

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fulvestrant Mylan 250 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

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

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

Watervrij alcohol (500 mg)

Benzylalcohol (500 mg)

Benzyl benzoaat (750 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze tot gele, viskeuze oplossing.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

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

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Dosering

*Volwassen vrouwen (inclusief ouderen)*

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

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

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

Speciale patiënten

*Nierinsufficiëntie*

Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\geq$  30 ml/min). Veiligheid en werkzaamheid werden niet onderzocht bij patiënten met

ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) en daarom wordt voorzichtigheid aanbevolen voor deze patiënten (zie rubriek 4.4).

#### *Leverinsufficiëntie*

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

#### *Pediatrische patiënten*

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

#### Wijze van toediening

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

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

Voor gedetailleerde toedieningsinstructies, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

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

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

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

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

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

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

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

### Verstoring van estradiol antilichaamtesten

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

### Pediatrische patiënten

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

### Fulvestrant Mylan bevat 10% w/v alcohol (ethanol)

Dit middel bevat 10 vol% alcohol (ethanol), d.w.z. 500 mg per 5 ml. De hoeveelheid in een behandeling (d.w.z. twee spuiten) komt overeen met minder dan 25 ml bier of 10 ml wijn. De kleine hoeveelheid in dit middel zal geen merkbaar effect hebben.

### Fulvestrant Mylan bevat benzylalcohol

Dit middel bevat 500 mg benzylalcohol per 5 ml welke equivalent is aan 100 mg/ml (10% w/v). Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Dit middel bevat 750 mg benzylbenzoeaat in elke 5 ml, overeenkomend met 150 mg/ml (15% w/v).

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vruchtbare vrouwen

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

### Zwangerschap

Fulvestrant is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Het is aangetoond dat fulvestrant de placenta passeert na een enkele intramusculaire dosis in ratten en konijnen. Studies bij dieren hebben voortplantingstoxiciteit aangetoond inclusief een verhoogde incidentie van foetale afwijkingen en sterfte (zie rubriek 5.3). Indien zwangerschap optreedt tijdens gebruik van fulvestrant, dient de patiënt geïnformeerd te worden over de mogelijke schadelijkheid voor de foetus en het mogelijke risico op een zwangerschapsafbreking.

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

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

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

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

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

##### *Monotherapie*

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

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

##### Bijwerkingen in tabelvorm

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

**Tabel 1 Bijwerkingen gerapporteerd bij patiënten behandeld met fulvestrant als monotherapie**

<b>Bijwerkingen per systeem/orgaanklassen en frequentie</b>		
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Urineweginfecties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Verlaagde plaatjestelling <sup>e</sup>
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer vaak	Overgevoeligheidsreacties <sup>e</sup>
	Soms	Anafylactische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Anorexie <sup>a</sup>
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Warmteopwellingen (opvliegers) <sup>e</sup>
	Vaak	Veneuze trombo-embolie <sup>a</sup>
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Braken, diarree
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	Verhoogde leverenzymen (ALT, AST, ALP) <sup>a</sup>
	Vaak	Verhoogd bilirubine <sup>a</sup>
	Soms	Leverfalen <sup>c, f</sup> , hepatitis <sup>f</sup> , verhoogd gamma-GT <sup>f</sup>
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Huiduitslag <sup>e</sup>
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Gewrichts- en skeletspierstelselpijn <sup>d</sup>
	Vaak	Rugpijn <sup>a</sup>
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Vaginale bloedingen <sup>e</sup>
	Soms	Vaginale moniliasis <sup>f</sup> , leukorroe <sup>f</sup>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie <sup>a</sup> , reactie op de plaats van injectie <sup>b</sup>
	Vaak	Perifere neuropathie <sup>e</sup> , sciatica <sup>e</sup>
	Soms	Bloeding op de plaats van injectie <sup>f</sup> , hematoom op de plaats van injectie <sup>f</sup> , neuralgie <sup>c, f</sup>

- a Inbegrepen zijn bijwerkingen waarvan als gevolg van de onderliggende ziekte de exacte bijdrage van fulvestrant niet kan worden beoordeeld.
- b De term reacties op de plaats van injectie bevat niet de termen bloeding op de plaats van injectie, hematoom op de plaats van injectie, sciatica, neuralgie en perifere neuropathie.
- c De bijwerking werd niet waargenomen tijdens belangrijke klinische studies (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). De frequentie is berekend door gebruik te maken van de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de schatting. Dit is berekend als 3/560 (hier is 560 het aantal patiënten in de belangrijke klinische studies), dit komt overeen met de frequentie categorie 'soms'.
- d Omvat: artralgie, en minder vaak skeletspierstelselpijn, myalgie en pijn in ledematen.
- e Frequentie categorie in samengevoegde veiligheidsgegevens wijkt af van die van FALCON.
- f Bijwerking niet geconstateerd in FALCON.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

#### *Gewrichts- en skeletspierstelselpijn*

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

### Behandeling in combinatie met palbociclib

Het totale veiligheidsprofiel van fulvestrant gebruikt in combinatie met palbociclib is gebaseerd op de gegevens van 517 patiënten met HR-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker in de gerandomiseerde PALOMA3 studie (zie rubriek 5.1). De meest frequente bijwerkingen ( $\geq 20\%$ ) onafhankelijk van welke graad gerapporteerd bij patiënten behandeld met fulvestrant in combinatie met palbociclib waren neutropenie, leukopenie, infecties, vermoeidheid, misselijkheid, anemie, stomatitis, diarree, trombocytopenie en overgeven. De meest frequente bijwerkingen van graad  $\geq 3$  ( $\geq 2\%$ ) waren neutropenie, leukopenie, infecties, anemie verhoogd AST, trombocytopenie en vermoeidheid.

Tabel 2 geeft de bijwerkingen afkomstig uit PALOMA3 weer.

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

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

Systeem/orgaanklassen Frequentie Voorkeursterm <sup>a</sup>	Fulvestrant + palbociclib (N=345)		Fulvestrant + placebo (N=172)	
	Alle graden n (%)	Graad $\geq 3$ n (%)	Alle graden n (%)	Graad $\geq 3$ n (%)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>				
<i>Zeer vaak</i>				
Infecties <sup>b</sup>	188 (54.5)	19 (5.5)	60 (34.9)	6 (3.5)
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>				
<i>Zeer vaak</i>				
Neutropenie <sup>c</sup>	290 (84.1)	240 (69.6)	6 (3.5)	0
Leukopenie <sup>d</sup>	207 (60.0)	132 (38.3)	9 (5.2)	1 (0.6)
Anemie <sup>e</sup>	109 (31.6)	15 (4.3)	24 (14.0)	4 (2.3)
Trombocytopenie <sup>f</sup>	88 (25.5)	10 (2.9)	0	0
<i>Soms</i>				
Febriele neutropenie	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>				
<i>Zeer vaak</i>				
Verminderde eetlust	60 (17.4)	4 (1.2)	18 (10.5)	1 (0.6)
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>				
<i>Vaak</i>				
Dysgeusie	27 (7.8)	0	6 (3.5)	0
<b>Oogaandoeningen</b>				
<i>Vaak</i>				
Traanproductie verhoogd	25 (7.2)	0	2 (1.2)	0
Wazig zien	24 (7.0)	0	3 (1.7)	0
Droog oog	15 (4.3)	0	3 (1.7)	0
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>				
<i>Vaak</i>				
Epistaxis	25 (7.2)	0	4 (2.3)	0
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>				
<i>Zeer vaak</i>				
Misselijkheid	124 (35.9)	2 (0.6)	53 (30.8)	1 (0.6)
Stomatitis <sup>g</sup>	104 (30.1)	3 (0.9)	24 (14.0)	0

Diarree	94 (27.2)	0	35 (20.3)	2 (1,2)
Braken	75 (21.7)	2 (0,6)	28 (16.3)	1 (0,6)
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>				
<i>Zeer vaak</i>				
Alopecia	67 (19.4)	NVT	11 (6,4)	NVT
Rash <sup>h</sup>	63 (18.3)	3 (0.9)	10 (5.8)	0
<i>Vaak</i>				
Droge huid	28 (8.1)	0	3 (1.7)	0
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>				
<i>Zeer vaak</i>				
Vermoeidheid	152 (44.1)	9 (2.6)	54 (31.4)	2 (1,2)
Pyrexie	47 (13.6) <sup>44</sup> (12.8)	1 (0,3)	10 (5.8) <sup>9</sup> (5.2)	0
<i>Vaak</i>				
Asthenie	27 (7.8)	1 (0.3)	13 (7.6)	2 (1.2)
<b>Onderzoeken</b>				
<i>Zeer vaak</i>				
AST verhoogd	40 (11.6)	11 (3.2)	13 (7.6)	4 (2.3)
<i>Vaak</i>				
ALT verhoogd	30 (8.7)	7 (2.0)	10 (5.8)	1 (0.6)

ALT = alanineaminotransferase; AST = aspartaataminotransferase; N/n = aantal patiënten; NVT = niet van toepassing

<sup>a</sup> De voorkeurstermen (PT's) zijn vermeld volgens MedDRA 17.1.

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

<sup>c</sup> Neutropenie omvat de volgende PT's: neutropenie, neutrofielentelling verlaagd.

<sup>d</sup> Leukopenie omvat de volgende PT's: leukopenie, witte bloedceltelling verlaagd.

<sup>e</sup> Anemie omvat de volgende PT's: anemie, hemoglobine verlaagd, hematocriet verlaagd.

<sup>f</sup> Trombocytopenie omvat de volgende PT's: trombocytopenie, plaatjestelling verlaagd.

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

<sup>h</sup> Rash omvat de volgende PT's: rash, maculo-papulaire rash, jeukende rash, erythemateuze rash, papulaire rash, dermatitis, acneïforme dermatitis, toxische huidaandoening.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Neutropenie*

Bij patiënten die in de PALOMA3 studie fulvestrant kregen in combinatie met palbociclib, werd neutropenie (alle graden) gerapporteerd bij 290 (84.1%) patiënten. Bij 200 (58.0%) patiënten betrof het neutropenie graad 3 en bij 40 (11.6%) patiënten neutropenie graad 4.

In de fulvestrant + placebo-arm (n = 172) werd neutropenie (alle graden) gerapporteerd bij 6 patiënten (3.5%). Er werden geen gevallen van neutropenie van graad 3 en 4 gerapporteerd in de fulvestrant + placebo-arm.

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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



## 4.9 Overdosering

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij gevorderde borstkanker

##### *Monotherapie*

Een klinische fase III-studie is uitgevoerd bij 736 postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker bij wie een recidief optrad tijdens of na adjuvante endocriene behandeling of met progressie na endocriene behandeling van gevorderde ziekte. De studie includeerde 423 patiënten bij wie een recidief of progressie optrad tijdens anti-oestrogeenbehandeling (AE subgroep) en 313 patiënten bij wie een recidief of progressie optrad tijdens behandeling met een aromataseremmer (AI subgroep). Deze studie vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van 500 mg fulvestrant (n=362) met 250 mg fulvestrant (n=374). Progressievrije overleving (PFS) was het primaire eindpunt. De belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten omvatten de objectieve respons rate (ORR), de mate van klinisch voordeel (clinical benefit rate, CBR) en de totale overleving (overall survival, OS). De resultaten van de CONFIRM studie betreffende de werkzaamheid zijn samengevat in Tabel 2.

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

Variabele	Schattingstype; vergelijking van de behandelingen	fulvestrant 500 mg (N=362)	fulvestrant 250 mg (N=374)	Vergelijking tussen de groepen (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				Hazard ratio	95% CI	p-waarde
<b>PFS</b>	<b>K-M mediaan in maanden; hazard ratio</b>					
Alle patiënten		6,5	5,5	0,80	0,68, 0,94	0,006
-AE subgroep (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62, 0,94	0,013
-AI subgroep (n=313) <sup>a</sup>		5,4	4,1	0,85	0,67, 1,08	0,195
<b>OS<sup>b</sup></b>	<b>K-M mediaan in maanden; hazard ratio</b>					
Alle patiënten		26,4	22,3	0,81	0,69, 0,96	0,016 <sup>c</sup>
-AE subgroep (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63, 0,99	0,038 <sup>c</sup>
-AI subgroep (n=313) <sup>a</sup>		24,1	20,8	0,86	0,67, 1,11	0,241 <sup>c</sup>
Variabele	Schattingstype; vergelijking van de behandelingen	fulvestrant 500 mg (N=362)	fulvestrant 250 mg (N=374)	Vergelijking tussen de groepen (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				Absolute verschil in %	95% CI	
<b>ORR<sup>d</sup></b>	<b>% patiënten met OR; absolute verschil in %</b>					
Alle patiënten		13,8	14,6	-0,8	-5,8, 6,3	
-AE subgroep (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2, 9,3	
-AI subgroep (n=205) <sup>a</sup>		7,3	8,3	-1,0	-5,5, 9,8	
<b>CBR<sup>e</sup></b>	<b>% patiënten met CB; absolute verschil in %</b>					
Alle patiënten		45,6	39,6	6,0	-1,1, 13,3	
-AE subgroep (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2, 16,6	
-AI subgroep (n=313) <sup>a</sup>		36,2	32,3	3,9	-6,1, 15,2	

a Fulvestrant is geïndiceerd bij recidief of progressie van de ziekte tijdens een anti-oestrogeenbehandeling. De resultaten in de AI-subgroep waren niet overtuigend).

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

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

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

e Patiënten met een complete respons als beste objectieve respons, gedeeltelijk respons of stabiele ziekte  $\geq 24$  weken.

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

Er is een gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy, multicentrum fase III-studie uitgevoerd met 500 mg fulvestrant versus 1 mg anastrozol bij postmenopauzale vrouwen met ER-positieve en/of PgR-positieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die niet eerder waren behandeld met enige vorm van hormoontherapie. In totaal werden 462 patiënten opvolgend gerandomiseerd 1:1 voor behandeling met

ofwel 500 mg fulvestrant ofwel 1 mg anastrozol. De randomisatie werd gestratificeerd naar ziektekenmerk (lokaal gevorderd of gemetastaseerd), eerdere chemotherapie voor gevorderde ziekte en meetbare ziekte.

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

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

In het merendeel van de vooraf gespecificeerde subgroepen van patiënten werden consistente resultaten waargenomen. Voor de subgroep van patiënten bij wie de ziekte beperkt was gebleven tot niet-viscerale metastasen (n=208) was de HR 0,592 (95% CI: 0,419; 0,837) voor de Fulvestrant-arm vergeleken met de anastrozol-arm. Voor de subgroep van patiënten met viscerale metastasen (n=254) was de HR 0,993 (95% CI: 0,740; 1,331) voor de fulvestrant-arm vergeleken met de anastrozol-arm. De werkzaamheidsresultaten van de FALCON-studie zijn weergegeven in Tabel 3 en Figuur 1.

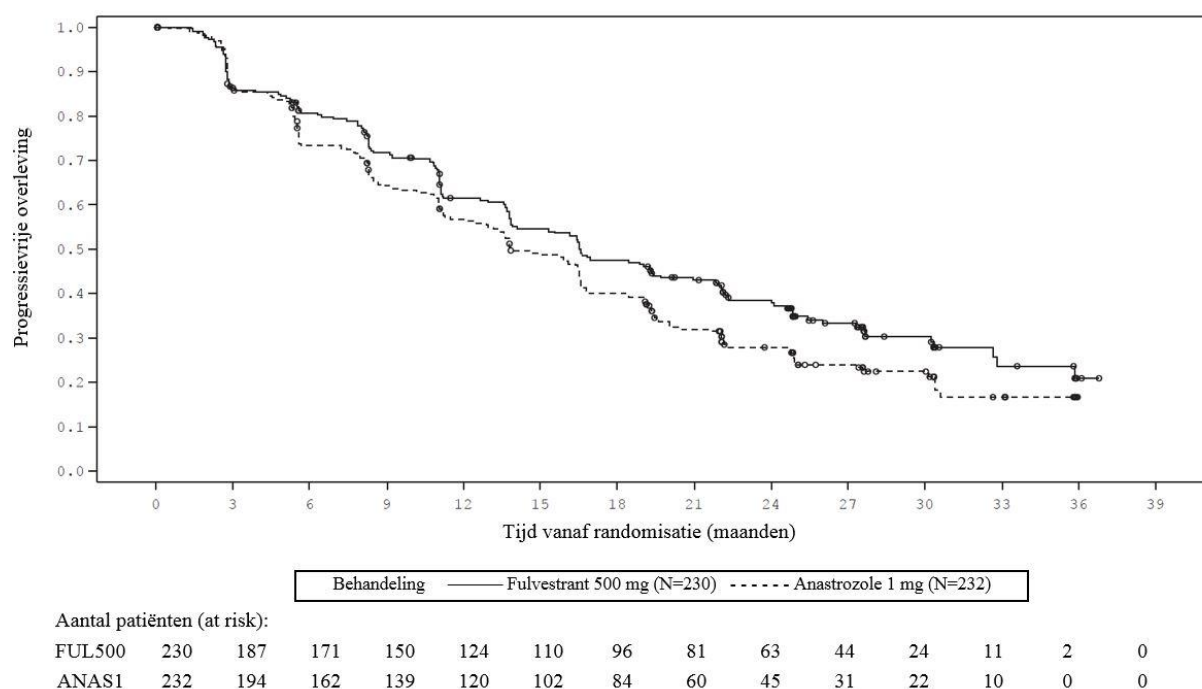
**Tabel 4 Samenvatting van de resultaten van het primaire werkzaamheidseindpunt (PFS) en de belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten (beoordeling door onderzoeker, intention-to-treatpopulatie) — FALCON-studie**

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

\*(Maturiteit van 31%) - niet-voltooid OS-analyse

\*\*voor patiënten met meetbare ziekte

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



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

#### *Combinatietherapie met palbociclib*

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

In totaal werden 521 pre-/peri- en postmenopauzale vrouwen met progressieve ziekte tijdens of binnen 12 maanden na voltooiing van de adjuvante endocriene therapie, of vrouwen met gevorderde ziekte binnen 1 maand sinds het starten van eerdere endocriene therapie gerandomiseerd. Dit gebeurde in de verhouding 2:1 naar fulvestrant plus palbociclib of naar fulvestrant plus placebo, waarna er gestratificeerd werd op basis van gedocumenteerde gevoeligheid voor eerdere hormonale therapie, menopauzale status bij het begin van de studie (pre-/peri- versus postmenopauzaal), alsmede aanwezigheid van viscerale metastasen. Pre-

/perimenopauzale vrouwen kregen de LHRH-agonist gosereline. Patiënten met gevorderde/gemetastaseerde, symptomatische, viscerale uitzaaiingen die risico liepen op levensbedreigende complicaties op korte termijn (inclusief patiënten met ernstige ongecontroleerde effusies [pleuraal, pericardiaal, peritoneaal], pulmonale lymfangitis, en een voor meer dan 50% aangetaste lever), mochten niet deelnemen aan de studie.

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

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

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

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

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

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

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

	<b>Bijgewerkte analyse (laatste datum: 23 oktober 2015)</b>	
	<b>Fulvestrant plus palbociclib (N=347)</b>	<b>Fulvestrant plus placebo (N=174)</b>
<b>Progressievrije overleving</b>		
Mediaan [maanden (95% CI)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Hazard ratio (95% CI) en p-waarde	0,497 (0,398, 0,620), $p < 0,000001$	
<b>Secundaire eindpunten*</b>		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (meetbare ziekte) [% (95% CI)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
CBR [% (95% CI)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)

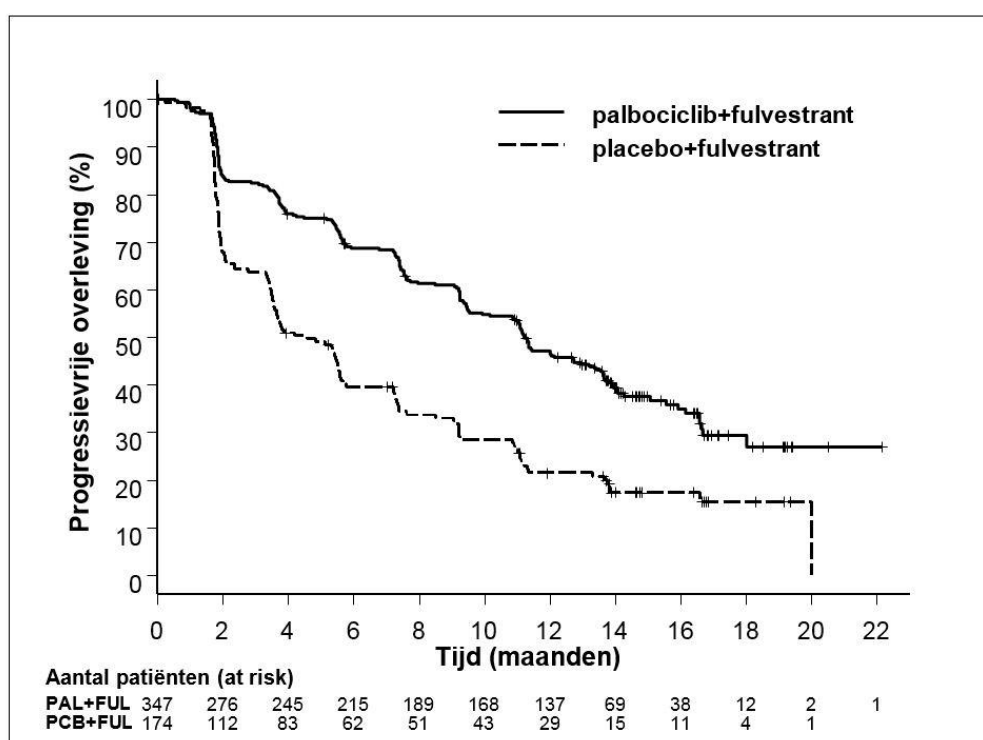
<b>Uiteindelijke algehele overleving (OS)</b> (laatste datum: 13 april 2018)		
Aantal incidenten (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediaan [maanden (95% CI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Hazard ratio (95% CI) en p-waarde <sup>†</sup>	0,814 (0,644, 1,029) p=0,0429 <sup>†*</sup>	

CBR: 'mate van klinisch voordeel' (*clinical benefit rate*); CI: betrouwbaarheidsinterval; CI= Betrouwbaarheidsinterval; N= Aantal patiënten; OR= Objectieve respons; Resultaten voor de secundaire eindpunten op basis van bevestigde en niet-bevestigde responsen volgens RECIST 1.1.

\* Niet statistisch significant.

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

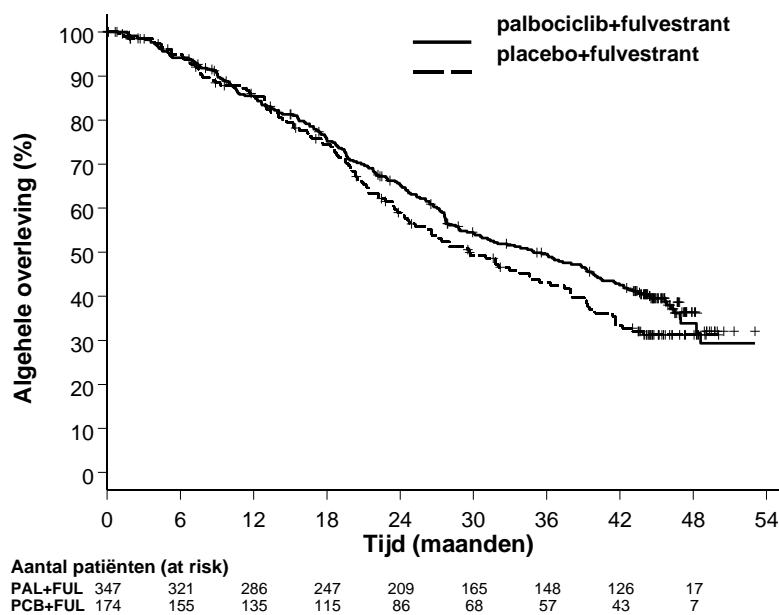
**Figuur 2. Kaplan-Meier-curve van progressievrije overleving (beoordeeld door de onderzoeker, intent-to-treat populatie) – PALOMA3-studie**



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

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

**Figuur 3. Kaplan-Meier-curve van algehele overleving (intent-to-treat populatie) – PALOMA3-studie (laatste datum: 23 oktober 2015)**



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

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

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

	Viscerale ziekte		Niet-viscerale ziekte	
	Fulvestrant plus palbociclib (N=206)	Fulvestrant plus placebo (N=105)	Fulvestrant plus palbociclib (N=141)	Fulvestrant plus placebo (N=69)
<b>OR [% (95% CI)]</b>	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
<b>TTR*, mediaan [maanden (bereik)]</b>	3,8 (3,5, 16,7)	5,4 (3,5, 16,7)	3,7 (1,9, 13,7)	3,6 (3,4, 3,7)

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

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

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

Tijd tot verslechtering was vooraf gespecificeerd als de tijd tussen baseline en het eerste optreden van  $\geq 10$  punten verhoging vanaf de baseline in pijnsymptoomscores. Toevoeging van palbociclib aan fulvestrant resulteerde in een symptoomvoordeel door de tijd tot verslechtering van pijnsymptomen significant te vertragen in vergelijking met fulvestrant plus placebo (mediaan 8,0 maanden versus 2,8 maanden; HR van 0,64 [95% CI: 0,49, 0,85];  $p < 0,001$ ).

#### *Effecten op het endometrium bij postmenopauzale vrouwen*

Preklinische gegevens suggereren niet dat fulvestrant een stimulerend effect op het postmenopauzale endometrium heeft (zie rubriek 5.3). Een studie gedurende 2 weken bij gezonde postmenopauzale vrijwilligers die werden behandeld met 20  $\mu$ g ethinylestradiol per dag toonde aan dat, in vergelijking tot voorbehandeling met placebo, voorbehandeling met 250 mg fulvestrant resulteerde in een significant

verminderde stimulatie van het postmenopauzale endometrium, gemeten met ultrasone meting van de dikte van het endometrium.

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

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

#### *Effecten op het bot*

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

#### Pediatrische patiënten

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

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

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

### Distributie

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

### Biotransformatie

Het metabolisme van fulvestrant werd niet volledig onderzocht maar is betrokken bij een combinatie van een aantal mogelijke biotransformatieroutes, analoog aan die van endogene steroïden. De geïdentificeerde



metabolieten (inclusief 17-keton, sulfon, 3-sulfaat, 3- en 17-glucuronide metabolieten) zijn ofwel minder actief of oefenen een vergelijkbare activiteit uit als fulvestrant in anti-oestrogeenmodellen. Studies die gebruik maken van humane leverpreparaten en recombinant humane enzymen tonen aan dat CYP3A4 het enige P450-isoënzym is dat betrokken is bij de oxidatie van fulvestrant, niet-P450 routes blijken echter meer te overheersen *in vivo*. *In vitro* gegevens suggereren dat fulvestrant CYP450-isoënzymen niet inhibeert.

#### Eliminatie

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

#### Bijzondere patiëntengroepen

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

#### *Nierinsufficiëntie*

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

#### *Leverinsufficiëntie*

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

#### *Pediatrische patiënten*

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De acute toxiciteit van fulvestrant is laag.

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

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

Fulvestrant vertoonde geen genotoxisch potentieel.

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

Een twee jaar durende oncogeniciteitsstudie bij ratten (intramusculaire toediening van fulvestrant) toonde een toegenomen incidentie van ovariële goedaardige granulosa-cel tumoren bij vrouwelijke ratten bij de hoge dosis, 10 mg/rat/15 dagen, en een verhoogde incidentie van testiculaire Leydigceltumoren bij mannelijke ratten. Tijdens een twee jaar durende oncogeniciteitsstudie bij muizen (dagelijkse orale toediening) was er een toegenomen incidentie van ovariële 'sex cord'-stromatumoren (zowel goedaardige als kwaadaardige) bij doses van 150 en 500 mg/kg/dag. Bij het niveau waarbij voor deze bevindingen geen effect werd gezien, waren de systemische blootstellingsniveaus (AUC) bij vrouwtjesratten gelijk aan ongeveer 1,5 maal de verwachte humane blootstellingsniveaus en 0,8 maal bij mannetjesratten, en ongeveer 0,8 maal de verwachte humane blootstellingsniveaus bij zowel mannetjes- als vrouwtjesmuizen.

Inductie van dergelijke tumoren komt overeen met de farmacologiegerelateerde endocriene feedbackveranderingen in gonadotropinespiegels veroorzaakt door anti-oestrogenen in dieren met een cyclus. Daarom worden deze bevindingen als niet relevant beschouwd voor het gebruik van fulvestrant bij postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker.

#### Environmental Risk Assessment (ERA)

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Benzylbenzoaat  
Benzylalcohol  
Alcohol, watervrij  
Ricinusolie, geraffineerd

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Koel bewaren en vervoeren (2°C – 8°C).

Temperatuurschommelingen buiten 2°C - 8°C dienen gelimiteerd te zijn en niet langer te duren dan een 28-daagse periode met een gemiddelde bewaartemperatuur van het product beneden 25°C (maar boven de 2°C - 8°C). Na temperatuurschommelingen dient het product onmiddellijk tot de aanbevolen bewaarcondities te worden teruggebracht (bewaren en vervoeren in een koelkast 2°C – 8°C).

Temperatuurschommelingen hebben een cumulatief effect op de kwaliteit van het product en de periode van 28 dagen mag niet overschreden worden tijdens de houdbaarheidstermijn van Fulvestrant Mylan (zie rubriek

6.3). Blootstelling aan temperaturen beneden 2°C zal het product niet nadelig beïnvloeden zolang het niet beneden –20°C is bewaard.

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

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De voorgevulde spuit bestaat uit:

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

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

Of

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

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

Of

4 voorgevulde spuiten van doorzichtig Type I glas met een polypropyleen plunjer, met een tamperevident (tegen manipulatie verzegelde) sluiting, die elk 5 ml Fulvestrant Mylan oplossing voor injectie bevatten.

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

Of

6 voorgevulde spuiten van doorzichtig Type I glas met een polypropyleen plunjer, met een tamperevident (tegen manipulatie verzegelde) sluiting, die elk 5 ml Fulvestrant Mylan oplossing voor injectie bevatten.

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

### Instructies voor toediening

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

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

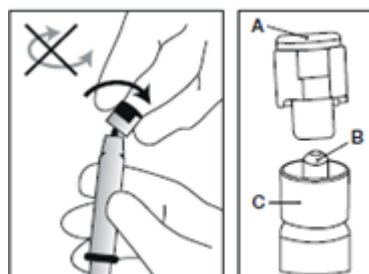
Waarschuwing – Autoclaveer de beschermde naald (BD SafetyGlide beschermde hypodermische naald) niet vóór gebruik. De handen moeten altijd achter de naald blijven tijdens het gebruik en bij het wegwerpen.

Voor elk van de twee spuiten:

Verwijder de glazen cilinder uit de houder en ga na of deze niet beschadigd is.

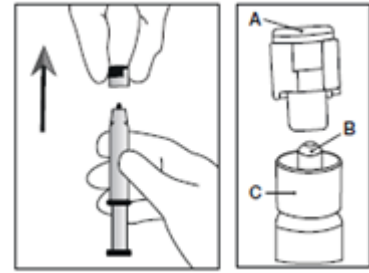
- Open de buitenverpakking van de beschermde naald (SafetyGlide).
- Parenterale oplossingen dienen voorafgaand aan de toediening visueel gecontroleerd te worden op deeltjes en kleurverandering.
- Houd de injectiespuit rechtop bij het geribbelde deel (C). Pak met de andere hand de dop (A) en kantel deze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

Figuur 1



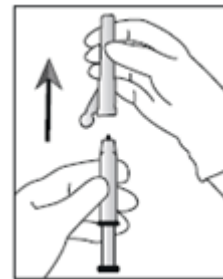
Figuur 2

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



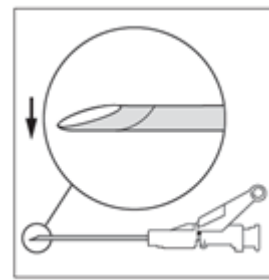
Figuur 3

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



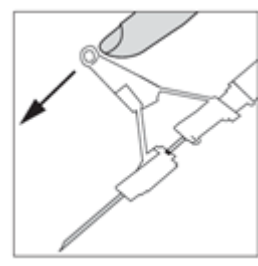
Figuur 4

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



Figuur 5

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



### Verwijdering

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

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

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

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Ierland

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

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08 januari 2018  
Datum van laatste verlenging:

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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

## **BIJLAGE II**

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

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

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

Mylan Teoranta  
Coill Rua  
Inverin  
Co. Galway  
IERLAND

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

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

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



## **A. ETIKETTERING**

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

**KARTONNEN DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fulvestrant Mylan 250 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
fulvestrant

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén voorgevulde spuit bevat 250 mg fulvestrant in 5 ml oplossing

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Benzylbenzoaat  
Benzylalcohol  
Alcohol, watervrij  
Ricinusolie, geraffineerd

Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie.

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

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

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

<b>6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN</b>
--

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

<b>7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG</b>
--

<b>8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM</b>
----------------------------------

EXP

<b>9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING</b>
---

Koel bewaren en vervoeren (2°C – 8°C).

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

<b>10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET- GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)</b>
---

<b>11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b>
--

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Ierland

<b>12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b>
--

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

<b>13. PARTIJNUMMER</b>
-------------------------

Lot

<b>14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING</b>
---

<b>15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK</b>
-------------------------------------

<b>16. INFORMATIE IN BRAILLE</b>
----------------------------------

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

<b>17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE</b>
---

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

<b>18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b>
---

PC:  
SN:  
NN:

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

**ETIKET VOORGEVULDE SPIJT**

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

Fulvestrant Mylan 250 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
fulvestrant  
IM gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

5 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Fulvestrant Mylan 250 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit** fulvestrant

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

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

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

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

#### **1. Wat is Fulvestrant Mylan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Fulvestrant Mylan bevat het werkzame bestanddeel fulvestrant dat tot de groep van oestrogeenblokkeerders behoort. Oestrogenen zijn een van de vrouwelijke geslachtshormonen, die in een aantal gevallen betrokken kunnen zijn bij de groei van borstkanker.

Fulvestrant Mylan wordt gebruikt ofwel:

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

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

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

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

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

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

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

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

- osteoporose (het verlies van botdichtheid)
- alcoholisme

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Fulvestrant Mylan wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Fulvestrant Mylan nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

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

### **Zwangerschap en borstvoeding**

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

U mag geen borstvoeding geven zolang u met Fulvestrant Mylan wordt behandeld.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

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

**Fulvestrant Mylan bevat 10% w/v alcohol (ethanol)**, d.w.z. tot 500 mg in elke 5 ml, gelijk aan minder dan 25 ml bier of 10 ml wijn per behandelingsdosis (d.w.z. twee spuiten). De kleine hoeveelheid alcohol in dit middel zal geen merkbare effecten hebben.

### **Fulvestrant Mylan bevat benzylalcohol**

Dit middel bevat 500 mg benzylalcohol per 5 ml, overeenkomend met 100 mg/ml (10% w/v). Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

### **Fulvestrant Mylan bevat benzylobenzoaat**

Dit middel bevat 750 mg benzylobenzoaat in elke 5 ml, overeenkomend met 150 mg/ml (15% w/v).

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

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

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

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

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

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

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



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

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

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

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

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

**Alle andere bijwerkingen:**

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

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

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

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

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

**Het melden van bijwerkingen**

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

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Koel bewaren en vervoeren (2°C – 8°C).

Temperatuurschommelingen buiten 2°C - 8°C dienen gelimiteerd te zijn en niet langer te duren dan een 28-daagse periode met een gemiddelde bewaartemperatuur van het product beneden 25°C (maar boven de 2°C - 8°C). Na temperatuurschommelingen dient het product onmiddellijk tot de aanbevolen bewaarcondities te worden teruggebracht (bewaren en vervoeren in een koelkast 2°C – 8°C). Temperatuurschommelingen hebben een cumulatief effect op de kwaliteit van het product en de periode van 28 dagen mag niet overschreden worden tijdens de houdbaarheidstermijn van Fulvestrant Mylan. Blootstelling aan temperaturen beneden 2°C zal het product niet nadelig beïnvloeden zolang het niet beneden –20°C is bewaard.

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

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

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

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is fulvestrant. Elke voorgevulde spuit (5 ml) bevat 250 mg fulvestrant.
- De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn benzylbenzoeaat (zie rubriek 2 'Fulvestrant Mylan bevat benzylbenzoeaat), benzylalcohol (zie rubriek 2 'Fulvestrant Mylan bevat benzylalcohol), watervrij alcohol (zie rubriek 2 'Fulvestrant Mylan bevat 10% w/v alcohol (ethanol) en geraffineerd ricinusolie.

### Hoe ziet Fulvestrant Mylan eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Fulvestrant Mylan is een heldere, kleurloze tot gele, viskeuze oplossing in een voorgevulde spuit met een tamper evident (tegen manipulatie verzegelde) sluiting, die 5 ml oplossing voor injectie bevat.

Fulvestrant Mylan heeft 4 verpakkingsvormen, namelijk een verpakking met 1 voorgevulde spuit van glas en een verpakking met 2 voorgevulde spuiten van glas of een verpakking met 4 voorgevulde spuiten van glas of een verpakking met 6 voorgevulde spuiten van glas. Beschermde naalden (BD SafetyGlide) voor bevestiging op iedere spuit zijn tevens bijgeleverd.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Ierland

**Fabrikant**

MYLAN TEORANTA  
Inverin  
Co. Galway  
Ierland

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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 ΕΠΕ  
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 Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Slovenija**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

**Viatrix Oy**  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: + 357 2220 7700

**Sverige**

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

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.**

**Andere informatiebronnen**

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

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

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

Instructies voor toediening

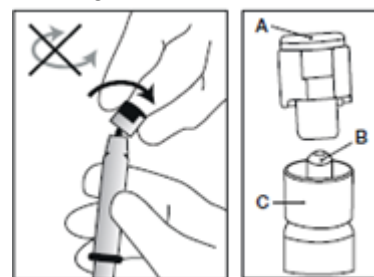
Waarschuwing – Autoclaveer de beschermde naald (BD SafetyGlide beschermde hypodermische naald) niet vóór gebruik. De handen moeten altijd achter de naald blijven tijdens het gebruik en bij het wegwerpen.

Voor elk van de twee spuiten:

Verwijder de glazen cilinder uit de houder en ga na of deze niet beschadigd is.

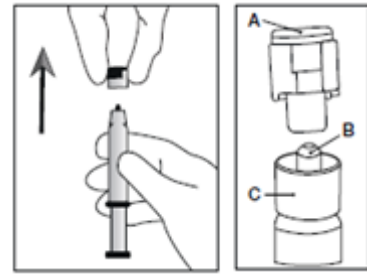
- Open de buitenverpakking van de beschermde naald (SafetyGlide).
- Parenterale oplossingen dienen voorafgaand aan de toediening visueel gecontroleerd te worden op deeltjes en kleurverandering.
- Houd de injectiespuit rechtop bij het geribbelde deel (C). Pak met de andere hand de dop (A) en kantel deze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

Figuur 1



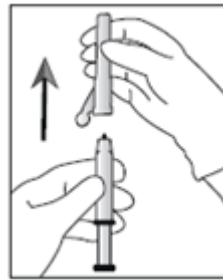
Figuur 2

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



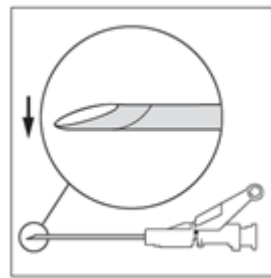
Figuur 3

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



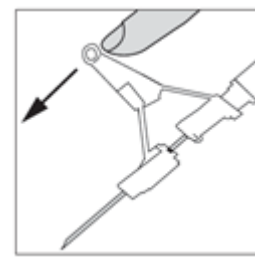
Figuur 4

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



Figuur 5

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



### Verwijdering

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

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