

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fulvestrant Teva 250 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit van 5 ml bevat 250 mg fulvestrant.
Elke ml bevat 50 mg fulvestrant.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke voorgevulde spuit bevat 474 mg alcohol (ethanol), overeenkomend met 94,8 mg/ml.
Elke voorgevulde spuit bevat 500 mg benzylalcohol, overeenkomend met 100 mg/ml.
Elke voorgevulde spuit bevat 750 mg benzylbenzoaat, overeenkomend met 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. Parenterale oplossingen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op partikels en verkleuring.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fulvestrant Teva is geïndiceerd:

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen vrouwen (inclusief ouderen)

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN –

FulvestrantTeva-SKPN-Afsl-impl-LUnrs-V33-V32-jul25

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

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

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

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≥ 30 ml/min). De veiligheid en werkzaamheid werden niet geëvalueerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min), en bijgevolg wordt voorzichtigheid aanbevolen bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Fulvestrant Teva moet worden toegediend als twee opeenvolgende injecties van 5 ml, via trage intramusculaire injectie (1-2 minuten/injectie), één in elke bilspier (gluteaal gebied).

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

Voor gedetailleerde instructies over de toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Fulvestrant Teva moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Fulvestrant Teva moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min).

Omwille van de intramusculaire toedieningsweg, moet Fulvestrant Teva met voorzichtigheid worden gebruikt bij de behandeling van patiënten met hemorragische diathese, trombocytopenie of bij patiënten die anticoagulantia gebruiken.

Trombo-embolische voorvallen worden vaak waargenomen bij vrouwen met gevorderde borstkanker en werden waargenomen in klinische studies met fulvestrant (zie rubriek 4.8). Hiermee moet rekening worden gehouden wanneer Fulvestrant Teva wordt voorgeschreven aan risicopatiënten.

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

Er bestaan geen langetermijngegevens over het effect van fulvestrant op het bot. Omwille van het werkingsmechanisme van fulvestrant, is er een potentieel risico op osteoporose.

De werkzaamheid en veiligheid van Fulvestrant Teva (zij het als monotherapie dan wel in combinatie met palbociclib) zijn niet onderzocht bij patiënten met viscerale crisis.

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

Verstoring van estradiol antilichaamtesten

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

Pediatrische patiënten

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

Hulpstoffen

Ethanol 96% (alcohol)

Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit middel. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt.

Benzylalcohol

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Grote hoeveelheden 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).

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 remt. Klinische interactiestudies met rifampicine (CYP3A4-inductor) en ketoconazol (CYP3A4-remmer) toonden geen klinisch relevante verandering in de klaring van fulvestrant. Een dosisaanpassing is bijgevolg niet noodzakelijk bij patiënten die fulvestrant en CYP3A4-remmers of -inductoren gelijktijdig toegediend krijgen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten geadviseerd worden om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met Fulvestrant Teva en gedurende 2 jaar na de laatste dosis.

Zwangerschap

Fulvestrant Teva is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Er werd aangetoond dat fulvestrant de placenta passeert na toediening van enkelvoudige intramusculaire dosissen bij ratten en konijnen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken, inclusief een verhoogde incidentie van foetale afwijkingen en sterfte (zie rubriek 5.3). Als zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Fulvestrant Teva, moet de patiënt geïnformeerd worden over de potentiële schadelijkheid voor de foetus en het potentiële risico op zwangerschapsafbreking.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

De effecten van Fulvestrant Teva op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet onderzocht.

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

Fulvestrant Teva heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, aangezien asthenie zeer vaak is gemeld met Fulvestrant Teva, moet voorzichtigheid in acht worden genomen door patiënten die deze bijwerking ervaren tijdens het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Monotherapie

Deze rubriek biedt informatie die gebaseerd is op alle bijwerkingen uit klinische studies, post-marketing studies of spontane meldingen. In de samengevoegde dataset van fulvestrant in monotherapie, betroffen de vaakst gemelde bijwerkingen: reacties op de injectieplaats, asthenie, misselijkheid en verhoogde leverenzymen (ALT, AST, ALP).

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

Bijwerkingen in tabelvorm

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

Tabel 1 Bijwerkingen gerapporteerd bij patiënten behandeld met Fulvestrant Teva als monotherapie

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

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN –

FulvestrantTeva-SKPN-Afsl-impl-LUnrs-V33-V32-jul25

- a Omvat bijwerkingen waarvoor de exacte bijdrage van fulvestrant niet kan beoordeeld worden als gevolg van de onderliggende ziekte.
- b De term 'reacties op de injectieplaats' omvat niet de termen bloeding op de injectieplaats, hematoom op de injectieplaats, sciatica, neuralgie en perifere neuropathie.
- c De bijwerking werd niet waargenomen in pivotale klinische studies (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). De frequentie werd 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 pivotale klinische studies is), wat overeenkomt met de frequentie categorie 'soms'.
- d Omvat: artralgie, en minder vaak skeletspierstelselpijn, myalgie en pijn in ledematen.
- e Frequentie categorie in samengevoegde veiligheidsgegevens wijkt af van die van FALCON.
- f Bijwerking niet geconstateerd in FALCON.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

Gewrichts- en skeletspierstelselpijn

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

Behandeling in combinatie met palbociclib

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

Tabel 2 geeft de bijwerkingen afkomstig uit PALOMA3 weer.

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

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

| Systeem/orgaanklassen Frequentie Voorkeursterm ^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 ^e | 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 neutropenie | 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> | | | | |
| Traanproductie verhoogd | 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> | | | | |
| Epistaxis | 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> | | | | |
| Alopecia | 67 (19,4) | NVT | 11 (6,4) | NVT |
| Rash ^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) |
| Pyrexie | 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) |

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN –

FulvestrantTeva-SKPN-Afsl-impl-LUnrs-V33-V32-jul25

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

^a De voorkeurstermen (PT's) zijn vermeld volgens MedDRA 17.1.

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

^c Neutropenie omvat de volgende PT's: neutropenie, neutrofielentelling verlaagd.

^d Leukopenie omvat de volgende PT's: leukopenie, witte bloedceltelling verlaagd.

^e Anemie omvat de volgende PT's: anemie, hemoglobine verlaagd, hematocriet verlaagd.

^f Trombocytopenie omvat de volgende PT's: trombocytopenie, plaatjestelling verlaagd.

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

^h Rash omvat de volgende PT's: rash, maculo-papulaire rash, jeukende rash, erythemateuze rash, papulaire rash, dermatitis, acneïforme dermatitis, toxische huidruptie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Neutropenie

Bij patiënten die in de PALOMA3-studie fulvestrant kregen in combinatie met palbociclib, werd neutropenie (alle graden) gerapporteerd bij 290 (84,1%) patiënten. Bij 200 (58,0%) patiënten betrof het neutropenie graad 3 en bij 40 (11,6%) patiënten neutropenie graad 4. In de fulvestrant + placebo-arm (n = 172) werd neutropenie (alle graden) gerapporteerd bij 6 patiënten (3,5%). Er werden geen gevallen van neutropenie van graad 3 en 4 gerapporteerd in de fulvestrant + placebo-arm.

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – www.fagg.be - Afdeling Vigilantie - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Fulvestrant is een competitieve oestrogeenreceptor (ER) antagonist met een affiniteit die vergelijkbaar is met deze van estradiol. Fulvestrant blokkeert de trofische werking van de oestrogenen zonder enige partieel agonistische (oestrogeenachtige) activiteit. Het werkingsmechanisme is geassocieerd met downregulatie van de oestrogeenreceptor proteïnespiegels. Klinische studies bij postmenopauzale vrouwen met primaire borstkanker toonden aan dat fulvestrant de ER-proteïnen in ER-positieve tumoren significant downreguleert in vergelijking met placebo. Er was ook een significante afname van de expressie van progesteronreceptoren, wat consistent is met het ontbreken van intrinsieke oestrogeen-agonistische effecten. Er werd ook aangetoond dat fulvestrant 500 mg ER en de proliferatiemarker Ki67 in grotere mate downreguleert dan fulvestrant 250 mg bij borsttumoren in postmenopauzale neoadjuvante setting.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij gevorderde borstkanker

Monotherapie

Een fase 3 klinische studie werd uitgevoerd bij 736 postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker die een recidief hadden tijdens of na adjuvante endocriene behandeling of die progressie vertoonden na endocriene behandeling van gevorderde ziekte. De studie sloot 423 patiënten in bij wie een recidief of progressie optrad tijdens anti-oestrogeenbehandeling (AE subgroep) en 313 patiënten bij wie een recidief of progressie optrad tijdens behandeling met een aromataseremmer (AI subgroep). Deze studie vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van fulvestrant 500 mg (n=362) en fulvestrant 250 mg (n=374). Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (progression-free survival, PFS); de belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten waren 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 werkzaamheidsresultaten van de CONFIRM studie zijn samengevat in Tabel 2.

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

| Variabele | Type schatting; vergelijking van de behandelingen | Fulvestrant 500 mg (N=362) | Fulvestrant 250 mg (N=374) | Vergelijking tussen de groepen (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg) | | |
|-----------------------------------|--|----------------------------------|----------------------------------|---|------------|--------------------|
| | | | | Hazard ratio | 95% 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 | Type schatting; Vergelijking van de behandelingen | Fulvestrant 500 mg (N=362) | Fulvestrant 250 mg (N=374) | Vergelijking tussen de groepen (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg) | | |
| | | | | Absoluut verschil in % | 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; absoluut 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 | |

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN –

FulvestrantTeva-SKPN-Afsl-impl-LUnrs-V33-V32-jul25

- a Fulvestrant is geïndiceerd bij patiënten die recidief of progressie van de ziekte vertoonden tijdens een anti-oestrogeenbehandeling.
De resultaten in de AI subgroep zijn niet overtuigend.
- b OS geeft de finale overlevingsanalyses weer bij 75% maturiteit.
- c Nominale p-waarde zonder aanpassingen voor multiplicitéit tussen de initiële analyses van de totale overleving bij een maturiteit van 50% en de geactualiseerde overlevingsanalyses bij een maturiteit van 75%.
- d ORR werd geëvalueerd bij patiënten die evalueerbaar waren voor respons bij de baseline (d.w.z. patiënten met meetbare ziekte bij de baseline: 240 patiënten in de fulvestrant 500 mg groep en 261 patiënten in de fulvestrant 250 mg groep).
- e Patiënten met een beste objectieve respons van complete respons, partiële 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; BI: Betrouwbaarheidsinterval; AI: Aromataseremmer; AE: Anti-oestrogeen.

Er is een gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy, multicentrum fase 3-studie uitgevoerd met 500 mg fulvestrant versus 1 mg anastrozol bij postmenopauzale vrouwen met ER-positieve en/of PgR-positieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die niet eerder waren behandeld met enige vorm van hormoontherapie. In totaal werden 462 patiënten opvolgend gerandomiseerd 1:1 voor behandeling met ofwel 500 mg fulvestrant ofwel 1 mg anastrozol. De randomisatie werd gestratificeerd naar ziektekenmerk (lokaal gevorderd of gemetastaseerd), eerdere chemotherapie voor gevorderde ziekte en meetbare ziekte.

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

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

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

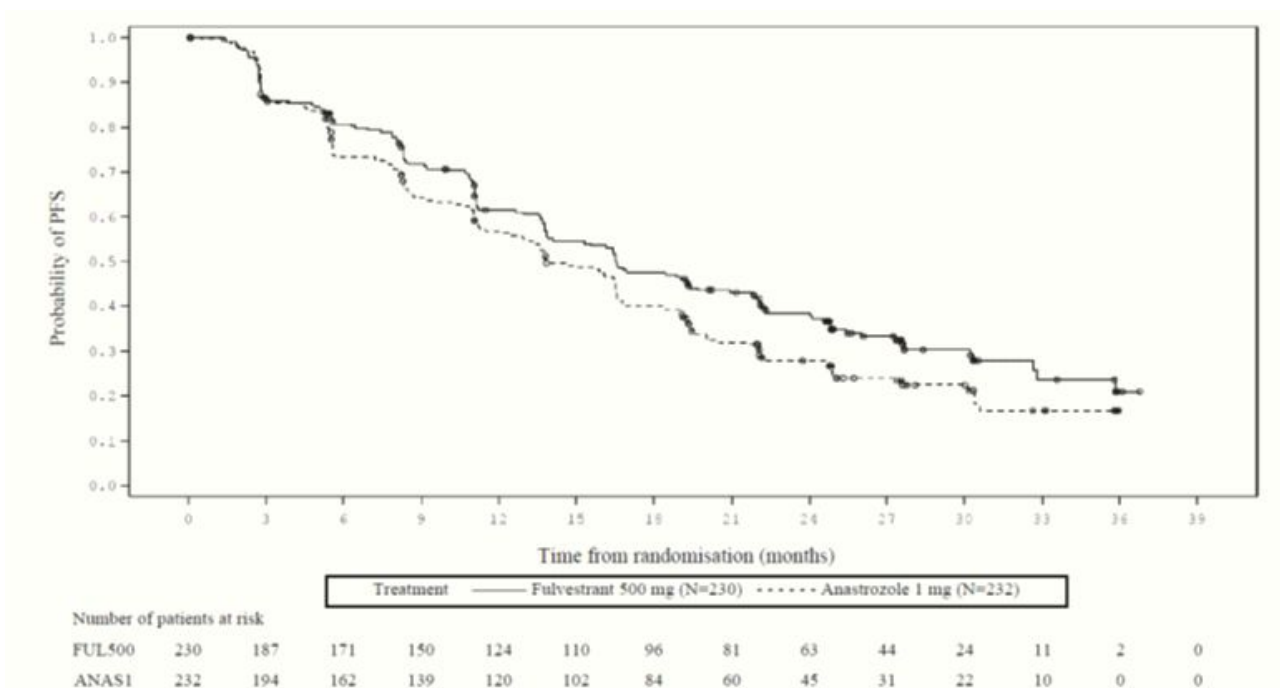
Tabel 4: Samenvatting van de resultaten van het primaire werkzaamheidseindpunt (PFS) en de belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten (beoordeling door onderzoeker, intentio-to-treat populatie) – FALCON-studie

| | Fulvestrant 500 mg (N=230) | Anastrozol 1 mg (N=232) |
|--|---|--|
| Progressievrije overleving | | |
| PFS incidenten (%) | 143 (62,2%) | 166 (71,6%) |
| Hazard ratio PFS (95% CI) en p-waarde | HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486 | |
| PFS-mediaan [maanden (95% CI)] | 16,6 (13,8; 21,0) | 13,8 (12,0; 16,6) |
| OS incidenten (%)* | 67 (29,1%) | 75 (32,3%) |
| Hazard ratio OS (95% CI) en p-waarde | HR 0,875 (0,629 – 1.217) p = 0,4277 | |
| ORR** | 89 (46,1%) | 88 (44,9%) |
| Odds ratio ORR (95% CI) en p-waarde | OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290 | |
| Mediane DoR (maanden) | 20,0 | 13,2 |
| CBR | 180 (78,3%) | 172 (74,1%) |
| Odds ratio CBR (95% CI) en p-waarde | OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045 | |

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

**voor patiënten met meetbare ziekte

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



Twee fase 3 klinische studies werden uitgevoerd bij in totaal 851 postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker die recidief van de ziekte vertoonden tijdens of na adjuvante endocriene behandeling of die progressie vertoonden na endocriene behandeling van gevorderde ziekte. Zevenenzeventig procent (77%) van de studiepopulatie had oestrogeenreceptor-positieve borstkanker. Deze studies vergeleken de veiligheid en werkzaamheid van de maandelijkse toediening van fulvestrant 250 mg versus de dagelijkse toediening van 1 mg anastrozol (aromataseremmer). Globaal was fulvestrant in de maandelijkse dosis van 250 mg minstens even effectief als anastrozol in termen van progressievrije overleving, objectieve respons, en tijd tot overlijden. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de twee behandelingsgroepen in één van deze eindpunten. Het primaire eindpunt was progressievrije overleving. De gecombineerde analyse van beide studies toonde aan dat 83% van de patiënten die fulvestrant kregen, progressie vertoonde, in vergelijking met 85% van de patiënten die anastrozol kregen. De gecombineerde analyse van beide studies toonde aan dat de hazard ratio van progressievrije overleving voor fulvestrant 250 mg ten opzichte van anastrozol 0,95 was (95% BI 0,82 tot 1,10). De objectieve mate van respons was 19,2% voor fulvestrant 250 mg vergeleken met 16,5% voor anastrozol. De mediane tijd tot overlijden was 27,4 maanden voor de patiënten behandeld met fulvestrant en 27,6 maanden voor de patiënten behandeld met anastrozol. De hazard ratio van de tijd tot overlijden voor fulvestrant 250 mg ten opzichte van anastrozol was 1,01 (95% BI 0,86 tot 1,19).

Combinatietherapie met palbociclib

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN –

FulvestrantTeva-SKPN-Afsl-impl-LUnrs-V33-V32-jul25

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

In totaal werden 521 pre-/peri- en postmenopauzale vrouwen met progressieve ziekte tijdens of binnen 12 maanden na voltooiing van de adjuvante endocriene therapie, of vrouwen met gevorderde ziekte binnen 1 maand sinds het starten van eerdere endocriene therapie gerandomiseerd. Dit gebeurde in de verhouding 2:1 naar fulvestrant plus palbociclib of naar fulvestrant plus placebo, waarna er gestratificeerd werd op basis van gedocumenteerde gevoeligheid voor eerdere hormonale therapie, menopauzale status bij het begin van de studie (pre-/peri- versus postmenopauzaal), alsmede aanwezigheid van viscerale metastasen. Pre-/perimenopauzale vrouwen kregen de LHRH-agonist gosereline. Patiënten met gevorderde/gemetastaseerde, symptomatische, viscerale uitzaaiingen die risico liepen op levensbedreigende complicaties op korte termijn (inclusief patiënten met ernstige ongecontroleerde effusies [pleuraal, pericardiaal, peritoneaal], pulmonale lymfangitis, en een voor meer dan 50% aangetaste lever), mochten niet deelnemen aan de studie.

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

De patiënten waren evenredig verdeeld naar baseline demografische en prognostische kenmerken tussen de fulvestrant plus palbociclib-arm en de fulvestrant plus placebo-arm. De mediane leeftijd van de patiënten die aan deze studie deelnamen was 57 jaar (spreiding 29 - 88). In beide behandelarmen was het merendeel van de patiënten blank, hadden zij gedocumenteerde gevoeligheid voor eerdere hormoontherapie en waren zij postmenopauzaal.

Ongeveer 20% van de patiënten was pre-/perimenopauzaal. Alle patiënten hadden eerder systemische therapie gekregen en de meeste patiënten in beide behandelarmen hadden eerder een chemokuur gekregen voor hun primaire diagnose. Meer dan de helft (62%) had een ECOG PS van 0, 60% had viscerale metastasen en 60% had meer dan 1 eerdere hormoonkuur gekregen voor hun primaire diagnose.

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

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

Na een mediane follow-up-tijd van 45 maanden werd de uiteindelijke OS-analyse uitgevoerd, gebaseerd op 310 voorvallen (60% van de gerandomiseerde patiënten). Een verschil van 6,9 maanden in mediane OS werd waargenomen in de palbociclib + fulvestrant-arm, vergeleken met de placebo + fulvestrant-arm. Dit resultaat was niet statistisch significant op het vooraf gespecificeerde significantieniveau van 0,0235 (1-zijdig). In de placebo + fulvestrant-arm kreeg 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 definitieve OS-gegevens van het PALOMA3-onderzoek zijn weergegeven in Tabel 5. De relevante Kaplan-Meier-curves worden respectievelijk in afbeelding 2 en 3 weergegeven.

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

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

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN –

FulvestrantTeva-SKPN-Afsl-impl-LUnrs-V33-V32-jul25

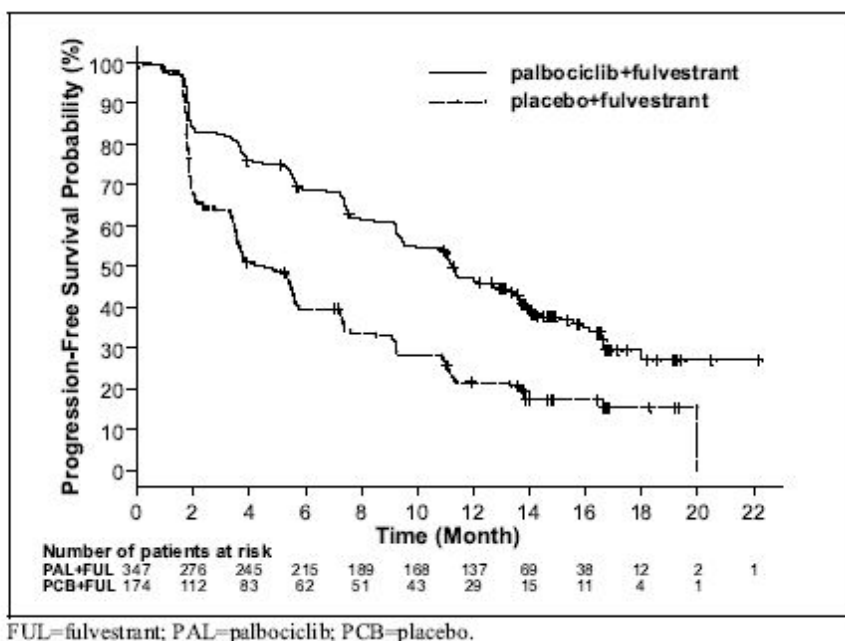
CBR= Klinisch voordeel-respons; CI= Betrouwbaarheidsinterval; N= Aantal patiënten; OR= Objectieve respons;

Resultaten van het secundaire eindpunt zijn gebaseerd op bevestigde en onbevestigde reacties volgens RECIST 1.1.

* Niet statistisch significant

† 1-zijdige p-waarde uit de log-rank-test gestratificeerd op de aanwezigheid van viscerale metastasen en gevoeligheid voor eerdere endocriene therapie per randomisatie.

Figuur 2. Kaplan-Meier-curve van progressievrije overleving (beoordeeld door de onderzoeker, intent-to-treat populatie) – PALOMA3-studie (Afsluitdatum: 23 oktober 2015)



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

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

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

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

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

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN –
 FulvestrantTeva-SKPN-Afsl-impl-LUNrs-V33-V32-jul25

| | 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% 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*, 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) |

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

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

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

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

Effecten op het postmenopauzale endometrium

Preklinische gegevens suggereren niet dat fulvestrant een stimulerend effect heeft op het postmenopauzale endometrium (zie rubriek 5.3). Een studie gedurende 2 weken bij gezonde postmenopauzale vrouwen die behandeld werden met 20 μg ethinylestradiol per dag, toonde aan dat voorbehandeling met fulvestrant 250 mg resulteerde in een significant verminderde stimulatie van het postmenopauzale endometrium, in vergelijking met voorbehandeling met placebo, beoordeeld door ultrasone meting van de endometriumdikte.

Neoadjuvante behandeling gedurende tot 16 weken bij borstkankerpatiënten die behandeld werden met fulvestrant 500 mg of fulvestrant 250 mg, resulteerde niet in klinisch significante veranderingen in de endometriumdikte, wat wijst op het ontbreken van een agonistisch effect. Er is geen bewijs voor ongunstige effecten op het endometrium bij de onderzochte borstkankerpatiënten. Er zijn geen gegevens beschikbaar in verband met de morfologie van het endometrium.

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

Effecten op het bot

Er zijn geen langetermijngegevens beschikbaar over het effect van fulvestrant op het bot. Neoadjuvante behandeling gedurende tot 16 weken bij borstkankerpatiënten met fulvestrant 500 mg of fulvestrant 250 mg resulteerde niet in klinisch significante veranderingen in de serummarkers van bot-turnover.

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 het referentieproduct met fulvestrant in alle subgroepen van pediatrische patiënten met borstkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Een open-label fase 2 studie onderzocht de veiligheid, de werkzaamheid en de farmacokinetiek van fulvestrant bij 30 meisjes van 1 tot 8 jaar oud met progressieve vroegtijdige puberteit geassocieerd met het McCune Albright Syndroom (MAS). De pediatrie patiënten kregen maandelijks een intramusculaire dosis fulvestrant van 4 mg/kg. Deze 12 maanden durende studie onderzocht een reeks van MAS eindpunten en toonde een vermindering van de frequentie van vaginale bloedingen en een afname van de snelheid waarmee de botleeftijd vordert. De steady-state dalconcentraties van fulvestrant bij de kinderen in deze studie kwamen overeen met deze bij volwassenen (zie rubriek 5.2). Er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen aangetoond in deze kleine studie, maar de 5-jaars gegevens zijn nog niet beschikbaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na toediening van fulvestrant langwerkende intramusculaire injectie wordt fulvestrant langzaam geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentraties (C_{max}) worden bereikt na ongeveer 5 dagen. Toediening van het fulvestrant 500 mg-schema geeft blootstellingswaarden van, of dichtbij, de steady state binnen de eerste maand van toediening (gemiddelde [CV]: AUC 475 [33,4%] ng.dagen/ml, C_{max} 25,1 [35,3%] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9%] ng/ml, respectievelijk). In steady state blijven de plasmaconcentraties van fulvestrant behouden binnen een relatief nauwe marge met een bij benadering tot 3-voudig verschil tussen de maximale concentraties en de dalconcentraties. Na intramusculaire toediening is de blootstelling ongeveer dosis-proportioneel in het dosisinterval van 50 tot 500 mg.

Distributie

Fulvestrant ondergaat een uitgebreide en snelle distributie. Het grote schijnbare verdelingsvolume bij steady state (V_{dss}) van ongeveer 3 tot 5 l/kg suggereert dat de distributie grotendeels extravasculair is. Fulvestrant is in hoge mate (99%) gebonden aan plasmaproteïnen. VLDL (very low density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein), en HDL (high density lipoprotein) fracties zijn de belangrijkste bindende componenten. Er werden geen interactiestudies uitgevoerd in verband met de competitieve eiwitbinding. De rol van SHBG (sex hormone-binding globulin) werd niet bepaald.

Biotransformatie

Het metabolisme van fulvestrant werd niet volledig onderzocht, maar omvat combinaties van een aantal mogelijke biotransformatie routes, analoog aan deze van endogene steroïden. De geïdentificeerde metabolieten (waaronder 17-keton, sulfon, 3-sulfaat, 3- en 17-glucuronide metabolieten) zijn minder actief of vertonen een vergelijkbare activiteit als fulvestrant in anti-oestrogeen modellen. Studies die gebruik maken 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; non-P450 routes lijken echter meer te overheersen *in vivo*. *In vitro* gegevens suggereren dat fulvestrant CYP450 iso-enzymen niet remt.

Eliminatie

Fulvestrant wordt voornamelijk in gemetaboliseerde vorm geëlimineerd. De belangrijkste excretieweg is via feces, en minder dan 1% wordt uitgescheiden in de urine. Fulvestrant heeft een hoge klaring, $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, wat wijst op een hoge hepatische extractie ratio. De terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) na intramusculaire toediening wordt bepaald door de absorptiesnelheid en werd geschat op 50 dagen.

Speciale populaties

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

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

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

Pediatische patiënten

De farmacokinetiek van fulvestrant werd geëvalueerd in een klinische studie bij 30 meisjes met progressieve vroegtijdige puberteit geassocieerd met het McCune Albright Syndroom (zie rubriek 5.1). De pediatische patiënten waren 1 tot 8 jaar oud en kregen maandelijks een intramusculaire dosis fulvestrant van 4 mg/kg. De geometrische 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 deze bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De acute toxiciteit van fulvestrant is laag.

Het referentieproduct en andere formuleringen van fulvestrant werden goed verdragen in dierspecies die gebruikt werden in studies met meerdere dosissen. Lokale reacties, inclusief myositis en granulomata op de injectieplaats, werden toegeschreven aan het medium, maar de ernst van myositis bij konijnen was toegenomen met fulvestrant, in vergelijking met de controlegroep die een fysiologische zoutoplossing kreeg. In toxiciteitsstudies met meerdere intramusculaire dosissen van fulvestrant bij ratten en honden, was de anti-oestrogene activiteit van fulvestrant verantwoordelijk voor de meeste effecten die waargenomen werden, vooral in het vrouwelijk voortplantingssysteem, maar ook in andere hormoongevoelige organen bij beide geslachten. Na chronische toediening (12 maanden) werd bij enkele honden in verschillende weefsels arteritis waargenomen.

In studies bij honden werden, na orale en intraveneuze toediening, effecten op het cardiovasculair systeem (lichte stijgingen van het S-T segment op het ECG [oraal], en sinusstilstand bij één hond [intraveneus]) waargenomen. Deze effecten traden op bij blootstellingsniveaus die hoger lagen dan deze bij patiënten (C_{max} >15-maal) en zijn wellicht van beperkte betekenis voor de veiligheid bij de mens in de klinische dosis.

Fulvestrant toonde geen genotoxisch potentieel.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN –

FulvestrantTeva-SKPN-Afsl-impl-LUnrs-V33-V32-jul25

Fulvestrant vertoonde effecten op de reproductie en de embryonale/foetale ontwikkeling consistent met zijn anti-oestrogene activiteit, in dosissen die vergelijkbaar waren met de klinische dosis. Bij ratten werden een reversibele reductie van de vrouwelijke vruchtbaarheid en embryonale overleving, dystocie en een verhoogde incidentie van foetale afwijkingen, inclusief tarsale flexuur, waargenomen. Konijnen die fulvestrant kregen, konden hun dracht niet behouden. Er werd een toename in het gewicht van de placenta en het post-implantatie verlies van foetussen waargenomen. Er was een verhoogde incidentie van foetale afwijkingen bij konijnen (achterwaartse verplaatsing van de bekkengordel en de 27 presacrale wervels).

Een twee jaar durende oncogeniciteitsstudie bij ratten (intramusculaire toediening van fulvestrant) toonde een verhoogde incidentie van ovariële goedaardige granulosa-cel tumoren bij vrouwelijke ratten in de hoge dosis, 10 mg/rat/15 dagen, en een verhoogde incidentie van testiculaire Leydig-cel tumoren bij mannelijke ratten. In een twee jaar durende oncogeniciteitsstudie bij muizen (dagelijkse orale toediening) was er een verhoogde incidentie van ovariële sex-cord-stromatumoren (zowel goedaardige als kwaadaardige) in dosissen van 150 en 500 mg/kg/dag. Bij de NOEL (no-observed-effect level, het niveau waarbij geen effect werd waargenomen) voor deze bevindingen waren de systemische blootstellingsniveaus (AUC) bij ratten ongeveer 1,5-maal hoger dan de verwachte blootstellingsniveaus bij de mens bij vrouwelijke ratten en 0,8-maal bij mannelijke ratten, en bij muizen, ongeveer 0,8-maal hoger dan de verwachte blootstellingsniveaus bij de mens, zowel bij mannelijke als vrouwelijke muizen. Inductie van dergelijke tumoren is consistent met de farmacologie-gerelateerde endocriene feedback-veranderingen in gonadotropinespiegels veroorzaakt door anti-oestrogenen bij dieren met een cyclus. Daarom worden deze bevindingen niet als relevant beschouwd voor het gebruik van fulvestrant bij postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker.

Environmental Risk Assessment (ERA)

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethanol (96%)
Benzylalcohol
Benzylbenzoaat
Castorolie, geraffineerd

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C - 8°C).

Temperatuurschommelingen buiten 2°C - 8°C moeten beperkt zijn. Dit betekent dat bewaring bij temperaturen boven 25°C moet vermeden worden, en dat een periode van 4 maanden met een gemiddelde bewaar temperatuur van het product beneden 25°C (maar boven 2°C - 8°C) niet mag worden overschreden. Na temperatuurschommelingen moet het product onmiddellijk tot de aanbevolen bewaarcondities worden teruggebracht (gekoeld bewaren en transporteren 2°C - 8°C).

Temperatuurschommelingen hebben een cumulatief effect op de kwaliteit van het product en de periode van 4 maanden mag niet overschreden worden tijdens de 2 jaar durende bewaartermijn van Fulvestrant Teva (zie rubriek 6.3). Blootstelling aan temperaturen beneden 2°C zal geen schade toebrengen aan het product op voorwaarde dat het niet beneden – 20°C wordt bewaard.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De voorgevulde spuit bestaat uit:

Een voorgevulde spuit van doorzichtig type I glas met polypropyleen plunjer, met een Luer-vergrendeling, die 5 ml Fulvestrant Teva oplossing voor injectie bevat.

Een beschermde naald voor bevestiging op de cilinder is ook bijgeleverd.

Of

Twee voorgevulde spuiten van doorzichtig type I glas met polypropyleen plunjer, met een Luer-vergrendeling, die elk 5 ml Fulvestrant Teva oplossing voor injectie bevatten. Beschermde naalden voor bevestiging op elke cilinder zijn ook bijgeleverd.

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

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

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

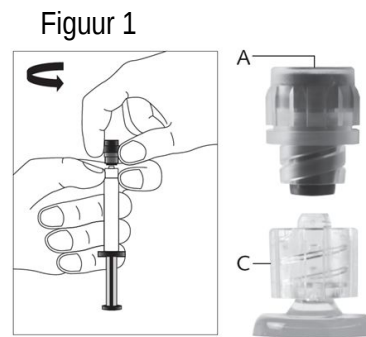
Waarschuwing – Autoclaveer de beschermde naald niet vóór gebruik.

De handen moeten altijd achter de naald blijven tijdens het gebruik en bij het weggooien.

Voor elk van de twee spuiten:

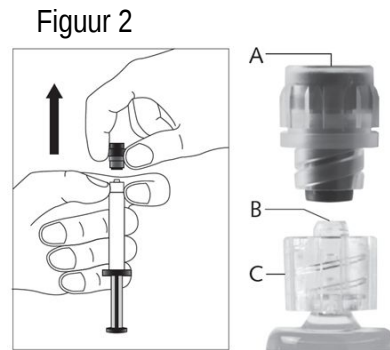
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN –
FulvestrantTeva-SKPN-Afsl-impl-LUnrs-V33-V32-jul25

- Verwijder de glazen cilinder uit de houder en controleer of deze niet beschadigd is.
- Open de buitenverpakking van de beschermde naald.
- Parenterale oplossingen dienen voorafgaand aan de toediening visueel gecontroleerd te worden op deeltjes en kleurverandering.
- Houd de injectiespuit rechtop bij het geribbelde deel (C). Pak met de andere hand de dop (A) en draai de dop voorzichtig tegen de klok in totdat de dop losraakt om te worden verwijderd (zie Figuur 1).

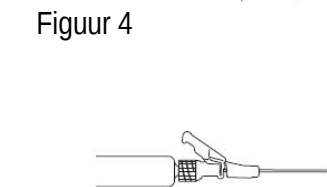
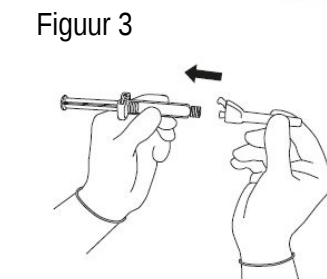


SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN –
FulvestrantTeva-SKPN-Afsl-impl-LUUnrs-V33-V32-jul25

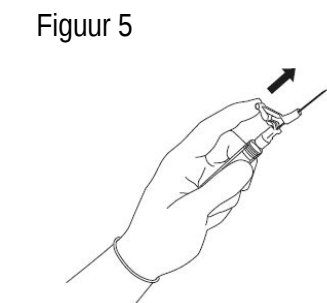
- Verwijder de dop (A) recht omhoog. OM STERILITEIT TE BEWAREN HET UITEINDE VAN DE SPUIT (Luer-Lock) (B) NIET AANRAKEN (zie figuur 2).



- Bevestig de beschermde naald aan de Luer-Lock en draai totdat deze stevig vastzit. (zie Figuur 3).
- Controleer dat de naald goed bevestigd is aan het Luer-verbindingstuk.
- Breng de gevulde spuit naar de plaats van toediening.
- Trek de beschermhuls in een rechte lijn van de naald om beschadiging van de naaldpunt te vermijden.
- Verwijder overtollige lucht uit de spuit.
- Dien langzaam intramusculair toe (1-2 minuten/injectie) in de bilspier (gluteaal gebied). Voor het gemak van de gebruiker, is de schuine kant van de naald naar dezelfde kant gericht als de hendel (zie Figuur 4).



- Na de injectie, duw onmiddellijk met één vinger op de hendel om het beschermingsmechanisme van de naald te activeren (zie Figuur 5).
NOTA: Activeer weg van uzelf en anderen. Luister naar de klik en controleer visueel of de punt van de naald volledig is bedekt.



Verwijdering

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

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

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

BE496915

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 april 2016
Datum van laatste verlenging: 24 oktober 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de tekst: 07/2025
Datum van laatste goedkeuring van de tekst: 07/2025