

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fulvestrant Sandoz 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.

Hulpstoffen met bekend effect

- Ethanol (96%) (100 mg/ml)
- Benzylalcohol (100 mg/ml)
- Benzylbenzoeaat (150 mg/ml)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.
Heldere, kleurloze tot gele, viskeuze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fulvestrant Sandoz is geïndiceerd:

- als monotherapie voor de behandeling van oestrogenreceptor-positieve, lokaal gevorderde of metastatische borstkanker bij postmenopauzale vrouwen:
die niet eerder werden behandeld met endocriene behandeling, of met recidief tijdens of na adjuvante anti-oestrogenbehandeling of ziekteprogressie tijdens anti-oestrogenbehandeling
- in combinatie met palbociclib voor de behandeling van hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve, lokaal gevorderde of metastatische borstkanker bij vrouwen die eerder endocriene behandeling hebben gehad (zie rubriek 5.1).

Bij pre- of perimenopauzale vrouwen moet de behandeling met palbociclib worden gecombineerd met een 'luteïnizing hormone releasing hormone (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 dosis van 500 mg, twee weken na de initiële dosis.

Wanneer Fulvestrant Sandoz wordt gebruikt in combinatie met palbociclib moet ook de Samenvatting van de Productkenmerken van palbociclib worden geraadpleegd.

Voorafgaand aan de aanvang van behandeling met de combinatie Fulvestrant Sandoz plus palbociclib, en doorheen de volledige duur ervan, moeten pre-/perimenopauzale vrouwen worden behandeld met LHRH-agonisten overeenkomstig de lokale klinische praktijk.

Speciale populatie

Nierinsufficiëntie

Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring \geq 30 ml/min). De 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 Sandoz 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).

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Fulvestrant Sandoz bij kinderen vanaf de geboorte tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Fulvestrant Sandoz dient te worden toegediend door twee opeenvolgende, langzaam intramusculair te injecteren (1-2 minuten/injectie) injecties van 5 ml, één in elke bil (gluteale zone).

Voorzichtigheid is geboden als fulvestrant in het dorsogluteale gebied wordt geïnjecteerd, vanwege de nabijheid van de onderliggende heupzenuw.

Zie rubriek 6.6 voor gedetailleerde informatie over de toediening.

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

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Fulvestrant Sandoz bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

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

Vanwege de intramusculaire toedieningsweg, dient Fulvestrant Sandoz met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bloedingsdiathese, 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 Sandoz (zie rubriek 4.8). Hiermee moet rekening worden gehouden bij het voorschrijven van Fulvestrant Sandoz aan risicopatiënten.

Er zijn bij injectie van fulvestrant meldingen geweest van injectieplaatsgerelateerde reacties waaronder ischias, neuralgie, neuropathische pijn en perifere neuropathie. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van fulvestrant op de dorsogluteale injectieplaats wegens de nabijheid van de onderliggende ischiaszenuw (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 Sandoz (als monotherapie of in combinatie met palbociclib) zijn niet onderzocht bij patiënten met kritieke viscerale ziekte.

Wanneer Fulvestrant Sandoz wordt gebruikt in combinatie met palbociclib moet ook de Samenvatting van de Productkenmerken van palbociclib worden geraadpleegd.

Interferentie met antilichaamtesten op oestradiol

Wegens de structurele gelijkheid tussen fulvestrant en oestradiol kan fulvestrant op antilichaam gebaseerde oestradioltesten verstoren, wat kan leiden tot valse hogere oestradiolwaarden.

Pediatrie patiënten

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

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat ethanol, benzylalcohol en benzylnbenzoaat.

Dit geneesmiddel bevat 1000 mg alcohol (ethanol 96%) per gegeven dosis, overeenkomend met 100 mg/ml (10% w/v). De hoeveelheid per gegeven dosis van dit geneesmiddel komt overeen met minder dan 24 ml bier of 10 ml wijn.

De kleine hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel zal geen merkbare effecten hebben.

Dit geneesmiddel bevat 1000 mg benzylalcohol per gegeven dosis, overeenkomend met 100 mg/ml. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd 'gaspings'-syndroom) bij jonge kinderen.

Verhoogd risico door accumulatie in jonge kinderen.

Grote hoeveelheden benzylalcohol moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Dit geneesmiddel bevat 1500 mg benzylnbenzoaat per gegeven dosis, overeenkomend met 150 mg/ml. Benzylnbenzoaat kan geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen) bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken) verergeren.

Stijging van bilirubine in het bloed na verdringing van albumine kan icterus neonatorum verergeren. Deze kan overgaan in kernicterus (ophopingen van ongeconjugerd bilirubine in het hersenweefsel).

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

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Patiënten die zwanger kunnen worden, dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met fulvestrant en gedurende 2 jaar na de laatste dosis.

Zwangerschap

Fulvestrant Sandoz is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Bij ratten en konijnen is aangetoond dat fulvestrant de placenta passeert na een enkele intramusculaire dosis. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken inclusief een verhoogde incidentie van foetale afwijkingen en sterfte (zie rubriek 5.3). Indien zwangerschap optreedt tijdens gebruik van Fulvestrant Sandoz, dient de patiënt geïnformeerd te worden over het mogelijke gevaar voor de foetus en het mogelijke risico op een miskraam.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

De effecten van Fulvestrant Sandoz op de vruchtbaarheid bij mensen is niet onderzocht.

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

Fulvestrant Sandoz heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Aangezien asthenie zeer vaak is gemeld met Fulvestrant Sandoz, dient echter voorzichtigheid te worden betracht door patiënten die deze bijwerking ervaren bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

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 een samengevoegde gegevensset van fulvestrant monotherapie waren de meest gemelde bijwerkingen reacties op de plaats van injectie, asthenie, misselijkheid en verhoogde leverenzymen (ALT, AST, ALP).

In Tabel 1 werden de volgende frequentiecategorieën voor bijwerkingen berekend op basis van de behandelgroep van 500 mg fulvestrant in samengevoegde veiligheidsanalyses van studies waarin fulvestrant 500 mg werd vergeleken met fulvestrant 250 mg [CONFIRM- (studie D6997C00002), FINDER 1- (studie D6997C00004), FINDER 2- (D6997C00006) en NEWEST- (studie D6997C00003) studies] of van FALCON (studie D699BC00001) alleen, waarin fulvestrant 500 mg werd vergeleken met anastrozol 1 mg.

Wanneer de frequenties tussen de samengevoegde veiligheidsanalyse en FALCON verschillen, wordt de hoogste frequentie weergegeven. De frequenties in Tabel 1 werden gebaseerd op alle gemelde bijwerkingen, ongeacht de beoordeling van causaliteit door de onderzoeker. De gemiddelde behandelingsduur met fulvestrant 500 mg in de samengevoegde gegevensset (inclusief de studies die hierboven werden vermeld plus FALCON), was 6,5 maanden.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die hieronder staan vermeld, zijn ingedeeld volgens frequentie en systeem/orgaanklasse. De frequentie-indelingen worden gedefinieerd volgens de volgende conventie:

zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 Bijwerkingen gemeld bij patiënten die werden behandeld met fulvestrant monotherapie

Bijwerkingen volgens systeem/orgaanklasse en frequentie		
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Urineweginfecties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Afgenomen aantal bloedplaatjes ^c
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer vaak	Overgevoelighedsreacties ^c
	Soms	Anafylactische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Anorexie ^a
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Warmteopwellingen ^c
	Vaak	Veneuze trombo-embolie ^a
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Braken, diarree
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	Verhoogde leverenzymen (ALT, AST, ALP) ^a
	Vaak	Verhoogd bilirubine ^a
	Soms	Leverfalen ^{c,f} , hepatitis ^f , verhoogd gamma-GT ^f
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Huiduitslag ^c
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Gewrichtspijn en skeletspierstelselpijn ^d
	Vaak	Rugpijn ^a
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Vaginale bloedingen ^c
	Soms	Vaginale moniliasis ^f , leukorroe ^f
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie ^a , reacties op de plaats van de injectie ^b
	Vaak	Perifere neuropathie ^c , sciatica ^c
	Soms	Bloeding op de plaats van injectie ^f , hematoom op de plaats van injectie ^f , neuralgie ^{c,f}

^a Omvat bijwerkingen waarbij als gevolg van de onderliggende ziekte, de exacte bijdrage van fulvestrant niet kan worden beoordeeld.

^b De term reacties op de plaats van injectie omvat 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 voor de puntschatting. Dit is berekend als 3/560 (waarbij 560 het

aantal patiënten in de belangrijke klinische studies is), en komt overeen met de frequentiecategorie 'soms'.

^d Omvat: artralgie, en minder vaak spier- en skeletpijn, myalgie en pijn in de ledematen.

^e Frequentiecategorie verschilt tussen samengevoegde veiligheidsgegevensset en FALCON.

^f Bijwerking werd niet waargenomen 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 gewrichts- en skeletspierstelselpijn meldden voor de fulvestrant- en anastrozol-groepen. Van de 65 patiënten in de fulvestrant-groep 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 ≥ 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.

Combinatiebehandeling met palbociclib

Het algemene veiligheidsprofiel van fulvestrant wanneer gebruikt in combinatie met palbociclib is gebaseerd op gegevens van 517 patiënten met HR-positieve, HER2-negatieve geavanceerde of metastatische borstkanker in de gerandomiseerde PALOMA3-studie (zie rubriek 5.1). De vaakst voorkomende ($\geq 20\%$) bijwerkingen van eender welke graad die werden gemeld bij patiënten die fulvestrant kregen in combinatie met palbociclib, waren neutropenie, leukopenie, infecties, vermoeidheid, misselijkheid, anemie, stomatitis, diarree, trombocytopenie en braken. De vaakst voorkomende ($\geq 2\%$) graad ≥ 3 bijwerkingen waren neutropenie, leukopenie, infecties, anemie, verhoogd AST, trombocytopenie en vermoeidheid.

In Tabel 2 worden de bijwerkingen uit PALOMA3 vermeld.

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

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

Systeem/orgaanklasse Frequentie Voorkeursterm ^a	Fulvestrant + Palbociclib (N=345)		Fulvestrant + placebo (N=172)	
	Alle graden n (%)	Graad ≥ 3 n (%)	Alle graden n (%)	Graad ≥ 3 n (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen				
<i>Zeer vaak</i>				
Infecties ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				
<i>Zeer vaak</i>				
Neutropenie ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leukopenie ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)

Anemie ^c	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Trombocytopenie ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Soms</i>				
Febriele neutropenia	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				
<i>Zeer vaak</i>				
Verminderde eetlust	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Zenuwstelselaandoeningen				
<i>Vaak</i>				
Dysgeusie	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Oogaandoeningen				
<i>Vaak</i>				
Toegenomen traanproductie	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Wazig zien	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Droge ogen	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				
<i>Vaak</i>				
Bloedneus	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Maagdarmsstelselaandoeningen				
<i>Zeer vaak</i>				
Misselijkheid	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Stomatitis ^g	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)
Huid- en onderhuidaandoeningen				
<i>Zeer vaak</i>				
Alopecie	67 (19,4)	N.v.t.	11 (6,4)	N.v.t.
Huiduitslag ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Vaak</i>				
Droge huid	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
<i>Zeer vaak</i>				
Vermoeidheid	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Koorts	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Vaak</i>				
Asthenie	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Onderzoeken				
<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; N.v.t. = niet van toepassing

^a Voorkeurstermen worden vermeld volgens MedDRA 17.1.

^b Onder infecties vallen alle voorkeurstermen die deel uitmaken van de systeem/orgaanklasse Infecties en parasitaire aandoeningen.

^c Onder neutropenie vallen de volgende voorkeurstermen: neutropenie, neutrofielentelling verlaagd.

^d Onder leukopenie vallen de volgende voorkeurstermen: leukopenie, witte bloedceltelling verlaagd.

^e Onder anemie vallen de volgende voorkeurstermen: anemie, hemoglobine verlaagd, hematocriet verlaagd.

^f Onder trombocytopenie vallen de volgende voorkeurstermen: trombocytopenie, plaatjestelling verlaagd.

^g Onder stomatitis vallen de volgende voorkeurstermen: afteuze stomatitis, cheilitis, glossitis, glossodynie, zweervorming in de mond, slijmvliesontsteking, orale pijn, orofaryngeaal ongemak, orofaryngeale pijn, stomatitis.

^h Onder huiduitslag vallen de volgende voorkeurstermen: huiduitslag, maculo-papulaire huiduitslag, pruritische huiduitslag, erythematuze huiduitslag, papulaire huiduitslag, dermatitis, acneiforme dermatitis, toxische huidruptie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Neutropenie

Bij patiënten die fulvestrant krijgen in combinatie met palbociclib in de PALOMA3-studie, werd neutropenie van eender welke graad gemeld bij 290 (84,1%) patiënten, neutropenie graad 3 werd gemeld bij 200 (58,0%) patiënten en neutropenie graad 4 werd gemeld bij 40 (11,6%) patiënten. In de fulvestrant + placebo-groep (n=172) werd neutropenie van eender welke graad gemeld bij 6 (3,5%) patiënten. Er waren geen meldingen van neutropenie graad 3 en 4 in de fulvestrant + placebo-groep.

Bij patiënten die fulvestrant kregen in combinatie met palbociclib was de mediane tijd tot de eerste episode van neutropenie van eender welke graad 15 dagen (bereik 13-512 dagen) en de mediane duur van neutropenie graad ≥ 3 was 16 dagen. Febriele neutropenie werd gemeld bij 3 (0,9%) patiënten die fulvestrant kregen in combinatie met palbociclib.

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Er zijn geïsoleerde meldingen van overdosering met fulvestrant bij mensen. In geval van overdosering, 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 oestrogenreceptor (ER) antagonist, met een affiniteit vergelijkbaar met oestradiol. Fulvestrant blokkeert de trofische werking van oestrogenen, zonder enige partiële (oestrogenachtige) agonistactiviteit. Het werkingsmechanisme wordt in verband gebracht met de neerwaartse regulatie van oestrogenreceptor-eiwitpiegels.

Klinische studies bij postmenopauzale vrouwen met primaire borstkanker hebben aangetoond dat fulvestrant ER-eiwit in ER positieve tumoren significant neerwaarts reguleert in vergelijking met

placebo. Er was ook een significante afname van de expressie van progesteronreceptoren wat overeenkomt met een gebrek aan intrinsieke oestrogenagonerende effecten. Ook is aangetoond dat bij fulvestrant 500 mg de neerwaartse regulatie 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 telde 423 patiënten bij wie een recidief of progressie optrad tijdens anti-oestrogenbehandeling (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 mate van respons (objective response 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 3.

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

Variabele	Schattingsstype ; vergelijking van de behandelingen	Fulvestran t 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Vergelijking tussen de groepen (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				Hazard ratio	95% BI	p-waarde
PFS	K-M mediaan in maanden; hazard ratio					
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) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
OS^b	K-M mediaan in maanden; hazard ratio					
Alle patiënten		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 ^c
-AE subgroep (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 ^c
-AI subgroep (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 ^c
Variabele	Schattingsstype ; vergelijking van de behandelingen	Fulvestran t 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Vergelijking tussen de groepen (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				Absolute verschil %	95% BI	
ORR^d	% patiënten met OR; absolute verschil in %					
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)^a	7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8
---	-----	-----	------	-----------

CBR^e	% patiënten met CB; absolute verschil in %			
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)^a	36,2	32,3	3,9	-6,1; 15,2

- Fulvestrant is geïndiceerd bij patiënten met recidief of progressie van de ziekte tijdens een anti-oestrogeenbehandeling. De resultaten in de AI-subgroep waren niet overtuigend.
- OS geeft de uiteindelijke overlevingsanalyse weer bij een maturiteit van 75%.
- 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 %.
- ORR werd beoordeeld bij patiënten bij wie de uitgangswaarde evalueerbaar was voor respons (d.w.z. patiënten met meetbare ziekte bij baseline: 240 patiënten in de groep met 500 mg fulvestrant en 261 patiënten in de groep met 250 mg fulvestrant).
- Patiënten met een complete respons als beste objectieve response, gedeeltelijk respons of stabiele ziekte ≥ 24 weken.

PFS: Progressievrije overleving; ORR: Objectieve mate van respons; 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, multicentrische 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% BI: 0,419; 0,837) voor de fulvestrant-groep vergeleken met de anastrozol-groep. Voor de subgroep van patiënten met viscerale metastasen (n=254) was de HR 0,993 (95% BI: 0,740; 1,331) voor de fulvestrant-groep vergeleken met de anastrozol-groep. De werkzaamheidsresultaten van de FALCON-studie zijn weergegeven in Tabel 4 en Figuur 1.

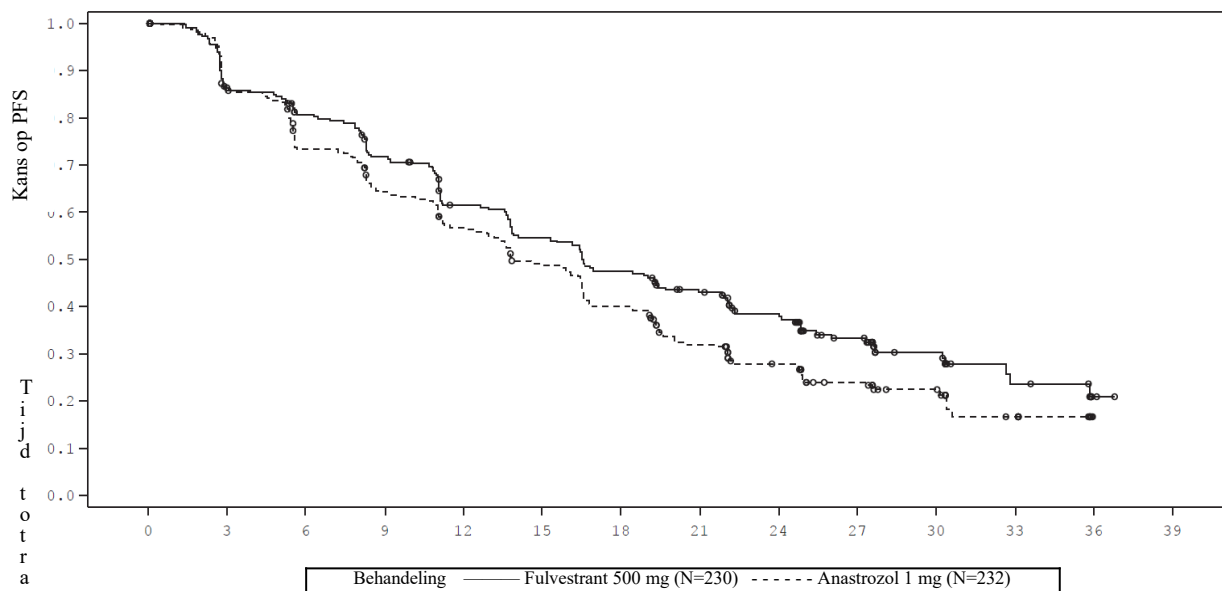
Tabel 4. Samenvatting van de resultaten van het primaire werkzaamheidspunt (PFS) en belangrijke secundaire werkzaamheidspunten (beoordeling door onderzoeker, intent-to-treatpopulatie) – FALCON-studie

	Fulvestrant 500 mg (N=230)	Anastrozol 1 mg (N=232)
Progressievrije overleving		
PFS incidenten (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
Hazard ratio PFS (95% BI) en p-waarde	HR 0,797 (0,637 - 0,999) p = 0,0486	
PFS-mediaan [maanden (95% BI)]	16,6 (13,8 - 21,0)	13,8 (12,0 - 16,6)
Aantal OS incidenten*	67 (29,1%)	75 (32,3%)
Hazard ratio OS (95% BI) en p-waarde	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1%)	88 (44,9%)
ORR Odds Ratio (95% BI) 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%)
CBR Odds Ratio (95% BI) 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



Aantal risicopatiënten

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

a
t
i
e
(
m
a
a
n
d
e
n
)

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 doeltreffend als anastrozol wat betreft progressievrije overleving, objectieve respons en tijd tot overlijden. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de twee behandelingsgroepen in 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 0,95 was (95% BI 0,82 tot 1,10). De objectieve mate van respons 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% BI 0,86 tot 1,19).

Combinatietherapie met palbociclib

Er werd een fase 3, internationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische studie naar fulvestrant 500 mg plus palbociclib 125 mg versus fulvestrant 500 mg plus placebo uitgevoerd bij vrouwen met HR-positieve, HER2-negatieve, lokaal gevorderde borstkanker die niet in aanmerking kwamen voor resectie of radiotherapie met curatief oogmerk of met gemetastaseerde borstkanker, ongeacht hun menopauzale status, bij wie ziekteprogressie optrad na eerdere endocriene behandeling in de (neo)adjuvante of gemetastaseerde setting.

In totaal werden 521 pre-/peri- en postmenopauzale vrouwen met ziekteprogressie binnen 12 maanden na het voltooien van de adjuvante endocriene behandeling of binnen 1 maand na eerdere endocriene behandeling voor gevorderde ziekte, gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar fulvestrant plus palbociclib of fulvestrant plus placebo, en gestratificeerd naar gedocumenteerde gevoeligheid voor eerdere hormoonbehandeling, menopauzale status bij opname in het onderzoek (pre-/peri- versus postmenopauzaal) en aanwezigheid van viscerale metastasen. Pre-/perimenopauzale vrouwen kregen de LHRH-agonist gosereline. Patiënten met gevorderde/gemetastaseerde, symptomatische, viscerale uitzaaiing, die op korte termijn een risico hadden op levensbedreigende complicaties (waaronder patiënten met massieve ongecontroleerde effusies [pleuraal, pericardiaal, peritoneaal], pulmonale lymfangitis en meer dan 50% aantasting van de lever) waren niet geschikt voor inclusie in de studie.

Patiënten bleven de hun toegewezen behandeling krijgen tot objectieve ziekteprogressie, symptomatische achteruitgang, onaanvaardbare toxiciteit, overlijden of intrekking van de toestemming, afhankelijk van hetgeen het eerst optrad. Cross-over tussen behandelingsarmen was niet toegestaan.

Patiënten waren goed gematcht op demografische kenmerken bij baseline en prognostische kenmerken tussen de groep met fulvestrant plus palbociclib en de groep met fulvestrant plus placebo. De mediane leeftijd van de in deze studie opgenomen patiënten was 57 jaar (spreiding 29 - 88). De meeste patiënten in beide behandelingsgroepen waren blank, hadden een gedocumenteerde gevoeligheid voor eerdere hormoonbehandeling en waren postmenopauzaal. Ongeveer 20% van de patiënten was pre-/perimenopauzaal. Alle patiënten hadden eerder een systemische behandeling gehad en de meeste patiënten in beide behandelingsarmen hadden eerder een chemokuur gehad 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 gehad voor hun primaire diagnose.

Het primaire eindpunt van de studie was de door de onderzoeker beoordeelde PFS, geëvalueerd volgens RECIST 1.1. Ondersteunende PFS-analyses waren gebaseerd op een onafhankelijke, centrale radiologische beoordeling. Secundaire eindpunten waren onder meer OR, CBR, algehele overleving (*overall survival* [OS]), veiligheid en tijd tot verslechtering voor het eindpunt ‘pijn’ (TTD, time to deterioration).

Het primaire eindpunt van de studie, het verlengen van de door de onderzoeker beoordeelde PFS bij de tussentijdse analyse op 82% van de geplande PFS-voorvallen, werd bereikt; de resultaten overschreden de vooraf gespecificeerde grens voor de werkzaamheid volgens Haybittle-Peto ($\alpha = 0,00135$), hetgeen een statistisch significante verlenging van de PFS en een klinisch relevant behandelingsaffect aantoonde. De verder bijgewerkte werkzaamheidsgegevens worden weergegeven in Tabel 5.

Na een mediane follow-up 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 Afbeelding 2 en 3.

Tabel 5. Werkzaamheidsresultaten – PALOMA3-studie (beoordeling door de onderzoeker, intent-to-treatpopulatie)

	Bijgewerkte analyse (23 oktober 2015 cut-off)	
	Fulvestrant plus palbociclib (N=347)	Fulvestrant plus placebo (N=174)
Progressievrije overleving		
Mediaan [maanden (95% BI)]	11,2 (9,5 - 12,9)	4,6 (3,5 - 5,6)
Hazard ratio (95% BI) en p-waarde	0,497 (0,398 - 0,620), p <0,000001	
Secundaire eindpunten		
OR [% (95% BI)]	26,2 (21,7 - 31,2)	13,8 (9,0 - 19,8)
OR (meetbare ziekte) [% (95% BI)]	33,7 (28,1 - 39,7)	17,4 (11,5 - 24,8)
CBR [% (95% BI)]	68,0 (62,8 - 72,9)	39,7 (32,3 - 47,3)
Uiteindelijke algehele overleving (OS) (laatste datum: 13 april 2018)		
Aantal incidenten (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediaan [maanden (95% BI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Hazard ratio (95% BI) en p-waarde†	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429†*	

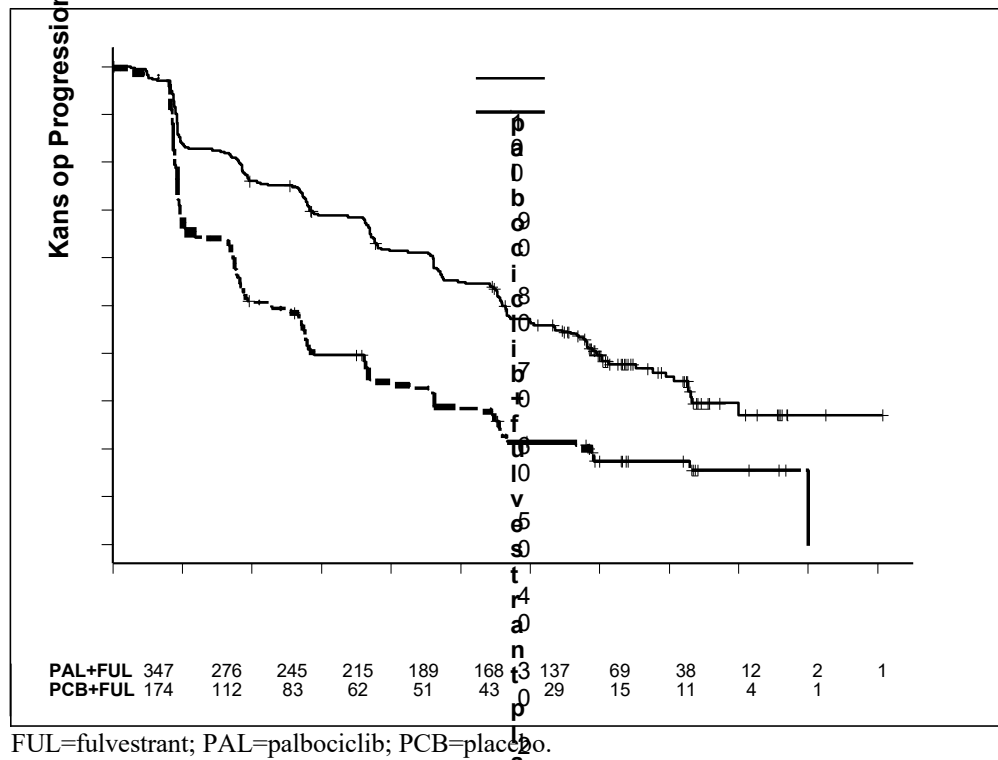
CBR= mate van klinisch voordeel (clinical benefit rate); BI= Betrouwbaarheidsinterval; N=aantal patiënten; OR=objectieve respons;

Resultaten voor de secundaire eindpunten op basis van bevestigde en niet-bevestigde responsen volgens RECIST 1.1.

* Niet statistisch significant.

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

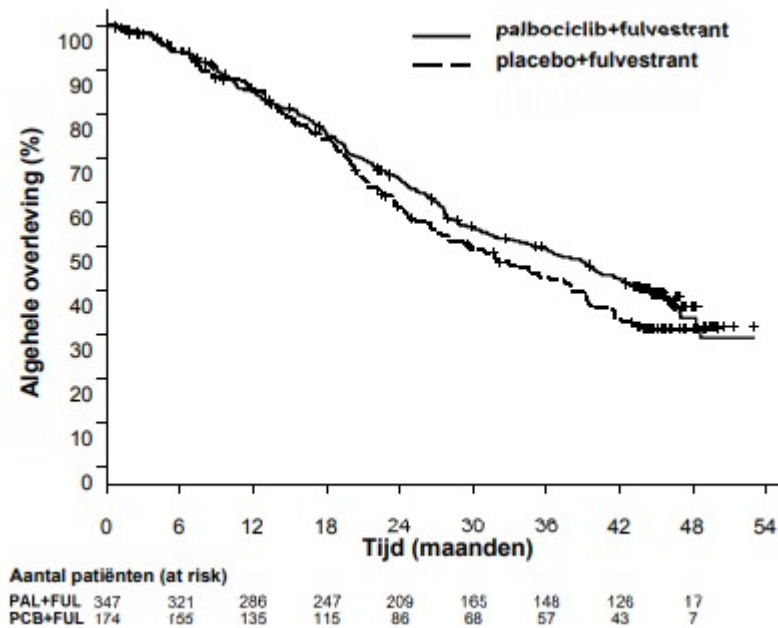
Figuur 2 Kaplan-Meier-curve van progressievrije overleving (beoordeling door onderzoeker, intention-to-treat populatie) – PALOMA3-studie (laatste datum: 23 oktober 2015)



Er werd een afname in het risico van ziekteprogressie of overlijden waargenomen in de fulvestrant plus palbociclib-groep bij alle individuele patiëntgroepen gedefinieerd door stratificatiefactoren en baselinekenmerken. Dit was duidelijk merkbaar voor pre/perimenopauzale vrouwen (HR van 0,46 [95% BI; 0,28-0,75]) en postmenopauzale vrouwen (HR van 0,52 [95% BI; 0,40-0,66]) en patiënten met viscerale locatie van metastatische ziekte (HR van 0,50 [95% BI; 0,38-0,65]) en niet-viscerale locatie van metastatische ziekte (HR van 0,48 [95% BI; 0,33-0,71]). Het voordeel werd eveneens waargenomen ongeacht eerdere therapielijnen in metastatische setting, ongeacht of het 0 (HR van 0,59 [95% BI: 0,37-0,93]), 1 (HR van 0,46 [95% BI: 0,32-0,64]), 2 (HR van 0,48 [95% BI: 0,30-0,76]), of ≥ 3 lijnen (HR van 0,59 [95% BI: 0,28-1,22]) betrof.

Figuur 3. Kaplan-Meier-curve van algehele overleving (intent-to-treat populatie) – PALOMA3-studie (laatste datum: 13 april 2018)

0
 1
 2
 3
 4
 5
 6
 7
 8
 9
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99
 100



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 PALOMA3-studie (intent-to-treatpopulatie)

	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)
OR [% (95% BI)]	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*, Mediaan [maanden (bereik)]	3,8 (3,5-16,7)	5,4 (3,5-16,7)	3,7 (1,9-13,7)	3,6 (3,4-3,7)

*Respons op eindpunten is gebaseerd op bevestigde en niet-bevestigde responsen.

N=aantal patiënten; BI=betrouwbaarheidsinterval; OR=objectieve respons; TTR=tijd tot eerste tumorrespons.

Door de patiënt gemelde symptomen werden beoordeeld met behulp van de European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) vragenlijst voor levenskwaliteit (QLQ)-C30 en de Breast Cancer Module (EORTC QLQ-BR23). In totaal vulden 335 patiënten in de fulvestrant plus palbociclib groep en 166 patiënten in de fulvestrant plus placebo groep de vragenlijst in bij baseline en op ten minste 1 bezoek na baseline.

De tijd tot verslechtering werd vooraf gespecificeerd als de tijd tussen baseline en het eerste optreden van ≥ 10 punten toename ten opzichte van baseline in de pijnsymptoomscores. De toevoeging van palbociclib aan fulvestrant resulteerde in een symptoomvoordeel door het significant vertragen van de tijd tot verslechtering in pijnsymptomen in vergelijking met fulvestrant plus placebo (mediaan 8,0 maanden versus 2,8 maanden; HR van 0,64 [95% BI; 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 microgram 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 maximaal 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 endometriummorfologie.

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 maximaal 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 met borstkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch 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 in combinatie met het McCune Albright syndroom (MAS). De pediatrische patiënten kregen 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 na ongeveer 5 dagen bereikt.

Toepassing van het fulvestrant 500 mg schema geeft blootstellingwaarden 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 [35,1%] ng/ml, C_{\min} 16,3 [25,9%] ng/ml). Bij steady-state worden fulvestrant plasmaconcentraties binnen een relatief nauwe marge behouden 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 ($V_{d_{ss}}$) 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 steroiden. 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-oestrogenmodellen. Studies die gebruikmaken van humane leverpreparaten en recombinant humane enzymen tonen aan dat CYP3A4 het enige P450-iso-enzym 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-iso-enzymen niet inhibeert.

Eliminatie

Fulvestrant wordt voornamelijk als metaboliet geëlimineerd. De voornaamste excretie gebeurt via de feces en minder dan 1% wordt uitgescheiden in de urine. Fulvestrant heeft een hoge klaring, $11 \pm 1,7$ 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.

Speciale populaties

In een populatie farmacokinetische analyse van gegevens 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 patiënten met leverinsufficiëntie in vergelijking met gezonde vrouwen. 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 in combinatie met het McCune Albright syndroom (zie rubriek 5.1). De pediatrische patiënten waren 1 tot 8 jaar oud en kregen maandelijks een intramusculaire dosis fulvestrant van 4 mg/kg. De rekenkundig gemiddelde (standaarddeviatie) steady-state dalconcentratie ($C_{\min, ss}$) en AUC_{ss} 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 en andere formuleringen van fulvestrant werden goed verdragen in alle diersoorten in studies met meerdere doses. Lokale reacties, inclusief myositis en granulomata op de plaats van injectie werden toegeschreven aan het medium, maar de ernst van myositis bij konijnen nam toe met fulvestrant vergeleken met de controlegroep met fysiologische zout. Bij toxiciteitstudies met meervoudige intramusculaire doses fulvestrant bij ratten en honden was de anti-oestrogenactiviteit 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 bij 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 zijn waarschijnlijk van beperkte betekenis 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 drachtig 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 granulocel tumoren bij vrouwelijke ratten bij de hoge dosis, 10 mg/rat/15 dagen, en een verhoogde incidentie van testiculaire Leydigcel tumoren 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)

Environmental Risk Assessment-studies hebben aangetoond dat fulvestrant mogelijk nadelige gevolgen kan veroorzaken voor het aquatisch milieu (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethanol (96 procent)
Benzylalcohol
Benzylbenzoaat
Ricinuosolie

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fulvestrant Sandoz is beschikbaar in één of twee voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik, bestaande uit een gesiliconiseerde cilinder van type-I-glas met: een verzegelde sluiting, een gesiliconiseerde bromobutyl rubber zuiger, een bromobutyl/synthetisch isopreen rubber beschermde dopje, een polystyrene zuigerstang, een polypropyleen afsluitstop. Bovendien wordt elke voorgevulde spuit voorzien van een steriele naald.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor toediening

Dien de injectie toe overeenkomstig de lokale richtlijnen voor het uitvoeren van intramusculaire injecties met grote hoeveelheden.

OPMERKING: als gevolg van de nabijheid van de onderliggende heupzenuw is voorzichtigheid geboden indien Fulvestrant Sandoz wordt toegediend op de dorsogluteale injectieplaats (zie rubriek 4.4).

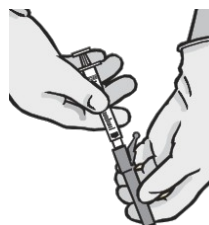
Waarschuwing – Autoclaveer de veiligheidsnaald niet vóór gebruik. De handen moeten altijd achter de naald blijven tijdens het gebruik en bij het wegwerpen.

Injectiespuiten worden geleverd met veiligheidsnaald BD SafetyGlide® of Terumo SurGuard®.

Instructies voor veiligheidsnaald BD SafetyGlide®

Voor elk van de twee injectiespuiten:

- Verwijder de naald en de injectiespuit voorzichtig uit de verpakking.
- Verwijder de beschermdop van de top van de cilinder van de injectiespuit.
- Trek de buitenverpakking van de veiligheidsnaald (BD SafetyGlide) open. Bevestig de veiligheidsnaald op het Luer-lock.
- Draai de naald om deze op de Luer-connector te vergrendelen. Draai tot de naald stevig vast zit.
- Trek de bescherming recht van de naald af om te vermijden dat de punt van de naald wordt beschadigd.



- Verwijder de naaldhuls.
- Houd de injectiespuit vast met de naald naar boven gericht en duw de zuiger voorzichtig in tot het geneesmiddel zich bovenaan de injectiespuit bevindt. Er mag geen lucht in de cilinder aanwezig zijn.
- Dien de injectie langzaam (1-2 minuten/injectie) intramusculair toe in de bil. Voor het gebruiksgemak is de schuine kant van de naald naar dezelfde kant gericht als de hendel.



- Duw onmiddellijk na toediening met één vinger op de hendel om het beschermingsmechanisme te activeren.



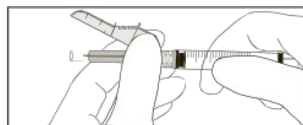
OPMERKING: Activeer weg van uzelf en anderen. Let erop dat u de klik hoort en contoleer visueel of de punt van de naald volledig is bedekt.

Instructies voor veiligheidsnaald Terumo SurGuard®

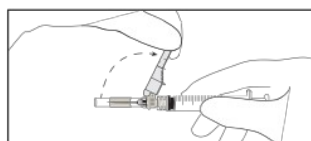
Voor elk van de twee injectiespuiten:

- Verwijder de naald en de injectiespuit voorzichtig uit de verpakking.
- Verwijder de beschermkap van de top van de cilinder van de injectiespuit.

- Bevestig de injectiespuit aan de naald met behulp van een aseptische techniek. Grijp de onderkant van de naald (niet de schacht) vast en draai de injectiespuit naar rechts.



- Draai de bescherming weg van de naald en in de richting van de injectiespuitcilinder naar de getoonde hoek. Verwijder vervolgens de naaldkap.

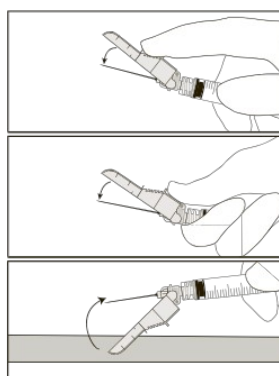


- Houd de injectiespuit vast met de naald naar boven gericht en duw de zuiger voorzichtig in tot het geneesmiddel zich bovenaan de injectiespuit bevindt. Er mag geen lucht in de cilinder aanwezig zijn.

- Dien de injectie langzaam (1-2 minuten/injectie) intramusculair toe in de bil.

- Verwijder na toediening van de injectie, de naald van de huid en activeer met één hand het veiligheidsmechanisme. U kunt dit doen aan de hand van drie methoden:

- vingeractivering
- duimactivering
- oppervlakteactivering



De activering wordt gecontroleerd met een hoorbare en/of voelbare 'klik', en kan zichtbaar worden vastgesteld.

Als u twijfelt of de bescherming volledig geactiveerd is, herhaal deze stap.

Verwijderen

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

BE477146

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 augustus 2015

Datum van laatste verlenging: 22 juni 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2022

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2022