen von Fulvestrant in einem relativ engen Bereich mit einer bis zu ungefähr 3-fachen Differenz zwischen maximalen und minimalen Konzentrationen. Nach intramuskulärer Applikation ist im Dosierungsbereich von 50 bis 500 mg die Exposition annähernd zur Dosis proportional.

Verteilung

Fulvestrant unterliegt einer extensiven und schnellen Verteilung. Das große scheinbare Verteilungsvolumen im *Steady state* (V_{dss}) von ungefähr 3 bis 5 l/kg zeigt, dass überwiegend eine extravasale Verteilung vorliegt. Fulvestrant wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (99%). Fraktionen von Lipoprotein sehr niedriger Dichte (VLDL), Lipoprotein niedriger Dichte (LDL) und Lipoprotein hoher Dichte (HDL) sind die hauptsächlichen Bindungspartner. Interaktionsstudien zur kompetitiven Proteinbindung wurden nicht durchgeführt. Die Rolle des Geschlechtshormon-bindenden Globulins (SHBG) wurde nicht untersucht.

Biotransformation

Der Metabolismus von Fulvestrant ist nicht vollständig geklärt, beinhaltet aber Kombinationen einer Anzahl möglicher Biotransformationswege, die denen endogener Steroide entsprechen. Die identifizierten Metaboliten (einschließlich 17-Keton-, Sulfon-, 3-Sulfat-, 3- und 17-Glucuronidmetaboliten) sind in Antiöstrogenmodellen entweder weniger wirksam oder zeigen eine ähnliche Aktivität wie Fulvestrant. Studien an menschlichen Leberpräparaten und rekombinanten menschlichen Enzymen zeigen, dass CYP3A4 das einzige P-450 Isoenzym ist, das an der Oxidation von Fulvestrant beteiligt ist, jedoch scheinen *in vivo* nicht durch P-450 vermittelte Biotransformationswege zu überwiegen. *In-vitro*-Daten weisen darauf hin, dass Fulvestrant die CYP450-Isoenzyme nicht inhibiert.

Elimination

Fulvestrant wird hauptsächlich in metabolisierter Form eliminiert. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Fäzes mit weniger als 1% Ausscheidung über den Urin. Fulvestrant hat eine hohe *Clearance*,

11 ± 1,7 ml/min/kg, die auf ein hohes hepatisches Extraktionsverhältnis hinweist. Die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) nach intramuskulärer Applikation wird von der Absorptionsrate bestimmt und wurde auf 50 Tage berechnet.

Besondere Patientinnengruppen

In einer pharmakokinetischen Patientinnengruppen-Analyse von Daten aus Phase-III-Studien wurde im Hinblick auf Alter (Bereich von 33 bis 89 Jahre), Gewicht (40–127 kg) oder Rasse kein Unterschied im pharmakokinetischen Profil von Fulvestrant festgestellt.

Niereninsuffizienz

Eine leichte bis mäßige Nierenfunktionsstörung hat die Pharmakokinetik von Fulvestrant in keinem klinisch relevanten Ausmaß beeinflusst.

Leberinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Fulvestrant wurde in klinischen Einzeldosis-Studien an Studienteilnehmern mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klassen A und B) untersucht. Dabei wurde eine hohe Dosis einer Formulierung für eine kürzer wirksame intramuskuläre Injektion angewendet. Bei den Studienteilnehmern mit Leberfunktionsstörung zeigte sich ein 2,5-facher Anstieg des AUC-Werts im Vergleich zu den gesunden Studienteilnehmern. Bei Patientinnen, die Faslodex erhalten, wird erwartet, dass eine Erhöhung der Exposition dieser Größenordnung gut vertragen wird. Personen mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) wurden nicht ausgewertet.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Fulvestrant wurde in einer klinischen Studie evaluiert, die an 30 Mädchen mit progressiver vorzeitiger Pubertät im Zusammenhang mit McCune-Albright-Syndrom durchgeführt wurde (siehe Abschnitt 5.1). Die pädiatrischen Patienten waren im Alter von 1 bis 8 Jahren und erhielten monatlich eine intramuskuläre Fulvestrant-Dosis von 4 mg/kg. Das geometrische Mittel (Standardabweichung) der *Steady-state*-Konzentration (*trough level*; $C_{\min,ss}$) und AUC_{ss} war 4,2 (0,9) ng/ml bzw. 3680 (1020) ng·h/ml. Obwohl die erhobenen Daten limitiert waren, scheinen die *Steady-state*-Konzentrationen (*trough level*) von Fulvestrant bei Kindern mit denen bei Erwachsenen konsistent zu sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Fulvestrant ist gering.

Faslodex und andere Formulierungen von Fulvestrant wurden in Mehrfachdosis-Studien von allen Tierspezies gut vertragen. Lokale Reaktionen, darunter Myositis und Granuloma an der Injektionsstelle, wurden auf die Trägersubstanz zurückgeführt, allerdings war bei Kaninchen der Schweregrad der Myositis unter Fulvestrant, verglichen mit der salinischen Kontrolle, höher. In Toxizitätsstudien mit intramuskulärer Mehrfachdosierung von Fulvestrant an Ratten und Hunden war die antiöstrogene Wirkung von Fulvestrant für die meisten der beobachteten Effekte verantwortlich, insbesondere beim weiblichen Fortpflanzungssystem, aber auch bei anderen hormonempfind-

lichen Organen beider Geschlechter. Eine Arterienentzündung, die verschiedene Gewebereiche betraf, wurde bei einigen Hunden nach chronischer Dosierung (12 Monate) beobachtet.

In Studien an Hunden wurden nach oraler und intravenöser Anwendung Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System beobachtet (leichte Erhöhung des S-T-Segments im EKG [oral] und Sinusstillstand bei einem Hund [intravenös]). Diese traten bei Expositionen auf, die höher waren als bei Patientinnen (C_{\max} mehr als das 15-fache), und sind wahrscheinlich in der klinischen Dosierung für die Sicherheit des Menschen von begrenzter Bedeutung.

Fulvestrant hat kein genschädigendes Potenzial aufgewiesen.

In Dosierungen, die vergleichbar mit der klinischen Dosierung waren, beeinflusste Fulvestrant entsprechend seiner antiöstrogenen Wirkung die Fortpflanzung und die Embryonal-/Fetalentwicklung. Bei Ratten wurde eine reversible Verringerung von weiblicher Fertilität und Überlebensrate der Embryonen, Dystokie und vermehrtes Auftreten fetaler Missbildungen, einschließlich Tarsalflexuren, beobachtet. Kaninchen, die Fulvestrant erhielten, konnten die Trächtigkeit nicht aufrechterhalten. Zunahmen des Plazentagewichts und Verluste der Feten nach der Implantation wurden beobachtet. Bei Kaninchen war die Inzidenz fetaler Variationen erhöht (rückwärtige Verlagerung des Beckenhüftgürtels und 27 präskrale Wirbel).

Eine Kanzerogenitätsstudie über 2 Jahre an Ratten (intramuskuläre Anwendung von Faslodex) zeigte unter der hohen Dosierung von 10 mg/Ratte/15 Tage eine erhöhte Inzidenz von gutartigen Granulosazelltumoren der Ovarien bei weiblichen und eine erhöhte Inzidenz von Leydig-Zell-Tumoren im Hoden bei männlichen Ratten. Im Rahmen einer zweijährigen Kanzerogenitätsstudie an Mäusen (tägliche orale Einnahme) kam es bei Dosen von 150 und 500 mg/kg/Tag zu einem erhöhten Auftreten von Keimstrang-Stroma-Tumoren des Ovars (sowohl gut- als auch bösartig). Auf dem *No-effect-level* für diese Befunde betrugen die systemischen Expositionslevel (AUC) bei weiblichen Ratten ungefähr das 1,5-fache bzw. bei männlichen Ratten das 0,8-fache der erwarteten menschlichen Expositionslevel und bei männlichen und weiblichen Mäusen ungefähr das 0,8-fache der erwarteten menschlichen Expositionslevel. Die Induktion solcher Tumoren steht im Einklang mit pharmakologisch bedingten Veränderungen endokriner Feedbackmechanismen der Gonadotropinspiegel, die bei gebärfähigen Tieren durch Antiöstrogene hervorgerufen werden. Deshalb werden diese Befunde für die Anwendung von Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom nicht als relevant angesehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol (96 Prozent)
Benzylalkohol

Benzylbenzoat
Natives Rizinusöl

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C–8 °C).

Temperaturabweichungen, die außerhalb des Bereiches von 2 °C–8 °C liegen, sollten begrenzt werden. Dies beinhaltet, dass die Lagerung bei Temperaturen über 30 °C vermieden wird und dass ein Zeitraum von 28 Tagen nicht überschritten wird, bei dem die durchschnittliche Lagerungstemperatur des Arzneimittels unter 25 °C (aber über 2–8 °C) beträgt. Nach Temperaturabweichungen sollte das Arzneimittel sofort wieder in die empfohlenen Lagerungsbedingungen gebracht werden (kühl lagern und transportieren bei 2 °C–8 °C). Temperaturabweichungen haben einen kumulativen Effekt auf die Qualität des Arzneimittels, und der Zeitraum von 28 Tagen darf über die Dauer der Haltbarkeit von Faslodex, die 4 Jahre beträgt, nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 6.3). Eine Exposition bei Temperaturen unter 2 °C beeinträchtigt das Arzneimittel nicht, vorausgesetzt es wird nicht unter –20 °C gelagert.

Die Fertigspritze in der Originalverpackung lagern, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

BD Safety Glide ist ein Warenzeichen von Becton Dickinson and Company und hat das CE-Kennzeichen CE 0050.

Ein Fertigspritzensatz enthält:

Eine Fertigspritze aus klarem Typ-1-Glas mit einem Stempel aus Polystyrol, ausgestattet mit einem Originalitätsverschluss, die 5 ml Faslodex Injektionslösung enthält. Außerdem ist eine Injektionsnadel mit Sicherheitssystem (BD SafetyGlide™) zur Verbindung mit dem Zylinder beigelegt.

Oder
Zwei Fertigspritzen aus klarem Typ-1-Glas mit einem Stempel aus Polystyrol, ausgestattet mit einem Originalitätsverschluss, die jeweils 5 ml Faslodex Injektionslösung enthalten.

Außerdem sind Injektionsnadeln mit Sicherheitssystem (BD SafetyGlide™) zur Verbindung mit jedem Zylinder beigelegt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anwendungshinweise

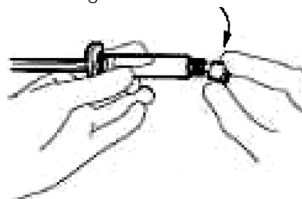
Warnhinweis – Die Sicherheitsnadel darf vor der Anwendung nicht autoklaviert werden (BD SafetyGlide Hypodermische Nadel mit Sicherheitsschutzschild). Die Hände

müssen während der Anwendung und Entsorgung immer hinter der Nadel bleiben.

Bei jeder der beiden Spritzen:

- Nehmen Sie den Glaszylinder der Spritze aus der Verpackung und überprüfen Sie, dass dieser nicht beschädigt ist.
- Brechen Sie den Verschluss der weißen Plastikabdeckung auf dem Luer-Verbindungsstück/Luer-Anschluss ab, damit Sie den Verschluss mit der aufgesetzten Gummikappe entfernen können (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1



- Öffnen Sie die äußere Verpackung der Sicherheitsnadel (BD Safety Glide). Verbinden Sie die Injektionsnadel mit dem Luer-Anschluss (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2



- Schrauben Sie so lange, bis beide Teile fest miteinander verbunden sind.
- Dabei schrauben Sie die Injektionsnadel auf das Luer-Verbindungsstück.
- Ziehen Sie die Schutzabdeckung gerade von der Spritze ab, um eine Beschädigung der Nadelspitze zu vermeiden.
- Bringen Sie die gefüllte Spritze zur Applikationsstelle.
- Entfernen Sie die Injektionsnadelhülle.
- Parenterale Lösungen müssen vor der Applikation visuell auf Partikel und Farbveränderungen geprüft werden.
- Entfernen Sie die überschüssige Luft aus der Spritze.
- Verabreichen Sie die Injektion langsam intramuskulär (1–2 Minuten/Injektion) in das Gesäß. Damit das Produkt möglichst anwenderfreundlich ist, liegt die Nadelloffnung oben, wenn der Hebelarm ebenfalls oben ist (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3



- Nach der Injektion geben Sie dem aktivierungsgesteuerten Hebelarm sofort mit einem Finger einen Stoß, um den Sicherheitsmechanismus zu aktivieren (siehe Abbildung 4).

Hinweis: Halten Sie die Spritze beim Aktivieren von sich selbst und von anderen weg. Achten Sie auf den Klick und über-

zeugen Sie sich visuell davon, dass die Nadelspitze vollständig bedeckt ist.

Abbildung 4



Entsorgung

Die Fertigspritzen sind **ausschließlich** zur einmaligen Anwendung vorgesehen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca UK Limited
Alderley Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 4TG
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/269/001
EU/1/03/269/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. März 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. März 2009

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packung mit 2 Fertigspritzen **N 2**

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

AstraZeneca GmbH
22876 Wedel
Telefon: 0 41 03/70 80
Produktanfragen: 0800 22 88 660
Telefax: 0 41 03/708 32 93
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt