

Faslodex[®]

MR F_f

AstraZeneca

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 250 mg
(Tillhandahålls ej) (klar, färglös till gul, viskös lösning)

Medel mot tumörer, endokrint verksamt, antiöstrogen

Aktiv substans:

Fulvestrant

ATC-kod:

L02BA03

Läkemedel från AstraZeneca omfattas av Läkemedelsförsäkringen

.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av
Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2024-03-20

Indikationer

Faslodex är avsett:

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

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

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Graviditet och amning (se avsnitt Graviditet och Amning).
- Svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitten Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Dosering

Dosering

Vuxna kvinnor (inklusive äldre):

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

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

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population

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

Administreringssätt

Faslodex ska administreras som två efter varandra följande 5 ml injektioner genom långsam intramuskulär injektion (1-2 minuter/injektion), en i varje skinka (glutealområdet).

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

För detaljerade instruktioner för administrering se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Försiktighet bör iakttas vid användning till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitten Dosering, Kontraindikationer och Farmakokinetik).

Försiktighet bör iakttas vid användning till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min).

På grund av det intramuskulära administreringssättet bör försiktighet iakttas när Faslodex administreras till patienter med känd blödningsrubbnig eller trombocytopeni eller behandlas med antikoagulantia.

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

Biverkningar relaterade till injektionsområdet såsom ischias, neuralgi, neuropatisk smärta och perifer neuropati har rapporterats

vid Faslodex-injektioner. På grund av närheten till den underliggande ischiasnerven måste försiktighet iakttas om Faslodex administreras vid det dorsogluteala injektionsstället (se avsnitt Dosering och Biverkningar).

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

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

Se även produktresumén för palbociklib när Faslodex kombineras med palbociklib.

Interferens med östradiol-antikroppsanalyser

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

Etanol

Faslodex innehåller 10 % w/v etanol (alkohol) som hjälpämne, d.v.s. upp till 500 mg per injektion, motsvarande 10 ml öl eller 4 ml vin. Detta kan vara skadligt för personer som lider av alkoholism och ska uppmärksammas av högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom och epilepsi.

Bensylalkohol

Faslodex innehåller hjälpämnet bensylalkohol som kan orsaka allergiska reaktioner.

Pediatrik population

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

Interaktioner

En klinisk interaktionsstudie med midazolam (substrat av CYP3A4) visade att fulvestrant inte hämmar CYP3A4.

Kliniska interaktionsstudier med rifampicin (inducerare av CYP 3A4) och ketokonazol (hämmare av CYP 3A4) visade inte någon kliniskt relevant förändring i clearance av fulvestrant. Dosjustering är därför inte nödvändigt hos patienter som får fulvestrant samtidigt med CYP 3A4-hämmare eller -inducerare.

Graviditet

Fertila kvinnor

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

Graviditet

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

Amning

Amning måste avbrytas vid behandling med Faslodex. Fulvestrant utsöndras i mjölk hos lakterande råtta. Det är okänt om fulvestrant utsöndras i bröstmjolk. Med hänsyn till den potentiella risken för allvarliga biverkningar orsakade av fulvestrant hos spädbarn som ammas, är användning under amning kontraindicerat (se Kontraindikationer).

Fertilitet

Effekten av Faslodex på fertilitet hos människa har inte studerats.

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Monoterapi

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

I tabell 1 är följande frekvenskategorier för biverkningar beräknade på basis av en grupp behandlad med Faslodex 500 mg i de poolade säkerhetsanalyserna av studier där Faslodex 500 mg jämförs med

Faslodex 250 mg [CONFIRM (studie D6997C00002), FINDER 1 (studie D6997C00004), FINDER 2 (studie D6997C00006) och NEWEST (studie D6997C00003)], eller från FALCON (studie D699BC00001) ensam, där Faslodex 500 mg jämförs med anastrozol 1 mg. När frekvenserna skiljer sig mellan de poolade säkerhetsanalyserna och FALCON visas den högsta frekvensen. Frekvenserna i tabell 1 baseras på alla rapporterade fall, oavsett prövarens utvärdering av orsakssambandet.

Mediandurationen för behandling med fulvestrant 500 mg över den poolade datauppsättningen (inklusive de ovan nämnda studierna plus FALCON) var 6,5 månader.

Lista på biverkningar i tabellform

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

Tabell 1 Biverkningar rapporterade hos patienter behandlade med Faslodex som monoterapi

Biverkningar enligt klassificering av organsystem och frekvens		
Infektioner och infestationer	Vanliga	Urinvägsinfektioner
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Minskat antal blodplättar ^e
	Mycket vanliga	Överkänslighetsreaktioner ^e

	Mindre vanliga	Anafylaktiska reaktioner
Immunsystemet		
Metabolism och nutrition	Vanliga	Aptitlöshet ^a
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
Blodkärl	Mycket vanliga	Blodvallningar ^e
	Vanliga	Venös tromboembolism ^a
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Kräkning, diarré
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Förhöjda nivåer av leverenzymmer (ALAT, ASAT, ALP) ^a
	Vanliga	Förhöjd nivå av bilirubin ^a
	Mindre vanliga	Leversvikt ^{c,f} , hepatit ^f , förhöjd nivå av gamma-GT ^f
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag ^e
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ledsmärta och muskuloskeletal smärta ^d
	Vanliga	Ryggsmärta ^a
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Vaginal blödning ^e
	Mindre vanliga	Vaginal moniliasis ^f , vaginal flytning ^f

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Kraftlöshet ^a , reaktioner vid injektionsstället ^b
	Vanliga	Perifer neuropati ^e , ischias ^e
	Mindre vanliga	Blödning vid injektionsstället ^f , blåmärken vid injektionsstället ^f , neuralgi ^{c,f}

^a Inkluderar biverkningar för vilka den exakta omfattningen av inverkan av Faslodex inte kan fastställas på grund av den underliggande sjukdomen

^b Termen reaktioner vid injektionsstället inkluderar inte blödning vid injektionsstället, blåmärken vid injektionsstället, ischias, neuralgi eller perifer neuropati.

^c Biverkningen observerades inte i större kliniska studier (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Frekvensen har beräknats med hjälp av övre gränsen av det 95 % konfidensintervallet för punktskattningen. Detta beräknas som 3/560 (där 560 är antalet patienter i de större kliniska studierna), som motsvarar frekvenskategorin "mindre vanliga".

^d Omfattar: artralgi och mindre frekvent muskuloskeletal smärta, myalgi och smärta i extremitet.

^e Frekvenskategorin skiljer sig mellan poolad säkerhetsdatauppsättning och FALCON.

^f Biverkningen observerades inte i FALCON.

Beskrivning av valda biverkningar

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

Ledsmärta och muskuloskeletal smärta

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

Kombinationsbehandling med palbociklib

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

kräkningar. De vanligaste ($\geq 2\%$) grad ≥ 3 biverkningarna var neutropeni, leukopeni, infektioner, anemi, ökad ASAT, trombocytopeni och trötthet.

I tabell 2 rapporteras biverkningarna från PALOMA3.

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

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

Frekvens per organsystem	Faslodex + palbociklib (N=345)		Faslodex + placebo (N=172)		
	Rekommenderade termer ^a	Alla grader n (%)	grad ≥ 3 n (%)	Alla grader n (%)	grad ≥ 3 n (%)
Infektioner och infestationer					
<i>Mycket vanliga</i>					
Infektioner ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)	
Blodet och lymfsystemet					
<i>Mycket vanliga</i>					
Neutropeni ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0	
Leukopeni ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)	
Anemi ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)	
Trombocytopeni ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0	

<i>Mindre vanliga</i>				
Febril neutropeni	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Metabolism och nutrition				
<i>Mycket vanliga</i>				
Minskad aptit	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Centrala och perifera nervsystemet				
<i>Vanliga</i>				
Dysgeusi	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Ögon				
<i>Vanliga</i>				
Ökat tårflöde	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Dimsyn	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Torra ögon	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
<i>Vanliga</i>				
Epistaxis	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Magtarmkanalen				
<i>Mycket vanliga</i>				
Illamående	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Stomatit ⁹	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Diarré	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Kräkning	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Hud och subkutan vävnad				

<i>Mycket vanliga</i>				
Alopeci	67 (19,4)	N/A	11 (6,4)	N/A
Hudutslag ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Vanliga</i>				
Torr hud	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
<i>Mycket vanliga</i>				
Trötthet	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Pyrexia	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Vanliga</i>				
Asteni	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Undersökningar				
<i>Mycket vanliga</i>				
Ökning av A SAT	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Vanliga</i>				
Ökning av AL AT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

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

^a Rekommenderade termer är listade enligt MedDRA 17.1.

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

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

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

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

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

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

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

Beskrivning av valda biverkningar

Neutropeni

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

Hos patienter som fick fulvestrant i kombination med palbociklib var mediantiden till första episoden av neutropeni av någon grad 15 dagar (intervall: 13–512 dagar) och medianvaraktigheten för

neutropeni av grad ≥ 3 var 16 dagar. Febril neutropeni har rapporterats hos 3 (0,9 %) patienter som erhåller fulvestrant i kombination med palbociklib.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Fulvestrant är en kompetitiv östrogenreceptorantagonist (ER) med en affinitet som är jämförbar med östradiol. Fulvestrant blockerar de trofiska effekterna av östrogener utan någon partiell agonist (östrogenlik)-aktivitet. Verkningsmekanismen är associerad med

nedreglering av nivåer av östrogenreceptorprotein. Kliniska studier som genomförts på postmenopausala kvinnor med primär bröstcancer har visat att fulvestrant signifikant nedreglerar östrogenreceptorprotein i östrogenreceptorpositiva tumörer jämfört med placebo. Uttrycket av progesteronreceptorer minskade också signifikant, vilket väl överensstämmer med avsaknad av egen östrogenlik agonistisk effekt. Det har även visats att fulvestrant 500 mg nedreglerar ER och proliferationsmarkören Ki67, i större utsträckning än fulvestrant 250 mg i brösttumörer vid postmenopausal neoadjuvant behandling.

Klinisk effekt och säkerhet vid avancerad bröstcancer

Monoterapi

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

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

				Jämförelse mellan grupper
--	--	--	--	----------------------------------

Variabel	Typ av estimat; behandlings- jämförelse	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	(Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Hazard ratio	95 % CI	p-värde
PFS	K-M median i månader; hazard ratio					
Alla patienter		6,5	5,5	0,80	0,68, 0,9 4	0,006
-AE-subgrupp (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62, 0,9 4	0,013
-AI-subgrupp (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67, 1,0 8	0,195
OS^b	K-M median i månader; hazard ratio					
Alla patienter		26,4	22,3	0,81	0,69, 0,9 6	0,016 ^c
-AE-subgrupp (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63, 0,9 9	0,038 ^c
-AI-subgrupp (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67, 1,1 1	0,241 ^c
Variabel	Typ av estimat; behandlings- jämförelse	Faslodex 500 mg (N=362)	Faslodex 250 mg (N=374)	Jämförelse mellan grupper (Faslodex 500 mg/Faslodex 250 mg)		
				Absolut differens i %	95 % CI	
ORR^d	% patienter med OR; absolut differens i %					

Alla patienter	13,8	14,6	-0,8	-5,8, 6,3
-AE-subgrupp (n=296)	18,1	19,1	-1,0	-8,2, 9,3
-AI-subgrupp (n=205) ^a	7,3	8,3	-1,0	-5,5, 9,8
CBR ^e	% patienter med CB; absolut differens i %			
Alla patienter	45,6	39,6	6,0	-1,1, 13,3
-AE-subgrupp (n=423)	52,4	45,1	7,3	-2,2, 16,6
-AI-subgrupp (n=313) ^a	36,2	32,3	3,9	-6,1, 15,2

^a Faslodex är indicerat för patienter vars sjukdom har recidiverat eller progredierat vid anti-östrogenterapi. Resultaten i AI-subgruppen är inte övertygande.

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

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

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

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

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

En fas 3, randomiserad, dubbelblind, dubbelplacebo, multicenterstudie av Faslodex 500 mg jämfört med anastrozol 1 mg utfördes på postmenopausala kvinnor med ER-positiv och/eller PgR-positiv lokalt avancerad eller metastatisk bröstcancer som inte tidigare behandlats med någon hormonell behandling. Totalt randomiserades 462 patienter 1:1 i följd att få antingen fulvestrant 500 mg eller anastrozol 1 mg.

Randomiseringen stratifierades enligt sjukdomstillstånd (lokalt avancerat eller metastatiskt), tidigare kemoterapi för avancerad sjukdom och mätbar sjukdom.

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

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

Överensstämmande resultat observerades för majoriteten av de fördefinierade patientundergrupperna.

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

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

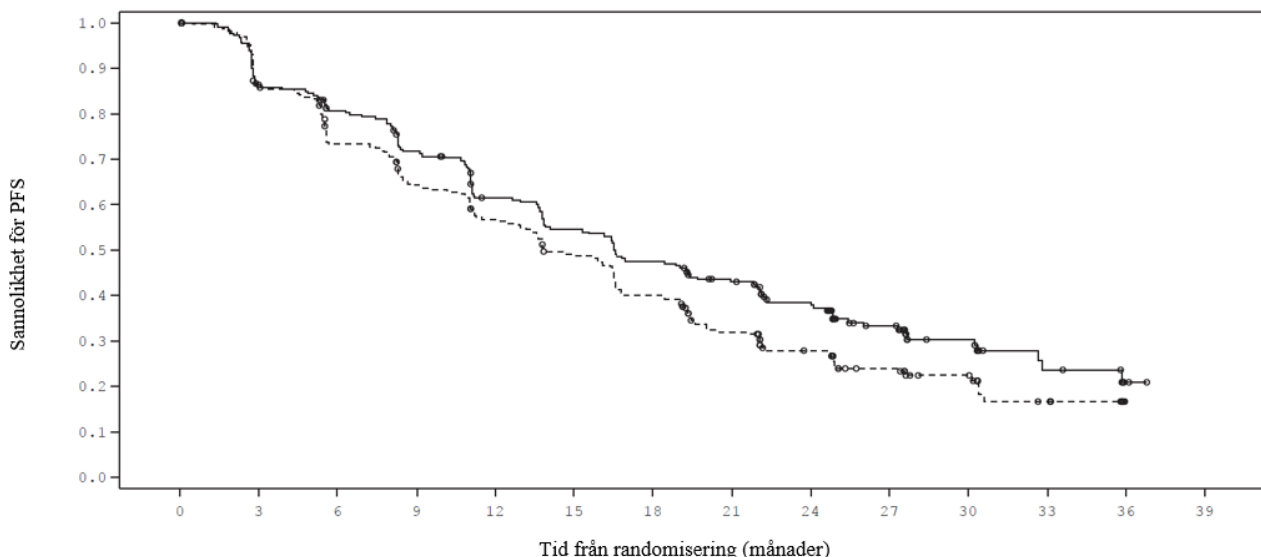
	Faslodex 500 mg (N=230)	Anastrozol 1 mg (N=232)
Progressionsfri överlevnad		
Antal PFS-händelser (%)	143 (62,2 %)	166 (71,6 %)
PFS Hazard ratio (95 % CI) och p-värde	HR 0,797 (0,637 - 0,999) p = 0,0486	
PFS-median [månader (95 % CI)]	16,6 (13,8, 21,0)	13,8 (12,0, 16,6)
Antal OS-händelser*	67 (29,1 %)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

Median DoR (månader)		
CBR	180 (78,3 %)	172 (74,1 %)
CBR odds ratio (95 % CI) och p-värde	OR 1,253 (0,815 - 1,932) p = 0,3045	

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

**för patienter med mätbar sjukdom

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



	Behandling													
	Fulvestrant 500 mg (N=230)							Anastrozol 1 mg (N=232)						
Antal riskutsatta patienter:														
FUL500	230	187	171	150	124	110	96	81	63	44	24	11	2	0
ANAS1	232	194	162	139	120	102	84	60	45	31	22	10	0	0

Två kliniska studier i fas 3 genomfördes på totalt 851 postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer, vilka antingen fick återfall i sjukdomen under eller efter adjuvant hormonell behandling eller progredierade efter hormonell behandling vid avancerad sjukdom. Sjuttiosju procent (77 %) av studiepopulationen hade östrogenreceptorpositiv bröstcancer. I dessa studier jämfördes säkerhet och effekt vid månadsvis administrering av Faslodex 250 mg med en daglig administrering

av 1 mg anastrozol (aromatashämmare). Sammantaget var Faslodex, vid månadsvis dosering 250 mg, minst lika effektivt som anastrozol vad gällde progressionsfri överlevnad, objektiv respons och tid till död. Det fanns inga statistiskt signifikanta skillnader i några av dessa effektmått (endpoints) mellan de två behandlingsgrupperna. Progressionsfri överlevnad var primärt effektmått. En kombinerad analys av båda studierna visade att 83 % av patienterna som fick Faslodex progredierade i sin sjukdom, jämfört med 85 % av patienterna som fick anastrozol. Kombinerad analys av båda studierna visade att riskförhållandet (hazard ratio) mellan Faslodex 250 mg och anastrozol vad gäller progressionsfri överlevnad var 0,95 (95 % CI 0,82 till 1,10). Den objektiva responsen var 19,2 % för Faslodex 250 mg jämfört med 16,5 % för anastrozol. Mediantid till död var 27,4 månader för patienter som behandlats med Faslodex och 27,6 månader för patienter som behandlats med anastrozol. Riskförhållandet mellan Faslodex 250 mg och anastrozol vad gäller tid till död var 1,01 (95 % CI 0,86 till 1,19).

Kombinationsbehandling med palbociklib

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

Totalt 521 pre/peri- och postmenopausala kvinnor som hade progredierat under eller inom 12 månader efter fullgjord adjuvant

endokrin behandling under eller inom 1 månad från tidigare endokrin behandling för avancerad sjukdom, randomiserades 2:1 till Faslodex plus palbociklib eller Faslodex plus placebo och stratifierades enligt dokumenterad känslighet för tidigare hormonell behandling, menopausal status vid studiens inledning (pre/peri- jämfört med postmenopausal) och förekomst av visceral metastaser. Pre/perimenopausala kvinnor fick LHRH-agonisten goserelin. Patienter med avancerad/metastatisk, symtomatisk, visceral spridning, med risk för livshotande komplikationer på kort sikt (inklusive patienter med massiva okontrollerade effusioner [pleurala, perikardiella, peritoneala], pulmonell lymfangit och mer än 50 % involvering av levern), var inte lämpliga att inkluderas i studien.

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

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

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

0, 60 % hade visceral metastaser och 60 % hade fått mer än 1 tidigare hormonell behandling för sin primära diagnos.

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

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

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

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

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

	Uppdaterad analys (brytpunkt 23 oktober 2015)	
	Faslodex plus palbociklib (N=347)	Faslodex plus placebo (N=174)
Progressionsfri överlevnad		
Median [månader (95 % CI)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Hazard ratio (95 % CI) och p-värde	0,497 (0,398, 0,620), p <0,000001	
Sekundära effektmått		
OR [% (95 % CI)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (mätbar sjukdom) [% (95 % CI)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
CBR [% (95 % CI)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
Slutlig totalöverlevnad (OS) (brytpunkt 13 april 2018)		
Antal händelser (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Median [månader (95 % CI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Hazard ratio (95 % CI) och p-värde [†]	0,814 (0,644, 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

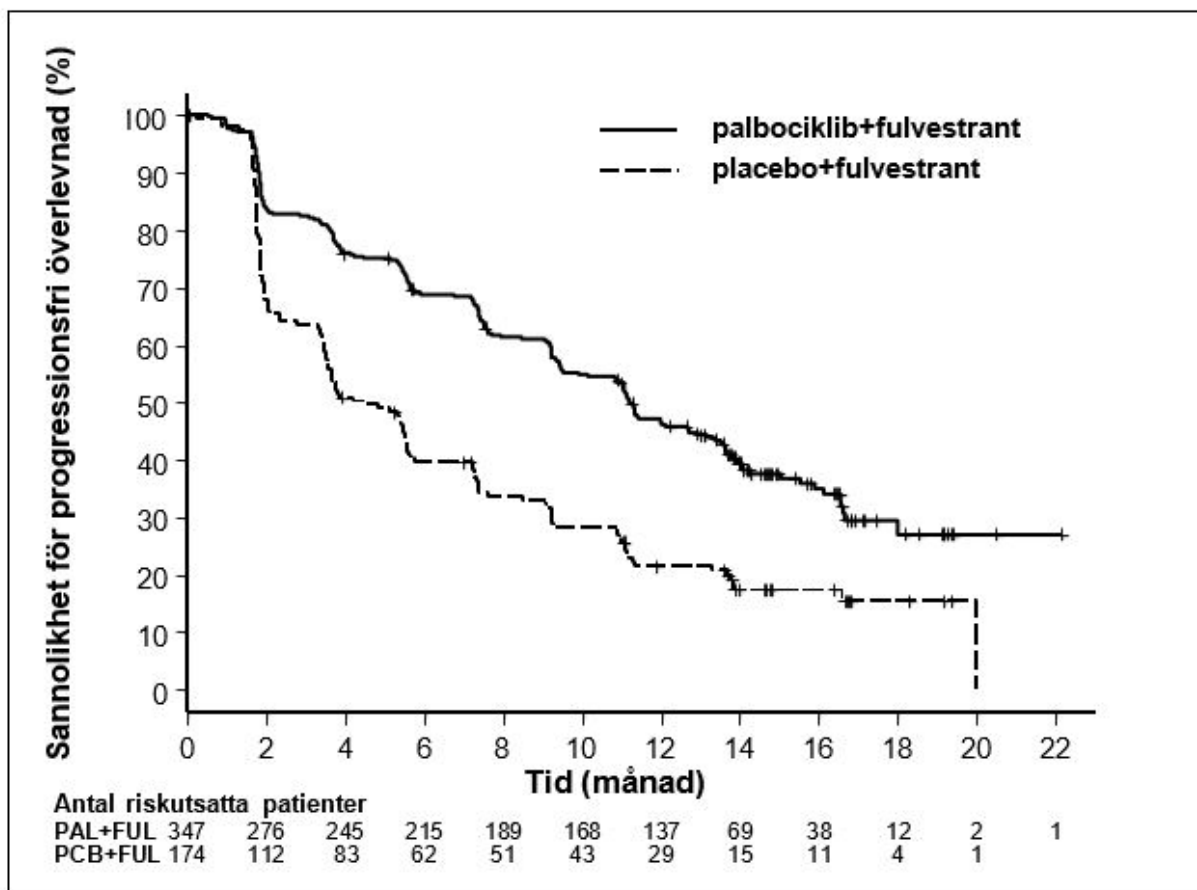
CBR=frekvens för klinisk nytta; CI=konfidensintervall; N=antal patienter; OR=objektiv respons

Resultaten för sekundära effektmått är baserade på bekräftade och obekräftade svar enligt RECIST 1.1.

* Ej statistiskt signifikant.

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

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

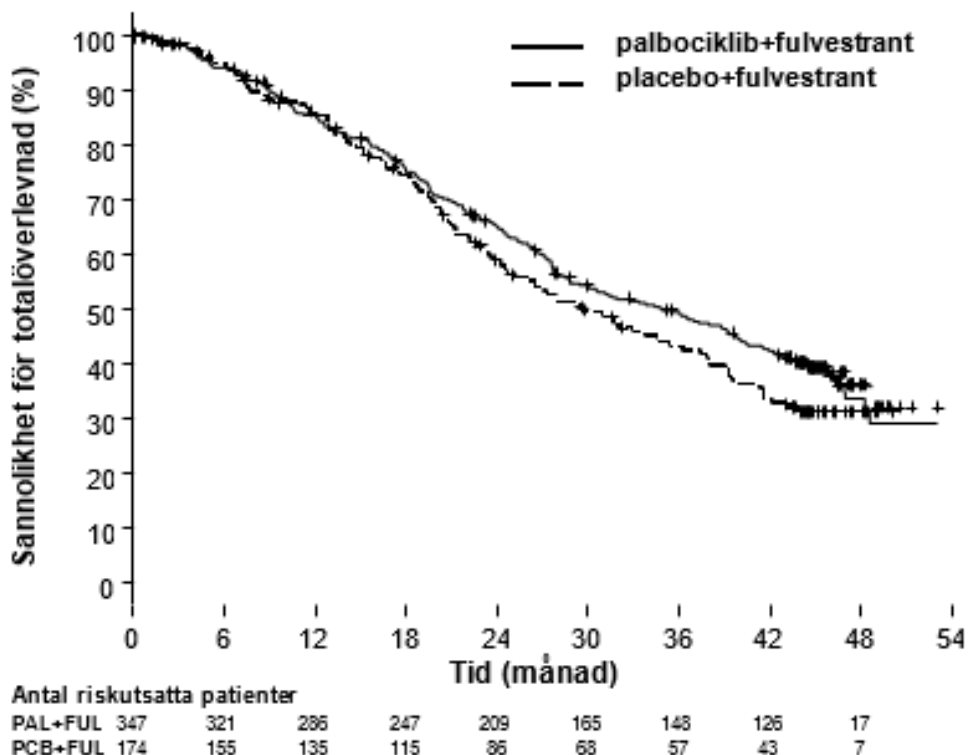


FUL=fulvestrant; PAL=palbociklib; PCB=placebo.

En minskad risk för sjukdomsprogression eller död i armen Faslodex plus palbociklib observerades i alla individuella patientundergrupper definierat genom stratifieringsfaktorer och

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

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



FUL=fulvestrant; PAL=palbociklib; PCB=placebo

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

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

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

*Responsresultat baserat på bekräftade och obekräftade responser.

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

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

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

Effekter på postmenopausalt endometrium

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

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

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

Effekter på benvävnad

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

Pediatrik population

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

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

Farmakokinetik

Absorption

Efter administrering av Faslodex långverkande intramuskulär injektion, absorberas fulvestrant långsamt och maximala

plasmakoncentrationer (C_{\max}) uppnås efter ca 5 dagar.

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

Distribution

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

Metabolism

Fulvestrants metabolism har inte utvärderats fullständigt, men innefattar kombinationer av ett antal möjliga biotransformeringsvägar som ingår i metabolismen av endogena steroider. Identifierade metaboliter (inklusive 17-keton, sulfan, 3-sulfat, 3- och 17-glukuronidmetaboliter) är antingen mindre aktiva eller uppvisar en liknande aktivitetsprofil som fulvestrant i antiöstrogena modeller. Studier med humana leverpreparationer

och humana rekombinanta enzymer indikerar att CYP 3A4 är det enda av P-450-isoenzym som är involverat i oxidationen av fulvestrant. In vivo förefaller dock andra metaboliseringsvägar än P450 vara vanligast förekommande. In vitro-data tyder på att fulvestrant inte hämmar CYP450-isoenzym.

Eliminering

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

Särskilda patientgrupper

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Fulvestrants farmakokinetik har utvärderats i en singeldosstudie genomförd på kvinnor med lätt till måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass A och B). En hög dos av en formulering för intramuskulär injektion med kortare duration användes. Hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion sågs en

upp till 2,5-faldig ökning av AUC jämfört med friska kvinnor. Hos patienter som administreras Faslodex förväntas en ökad exponering i denna omfattning vara väl tolererad. Kvinnor med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass C) utvärderades inte.

Pediatrik population

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

Prekliniska uppgifter

Fulvestrant har låg akut toxicitet.

Faslodex och andra beredningsformer av fulvestrant tolererades väl i alla djurarter som testades i flerdosstudier. Lokala reaktioner, såsom myosit och granulom vid injektionsstället ansågs bero på vehikeln, men allvarlighetsgraden av myosit hos kaniner ökade med fulvestrantmängden, jämfört med kontroll (saltlösning). I multipla intramuskulära dostoxicitetsstudier på råttor och hund, kunde de flesta av effekterna hänföras till fulvestrants antiöstrogena aktivitet. Detta kunde särskilt ses i reproduktionssystemet hos honor men också i andra organ känsliga för hormoner i båda könen. Arterit som omfattade ett

flertal olika vävnader sågs hos några hundar efter kronisk (12 månader) behandling.

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

Fulvestrant visade ingen gentoxicitet.

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

En två års onkogenicitetsstudie på råttor (intramuskulär administrering med Faslodex) visade på en ökad incidens av benigna ovariala granulosa celltumörer hos honråttor vid hög dos (10 mg/råttor/15 dagar) och en ökad incidens av Leydigcelltumörer hos hanråttor. I en tvåårig onkogenicitetsstudie på mus (daglig oral administrering) fanns en ökad incidens av könssträngstumörer i äggstockarna (både benigna och maligna) i doser på 150 och 500 mg/kg/dag. Vid nivån utan effekt för dessa fynd var systemiska

exponeringen (AUC), hos råttor approximativt 1,5 gånger den förväntade humana exponeringen hos honor och 0,8 gånger hos hanar, och hos möss approximativt 0,8 gånger den förväntade humana exponeringen hos både hanar och honor. Induktionen av sådana tumörer överensstämmer med farmakologiska endokrina förändringar i gonadotropinnivåer orsakade av antiöstrogener hos cykliska djur. Därför anses dessa fynd inte vara relevanta för användandet av fulvestrant hos postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer.

Miljöriskbedömning (ERA)

Miljöriskbedömningsstudier har visat att fulvestrant kan ha potential att orsaka skadliga effekter på vattenmiljön (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

Hjälpämnen med känd effekt (per 5 ml)

Etanol (96%, 500 mg)

Bensylalkohol (500 mg)

Bensylbensoat (750 mg)

Förteckning över hjälpämnen

Etanol (96 procent)

Bensylalkohol

Bensylbensoat

Ricinolja raffinerad

Blandbarhet

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

Miljöpåverkan

Fulvestrant

Miljörisk: Användning av fulvestrant har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Fulvestrant bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Fulvestrant har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

$$\text{PEC/PNEC} = 0.00033 \mu\text{g/L} / 0.00057 \mu\text{g/L} = 0.60$$

$$\text{PEC/PNEC} \leq 1$$

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

The PEC is based on following data:

$$\text{PEC} (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$$

$$\text{PEC} (\mu\text{g/L}) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\begin{aligned} \text{PEC} &= 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 4.89 \cdot (100 - 50) \\ &= 0.00033 \mu\text{g/L} \end{aligned}$$

A (kg/year) = total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA .

$$= 4.89 \text{ kg}$$

R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization,

hydrolysis or biodegradation)

= 50 (conservative estimate based on OECD303a, Ref. 15)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref 1)

(Note: The factor 10^9 converts the quantity used from kg to μg).

Metabolism

The metabolism and excretion of fulvestrant in man has been determined following intramuscular and intravenous administration. Fulvestrant is rapidly metabolised via a number of biotransformation pathways, analogous to those of endogenous steroids (oxidation, aromatic hydroxylation, conjugation with glucuronic acid and/or sulphate and oxidation of the side chain sulfoxide). The metabolism profile in humans similar to that found in other mammalian species. Identified metabolites are either less active or exhibit similar activity to fulvestrant. The major route of excretion is via the faeces (~80-90%) with less than 1% being excreted in the urine (Ref 2, 3 and 4). In humans the metabolite profiles observed in faeces comprised of 10 to 15 components. The two largest fractions of these profiles were unchanged fulvestrant and the sulphone metabolite which represented approximately 8-6% of the administered dose.

Ekotoxicity data

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref.
EC50 - Based on Growth Rate	<i>Selenast rum capricorn utum</i>	Green Alga	OECD 201	72 h	> Limit of Solubility <i>Note 1</i>	5
NOEC					Limit of Solubility	
EC50 - Based on Immobil isation	<i>Daphnia magna</i>	Giant Water Flea	OECD 202	48 h	> Limit of solubility <i>Note 2</i>	6
NOEC					Limit of solubility	
LOEC- Based on Reprodu ction & Length	<i>Daphnia magna</i>	Giant Water Flea	OECD 211	21 d	≥ Limit of solubility <i>Note 3</i>	7
NOEC					Limit of solubility	
LC50 - Based on Mortality	<i>Oncorhy nchus mykiss</i>	Rainbow Trout	OECD 203	96 h	> Limit of solubility <i>Note 4</i>	8
NOEC					Limit of solubility	

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref.
LOEC - Based on F ₁ length and dry weight	<i>Pimephales promelas</i>	Fathead Minnow	EPA 540/9-86 -137 1986 Pair breeding study with emb ryo-larva l test	43 d	22.2ng/L <i>Note 5</i>	9
NOEC					5.7ng/L <i>Note 5</i>	
LOEC - Based on F ₀ fecun dity					0.143ng/ L	
NOEC					>0.143n g/L	
LOEC - Based on emergen ce & develop ment rate	<i>Chirono mus riparius</i>	Midge	OECD 218	28 d	>5 mg/kg (dry weight) <i>Note 6</i>	10
NOEC					5 mg/kg (dry weight)	
ASRIT - Activate d Sludge					>100 mg/L <i>Note 7</i>	

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref.
Respiration Inhibition	-	-	OECD 209	3 h		11
NOEC					100 mg/L <i>Note 7</i>	

Note 1: Limit of solubility below limit of detection 0.047 mg/L

Note 2: Limit of solubility below limit of detection 0.051 mg/L

Note 3: Limit of solubility below limit of detection 0.030 µg/L

Note 4: Limit of solubility below limit of detection 0.028 mg/L

Note 5: Results are expressed as mean measured concentrations.

Note 6: Concentrations confirmed with radiochemical analysis

Note 7: Results are expressed as nominal concentrations.

PNEC (Predicted No Effect Concentration)

Long-term tests have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines.

Therefore, the PNEC is based on results from the assessment of the fathead minnow (*Pimephales promelas*) study;

NOEC = 5.7ng/L = 0.0057µg/L and an assessment factor of 10 is applied, in accordance with ECHA guidance (Ref 12).

$$\text{PNEC} = 0.0057/10 \text{ } \mu\text{g/L} = 0.00057 \text{ } \mu\text{g/L}$$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.00033 µg/L /0.00057 µg/L = 0.60; i.e., PEC/PNEC >1
In Swedish: "Användning av fulvestrant har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan" under the heading "Miljörisk".

Environmental Fate Data

Endpoint	Method	Concentration	Time	Result	Ref.
BOD	OECD 301F	100 mg/l	5 d & 28 d	< 0.05 g O ₂ /g	13
Percentage Aerobic Biodegradation			28 d	< 5 %	
Percentage Inherent Biodegradation	OECD 302A DoE (1981) Method H	0.003 mg/l	41 d	< 0.9 % Mineralisation	14
Percentage Compound Removal (STP Simulation)	OECD 303A	0.001 mg/l (Nominal)	93 d (29 d equilibrium, 64 d exposure)	100 %	15
Biodegradation Half-life				T _{1/2} = 21.7 h Mineralisation	

(STP Simulation)					
Degradation Half-Life	OECD 308	0.1 mg/l (Nominal) (High Organic Matter Sediment)	99 d	DT50 = <14 days (Total System)	16
		0.1 mg/l (Nominal) (Low Organic Matter Sediment)		DT50 = <14 days (Total System)	
Percentage Compound Removal		0.1 mg/l (Nominal) (High Organic Matter Sediment)		>75	
		0.1 mg/l (Nominal) (Low Organic Matter Sediment)			

Biodegradation

Fulvestrant is not readily biodegradable according to OECD 301F (Ref 13) and not inherently biodegradable according to OECD 302A (Ref 14).

However, in a sewage simulation test, OECD 303A (Ref 15), total radioactivity was shown to partition evenly between the aqueous effluent and sludge solids. Unchanged [¹⁴C]fulvestrant was not identified in the aqueous effluent extracts and degradation products did not exceed 10% of the applied radioactivity (AR) and no attempt was made to identify them. Samples of the activated sludge at the end of the exposure period were extracted using methanol, which attained 84% recovery of the bound radioactivity, and the radioactivity was characterised in a separate study (Ref 17). This analysis also confirmed that the remaining radioactivity bound to the activated sludge was present as degradation products. Again, no individual degradation product exceeded 10% of AR and no attempt was made to identify them.

Overall, the results from these studies show that fulvestrant is likely to be significantly degraded following sewage treatment and a conservative assumption of 50% removal by sewage treatment is factored into the PEC calculation above.

The evidence from the OECD 308 study (Ref 16) shows that fulvestrant entering the aquatic environment is likely to rapidly dissipate from the water phase into the sediment and undergo significant degradation.

Non-extractable residues (NER) increased throughout the study. At Day 99, 44% and 56% of the AR in the HOM and LOM, respectively, was associated with the NER. At Day 49 a variety of extraction

solvents (methanol, methanol:dichloromethane (DCM) 50:50, acetone, acetonitrile, tetrahydrofurane (THF), hexane, DCM, chloroform, ethyl acetate and toluene) were used to minimise the amount of NER, however no significant increase in recovery was observed.

By Day 14 (the first data point after Day 0) approximately 13% and 9.5% of the AR remained in the aqueous phase, of which <10% was present as fulvestrant. At Day 14, approximately 82% and 65% of the AR was extracted from the high (HOM) and low (LOM) organic carbon sediments, respectively, using Soxhlet extraction. Specific analysis of the HOM sediment extract showed that fulvestrant accounted for approximately 13% of the AR. No fulvestrant was observed in the extract of the LOM sediment.

The presence of fulvestrant in the HOM sediment extract declined throughout the study, at Day 99 fulvestrant accounted for <2% of the radioactivity extracted from the sediment phase.

In the HOM sediment extract two degradation products were observed that accounted for >10% AR. No degradation products accounting for >10% AR were observed in the LOM sediment extract.

At the end of the test mineralisation (formation of $^{14}\text{CO}_2$) accounted for 6% in the HOM and 13% in the LOM, a further 3% AR was associated with the volatile organic degradation products.

Evidence from this study suggests that in the aquatic environment fulvestrant will partition to the sediment and be degraded.

- Radio-TLC analysis of the extracts from the high organic matter systems showed no fulvestrant parent in the water phase after day zero.
- Fulvestrant residues in the sediment extracts peaked on day 14 (13% AR) and declined to 1.7% AR at the end of the study.

Although insufficient time points were available for robust kinetic half-life determination, fulvestrant accounted for <25% of the AR by Day 14, resulting in an estimated total system half-life <14 days for fulvestrant.

Based on the evidence of the OECD303A and 308 the phrase “Fulvestrant is degraded in the environment” is assigned.

In Swedish: “Fulvestrant bryts ned i miljön” under the heading “Nedbrytning”.

Physical Chemistry Data

Endpoint	Method	Test Substance Conditions	Result	Ref.
Partition Coefficient Octanol Water	OECD 123	-	Log P = 7.67	18
Water Solubility	OECD 105	20°C @ pH7	0.00078 - 0.0032 mg/L	19

Bioaccumulation

Endpoint	Species		Method		Result	Ref.
----------	---------	--	--------	--	--------	------

		Common Name		Test Substance Conc.		
Bio-concentration factor (Whole Body -Based on Total Measured Radioactivity)	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Rainbow trout	OECD 305	0.0001 mg/l (Nominal)	BCF steady state = 342 Kinetic BCF = 355	20
				0.001 mg/l (Nominal)	BCF steady state = 338 Kinetic BCF = 357	

Although fulvestrant has a high octanol-water coefficient, the bioconcentration factors determined in the OECD305 Bioaccumulation in fish study indicated that the risk of bioaccumulation of fulvestrant in aquatic organisms is low. Therefore, the phrase "Fulvestrant has low potential for bioaccumulation" is assigned.

In Swedish: "Fulvestrant har låg potential att bioackumuleras." under the heading "Bioackumulering".

References

1. [ECHA] European Chemicals Agency. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.16: Environmental exposure assessment (Version 3.0). February 2016.

2. Yates R A. A Phase I Trial to Assess the Metabolism, Excretion and Pharmacokinetics of a Single Intravenous Dose of 10 mg [^{14}C]-ICI-182,780 in Healthy Male and Healthy post-menopausal Female Volunteers. Clinical study report 9238IL/0012. Nov 1999.
3. Laight A. A Phase I Trial to Assess the Metabolism, Excretion and Pharmacokinetics of a Single Intravenous Dose of 10 mg [^{14}C]-ICI-182,780 in Healthy Male and Healthy post-menopausal Female Volunteers. Clinical study report 9238IL/0029. April 2000.
4. Harrison M P. To Compare the Metabolite Profiles in Faeces from Rat, Dog and Human Following Intramuscular Dosing of [^{14}C]-ICI 182,780. Non-clinical study KMN084. Nov 2000.
5. ICI 182,780: Determination of toxicity to the green alga *Selenastrum capricornutum*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL6210. May 1998.
6. ICI 182,780: Determination of acute toxicity to *Daphnia magna*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL6209. May 1998.
7. Fulvestrant: Chronic toxicity to *Daphnia magna*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL8477, September 2007.
8. ICI 182,780: Determination of acute toxicity to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL6208. May 1998.

9. Fulvestrant: Determination of the effects on the development, growth and reproduction of the fathead minnow (*Pimephales promelas*). Brixham Environmental Laboratory, AstraZenca, UK, Report BL8495. June 2008.
10. Fulvestrant: Effects in sediment on emergence of the midge, *Chironomus riparius*. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK. Report No. BL8558/B. June 2008.
11. ICI 182,780: Effect on the respiration rate of activated sludge. April 1998. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK. Report No. BL6206/B.
12. [ECHA] European Chemicals Agency. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment. May 2008.
13. ICI 182,780: Determination of 28 day aerobic biodegradability. Brixham Environmental Laboratory, AstraZenca, UK, Report BL6207. May 1998.
14. ICI 182,780: Determination of inherent biodegradability using a modified semi-continuous activated sludge (SCAS) process. Brixham Environmental Laboratory, AstraZenca, UK, Report BL6397 October 1998.
15. Fulvestrant: Simulation test for aerobic sewage treatment by activated sludge. Brixham Environmental Laboratory, AstraZenca, UK, Report BL8546 November 2008.

16. Fulvestrant: Aerobic transformation in aquatic sediment systems. Garcia de Oteyza Feldeman T. McCormack P. Brixham Environmental Laboratory, UK, AstraZenca Report BL8462. June 2008.
17. Fulvestrant: Extraction and characterisation of radioactivity in the sludge exposed to [^{14}C]fulvestrant at the end of an OECD 303A study. BL8648/B. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK. November 2008
18. Fulvestrant: Determination of 1-Octanol/Water partition coefficient. Maynard S.J. Johnson J.E. Brixham Environmental Laboratory, AstraZenca, UK, Report BL8396. December 2006.
19. Fulvestrant: Determination of water solubility: slow stir method. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK. Report No. BL8451/B. January 2008.
20. Fulvestrant: Determination of the accumulation and elimination of [^{14}C]fulvestrant in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Brixham Environmental Laboratory, AstraZenca, UK, Report BL8621. October 2008.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Avvikelser utanför temperaturområdet 2 °C-8 °C ska begränsas. Detta inkluderar att undvika förvaring vid temperaturer som överstiger 30 °C och att inte överskrida en period på 28 dagar där den genomsnittliga förvaringstemperaturen för produkten är under 25 °C (men över 2 °C-8 °C). Efter temperaturavvikelser ska produkten omedelbart återgå till de rekommenderade förvaringsförhållandena (förvaras och transporteras i kylskåp, 2 °C-8 °C). Temperaturavvikelser har en kumulativ effekt på produktkvaliteten och tidsperioden på 28 dagar får inte överskridas under hela hållbarhetstiden på 4 år för Faslodex (se avsnitt Hållbarhet). Exponering för temperaturer under 2 °C skadar inte produkten, förutsatt att den inte förvaras under -20 °C.

Förvara den förfyllda sprutan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Instruktioner för administrering

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

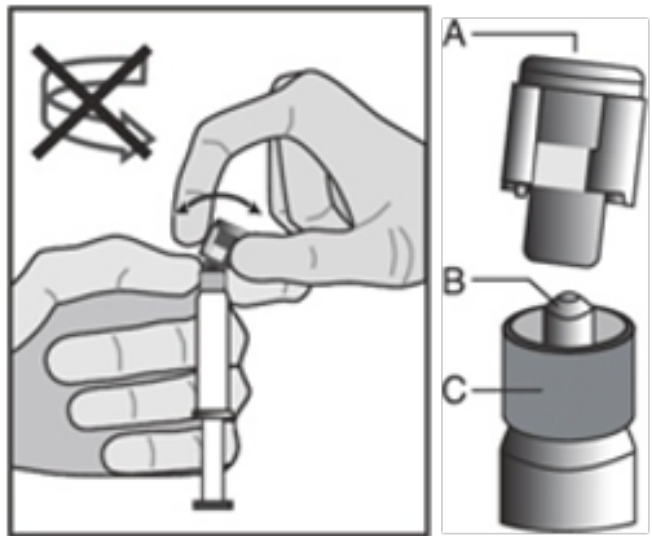
OBS! På grund av närheten till den underliggande ischiasnerven måste försiktighet iakttas om Faslodex administreras vid det dorsogluteala injektionsstället (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

För var och en av de båda sprutorna:

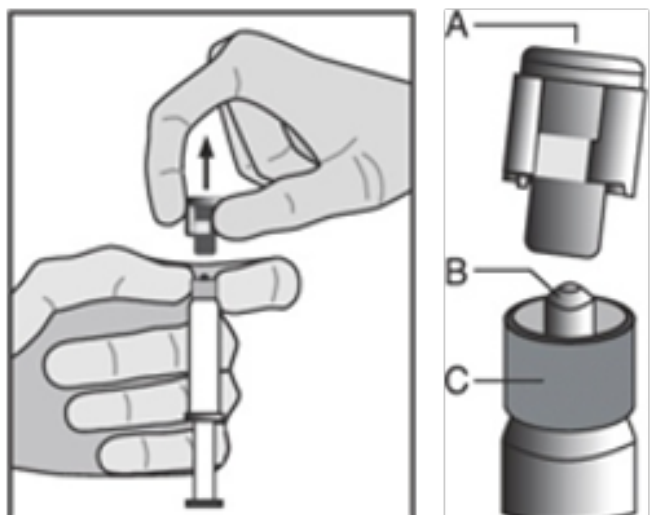
- Ta glassprutan från brickan och kontrollera att den inte är skadad.
- Ta bort den yttre förpackningen kring den skyddade nålen (SafetyGlide).
- Parenterala lösningar måste granskas visuellt avseende partiklar och missfärgning före administrering.
- Håll sprutan upprätt i den räfflade delen (C). Ta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

Figur 1

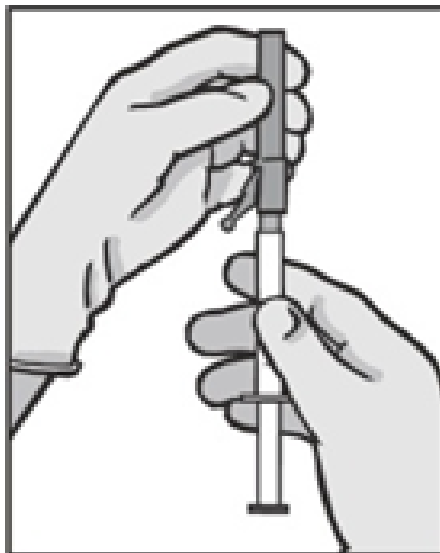


- Ta bort locket (A) genom att dra rakt upp. Behåll steriliteten genom att inte vidröra sprutspetsen (B) (se Figur 2).

Figur 2

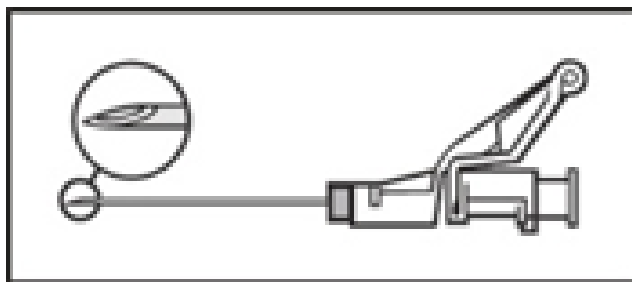


Figur 3



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

Figur 4

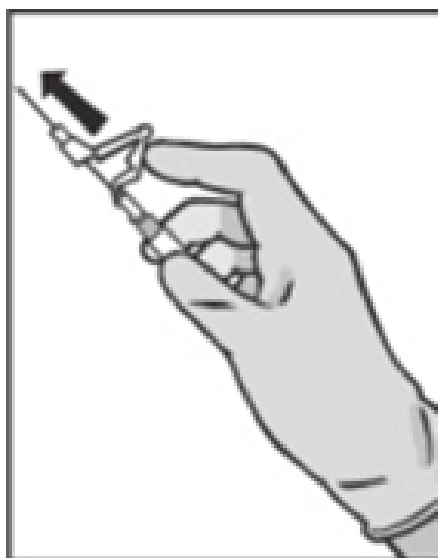


- Administrera intramuskulärt långsamt (1-2 minuter/injektion) i skinkan (glutealområdet). För att underlätta användning ska nålens avfasning vara riktad uppåt mot hävarmen (se Figur 4).

Figur 5

- Efter injektion, tryck omedelbart med ett finger mot den aktiverade hävarmen för att aktivera skyddsmekanismen (se Figur 5).

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



Destruktion

Förfyllda sprutor är endast avsedda för engångsbruk. Detta läkemedel kan utgöra en risk för vattenmiljön. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 250 mg (klar, färglös till gul, viskös lösning)

5 milliliter förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

2 x 5 milliliter förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 250 mg