

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fulvestrant Mylan 250 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En fyldt injektionssprøjte indeholder 250 mg fulvestrant i 5 ml opløsning.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på (pr. 5 ml)

Ethanol, vandfri (500 mg)

Benzylalkohol (500 mg)

Benzylbenzoat (750 mg)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

Klar, farveløs til gul, viskøs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Fulvestrant er indiceret:

- som monoterapi til behandling af østrogen-receptor-positiv, lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft hos postmenopausale kvinder:
 - der ikke tidligere har modtaget endokrin behandling, eller
 - med sygdomstilbagefald under eller efter adjuverende behandling med antiøstrogen, eller sygdomsprogression under antiøstrogenbehandling.
- i kombination med palbociclib til behandling af hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktor-receptor 2 (HER2)-negativ lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft hos kvinder, der tidligere har modtaget endokrin behandling (se pkt. 5.1).

Til præ- eller perimenopausale kvinder skal kombinationsbehandlingen med palbociclib kombineres med en luteiniserende hormonfrigivende hormon (LHRH)-agonist.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne kvinder (inklusive ældre)

Den anbefalede dosis er 500 mg givet med 1 måneds interval. Efter den initiale dosis skal en ekstra dosis på 500 mg gives efter 2 uger.

Se også produktresuméet for palbociclib, når fulvestrant anvendes i kombination med palbociclib.

Inden påbegyndelse af behandling med en kombination af fulvestrant og palbociclib, samt under hele behandlingens varighed, skal præ- og perimenopausale kvinder behandles med LHRH-agonister ifølge lokal klinisk praksis.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering anbefales ikke til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance ≥ 30 ml/min). Sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 30 ml/min), og derfor anbefales forsigtighed ved behandling af disse patienter (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering anbefales ikke til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Da eksponeringen af fulvestrant kan være øget, skal man anvende fulvestrant med forsigtighed hos disse patienter. Der er ingen data vedrørende patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Fulvestrants sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke klarlagt. De tilgængelige data på nuværende tidspunkt er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Fulvestrant Mylan skal indgives som to på hinanden følgende 5 ml injektioner ved langsom intramuskulær injektion (1-2 minutter/injektion), én i hver balde (glutealområdet).

Der bør udvises forsigtighed, hvis Fulvestrant Mylan injiceres i det dorsogluteale område på grund af den nært underliggende iskiasnerve.

For instruktioner om administration af lægemidlet se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Graviditet og amning (se pkt. 4.6). Svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Fulvestrant skal anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Fulvestrant skal anvendes med forsigtighed til patienter med meget nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 30 ml/min).

På grund af den intramuskulære administrationsvej skal fulvestrant anvendes med forsigtighed ved behandling af patienter med blødningsdiatese, trombocytopeni eller patienter i antikoagulationsbehandling.

Thromboemboliske tilfælde ses ofte hos kvinder med fremskreden brystkræft og er observeret i kliniske studier med fulvestrant (se pkt. 4.8). Dette bør tages i betragtning, når fulvestrant ordineres til risikopatienter.

I forbindelse med administration af fulvestrant er bivirkninger, relateret til injektionsstedet, herunder iskias, neuralgi, neuropatiske smerter og perifer neuropati, observeret og rapporteret. Der bør udvises forsigtighed ved administration af fulvestrant i det dorsogluteale injektionsområde på grund af den nært underliggende iskiasnerve (se pkt. 4.2 og 4.8).

Der er ingen langtidsdata vedrørende effekten af fulvestrant på knogler. På grund af fulvestrants virkningsmekanisme er der en potentiel risiko for osteoporose.

Sikkerheden og virkningen af fulvestrant (enten som monoterapi eller i kombination med palbociclib) er ikke klarlagt hos patienter med kritisk visceral sygdom.

Se også produktresuméet for palbociclib, når fulvestrant anvendes i kombination med palbociclib.

Interferens med estradiol-antistofanalyser

På grund af strukturligheden mellem fulvestrant og estradiol kan fulvestrant interferere med antistofbaserede estradiolanalyser og udvise falsk forhøjede estradiolniveauer.

Pædiatrisk population

Fulvestrant anbefales ikke til børn og unge, da sikkerheden og virkningen ikke er klarlagt hos denne patientgruppe (se pkt. 5.1).

Fulvestrant Mylan indeholder 10 w/v % alkohol (ethanol)

Dette lægemiddel indeholder 500 mg alkohol (ethanol) pr. 5 ml, svarende til 10 % w/v. Mængden i én behandlingsdosis (dvs. to sprøjter) af dette lægemiddel svarer til mindre end 25 ml øl eller 10 ml vin. Den lille mængde alkohol i lægemidlet vil ikke have nogen mærkbar effekt.

Fulvestrant Mylan indeholder benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder 500 mg benzylalkohol pr. 5 ml, svarende til 100 mg/ml (10 % w/v). Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Fulvestrant Mylan indeholder benzylbenzoat

Dette lægemiddel indeholder 750 mg benzylbenzoat pr. 5 ml, svarende til 150 mg/ml (15 % w/v).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Et klinisk interaktionsstudie med midazolam (substrat af CYP3A4) viste, at fulvestrant ikke hæmmer CYP3A4. Kliniske interaktionsstudier med rifampicin (en CYP3A4 inducer) og ketoconazol (CYP3A4 hæmmer) viste ingen klinisk relevant ændring i fulvestrant-*clearance*. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos patienter, som får fulvestrant og CYP3A4-hæmmere eller -inducere samtidig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Patienter, der potentielt kan blive gravide, skal bruge effektiv prævention under behandlingen med Fulvestrant Mylan og i 2 år efter sidste dosis..

Graviditet

Fulvestrant er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Det er vist, at fulvestrant passerer placenta hos rotter og kaniner efter en enkelt intramuskulær dosis. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet, inklusive en øget forekomst af føtale abnormiteter og dødsfald (se pkt. 5.3). Hvis graviditet indtræder under fulvestrant-behandlingen, skal patienten informeres om de mulige skadevirkninger på fostret og den potentielle risiko for spontan abort.

Amning

Amning skal ophøre under behandling med fulvestrant. Fulvestrant udskilles i mælken hos diende rotter. Det er ukendt, om fulvestrant udskilles i human brystmælk. Med henblik på muligheden for potentielt alvorlige bivirkninger hos ammede børn på grund af fulvestrant, er anvendelse under amning kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Fulvestrants virkning på fertiliteten hos mennesker er ikke blevet undersøgt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Fulvestrant påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dog er asteni rapporteret som meget almindeligt under behandling med fulvestrant. Derfor skal patienter, som oplever denne bivirkning, være forsigtige, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Monoterapi

Dette afsnit giver information baseret på alle bivirkninger fra kliniske studier, post-marketing-studier eller rapporterede spontane bivirkninger. I de poolede datasæt med fulvestrant som monoterapi var de hyppigst rapporterede bivirkninger reaktioner ved injektionsstedet, asteni, kvalme og forhøjede leverenzymmer (ALAT, ASAT, ALP).

I nedenstående tabel 1 er frekvenskategorier for bivirkninger baseret på en fulvestrant 500 mg behandlingsgruppe i kombinerede sikkerhedsanalyser af studier, hvor fulvestrant 500 mg blev sammenlignet med fulvestrant 250 mg [CONFIRM (studie D6997C00002), FINDER 1 (studie D6997C00004), FINDER 2 (studie D6997C00006) og NEWEST (studie D6997C00003)], eller fra FALCON (Studie D699BC00001) alene, hvor fulvestrant 500 mg blev sammenlignet med anastrozol 1 mg. Hvor frekvenserne adskiller sig mellem de kombinerede sikkerhedsanalyser og FALCON, er den højeste frekvens præsenteret. Frekvenserne i tabel 1 er baseret på alle indberettede bivirkninger, uden hensyn til om investigatoren mente, at der var en årsagssammenhæng. Medianvarigheden af behandling med fulvestrant 500 mg på tværs af det poolede datasæt (inklusive ovennævnte studier plus FALCON) var 6,5 måneder.

Bivirkningsliste i tabelform

Bivirkningerne, der er opremset herunder, er klassificeret i henhold til frekvens og systemorganklasse. Frekvensopdelingen er defineret i henhold til følgende: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige, de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1 Bivirkninger rapporteret hos patienter behandlet med fulvestrant monoterapi

Bivirkninger efter systemorganklasse og hyppighed		
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Urinvejsinfektioner
Blod og lymfesystem	Almindelig	Nedsat antal blodplader ^e
Immunsystemet	Meget almindelig	Overfølsomhedsreaktioner ^e
	Ikke almindelig	Anafylaktiske reaktioner
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Anoreksi ^a
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hedetur ^e
	Almindelig	Venøs thromboembolisme ^a , hedetur
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme
	Almindelig	Opkastning, diarré
Lever og galdeveje	Meget almindelig	Forhøjede leverenzymmer (ALAT, ASAT, ALP) ^a
	Almindelig	Forhøjet bilirubin ^a
	Ikke almindelig	Leversvigt ^{c,f} , hepatitis ^f , forhøjet gamma-GT ^f
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt ^e
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Smerter i led, muskler og knogler ^d
	Almindelig	Rygsmarter ^a
Det reproduktive system og mammae	Almindelig	Vaginal blødning ^e
	Ikke almindelig	Vaginal candidiasis ^f , leukoré ^f
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Asteni ^a , reaktioner ved injektionsstedet ^b
	Almindelig	Perifer neuropati ^e , iskias ^e
	Ikke almindelig	Blødning ved injektionsstedet ^f , hæmatom ved injektionsstedet ^f , iskias, neuralgi ^c

^a Omfatter bivirkninger, hvor det nøjagtige omfang af fulvestrants bidrag ikke kan bedømmes på grund af den tilgrundliggende sygdom.

^b Termen reaktioner ved injektionsstedet dækker ikke termene blødning ved injektionsstedet, hæmatom ved injektionsstedet, iskias, neuralgi og perifer neuropati.

^c Denne bivirkning blev ikke observeret i de vigtigste kliniske studier (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Hyppigheden blev beregnet ved hjælp af den øvre grænse for 95% konfidensintervallet for punktestimatet. Dette estimat beregnes som 3/560 (hvor 560 er antallet af patienter i de vigtigste kliniske studier), hvilket svarer til hyppighedskategorien 'ikke almindelig'.

^d Inkluderer: artralgi og mindre hyppigt smerter i muskler og knogler, myalgi og smerter i ekstremiteterne.

^e Frekvenskategorien er ikke den samme i de kombinerede sikkerhedsdatasæt og i FALCON.

^f Der blev ikke observeret bivirkninger i FALCON.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De nedenstående beskrivelser er baseret på sikkerhedsanalysesættet med henholdsvis 228 patienter, som fik mindst én (1) dosis fulvestrant og 232 patienter, som fik mindst én (1) dosis anastrozol i fase 3 FALCON-studiet.

Smerter i led, muskler og knogler

I FALCON-studiet var antallet af patienter, som rapporterede en bivirkning i form af smerter i led, muskler og knogler, henholdsvis 65 (31,2%) og 48 (24,1%) for fulvestrant-armen og anastrozol-armen. Ud af de 65 patienter i fulvestrant-armen rapporterede 40% (26/65) af patienterne om smerter i led, muskler og knogler inden for den første måneds behandling, og 66,2% (43/65) af patienterne inden for de første 3 måneders behandling. Der var ingen patienter, som rapporterede om bivirkninger, der var af CTCAE grad ≥ 3 , eller som krævede dosisreduktion, dosisafbrydelse eller seponering af behandlingen som følge af disse bivirkninger.

Kombinationsbehandling med palbociclib

Den samlede sikkerhedsprofil for fulvestrant, når det anvendes i kombination med palbociclib, er baseret på data fra 517 patienter med HR-positiv, HER2-negativ fremskreden eller metastatisk brystkræft i det randomiserede PALOMA3-studie (se pkt. 5.1). De mest almindelige bivirkninger (≥ 20 %) af enhver grad rapporteret hos patienter, der fik fulvestrant i kombination med palbociclib, var neutropeni, leukopeni, infektioner, træthed, kvalme, anæmi, stomatitis, diarré, trombocytopeni og opkastning. De mest almindelige (≥ 2 %) grad ≥ 3 -bivirkninger var neutropeni, leukopeni, anæmi, infektioner, anæmi, øget ASAT, trombocytopeni og træthed.

Tabel 2 viser bivirkningerne fra PALOMA3.

Medianvarigheden af eksponering for fulvestrant var 11,2 måneder i fulvestrant + palbociclib-armen og 4,8 måneder i fulvestrant + placebo-armen. Medianvarigheden af eksponering for palbociclib i fulvestrant + palbociclib-armen var 10,8 måneder.

Tabel 2 Bivirkninger baseret på PALOMA3-studiet (N=517)

Systemorganklasse Hyppighed Foretrukken Term ^a	Fulvestrant + palbociclib (N=345)		Fulvestrant + placebo (N=172)	
	Enhver grad n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Enhver grad n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
Infektioner og parasitære sygdomme				
<i>Meget almindelig</i>				
Infektioner ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Blod og lymfesystem				
<i>Meget almindelig</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)
Anæmi ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Thrombocytopeni ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Ikke almindelig</i>				
Febril neutropeni	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Metabolisme og ernæring				
<i>Meget almindelig</i>				
Nedsat appetit	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Nervesystemet				
<i>Almindelig</i>				
Dysgeusi	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Øjne				
<i>Almindelig</i>				
Øget tåresekretion	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Sløret syn	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Tørre øjne	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Luftveje, thorax og mediastinum				
<i>Almindelig</i>				
Epistaxis	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Mave-tarm-kanalen				
<i>Meget almindelig</i>				
Kvalme	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)

Stomatitis ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Diarré	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Opkastning	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Hud og subkutane væv				
<i>Meget almindelig</i>				
Alopeci	67 (19,4)	IR	11 (6,4)	IR
Udslæt ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Almindelig</i>				
Tør hud	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
<i>Meget almindelig</i>				
Træthed	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Feber	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Almindelig</i>				
Asteni	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Undersøgelser				
<i>Meget almindelig</i>				
Forhøjet ASAT	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Almindelig</i>				
Forhøjet ALAT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALAT=alanin aminotransferase; ASAT=aspartat aminotransferase; N/n=antal patienter, IR=Ikke relevant

^a Foretrukne Termer (PTs) er anført i henhold til MedDRA 17.1.

^b Infektioner inkluderer alle PTs, som er inkluderet i systemorganklassen Infektioner og parasitære sygdomme.

^c Neutropeni inkluderer de følgende PTs: neutropeni, nedsat neutrofil.

^d Leukopeni inkluderer de følgende PTs: leukopeni, nedsat antal hvide blodlegemer.

^e Anæmi inkluderer de følgende PTs: anæmi, nedsat hæmoglobin, nedsat hæmatokrit.

^f Thrombocytopeni inkluderer de følgende PTs: thrombocytopeni, nedsat trombocyt.

^g Stomatitis inkluderer de følgende PTs: aftøs stomatitis, cheilitis, glossitis, glossodyn, mundsår, slimhindeinflammation, mundsmerter, orofaryngealt ubehag, orofaryngeale smerter, stomatitis.

^h Udslet inkluderer de følgende PTs: udslet, makulopapuløst udslet, kløende udslet, erytematøst udslet, papulært udslet, dermatitis, acneiform dermatitis, toksisk hududslet.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Neutropeni

Hos patienter, der fik fulvestrant i kombination med palbociclib i PALOMA3-studiet, blev der rapporteret neutropeni af enhver grad hos 290 (84,1 %) patienter, hvor der blev rapporteret grad 3-neutropeni hos 200 (58,0 %) patienter, og neutropeni i grad 4 blev rapporteret hos 40 (11,6 %) patienter. I fulvestrant + placebo-armen (n = 172) blev neutropeni af enhver grad rapporteret hos 6 (3,5 %) patienter. Der var ingen rapporteringer om grad 3 og 4 neutropeni i fulvestrant + placebo-armen.

Hos patienter, der fik fulvestrant i kombination med palbociclib, var mediantid til første tilfælde af enhver grad af neutropeni 15 dage (interval: 13-512 dage), og medianvarigheden af grad ≥3-neutropeni var 16 dage. Febril neutropeni blev rapporteret hos 3 (0,9 %) af patienterne, der fik fulvestrant i kombination med palbociclib.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Der findes enkeltstående rapporter om overdosering med fulvestrant hos mennesker. Hvis der sker en overdosering, anbefales symptomatisk, understøttende behandling. Dyreforsøg tyder på, at ingen påvirkninger, udover de direkte eller indirekte relaterede til antiøstrogen aktivitet, var evidente ved højere doser af fulvestrant (se pkt. 5.3).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Endokrin behandling, anti-estrogen, ATC-kode: L02BA03

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Fulvestrant er en kompetitiv østrogen receptor (ER)-antagonist med en affinitet sammenlignelig med østradiol. Fulvestrant blokerer de trofiske østrogenvirkninger uden at have nogen partiel agonistaktivitet (østrogenlignende). Virkningsmekanismen hænger sammen med nedregulering af niveauet af østrogen receptor-protein. Kliniske studier hos postmenopausale kvinder med primær brystkræft har vist, at fulvestrant nedregulerer ER-protein signifikant i ER positive tumorer i forhold til placebo. Der sås også en signifikant nedsat progesteron receptor-ekspression i overensstemmelse med en manglende intrinsic østrogen agonist effekt. Det er også påvist, at fulvestrant 500 mg nedregulerer ER og proliferationsmarkøren Ki67 i højere grad end fulvestrant 250 mg ved brysttumorer i et postmenopausalt neoadjuverende regi.

Klinisk virkning og sikkerhed ved fremskreden brystkræft

Monoterapi

Et klinisk fase 3-studie blev gennemført hos 736 postmenopausale kvinder med fremskreden brystkræft, som havde sygdomstilbagefald under, eller efter, adjuvant endokrin behandling, eller progression efter endokrin behandling for fremskreden sygdom. Studiet omfattede 423 patienter med recidiverende eller progredierende sygdom under antiøstrogen-behandlingen (AE-undergruppe), og 313 patienter med recidiverende eller progredierende sygdom under aromatasehæmmer-behandlingen (AI-undergruppe). I dette studie blev virkning og sikkerhed af fulvestrant 500 mg (n=362) sammenlignet med fulvestrant 250 mg (n=374). Progressionsfri overlevelse (PFS) var det primære endepunkt. Blandt de vigtigste sekundære effektpunkter var objektiv responsrate (ORR), klinisk gevinst (CBR) og total overlevelse (OS). Effektræsultater for CONFIRM-studiet er opsummeret i tabel 3.

Tabel 3 Resumé af resultater for det primære effektendepunkt (PFS) og vigtige sekundære effektendepunkter i CONFIRM-studiet

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

^a Fulvestrant er indiceret til patienter med recidiverende eller progredierende sygdom under antiøstrogen-behandling.

Resultaterne i AI-undergruppen er inkonklusive.

^b OS vises for de endelige overlevelsesanalyser ved 75% modenhet.

^c Nominel p-værdi uden foretagne justeringer for multiplicitet mellem de indledende samlede overlevelsesanalyser ved 50% modenhet og de opdaterede overlevelsesanalyser ved 75% modenhet.

^d ORR blev vurderet hos patienter, som kunne evalueres for respons ved *baseline* (dvs. dem med sygdom, som kunne måles ved *baseline*: 240 patienter i fulvestrant 500 mg gruppen og 261 patienter i fulvestrant 250 mg gruppen).

^e Patienter med det bedste objektive respons blandt dem med fuldkomment respons, delvist respons eller stabil sygdom ≥ 24 uger.

PFS: Progressionsfri overlevelse; ORR: Objektiv respons rate; OR: Objektiv respons; CBR: Klinisk gevinst; CB: Klinisk gevinst; OS: Overordnet overlevelse; K-M: Kaplan-Meier; CI: Konfidensinterval; AI:

Aromatasehæmmer; AE: Anti-østrogen.

Der blev udført et randomiseret, dobbeltblindet, dobbelt-dummy, fase 3-multicenterstudie med fulvestrant 500 mg *versus* anastrozol 1 mg med postmenopausale kvinder med ER-positiv og/eller PgR-positiv lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, som ikke tidligere havde fået hormonbehandling. I alt 462 patienter blev randomiseret 1:1 sekventielt til at modtage enten fulvestrant 500 mg eller anastrozol 1 mg. Randomiseringen blev stratificeret efter sygdomsomstændigheder (lokalt fremskreden eller metastatisk), tidligere kemoterapi mod fremskreden sygdom og målbar sygdom.

Det primære effektmål af studiet var investigatorvurderet, progressionsfri overlevelse (PFS) evalueret ifølge RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Vigtige sekundære effektmål omfattede samlet overlevelse (OS) og objektiv responsrate (ORR).

Patienterne, der deltog i dette studie, havde en medianalder på 63 år (interval 36-90). Størstedelen af patienterne (87,0%) havde metastatisk sygdom ved studiets udgangspunkt. 55% af patienterne havde viscerale metastaser ved studiets udgangspunkt. I alt 17,1% af patienterne havde tidligere modtaget kemoterapi imod fremskreden sygdom; 84,2% af patienterne havde målbar sygdom.

Der blev observeret overensstemmende resultater på tværs af størstedelen af de præspecificerede undergrupper af patienter. For undergruppen af patienter med sygdom, der var begrænset til ikke-viscerale metastaser (n=208), var *hazard ratio* 0,592 (95% CI: 0,419; 0,837) for fulvestrant-armen sammenlignet med anastrozol-armen. For undergruppen af patienter med viscerale metastaser (n=254) var HR 0,993 (95% CI: 0,740; 1,331) for fulvestrant-armen sammenlignet med anastrozol-armen. Effektrésultatene af FALCON-studiet er præsenteret i tabel 4 og figur 1.

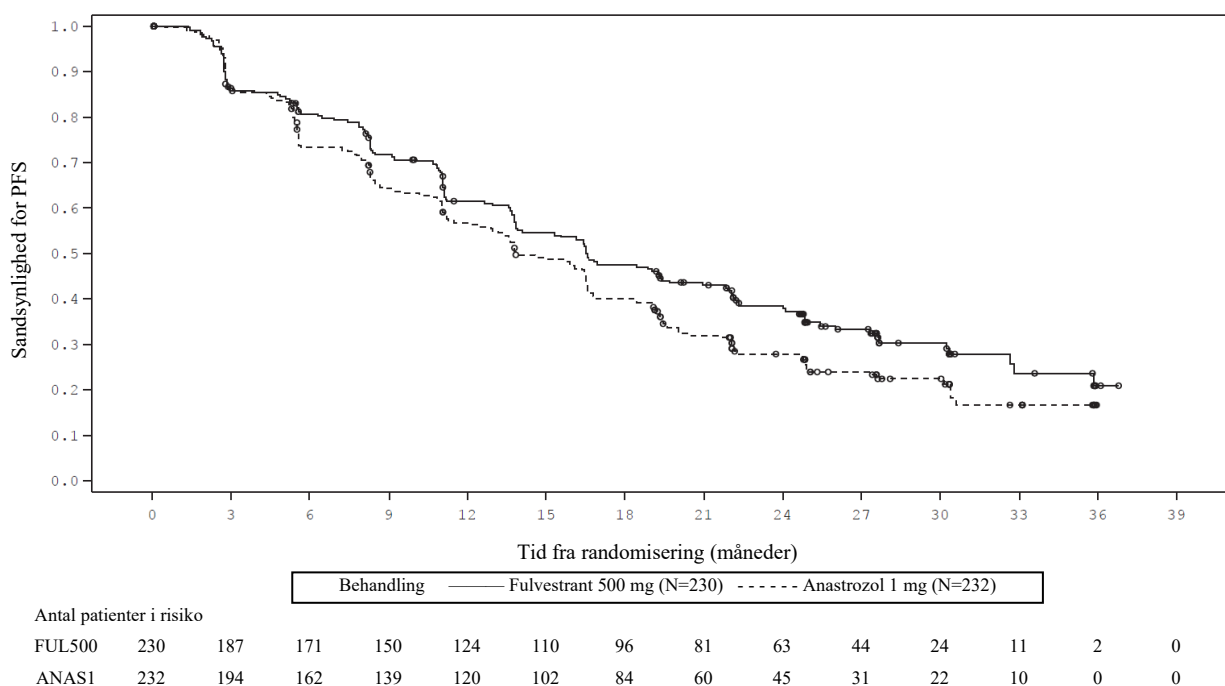
Tabel 4 Sammenfatning af resultater af de primære effektmål (PFS) og vigtige sekundære effektmål (investigatorvurdering, intent-to-treat-population) – FALCON-studiet

	Fulvestrant 500 mg (N=230)	Anastrozol 1 mg (N=232)
Progressionsfri overlevelse		
Antal PFS-hændelser (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
PFS-hazard ratio (95% CI) og p-værdi	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
PFS-median [måneder (95% CI)]	16,6 (13,8; 21,0)	13,8 (12,0; 16,6)
Antal OS-hændelser*	67 (29,1%)	75 (32,3%)
OS-hazard ratio (95% CI) og p-værdi	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1%)	88 (44,9%)
ORR-odds ratio (95% CI) og p-værdi	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
Median responsvarighed (måneder)	20,0	13,2
Klinisk benefit rate	180 (78,3%)	172 (74,1%)
Klinisk benefit rate-odds ratio (95% CI) og p-værdi	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

*(31% modenhed) - ikke endelig OS-analyse

**for patienter med målbar sygdom

Figur 1 Kaplan-Meier-diagram over progressionsfri overlevelse (investigatorvurdering, *intent-to-treat*-population) – FALCON-studiet



To kliniske fase 3-studier blev gennemført med i alt 851 postmenopausale kvinder med fremskreden brystkræft, som havde sygdomstilbagefald under, eller efter, adjuvant endokrin behandling, eller progression efter endokrin behandling for fremskreden sygdom. Syvoghalvfjerds procent (77%) af studiepopulationen havde østrogen receptor positiv brystkræft. Disse studier sammenlignede sikkerhed og virkning ved administration af fulvestrant 250 mg månedligt *versus* daglig administration af 1 mg anastrozol (aromatasehæmmer). Overordnet var fulvestrant, med en dosis på 250 mg månedligt, mindst lige så effektiv som anastrozol, når man så på progressionsfri overlevelse, objektivt respons og tid indtil død. Der var ingen statistisk signifikante forskelle for nogle af disse endepunkter imellem de to behandlingsgrupper. Progressionsfri overlevelse var det primære endepunkt. Kombineret analyse af begge studier viste, at 83% af patienterne, som fik fulvestrant, progredierede i forhold til 85% af patienterne, der fik anastrozol. Kombineret analyse for begge studier viste, at *hazard ratio* for fulvestrant 250 mg i forhold til anastrozol, med henblik på progressionsfri overlevelse var 0,95 (95% konfidensinterval 0,82-1,10). Den objektive responsrate for fulvestrant 250 mg var 19,2% i forhold til 16,5% for anastrozol. Den gennemsnitlige tid til død var 27,4 måneder for patienter i behandling med fulvestrant og 27,6 måneder for patienter i behandling med anastrozol. *Hazard ratio* for fulvestrant 250 mg i forhold til anastrozol for tid til død, var 1,01 (95% konfidensinterval, 0,86 til 1,19).

Kombinationsbehandling med palbociclib

Der blev udført et internationalt, randomiseret, dobbeltblindet, fase 3-multicenterstudie med parallelgrupper med fulvestrant 500 mg plus palbociclib 125 mg *versus* fulvestrant 500 mg plus placebo med kvinder med HR-positiv, HER2-negativ lokalt fremskreden brystkræft, der ikke var modtagelig for resektion eller strålebehandling med henblik på helbredelse, eller metastatisk brystkræft, uanset menopausalstatus, hvis sygdom progredierede efter tidligere endokrin behandling i (neo)adjuverende eller metastatisk regi.

I alt 521 præ-/peri- og postmenopausale kvinder, som havde progredieret under eller inden for 12 måneder efter fuldførelse af adjuverende endokrin behandling, under eller inden for 1 måned efter tidligere endokrin behandling mod fremskreden sygdom, blev randomiseret 2:1 til fulvestrant plus palbociclib eller fulvestrant plus placebo og stratificeret efter dokumenteret følsomhed over for tidligere hormonbehandling, menopausalstatus ved studiets start (præ-/peri- *versus* postmenopausal) og forekomst af viscerale metastaser. Præ-/perimenopausale kvinder modtog LHRH-agonisten goserelin. Patienter med fremskreden/metastatisk, symptomatisk, visceral spredning, som havde risiko

for livstruende komplikationer på kort sigt (herunder patienter med massivt ukontrolleret eksudat [pleural, perikardiel, peritoneal], pulmonal lymfangitis samt mere end 50 % leverpåvirkning), var ikke egnede til deltagelse i studiet.

Patienterne fortsatte med at få den tildelte behandling, indtil objektiv sygdomsprogression, symptomatisk forværring, uacceptabel toksicitet, dødsfald eller tilbagetrækning af informeret samtykke indtraf, hvad der end opstod først. Overkrydsning mellem behandlingsarmene var ikke tilladt.

Patienterne var godt matchede ud fra *baselinedemografi* og prognostiske karakteristika mellem fulvestrant plus palbociclib-armen og fulvestrant plus placebo-armen. Medianalderen for de patienter, der deltog i dette studie, var 57 år (interval 29-88). I begge behandlingsarme var størstedelen af patienterne hvide, havde dokumenteret følsomhed over for tidligere hormonbehandling og var postmenopausale. Omtrent 20 % af patienterne var præ-/perimenopausale. Alle patienter havde tidligere fået systemisk behandling, og de fleste patienter i begge behandlingsarme var tidligere behandlet med kemoterapi for den primære diagnose. Mere end halvdelen (62 %) havde en ECOG PS på 0, 60 % havde viscerale metastaser, og 60 % havde modtaget mere end 1 tidligere hormonbehandlingsforløb for den primære diagnose.

Det primære endepunkt for studiet var investigatorvurderet PFS evalueret ifølge RECIST 1.1. Understøttende PFS-analyser var baseret på en uafhængig central radiologisk gennemgang. De sekundære endepunkter omfattede OR, CBR, samlet overlevelse (OS), sikkerhed og tid indtil forværring (TTD) af smerter.

Studiet opfyldte det primære endepunkt med forlængelse af investigatorvurderet PFS i interimanalysen, som blev udført på 82 % af de planlagte PFS-hændelser; resultaterne overskred den præspecificerede Haybittle-Peto-effektgrænse ($\alpha=0,00135$), hvilket viste en statistisk signifikant forlængelse af PFS og en klinisk betydende behandlingseffekt. En opdatering af effektdata er angivet i tabel 5.

Efter en median opfølgningstid på 45 måneder blev den endelige OS-analyse udført på baggrund af 310 hændelser (60 % randomiserede patienter). Der blev observeret en 6,9 måneders forskel på median OS i palbociclib plus fulvestrant-armen sammenlignet med placebo plus fulvestrant-armen. Dette resultat var ikke statistisk signifikant ved det præspecificerede signifikansniveau på 0,0235 (1-sidet). I placebo plus fulvestrant-armen fik 15,5 % af de randomiserede patienter palbociclib og andre CDK-inhibitorer som efterfølgende post-progressionsbehandling.

Resultaterne fra investigatorvurderet PFS og endelige OS-data fra PALOMA3-studiet er præsenteret i tabel 5. De relevante Kaplan-Meier-diagrammer er vist i henholdsvis figur 2 og 3.

Tabel 5 Effekresultater – PALOMA-3-studiet (investigatorvurdering, intent-to-treat-population)

	Opdateret analyse (skæringsdato 23. oktober 2015)	
	Fulvestrant plus palbociclib (N=347)	Fulvestrant plus placebo (N=174)
Progressionsfri overlevelse		
Median [måneder (95 % CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Hazard ratio (95 % CI) og p-værdi	0,497 (0,398; 0,620), p <0,000001	
Sekundære endepunkter*		
OR [% (95 % CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (målbar sygdom) [% (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)

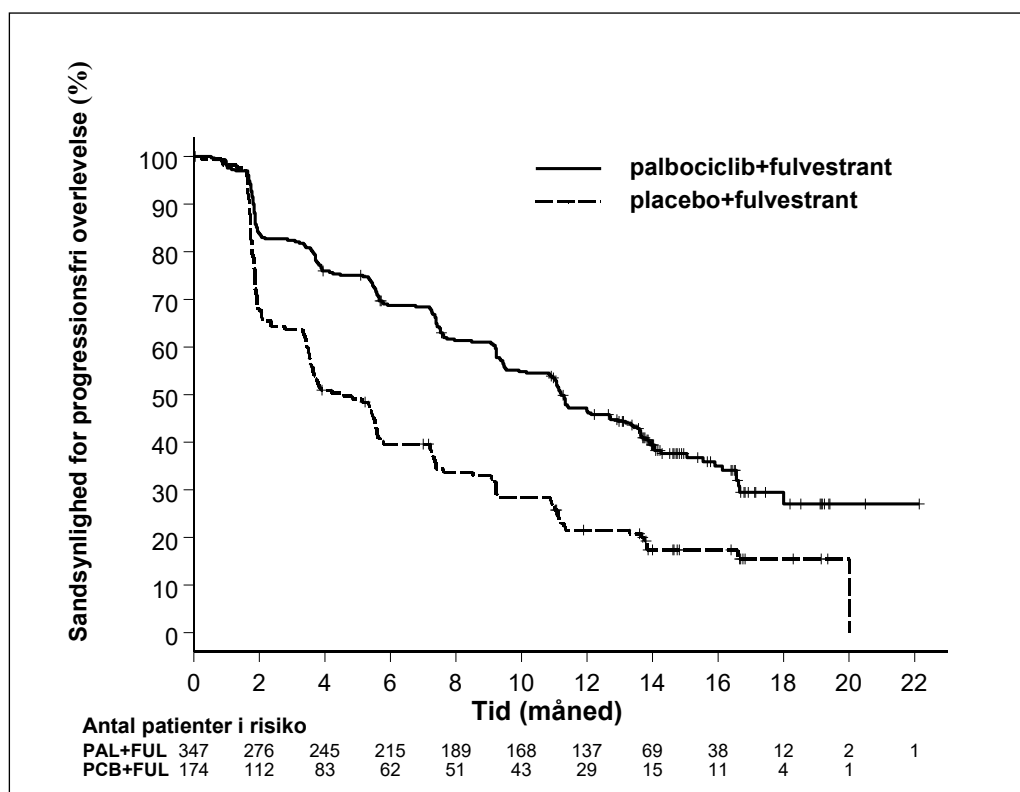
Endelig samlet overlevelse (OS)		
(skæringsdato 13. april 2018)		
Antal hændelser (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Median [måneder (95 % CI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Hazard ratio (95 % CI) og p-værdi [†]	0,814 (0,644, 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

CBR=klinisk gevinststrate; CI=konfidensinterval; N=antal patienter; OR=objektivt respons
Resultater for sekundære endepunkter er baseret på bekræftede og ubekræftede responser ifølge RECIST 1.1.

* Ikke statistisk signifikant.

[†]1-sidet p-værdi fra log-rank-test stratificeret ved tilstedeværelsen af viscerale metastaser og følsomhed over for tidligere endokrin behandling pr. randomisering.

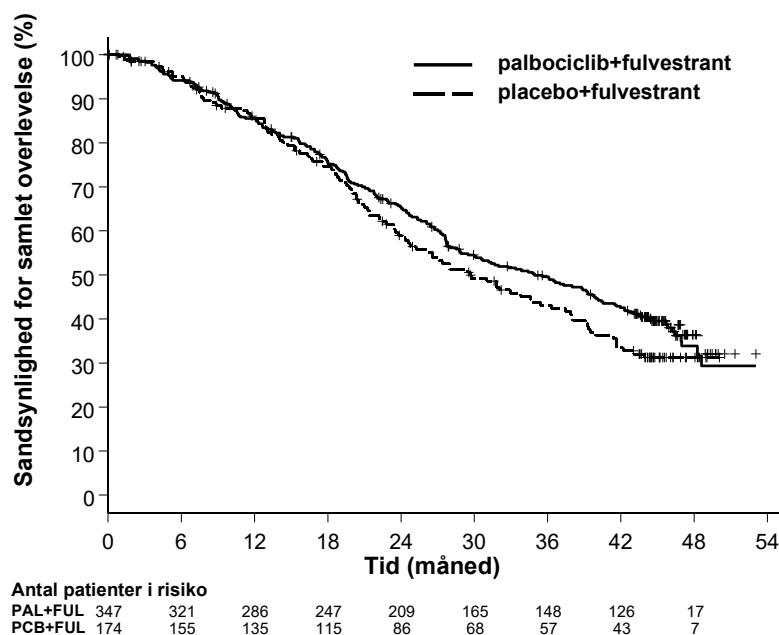
Figur 2. Kaplan-Meier-diagram over progressionsfri overlevelse (investigatorvurdering, intent-to-treat-population) – PALOMA-3-studiet (skæringsdato 23. oktober 2015)



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

Der blev observeret en reduktion i risikoen for sygdomsprogression eller dødsfald i fulvestrant plus palbociclib-armen i alle individuelle undergrupper af patienter defineret efter stratificeringsfaktorer og *baseline*-karakteristika. Dette var tydeligt for præ-/perimenopausale kvinder (HR på 0,46 [95 % CI: 0,28; 0,75]) og postmenopausale kvinder (HR på 0,52 [95 % CI: 0,40; 0,66]) samt patienter med visceral metastatisk sygdom (HR på 0,50 [95 % CI: 0,38; 0,65]) og ikke-visceral metastatisk sygdom (HR på 0,48 [95 % CI: 0,33; 0,71]). Der blev også observeret fordele uanset tidligere behandlingslinjer i metastatisk regi, uden hensyntagen til om det var 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]).

Figur 3. Kaplan-Meier-diagram over samlet overlevelse (intent-to-treat-population) – PALOMA3-studiet (skæringsdato 13. april 2018)



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

Yderligere effektmål (OR and TTR) bedømt i subgrupperne af patienter med eller uden visceral sygdom er vist i tabel 6.

Tabel 6 Effektræsultater i visceral og ikke-visceral sygdom fra PALOMA–3-studiet (intent-to-treat-population)

	Visceral sygdom		Ikke-visceral sygdom	
	Fulvestrant plus palbociclib (N=206)	Fulvestrant plus placebo (N=105)	Fulvestrant plus palbociclib (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 [måned (interval)]	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

*Responsresultater baseret på bekræftede og ubekræftede responser.

N=antal patienter; CI=konfidensinterval; OR= objektivt respons; TTR=tid til første tumorrespons.

De patientrapporterede symptomer blev vurderet under anvendelse af EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)-spørgeskema om livskvalitet (QLQ)-C30 og brystkræftmodulet (EORTC QLQ-BR23). I alt 335 patienter i fulvestrant plus palbociclib-armen og 166 patienter i fulvestrant plus placebo-armen udfyldte spørgeskemaet ved *baseline* og ved mindst et besøg efterfølgende.

Tid indtil forværring blev præspecificeret som tiden mellem *baseline* og første forekomst af ≥ 10 points stigning fra *baseline* i score for smertesymptomer. Tillæg af palbociclib til fulvestrant gav en symptomfordel ved i betydelig grad at forsinke tiden indtil forværring i smertesymptomer sammenlignet med fulvestrant plus placebo (median 8,0 måneder *versus* 2,8 måneder; HR på 0,64 [95 % CI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Virkning på postmenopausal endometrium

De prækliniske data tyder ikke på en stimulerende virkning af fulvestrant på det postmenopausale endometrium (se pkt. 5.3). Et studie på 2 uger med raske postmenopausale frivillige forsøgspersoner, behandlet med 20 µg ethinylestradiol dagligt, viste, at præmedicinering med fulvestrant 250 mg resulterede i en signifikant reduceret stimulation af det postmenopausale endometrium, sammenlignet med placebo, vurderet via ultralydsmålinger af endometriets tykkelse.

Neoadjuverende behandling af brystkræftpatienter i op til 16 uger, med enten fulvestrant 500 mg eller fulvestrant 250 mg, viste ingen klinisk signifikante ændringer i endometriets tykkelse, hvilket indikerer manglende agonistvirkning. Der var ingen tegn på utilsigtede virkninger i endometriet hos brystkræftpatienterne i studiet. Der er ingen tilgængelige data vedrørende endometrisk morfologi.

I to korttidsstudier (1 og 12 uger) med præmenopausale patienter med godartet gynækologisk sygdom, blev der ved ultralydsmålingerne ikke observeret nogen signifikante forskelle i endometriets tykkelse mellem fulvestrant- og placebo-grupperne.

Effekt på knogle

Der er ingen langtidsdata omkring effekten af fulvestrant på knogler. Neoadjuverende behandling med enten fulvestrant 500 mg eller fulvestrant 250 mg til brystkræftpatienter i op til 16 uger resulterede ikke i klinisk signifikante ændringer af knogle-*turnover*-markører i serum.

Pædiatrisk population

Fulvestrant er ikke indiceret til brug hos børn. Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med fulvestrant i alle undergrupper af den pædiatriske population med brystkræft (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

Et åben-label fase-2-studie undersøgte sikkerhed og virkning samt farmakokinetiske egenskaber ved fulvestrant hos 30 piger i alderen 1 til 8 år med progressiv pubertas præcox i forbindelse med McCune Albright-syndrom (MAS). De pædiatriske patienter fik en intramuskulær dosis fulvestrant på 4 mg/kg hver måned. Denne undersøgelse, der forløb over 12 måneder og undersøgte en række MA-Sendepunkter, viste en reduktion i hyppigheden af vaginalblødning samt en reduktion af knoglealderens fremadskriden. *Steady state*-dalkoncentrationen af fulvestrant hos børnene i denne undersøgelse svarede til den, som blev observeret hos voksne (se pkt. 5.2). Denne lille undersøgelse viste ingen nye sikkerhedsmæssige forhold, men 5-års-data er endnu ikke tilgængelige.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter administration af fulvestrant langtidsvirkende intramuskulær injektion absorberes fulvestrant langsomt, og maksimale plasmakoncentrationer (C_{max}) opnås efter cirka 5 dage. Administration af fulvestrant 500 mg regime medfører eksponeringsniveauer ved, eller tæt ved, *steady-state* inden for den første måned (gennemsnitlig [variationskoefficient]: AUC 475 [33,4%] ng. dage/ml, C_{max} 25,1 [35,3%] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9%] ng/ml henholdsvis). Ved *steady state* er fulvestrant plasmakoncentrationer bibeholdt inden for et relativt smalt koncentrationsområde med op til cirka 3 foldig difference mellem maksimale og dalkoncentrationer. Efter intramuskulær administration er eksponeringen omtrentlig dosis-proportional i dosisintervallet 50-500 mg.

Fordeling

Fulvestrant distribueres omfattende og hurtigt. Det store tilsyneladende distributionsvolumen ved *steady state* (V_{dss}) på ca. 3-5 l/kg, tyder på, at fordelingen fortrinsvis sker ekstravaskulært. Fulvestrant er stærkt bundet (99%) til plasma-proteiner. *Very low density lipoprotein* (VLDL), *low density lipoprotein* (LDL) og *high density lipoprotein* (HDL) fraktioner er de primære bindende

bestanddele. Der er ikke udført interaktionsstudier med henblik på kompetitiv proteinbinding. Virkningen af det kønshormonbindende globulin (SHBG) er ikke fastlagt.

Biotransformation

Metabolismen af fulvestrant er ikke fuldstændig undersøgt men involverer kombinationer af en række mulige biotransformationsveje, analog til endogene steroider. Identificerede metabolitter (inkluderer 17-keon, sulfon, 3 sulfat 3- og 17-glucoronid metabolitter) er enten mindre aktive eller viser tilsvarende aktivitet som fulvestrant i antiøstrogene modeller. Studier, hvor der er anvendt humant levermateriale og rekombinante humane enzymer, indikerer, at CYP3A4 er det eneste P-450 isoenzym, der er involveret i oxidation af fulvestrant, hvor veje, der ikke involverer P-450, dog synes mere fremtrædende *in vivo*. *In vitro*-data indikerer at fulvestrant ikke hæmmer CYP450 isoenzymer.

Elimination

Fulvestrant elimineres primært i metaboliseret form. Udskillelsesvejen er primært via fæces, med mindre end 1% udskilt i urinen. Fulvestrant har en høj *clearance*, $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, som tyder på en høj udskillelsesratio via leveren. Den terminale halveringstid ($t_{1/2}$) efter intramuskulær administration er bestemt af absorptionshastigheden og blev estimeret til at være 50 dage.

Specielle populationer

I en farmakokinetisk populationsanalyse af data fra fase 3-studier, var der ingen forskel i den farmakokinetiske profil for fulvestrant hvad angår alder (interval 33 til 89 år), vægt (40-127 kg) eller race.

Nedsat nyrefunktion

Let til moderat nedsat nyrefunktion påvirkede ikke farmakokinetikken for fulvestrant i klinisk relevant omfang.

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken for fulvestrant er blevet undersøgt i et klinisk enkeltdosis-studie, der blev gennemført hos kvinder, som havde let til moderat nedsat leverfunktion, (Child-Pugh klasse A og B). En høj dosis i en formulering med en kortere virkningstid til intramuskulær injektion blev anvendt. Hos kvinder med nedsat leverfunktion sås en stigning i AUC på op til 2,5 gange sammenlignet med raske forsøgspersoner. Hos patienter, der får fulvestrant, forventes en stigning i eksponering af denne størrelse at være veltolereret. Kvinder med svært nedsat leverfunktion, (Child-Pugh klasse C), blev ikke undersøgt.

Pædiatrisk population

Fulvestrants farmakokinetiske egenskaber er blevet evalueret i et klinisk studie med 30 piger med progressiv pubertas præcox i forbindelse med McCune Albright Syndrom (se pkt. 5.1). De pædiatriske patienter var i alderen 1 til 8 år og fik en intramuskulær dosis på 4 mg fulvestrant/kg hver måned. Den geometriske, gennemsnitlige *steady-state*-(ss)dalkoncentration af fulvestrant ($C_{min,ss}$) og AUC_{ss} var henholdsvis 4,2 (0,9) ng/ml og 3.680 (1.020) ng*t/ml (standardafvigelse). Selvom de indsamlede data var begrænsede, svarede *steady-state*-dalkoncentrationerne af fulvestrant hos børnene i denne undersøgelse til dem, som blev observeret hos voksne.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Akut toksicitet for fulvestrant er lav.

Fulvestrant injektionsvæske, opløsning og andre formuleringer af fulvestrant var veltolererede hos de involverede dyrearter i flerdosis studier. Lokale reaktioner inklusive myositis og granulomata ved injektionsstedet blev tilskrevet vehiklet, men sværhedsgraden af myositis hos kaniner steg i takt med fulvestrant i forhold til saltkontrollen. I intramuskulære flerdosis toksicitetsstudier med rotter og hunde var den antiøstrogene aktivitet af fulvestrant årsag til de fleste observerede virkninger, specielt i

hunkønnes reproduktionssystem, men også i andre organer, som hos begge køn er følsomme overfor hormoner. Arteritis i forskellige væv blev observeret hos nogle hunde efter kronisk dosering (12 måneder).

I forsøg med hunde efter oral og intravenøs administration sås påvirkninger af det kardiovaskulære system (svage stigninger af S-T segmentet i EKG [ved oral indgift], og hjertestop hos en hund [ved intravenøs indgift]). Disse forekom ved højere eksponeringsniveauer end ved patienter ($C_{\max} > 15$ gange) og er sandsynligvis af begrænset betydning for human sikkerhed ved den kliniske dosis.

Fulvestrant udviser ikke genotoksisk potentiale.

Fulvestrant påvirkede reproduktionen og embryo/fosterudvikling i overensstemmelse med dets antiøstrogene aktivitet ved doser svarende til den kliniske dosis. Hos rotter sås reversibel nedsat kvindelig fertilitet og embryo-overlevelse, dytocia samt en øget forekomst af fosterabnormaliteter inkl. fodrodsbøjning. Kaniner som fik fulvestrant, aborterede. Der blev observeret stigninger i placentavægt og foster post-implantationstab. Der var en øget forekomst af fostervariationer hos kaniner (forskydning bagud af bækkenringen og 27. præ-sakrale hvirvel).

Et to-årigt onkogenicitetsstudie med rotter (intramuskulær administration af fulvestrant) viste øget forekomst af godartede ovarietumorer i granulosa-celler hos hunrotter ved den høje dosis på 10 mg/rotte/15 dage og en øget forekomst af Leydigs tumorer i testiklerne hos hanrotter. I et toårigt onkogenicitetsstudie hos mus (med daglig oral administration) sås en øget forekomst af sex-cordstromale tumorer (både benigne og maligne) i ovarierne ved doser på 150 og 500 mg/kg/dag. Ved niveauet "ingen effekt" for disse fund var den systemiske eksponering (AUC) cirka 1,5 gange niveauet af den forventede humane eksponering hos hunrotter og 0,8 gange hos hanrotter. Hos mus var den cirka 0,8 gange den forventede humane eksponering hos både hanner og hunner. Udvikling af sådanne tumorer er i overensstemmelse med de farmakologiske endokrine feedback-ændringer i gonadotropinniveauer, forårsaget af antiøstrogener hos dyr med cyklus. Disse betragtninger anses derfor ikke for relevante for brugen af fulvestrant til postmenopausale kvinder med fremskreden brystkræft.

Miljøriskovurdering

Miljøriskovurderingsstudier har vist, at fulvestrant potentielt kan medføre skadelige virkninger for vandmiljøet (se pkt. 6.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Benzylbenzoat
Benzylalkohol
Ethanol, vandfri
Ricinusolie, rensat

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2°C - 8°C).

Temperaturudsving uden for 2°C - 8°C skal begrænses og bør ikke overskride en periode på 28 dage med gennemsnitlig opbevaringstemperatur for produktet på under 25°C (men over 2°C - 8°C). Efter temperaturudsving skal produktet straks igen opbevares ved de anbefalede opbevaringsforhold (opbevares i køleskab og transporteres nedkølet ved 2°C - 8°C). Temperaturudsving har en kumulativ virkning på produktkvaliteten, og perioden på 28 dage må ikke overskrides i løbet af Fulvestrant Mylans opbevaringstid (se pkt. 6.3).

Temperaturer under 2°C vil ikke beskadige produktet, forudsat at det ikke opbevares ved temperaturer under -20°C.

Opbevar den fyldte sprøjte i den originale pakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakningsstørrelsen med den fyldte injektionssprøjte består af:

En klar type 1 fyldt glas-injektionssprøjte med et polystyren pumpestempel, der er lukket med sikkerhedsforsegling, indeholdende 5 ml Fulvestrant Mylan injektionsvæske, opløsning. Der vedlægges også en beskyttet kanyler (BD SafetyGlide™) til montering på sprøjten.

Eller

To klare type 1 fyldte glas-injektionssprøjter med et polystyren pumpestempel, der er lukket med sikkerhedsforsegling, hver indeholdende 5 ml Fulvestrant Mylan injektionsvæske, opløsning. Der vedlægges også beskyttede kanyler (BD SafetyGlide™) til montering på hver sprøjte.

Eller

Fire klare type 1 fyldte glas-injektionssprøjter med et polystyren pumpestempel, der er lukket med sikkerhedsforsegling, hver indeholdende 5 ml Fulvestrant Mylan injektionsvæske, opløsning. Der vedlægges også beskyttede kanyler (BD SafetyGlide™) til montering på hver sprøjte.

Eller

Seks klare type 1 fyldte glas-injektionssprøjter med et polystyren pumpestempel, der er lukket med sikkerhedsforsegling, hver indeholdende 5 ml Fulvestrant Mylan injektionsvæske, opløsning. Der vedlægges også beskyttede kanyler (BD SafetyGlide™) til montering på hver sprøjte.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Administrationsinstruktion

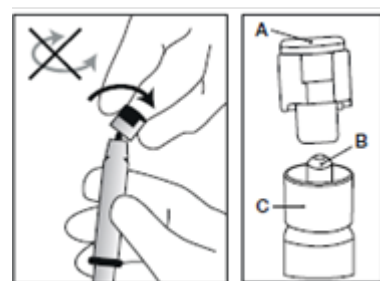
Injektionen skal administreres ifølge lokale retningslinjer for intramuskulær injektion af stort volumen.

BEMÆRK: Der bør udvises forsigtighed ved administration af Fulvestrant Mylan i det dorsogluteale injektionsområde på grund af den nært underliggende iskiasnerve (se pkt. 4.4).

Advarsel - Den beskyttede kanyler (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) må ikke autoklaveres forud for anvendelse. Hænderne skal til enhver tid holdes bag ved kanylen under anvendelse og ved destruktion.

For hver af de to injektionssprøjter:

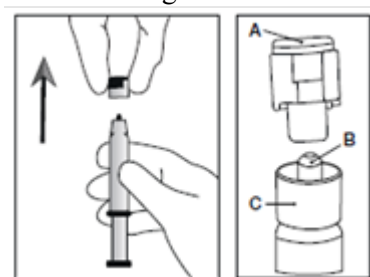
- Tag glassprøjten ud af bakken og undersøg, om den er uskadt.
Figur 1
- Åbn den ydre pakning af den beskyttede kanyler



(SafetyGlide).

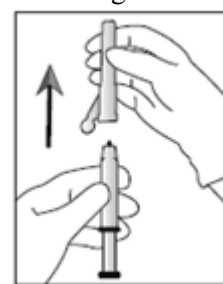
- Parenterale væsker skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning forud for administration.
- Hold sprøjten lodret og hold på den riflede del (C). Hold fast i låget (A) med den anden hånd og vip forsigtigt frem og tilbage, indtil låget brækkes af og kan trækkes af. Drej ikke (se figur 1).
- Fjern låget (A) med en lodret bevægelse. For at bevare steriliteten må kanylens spids (B) ikke berøres (se figur 2).

Figur 2



- Fastgør den beskyttede kanyle til sprøjten LuerLocksystem og drej indtil den er tilstrækkelig fastgjort (se figur 3).
- Tjek at kanylen er fastlåst til luer-fatningen, før den flyttes ud af lodret stilling.
- Kanylens beskyttelseshylster trækkes af i længderetningen for at hindre beskadigelse af kanylens spids.
- Flyt den fyldte injektionssprøjte til administrationsstedet.
- Fjern kanylens beskyttelseshætte.
- Fjern overskydende luft fra sprøjten.

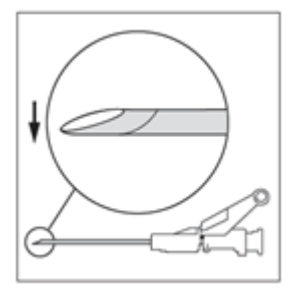
Figur 3



- Injicér langsomt (1-2 minutter/injektion) intramuskulært i

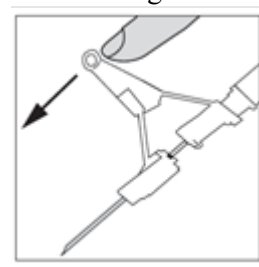
Figur 4

balden (glutealområdet). For brugervenlighed vendes kanylens skråspids opad mod vippearmen (se figur 4).



- Efter injektion skub omgående med en enkelt finger på den assisterede vippearms for at aktivere beskyttelsesmekanismen (se figur 5).
BEMÆRK: Den må ikke aktiveres i nærheden af brugeren eller andre personer. Lyt efter klik og bekræft visuelt, at kanylens spids er helt dækket.

Figur 5



Bortskaffelse

Fyldte sprøjter er **kun** til engangsbrug.

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for vandmiljøet. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer (se pkt. 5.3).

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 8. januar 2018
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fulvestrant Mylan 250 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.
fulvestrant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte indeholder 250 mg fulvestrant i 5 ml opløsning

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Benzylbenzoat
Benzylalkohol
Ethanol, vandfri
Ricinusolie, rensat

Se indlægssedlen for mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

Injektionsvæske, opløsning.

1 fyldt injektionssprøjte (5 ml)
1 beskyttet kanyler
2 fyldte injektionssprøjter (5 ml i hver)
2 beskyttede kanyler
4 fyldte injektionssprøjter (5 ml i hver)
4 beskyttede kanyler
6 fyldte injektionssprøjter (5 ml i hver)
6 beskyttede kanyler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intramuskulær injektion.
Kun til engangsbrug.
For fuldstændig instruktion vedrørende administration af Fulvestrant Mylan og brugen af den beskyttede kanyler, se vedlagte instruktioner vedrørende administration.
Der skal administreres to injektionssprøjter for at give den anbefalede 500 mg månedlige dosis.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet.
Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
Se indlægssedlen for information om temperaturudsving.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Fulvestrant Mylan 250 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
fulvestrant
i.m. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Fulvestrant Mylan 250 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte fulvestrant

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Fulvestrant Mylan
3. Sådan skal du bruge Fulvestrant Mylan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

1. Virkning og anvendelse

Fulvestrant Mylan indeholder det aktive stof fulvestrant, som tilhører gruppen kaldet østrogenblokkere. Østrogener, en type af kvindeligt kønshormon, kan i nogle tilfælde være involveret i væksten af brystkræft.

Fulvestrant Mylan anvendes enten

- alene, til behandling af postmenopausale kvinder med en type brystkræft kaldet østrogenreceptor-positiv brystkræft, der er lokalt fremskreden eller har spredt sig til andre dele af kroppen (metastatisk), eller
- i kombination med palbociclib til behandling af kvinder med en type brystkræft kaldet hormonreceptor positiv, human epidermal vækstfaktor receptor 2-negativ brystkræft, der er lokalt fremskreden eller har spredt sig til andre dele af kroppen (metastatisk). Kvinder, der ikke har nået overgangsalderen, vil også blive behandlet med et lægemiddel kaldet en luteiniserende hormonfrigivende hormon (LHRH)-agonist.

Når fulvestrant gives i kombination med palbociclib er det vigtigt, at du også læser indlægssedlen for palbociclib. Spørg lægen, hvis du har spørgsmål om palbociclib.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Fulvestrant Mylan

Brug ikke Fulvestrant Mylan

- hvis du er allergisk over for fulvestrant eller et af de øvrige indholdsstoffer i Fulvestrant Mylan (angivet i afsnit 6)
- hvis du er gravid eller ammer
- hvis du har alvorlige leverproblemer

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Fulvestrant Mylan, hvis nogen af følgende punkter gælder for dig:

- nyre- eller leverproblemer*
- lavt antal blodplader (hjælper med at få blodet til at størkne) eller blødningsforstyrrelse

- previous problems with blood clots
- knogleskørhed (nedsat mineralindhold i knoglerne)
- alkoholisme

Børn og unge

Fulvestrant Mylan er ikke beregnet til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Fulvestrant Mylan

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Det er særligt vigtigt, at du fortæller din læge, hvis du tager blodfortyndende medicin (medicin, der forebygger blodpropper).

Graviditet og amning

Du må ikke anvende Fulvestrant Mylan, hvis du er gravid. Hvis du kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention, mens du er i behandling med Fulvestrant Mylan og i 2 år efter din sidste dosis.

Du må ikke amme, mens du behandles med Fulvestrant Mylan.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Fulvestrant Mylan forventes ikke at påvirke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Hvis du føler dig træt efter behandling med Fulvestrant Mylan, bør du ikke køre bil eller betjene maskiner.

Fulvestrant Mylan indeholder 10 % vægt/volumen alkohol (ethanol), dvs. 500 mg pr. 5 ml, svarende til mindre end 25 ml øl eller 10 ml vin i én behandlingsdosis (dvs. to sprøjter). Den lille mængde alkohol i lægemidlet vil ikke have nogen mærkbar effekt.

Fulvestrant Mylan indeholder benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder 500 mg benzylalkohol pr. 5 ml, hvilket svarer til 100 mg/ml (10 % vægt/volumen). Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Fulvestrant Mylan indeholder benzylbenzoat

Dette lægemiddel indeholder 750 mg benzylbenzoat pr. 5 ml, hvilket svarer til 150 mg/ml (15 % vægt/volumen).

3. Sådan skal du bruge Fulvestrant Mylan

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er 500 mg fulvestrant (to 250 mg/5 ml-injektioner), der gives en gang om måneden, samt en ekstra 500 mg dosis givet 2 uger efter den første dosis.

Din læge eller sygeplejerske vil give dig Fulvestrant Mylan som en langsom intramuskulær injektion, én i hver balle.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du kan have behov for omgående lægebehandling, hvis du får en af følgende bivirkninger:

- Allergiske reaktioner (overfølsomhed), der kan omfatte hævelser i ansigt, læber, tunge og/eller svælg, som kan være tegn på en anafylaktisk reaktion
- Tromboemboli (øget risiko for blodpropper)*
- Leverbetændelse (hepatitis)
- Leversvigt

Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du bemærker en af følgende bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Reaktion ved injektionsstedet som smerte og eller betændelseslignende tilstand (inflammation)
- Unormale niveauer af leverenzymen (i blodprøver)*
- Kvalme
- Svaghedsfølelse, træthed*
- Smerter i led, muskler og knogler
- Hedeture
- Hududslæt
- Allergiske reaktioner, herunder hævelser af ansigt, læber, tunge og/eller hals

Alle andre bivirkninger:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Hovedpine
- Opkastning, diarré eller appetitløshed*
- Urinvejsinfektion
- Rygsmerter*
- Forhøjet mængde bilirubin (galdefarvestof, der dannes i leveren)
- Blodprop (øget risiko for blodpropper)*
- Nedsat antal blodplader (trombocytopeni)
- Blødning fra skeden
- Smerter i lænden, der stråler ned i det ene ben (iskias)
- Pludselig svaghed, følelsesløshed, snurren eller manglende bevægelse i benet, især kun i den ene side af kroppen, pludselige problemer med at gå eller med balancen (perifer neuropati)

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Tykt, hvidligt udflåd fra skeden og svamp (candidainfektion)
- Blå mærker og blødning ved injektionsstedet
- Forhøjet gamma-GT (et leverenzym, der kan påvises ved en blodprøve)
- Leverbetændelse (hepatitis)
- Leversvigt
- Følelsesløshed, snurrende fornemmelse og smerter
- Anafylaktisk reaktion

* Omfatter bivirkninger, hvor det nøjagtige omfang af Fulvestrant Mylans bidrag ikke kan bedømmes på grund af den tilgrundsiggende sygdom.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen eller injektionssprøjtes etiket efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2°C - 8°C).

Temperaturudsving uden for 2°C - 8°C skal begrænses og bør ikke overskride en periode på 28 dage med gennemsnitlig opbevaringstemperatur for produktet på under 25°C (men over 2°C - 8°C). Efter temperaturudsving skal produktet straks igen opbevares ved de anbefalede opbevaringsforhold (opbevares i køleskab og transporteres nedkølet 2°C - 8°C). Temperaturudsving har en kumulativ virkning på produktkvaliteten, og perioden på 28 dage må ikke overskrides i løbet af opbevaringstiden for Fulvestrant Mylan. Temperaturer under 2°C vil ikke beskadige produktet, forudsat at det ikke opbevares ved temperaturer under -20°C.

Den fyldte injektionssprøjte opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Personalet har ansvaret for den korrekte opbevaring, anvendelse og bortskaffelse af Fulvestrant Mylan.

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for vandmiljøet. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Fulvestrant Mylan indeholder:

- Aktivt stof: fulvestrant. En fyldt injektionssprøjte (5 ml) indeholder 250 mg fulvestrant.
- Øvrige indholdsstoffer (hjelpestoffer): benzylbenzoat (se afsnit 2 'Fulvestrant Mylan indeholder benzylbenzoat'), benzylalkohol (se afsnit 2 'Fulvestrant Mylan indeholder benzylalkohol'), vandfri ethanol (se afsnit 2 'Fulvestrant Mylan indeholder 10 % vægt/volumen alkohol (ethanol)'), rensset ricinusolie.

Udseende og pakningsstørrelser

Fulvestrant Mylan er en klar, farveløs til gul, viskøs væske i en fyldt injektionssprøjte lukket med en sikkerhedsforsegling indeholdende 5 ml injektionsvæske, opløsning.

Fulvestrant Mylan leveres i 4 forskellige pakninger, enten en pakning indeholdende 1 fyldt glasinjektionssprøjte eller en pakning med 2 fyldte glas-injektionssprøjter, eller en pakning med 4 fyldte glas-injektionssprøjter eller en pakning med 6 fyldte glas-injektionssprøjter. Der vedlægges også beskyttede kanyler (BD SafetyGlide) til montering på hver sprøjte.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Irland

Fremstiller
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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Magyarország
Mylan EPD Kft.
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark
Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

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

Deutschland
Viatis 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
Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα
Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

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

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

France
Viatis SantéTel: +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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Fulvestrant Mylan 500 mg (2 x 250 mg/5 ml injektionsvæske, opløsning) skal administreres med 2 fyldte injektionssprøjter, se afsnit 3.

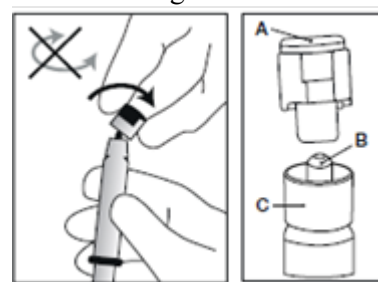
Administrationsinstruktion

Advarsel - Den beskyttede kanylen (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) må ikke autoklaveres forud for anvendelse. Hænderne skal til enhver tid holdes bag ved kanylen under anvendelse og ved destruktion.

For hver af de to injektionssprøjter:

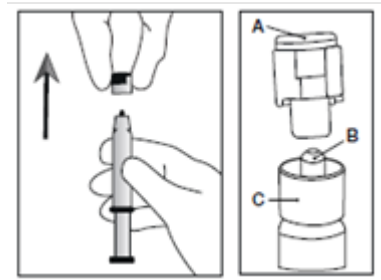
- Tag glassprøjten ud af bakken og undersøg, om den er uskadt.
- Åbn den ydre pakning af den beskyttede kanylen (SafetyGlide).
- Parenterale væsker skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning forud for administration.
- Hold sprøjten lodret og hold på den riflede del (C). Hold fast i låget (A) med den anden hånd og vip forsigtigt frem og tilbage, indtil låget brækkes af og kan trækkes af. Drej ikke (se figur 1).

Figur 1



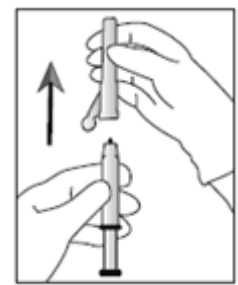
- Fjern låget (A) med en lodret bevægelse. For at bevare steriliteten må kanylens spids (B) ikke berøres (se figur 2).

Figur 2



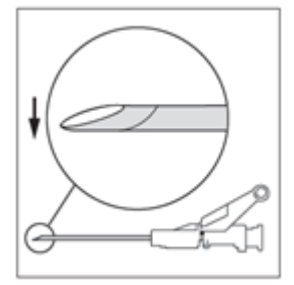
- Fastgør den beskyttede kanyle til sprøjtes LuerLocksystem og drej indtil den er tilstrækkelig fastgjort (se figur 3).
- Tjek at kanylen er fastlåst til luer-fatningen, før den flyttes ud af lodret stilling.
- Kanylens beskyttelseshylster trækkes af i længderetningen for at hindre beskadigelse af kanylens spids.
- Flyt den fyldte injektionssprøjte til administrationsstedet.
- Fjern kanylens beskyttelseshætte.
- Fjern overskydende luft fra sprøjten.

Figur 3



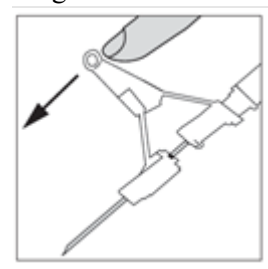
- Injicér langsomt (1-2 minutter/injektion) intramuskulært i balden (glutealområdet). For brugervenlighed vendes kanylens skråspids opad mod vippearmen (se figur 4).

Figur 4



- Efter injektion skub omgående med en enkelt finger på den assisterede vippearms vippearm for at aktivere beskyttelsesmekanismen (se figur 5).
BEMÆRK: Den må ikke aktiveres i nærheden af brugeren eller andre personer. Lyt efter klik og bekræft visuelt, at kanylespidsen er helt dækket.

Figur 5



Bortskaffelse

Fyldte sprøjter er **kun** til engangsbrug.

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for vandmiljøet. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.