

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Vastaloma 250 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur 250 mg fulvestrant í 5 ml lausn.

Hjálparefni með þekkta verkun (í 5 ml)

Etanól 96% (alkóhól), 500 mg

Benzýlalkóhól (E1519), 500 mg

Benzýlbenzóat, 750 mg

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

Tær, litlaus til gul, seigfljótandi lausn án sjáanlegra agna.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Fulvestrant er ætlað:

- sem einlyfjameðferð við estrógenviðtaka jákvæðu brjóstakrabbameini sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum hjá konum eftir tíðahvörf:
  - sem hafa ekki fengið áður meðferð með lyfi með verkun á innkirtla, eða
  - þegar sjúkdómur tekur sig upp að nýju við eða eftir viðbótarmeðferð með andestrógeni, eða ef sjúkdómur sem meðhöndlaður er með andestrógeni fer versnandi.
- í samsettri meðferð með palbociclibi til meðferðar á hormónaviðtaka jákvæðu (hormone receptor (HR)-positive), manna húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2 neikvæðu (human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative) staðbundnu langt gengnu brjóstakrabbameini eða brjóstakrabbameini með meinvörpum, hjá konum sem hafa áður fengið meðferð með lyfi með verkun á innkirtla (sjá kafla 5.1).

Hjá konum fyrir tíðahvörf og konum sem nálgast tíðahvörf á samsett meðferð með palbociclibi að vera gefin samhliða örva leysiþáttar gulbúskveikju (LHRH-örva).

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

*Fullorðnar konur (þ.m.t. aldraðar)*

Ráðlagður skammtur er 500 mg með eins mánaðar millibili, með 500 mg viðbótarskammti sem gefinn er tveimur vikum eftir upphafsskammt.

Þegar fulvestrant er notað í samsettri meðferð með palbociclibi, sjá einnig samantekt á eiginleikum palbociclibs.

Konur fyrir tíðahvörf og konur sem nálgast tíðahvörf eiga að fá meðferð með LHRH-örva í samræmi við staðbundnar klínískar leiðbeiningar áður en samsett meðferð með fulvestranti og palbociclibi hefst og allan meðferðartímann.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er ráðlagt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun  $\geq 30$  ml/mín.). Öryggi og verkun hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun  $< 30$  ml/mín.) og því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er mælt með að skammti handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi sé breytt. Þó skal gæta varúðar við notkun handa þessum sjúklingum, þar sem útsetning fyrir fulvestranti getur aukist. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun fulvestrants hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Fyrirliggjandi gögnum er lýst í köflum 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að setja fram ráðleggingar um skammta.

### Lyfjagjöf

Fulvestrant á að gefa sem tvær 5 ml inndælingar í röð með hægri inndælingu í vöðva (1-2 mínútur/inndælingu), ein í hvora rasskinn (í rassvöðva).

Sýna skal aðgát ef fulvestrant er dælt í rasskinn (dorsogluteal) vegna nálægðar settaugarinnar sem liggur þar undir.

Varðandi ítarlegar notkunarleiðbeiningar sjá kafla 6.6.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Meðganga og brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

Alvarlega skert lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Fulvestrant á að nota með varúð hjá sjúklingum með vægt- til meðalskerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Fulvestrant á að nota með varúð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun minni en 30 ml/mín.).

Vegna þess að lyfið er gefið í vöðva skal gæta varúðar við notkun fulvestrants hjá sjúklingum með blæðingarhneigð, blóðflagnafæð eða sem eru á blóðþynningarmeðferð.

Tilvik um segarek sjást oft hjá konum með langt gengið brjóstakrabbamein og hafa sést í klínískum rannsóknum með fulvestranti (sjá kafla 4.8). Þetta ætti að hafa í huga þegar fulvestranti er ávísað sjúklingum í áhættuhópi.

Greint hefur verið frá aukaverkunum eins og settaugarbólgu, taugahvotum, taugaverkjum og útlægum taugaverkjum við inndælingu með fulvestranti. Sýna skal aðgát þegar fulvestrant er gefið í rasskinn (dorsogluteal) vegna nálægðar settaugarinnar sem liggur þar undir (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Engar langtíma upplýsingar liggja fyrir um áhrif fulvestrants á bein. Vegna verkunarháttar fulvestrants er hugsanlega hættu á beinþynningu.

Verkun og öryggi fulvestrants (í einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með palbociclibi) hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með lífshættulegan sjúkdóm í innvflum (critical visceral disease).

Fyrir samsetta meðferð með fulvestranti og palbociclibi, sjá einnig samantekt á eiginleikum palbociclibs.

#### *Áhrif á mælingar á mótefnum estradíóla*

Vegna þess hve byggingarlega lík fulvestrant og estradíól eru getur fulvestrant haft áhrif á estradíól mælingar sem nota mótefni og leitt til að gildi estradíóls mælist ranglega hækkuð.

#### *Etanól*

Þetta lyf inniheldur 500 mg af alkóhóli (etanóli) í hverri inndælingu sem samsvarar 100 mg/ml (10% w/v). Magnið í hverri inndælingu lyfsins samsvarar 13 ml af bjór eða 5 ml af léttvíni.

500 mg skammtur af þessu lyfi (tvær sprautur) sem gefið er fullorðnum konum sem eru 70 kg að þyngd myndi leiða til útsetningar fyrir 14,3 mg/kg af etanóli sem getur valdið hækkun á styrk alkóhóls í blóði um 2,4 mg/100 ml (sjá Viðauka I við skýrslu EMA/CHMP/43486/2018). Til samanburðar þá er líklegt að styrkur alkóhóls í blóði sé um það bil 50 mg/100 ml hjá fullorðnum einstaklingi sem hefur drukkið glas af léttvíni eða 500 ml af bjór.

Samhliða gjöf með lyfjum sem innihalda til dæmis própýlen glýkól eða etanól getur leitt til uppsöfnunar etanóls og valdið aukaverkunum.

#### *Benzýlalkóhól*

Þetta lyf inniheldur benzýlalkóhól sem hjálparefni sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

#### Börn

Fulvestrant er ekki ætlað börnum og unglingum vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Klínísk rannsókn á milliverkunum við mídazolam (hvarfefni CYP3A4) sýndi að fulvestrant hemur ekki CYP3A4. Klínískar rannsóknir á milliverkunum við rífampisín (örvar CYP3A4) og ketókónasól (hemur CYP3A4) sýndu að engar breytingar verða á úthreinsun fulvestrants sem hafa klíniska þýðingu. Breytingar á skömmtum eru þess vegna ekki nauðsynlegar hjá sjúklingum sem fá fulvestrant samhliða CYP3A4 hemlum eða örvum.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

#### Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Vastaloma stendur og í 2 ár eftir síðasta skammt.

#### Meðganga

Fulvestrant má ekki nota á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Sýnt hefur verið fram á að fulvestrant berst um fylgju eftir einn skammt í vöðva hjá rottum og kaninum. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt eitiráhrif á æxlun þ.m.t. aukna tíðni á afbrigðileika hjá fósturum og fósturlát (sjá kafla 5.3). Ef þungun verður á meðan fulvestrant er tekið, verður að upplýsa sjúklinginn um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið og hugsanlega hættu á fósturláti.

#### Brjóstagjöf

Stöðva skal brjóstagjöf meðan á meðferð með fulvestranti stendur. Fulvestrant skilst út í mjólk hjá mjólkandi rottum. Ekki er vitað hvort fulvestrant skilst út í brjóstamjólk. Með möguleikann á

alvarlegum aukaverkunum af völdum fulvestrants hjá brjóstmylkingum í huga, er notkun meðan á brjóststajöf stendur frábending (sjá kafla 4.3).

#### Frjósemi

Áhrif fulvestrants á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið rannsökuð.

### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Fulvestrant hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Engu að síður, þar sem mjög algengt er að greint hafi verið frá þróttleysi við notkun fulvestrants, skulu þeir sjúklingar sem finna fyrir þessari aukaverkun gæta varúðar við akstur eða notkun véla.

### 4.8 Aukaverkanir

#### Samantekt á öryggi

##### *Einlyfjameðferð*

Þessi kafli veitir upplýsingar byggðar á öllum aukaverkunum úr klínískum rannsóknum, rannsóknum eftir markaðssetningu lyfsins eða beinum tilkynningum. Í sameinuðum upplýsingum um fulvestrant einlyfjameðferð voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá viðbrögð á stungustað, þróttleysi, ógleði og hækkun lifrarensíma (ALT, AST, ALP).

Í töflu 1 voru eftirfarandi tíðniflokkar fyrir aukaverkanir reiknaðir út frá fulvestrant 500 mg meðferðarminnum í samanlagðri greiningu á öryggi í rannsóknum með samanburði á fulvestrant 500 mg við fulvestrant 250 mg [CONFIRM (rannsókn D6997C00002), FINDER 1 (rannsókn D6997C00004), FINDER 2 (rannsókn D6997C00006) og NEWEST (rannsókn D6997C00003) rannsóknunum] eða eingöngu úr FALCON (rannsókn D699BC00001) með samanburði á fulvestrant 500 mg við anastrózól 1 mg. Þar sem mismunur er á tíðni milli heildargreiningarinnar á öryggi og FALCON er hæsta tíðni sýnd. Tíðnin í töflu 1 var byggð á öllum tilkynntum tilvikum, óháð því hvernig orsakasambandið var metið af sérfræðingi. Miðgildi meðferðarlengdar fulvestrants 500 mg í sameinuðum upplýsingum (þ.m.t. rannsóknirnar sem nefndar eru hér að ofan ásamt FALCON) var 6,5 mánuðir.

#### Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir sem eru taldar upp hér fyrir neðan eru flokkaðar eftir tíðni og líffærum. Tíðniflokkun er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 1 Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu fulvestrant einlyfjameðferð**

<b>Aukaverkanir flokkaðar eftir líffærum og tíðni</b>		
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Þvagfærasýkingar
Blóð og eitlar	Algengar	Fækkun blóðflagna <sup>e</sup>
Ónæmiskerfi	Mjög algengar	Ofnæmisviðbrögð <sup>e</sup>
	Sjaldgæfar	Bráðaofnæmisviðbrögð
Efnaskipti og næring	Algengar	Lystarleysi <sup>a</sup>
Taugakerfi	Algengar	Höfuðverkur
Æðar	Mjög algengar	Hitakóf <sup>e</sup>
	Algengar	Bláæðasegarek <sup>a</sup>
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði
	Algengar	Uppköst, niðurgangur
Lifur og gall	Mjög algengar	Hækkun lifrarensíma (ALAT, ASAT, ALP) <sup>a</sup>
	Algengar	Hækkun bílírúbíns <sup>a</sup>
	Sjaldgæfar	Lifrabílan <sup>c, f</sup> , lifrabólga <sup>f</sup> , hækkun gamma-GT <sup>f</sup>

Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot <sup>e</sup>
Stoðkerfi og stoðvefur	Mjög algengar	Verkur í lið og stoðkerfi <sup>d</sup>
	Algengar	Bakverkur <sup>a</sup>
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Blæðing frá leggöngum <sup>e</sup>
	Sjaldgæfar	Hvítsveppasýking í leggöngum <sup>f</sup> , hvítleit útferð (leukorrhea) <sup>f</sup>
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þróttleysi <sup>a</sup> , viðbrögð á stungustað <sup>b</sup>
	Algengar	Úttaugakvilli <sup>e</sup> , settaugarbólga <sup>e</sup>
	Sjaldgæfar	Blæðing á stungustað <sup>f</sup> , margúll á stungustað <sup>f</sup> , taugahvot <sup>c,f</sup>

<sup>a</sup> Felur í sér aukaverkanir þar sem ekki er hægt að meta framlag fulvestrants vegna undirligjandi sjúkdóma.

<sup>b</sup> Heitið viðbrögð á stungustað felur ekki í sér blæðingu á stungustað, margúl á stungustað, settaugarbólgu, taugahvot og útlæga taugaverki.

<sup>c</sup> Kom ekki fram í stórum klínískum rannsóknum (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). Tíðni var reiknuð með því að nota efri mörk 95% öryggisbils fyrir punktmatíð (point estimate). Það reiknast sem 3/560 (þar sem 560 er fjöldi sjúklinga í stóru klínísku rannsóknunum), sem jafngildir tíðniflokknum „sjaldgæfar“.

<sup>d</sup> Felur í sér: liðverki og fátíðari verki í stoðkerfi, vöðvaverki og verk í útlím.

<sup>e</sup> Mismunandi tíðniflokkur í upplýsingum úr heildargreiningunni á öryggi og FALCON.

<sup>f</sup> Aukaverkun kom ekki fram í FALCON.

### Lýsing á sérstökum aukaverkunum

Lýsingarnar hér fyrir neðan byggjast á öryggisgreiningu upplýsinga um 228 sjúklinga sem fengu að minnsta kosti einn (1) skammt af fulvestranti og 232 sjúklinga sem fengu að minnsta kosti einn (1) skammt af anastrózóli, talið í sömu röð, í fasa 3 rannsókninni FALCON.

#### Verkur í lið og stoðkerfi

Í FALCON rannsókninni greindu 65 sjúklingar (31,2%) í fulvestrant arminum og 48 sjúklingar (24,1%) í anastrózól arminum frá verk í lið og stoðkerfi. Af þeim 65 sjúklingum sem voru í fulvestrant arminum greindu 40% sjúklinga (26/65) frá verk í lið og stoðkerfi á fyrsta mánuði meðferðarinnar og 66,2% sjúklinganna (43/65) á fyrstu 3 mánuðum meðferðarinnar. Enginn sjúklinganna greindi frá tilviki sem var á CTCAE stigi  $\geq 3$  eða krafðist skammtalækkunar, skammtahlés eða stöðvunar meðferðar vegna þessara aukaverkana.

#### Samsett meðferð með palbociclibi

Heildaröryggi fulvestrants í samsettri meðferð með palbociclibi er byggt á upplýsingum frá 517 sjúklingum með hormónaviðtaka jákvætt, HER2-neikvætt langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum í slembuðu PALOMA3 rannsókninni (sjá kafla 5.1). Algengustu ( $\geq 20\%$ ) aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu fulvestrant í samsettri meðferð með palbociclibi voru daufkýrningafæð, hvítfrumnafæð, sýkingar, þreyta, ógleði, blóðleysi, munnbólga, niðurgangur, blóðflagnafæð og uppköst. Algengustu ( $\geq 2\%$ )  $\geq 3$  stigs aukaverkanirnar voru daufkýrningafæð, hvítfrumnafæð, sýkingar, blóðleysi, hækkað ASAT, blóðflagnafæð og þreyta.

Tafla 2 sýnir aukaverkanir úr PALOMA3.

Miðgildislengd útsetningar fyrir fulvestranti var 11,2 mánuðir í fulvestrant + palbociclib hópnum og 4,8 mánuðir í fulvestrant + lyfleysu hópnum. Miðgildislengd útsetningar fyrir palbociclibi í fulvestrant + palbociclib hópnum var 10,8 mánuðir.

**Tafla 2 Aukaverkanir byggðar á PALOMA3 rannsókn (N=517)**

Líffærakerfi Tíðni Kjörheiti <sup>a</sup>	Fulvestrant + palbociclib (N=345)		Fulvestrant + lyfleysa (N=172)	
	Öll stig n (%)	Stig $\geq 3$ n (%)	Öll stig n (%)	Stig $\geq 3$ n (%)
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>				
<i>Mjög algengar</i>				

Sýkingar <sup>b</sup>	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
<b>Blóð og eitlar</b>				
<i>Mjög algengar</i>				
Daufkyrningafæð <sup>c</sup>	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Hvítfrumnafæð <sup>d</sup>	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Blóðleysi <sup>e</sup>	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Blóðflagnafæð <sup>f</sup>	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Sjaldgæfar</i>				
Daufkyrningafæð með hita	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
<b>Efnaskipti og næring</b>				
<i>Mjög algengar</i>				
Minnkuð matarlyst	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
<b>Taugakerfi</b>				
<i>Algengar</i>				
Bragðskynstruflanir	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
<b>Augu</b>				
<i>Algengar</i>				
Aukið táraflæði	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Þokusýn	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Augnþurrkur	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
<b>Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti</b>				
<i>Algengar</i>				
Blóðnasir	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
<b>Meltingarfæri</b>				
<i>Mjög algengar</i>				
Ógleði	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Munnbólga <sup>g</sup>	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Niðurgangur	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Uppköst	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
<b>Húð og undirhúð</b>				
<i>Mjög algengar</i>				
Hárlos	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
Útbrot <sup>h</sup>	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Algengar</i>				
Þurr húð	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>				
<i>Mjög algengar</i>				
Preyta	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Hiti	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Algengar</i>				
Próttleysi	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>				
<i>Mjög algengar</i>				
Hækkað ASAT	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Algengar</i>				
Hækkað ALAT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALAT=alanín amínótransferasi; ASAT=aspartat amínótransferasi; N/n=fjöldi sjúklinga; NA=á ekki við

<sup>a</sup> Aukaverkanir (kjörheiti) eru taldar upp samkvæmt MedDRA 17.1.

<sup>b</sup> Sýkingar eru öll kjörheiti sem sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra ná yfir.

<sup>c</sup> Daufkyrningafæð felur í sér eftirfarandi kjörheiti: daufkyrningafæð, fækkun daufkyrninga.

<sup>d</sup> Hvítfrumnafæð felur í sér eftirfarandi kjörheiti: hvítfrumnafæð, fækkun hvíttra blóðkorna.

<sup>e</sup> Blóðleysi felur í sér eftirfarandi kjörheiti: blóðleysi, minnkað hemóglóbín, minnkuð blóðkornaskil.

<sup>f</sup> Blóðflagnafæð felur í sér eftirfarandi kjörheiti: blóðflagnafæð, fækkun blóðflagna.

<sup>g</sup> Munnbólga felur í sér eftirfarandi kjörheiti: munnslímusæri, varabólga, tungubólga, tungusviði, munnsár, slímhúðarbólga, verkur í munni, óþægindi í munni og koki, verkur í munni og koki, munnbólga.

- h. Útbrot fela í sér eftirfarandi kjörheiti: útbrot, dröfnuörðuútbrot, kláðaútbrot, roðaútbrot, örðuútbrot, húðbólga, þrymlabólulík húðbólga, eitrunarhúðkvilli.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Daufkyrningafæð*

Hjá sjúklingum sem fengu fulvestrant í samsettri meðferð með palbociclibi í PALOMA3 rannsókninni var greint frá daufkyrningafæð af hvaða stigi sem er hjá 290 (84,1%) sjúklingum, 3. Stigs daufkyrningafæð hjá 200 (58,0%) sjúklingi og 4. stigs daufkyrningafæð hjá 40 (11,6%) sjúklingum. Í fulvestrant + lyfleysu hópnum (n=172) var greint frá daufkyrningafæð af hvaða stigi sem er hjá 6 (3,5%) sjúklingum. Ekki var greint frá 3. eða 4. stigs daufkyrningafæð í fulvestrant + lyfleysu hópnum.

Hjá sjúklingum sem fengu fulvestrant í samsettri meðferð með palbociclibi var miðgildi tíma fram að fyrsta tilviki daufkyrningafæðar af hvaða stigi sem er 15 dagar (á bilinu: 13-512 dagar) og miðgildi tímallengdar  $\geq 3$ . stigs daufkyrningafæðar var 16 dagar. Greint var frá daufkyrningafæð með hita hjá 3 (0,9%) sjúklingum sem fengu fulvestrant í samsettri meðferð með palbociclibi.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## **4.9 Ofskömmun**

Greint hefur verið frá stökum tilvikum ofskömmunar með fulvestrant hjá mönnum. Við ofskömmun er mælt með stuðningsmeðferð við einkennum. Dýrarannsóknir benda til að engin áhrif önnur en þau sem tengjast beint eða óbeint andestrógen virkni komi í ljós við stærri skammta af fulvestranti (sjá kafla 5.3).

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Innkirtlalyf, And-estrógen, ATC flokkur: L02BA03

#### Verkunarháttur og lyfhrif

Fulvestrant er samkeppnisestrógenviðtakablokki og hefur sambærilega sækni og estradíól. Fulvestrant hemur vaxtarörvandi áhrif estrógens án nokkurrar örvunar (estrógen-líkrar) virkni. Verkunarháttur tengist lækkun (down-regulation) á estrógenviðtakapróteinmagni (oestrogen receptor protein levels). Klínískar rannsóknir hjá konum eftir tíðahvörf með frumkomið brjóstakrabbamein hafa sýnt að fulvestrant fækkar marktækt estrógenviðtökum í estrógenviðtaka jákvæðum æxlum samanborið við lyfleysu. Það varð jafnframt marktæk minnkun á tjáningu (expression) prógesterónviðtaka sem er í samræmi við skort á eigin estrógenörvandi áhrifum. Einnig hefur verið sýnt fram á að fulvestrant 500 mg fækkar (down-regulates) estrógenviðtökum og fjölgunarvísinum Ki67, í meira mæli en fulvestrant 250 mg í brjóstakrabbameinsæxlum þegar það var gefið eldri konum (eftir tíðahvörf) fyrir skurðaðgerð (neoadjuvant setting).

#### Klínísk verkun og öryggi í langt gengnu brjóstakrabbameini

##### *Einlyfjameðferð*

Fasa 3 klínískri rannsókn lauk hjá 736 konum sem komnar voru yfir tíðahvörf með langt gengið brjóstakrabbamein þar sem sjúkdómur tók sig upp að nýju á meðan eða eftir viðbótar meðferð með lyfi með verkun á innkirtla eða sjúkdómur fór versnandi eftir meðferð með lyfi með verkun á innkirtla við langt gengnum sjúkdómi. Í rannsókninni tóku þátt 423 sjúklingar þar sem sjúkdómur hafði tekið sig upp að nýju eða versnað meðan á andestrógen meðferð stóð (undirhópur AE) og 313 sjúklingar þar sem sjúkdómur hafði tekið sig upp að nýju eða versnað meðan á meðferð með arómatasa hemli stóð

(undirhópur AI). Í þessari rannsókn var borið saman öryggi og verkun fulvestrants 500 mg (n=362) við fulvestrant 250 mg (n=374). Lífun án versunar sjúkdóms (progression-free survival, (PFS)) var aðalendapunktur; mikilvægir auka endapunktur varðandi verkun voru m.a. hlutlægt svörunarhlutfall (ORR), klínískt batahlutfall (CBR) og heildarlífun (OS). Niðurstöður varðandi verkun úr CONFIRM rannsókninni eru teknar saman í töflu 3.

**Tafla 3 Niðurstöðusamantekt á aðalendapunkti (PFS) og mikilvægum auka endapunktum varðandi verkun í CONFIRM rannsókninni.**

Breyta	Matstegund; Meðferðar- samanburður	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Samanburður milli hópa (Fulvestrant 500 mg/ Fulvestrant 250 mg)		
				Áhættu- hlutfall	95% CI	p-gildi
<b>PFS</b>						
	K-M miðgildi í mánuðum; áhættuhlutfall					
Allir sjúklingar		6,5	5,5	0,80	0,68; 0,94	0,006
-Undirhópur AE (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62; 0,94	0,013
-Undirhópur AI (n=313) <sup>a</sup>		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
<b>OS<sup>b</sup></b>						
	K-M miðgildi í mánuðum; áhættuhlutfall					
Allir sjúklingar		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 <sup>c</sup>
-Undirhópur AE (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 <sup>c</sup>
-Undirhópur AI (n=313) <sup>a</sup>		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 <sup>c</sup>
Breyta	Matstegund; Meðferðar- samanburður	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Samanburður milli hópa (Fulvestrant 500 mg / Fulvestrant 250 mg)		
				Algildur munur í %	95% CI	
<b>ORR<sup>d</sup></b>						
	% sjúklinga með OR; algildur munur í %					
Allir sjúklingar		13,8	14,6	-0,8	-5,8; 6,3	
-Undirhópur AE (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2; 9,3	
-Undirhópur AI (n=205) <sup>a</sup>		7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8	
<b>CBR<sup>e</sup></b>						
	% sjúklinga með CB; algildur munur í %					
Allir sjúklingar		45,6	39,6	6,0	-1,1; 13,3	
-Undirhópur AE (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2; 16,6	
-Undirhópur AI (n=313) <sup>a</sup>		36,2	32,3	3,9	-6,1; 15,2	

<sup>a</sup> Fulvestrant er ætlað sjúklingum þar sem sjúkdómur hafði tekið sig upp að nýju eða versnað meðan á andestrógen meðferð stóð. Niðurstöður í AI undirhópnum eru ófullnægjandi.

<sup>b</sup> OS á við lokagreiningu á lífun þegar 75% sjúklinganna höfðu látist.

<sup>c</sup> Tölulegt (nominal) p-gildi án aðlögunar fyrir margfaldan samanburð (multiplicity adjustment) milli upphafsgreiningar á heildarlífun þegar 50% sjúklinganna höfðu látist og uppfærðrar greiningar á lífun þegar 75% sjúklinganna höfðu látist.

<sup>d</sup> ORR var metið hjá þeim sjúklingum þar sem hægt var að meta viðbrögð í upphafi (þ.e. þeir sem voru með mælanlegan sjúkdóm í upphafi; 240 sjúklingar í fulvestrant 500 mg hópnum og 261 sjúklingur í fulvestrant 250 mg hópnum).

<sup>e</sup> Sjúklingar með bestu hlutlægu svörunina af heildarsvörun, hlutasvörun eða stöðugan sjúkdóm  $\geq 24$  vikur. PFS: Lífun án versunar sjúkdóms; ORR: Hlutlægt svörunarhlutfall; OR: Hlutlæg svörun; CBR: Klínískt batahlutfall; CB: Klínískur bati; OS: Heildarlífun; K-M: Kaplan-Meier; CI: Öryggismörk; AI: arómatasa hemill; AE: andestrógen.

Fasa 3 slembuð, tvíblind tvílyfleysu, fjölsetra rannsókn með fulvestrant 500 mg samanborið við anastrózól 1 mg var gerð hjá konum sem komnar voru yfir tíðahvörf með ER-jákvætt og/eða PgR-jákvætt brjóstakrabbamein sem var staðbundið langt gengið eða með meinvörpum sem höfðu ekki



áður fengið hormónameðferð af nokkru tagi. Alls var 462 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá annaðhvort fulvestrant 500 mg eða anastrózól 1 mg.

Við slembival var lagskipt eftir sjúkdómsstigi (staðbundinn langt genginn eða með meinvörpum), fyrri krabbameinslyfjameðferð við langt gengnum sjúkdómi og mælanlegum sjúkdómi.

Aðalendapunktur verkunar í rannsókninni var lifun án versunar sjúkdóms (PFS) samkvæmt mati rannsóknarlæknis metið samkvæmt RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Mikilvægir aukaendapunktur verkunar voru m.a. heildarlifun (OS) og hlutlægt svörunarhlutfall (objective response rate (ORR)).

Miðgildi aldurs þeirra sjúklinga sem tóku þátt í rannsókninni var 63 ár (á bilinu 36-90). Meirihluti sjúklinganna (87,0%) var með meinvörp við upphaf rannsóknarinnar. Fimmtíu og fimm prósent (55,0%) sjúklinganna voru með meinvörp í innri líffærum við upphaf rannsóknarinnar. Alls hafði 17,1% sjúklinganna fengið áður krabbameinslyfjameðferð við langt gengnum sjúkdómi, 84,2% sjúklinganna voru með mælanlegan sjúkdóm.

Niðurstöður voru samkvæmar varðandi meirihluta fyrirfram skilgreindra sjúklingahópa. Varðandi undirhóp sem takmarkaðist við sjúkdóm án meinvarpa í innri líffærum (n=208) var áhættuhlutfall (HR) 0,592 (95% CI: 0,419; 0,837) í fulvestrant arminum samanborið við anastrózól arminn. Í undirhópi sjúklinga með meinvörp í innri líffærum (n=254) var áhættuhlutfall (HR) 0,993 (95% CI: 0,740; 1,331) í fulvestrant arminum samanborið við anastrózól arminn. Niðurstöður varðandi verkun í FALCON rannsókninni eru sýndar í töflu 4 og mynd 1.

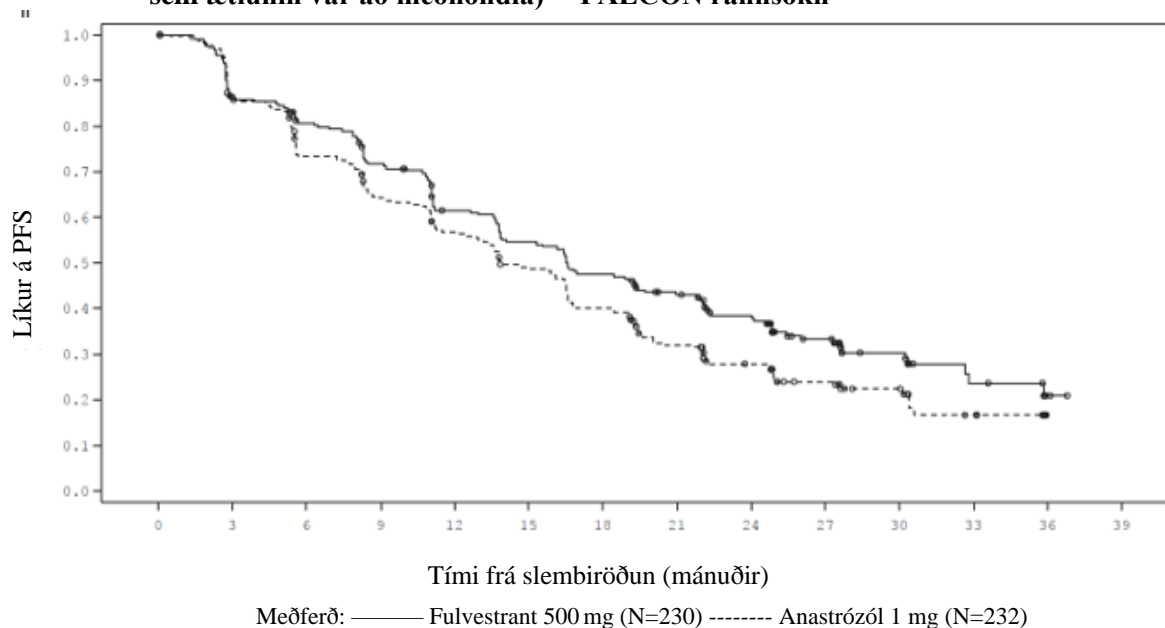
**Tafla 4 Samantekt á niðurstöðum varðandi aðalendapunkt verkunar (PFS) og mikilvæga aukaendapunkta verkunar (mat rannsóknarlæknis, þýði sem ætlunin var að meðhöndla) – FALCON rannsóknin**

	<b>Fulvestrant 500 mg (N=230)</b>	<b>Anastrózól 1 mg (N=232)</b>
<b>Lifun án versunar sjúkdóms (PFS)</b>		
Fjöldi PFS tilvika (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
PFS áhættuhlutfall (95% CI) og p-gildi	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
PFS miðgildi [mánuðir (95% CI)]	16,6 (13,8, 21,0)	13,8 (12,0, 16,6)
Fjöldi OS tilvika*	67 (29,1%)	75 (32,3%)
OS áhættuhlutfall (95% CI) og p-gildi	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1%)	88 (44,9%)
ORR áhættuhlutfall (95% CI) og p-gildi	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
Miðgildi tímalengdar svörunar (mánuðir)	20,0	13,2
CBR	180 (78,3%)	172 (74,1%)
CBR líkindahlutfall (95% CI) og p-gildi	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

\* (31% höfðu látist)-ekki endanleg greining á heildarlifun

\*\* sjúklingar með mælanlegan sjúkdóm

**Mynd 1 Kaplan-Meier graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms (mat rannsóknarlæknis, þýði sem ætlunin var að meðhöndla) – FALCON rannsókn**



**Fjöldi sjúklinga í hættu**

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

Tveimur klínískum fasa 3 rannsóknum var lokið með þátttöku alls 851 konu sem komin var yfir tíðahvörf og hafði langt gengið brjóstakrabbamein og þar sem sjúkdómur tók sig upp að nýju á meðan eða eftir viðbótarmeðferð með lyfi með verkun á innkirtla eða sjúkdómur fór versnandi eftir meðferð með lyfi með verkun á innkirtla við langt gengnum sjúkdómi. Sjötíu og sjö prósent (77%) af þeim sem tóku þátt í rannsókninni höfðu estrógenviðtaka jákvætt brjóstakrabbamein. Í þessum rannsóknum var borið saman öryggi og verkun 250 mg af fulvestranti gefið mánaðarlega við daglega gjöf 1 mg anastrózóls (arómatasa hemill). Í heildina var fulvestrant í mánaðarskammtinum 250 mg, að minnsta kosti jafn virkt og anastrózól hvað varðaði lifun án versnunar sjúkdóms, hlutlæga svörun og tíma að andláti. Enginn tölfraðilega marktækur munur var á milli neinna þessara endapunkta hjá þeim tveimur hópum sem fengu meðferð. Lifun án versnunar sjúkdóms var aðalendapunktur. Greining á sameinuðum niðurstöðum beggja rannsókna sýndi að 83% af sjúklingum sem fengu fulvestrant versnaði, í samanburði við 85% af sjúklingum sem fengu anastrózól. Greining á sameinuðum niðurstöðum beggja rannsókna sýndi að áhættuhlutfall fulvestrants 250 mg samanborið við anastrózól fyrir lifun án versnunar sjúkdóms var 0,95 (95% CI 0,82 til 1,10). Hlutfall sjúklinga með hlutlæga svörun var 19,2% fyrir fulvestrant 250 mg samanborið við 16,5% fyrir anastrózól. Miðgildi tíma að andláti var 27,4 mánuðir fyrir sjúklinga sem fengu fulvestrant og 27,6 mánuðir fyrir sjúklinga sem fengu anastrózól. Áhættuhlutfall fulvestrants 250 mg samanborið við anastrózól fyrir tíma að andláti var 1,01 (95% CI 0,86 til 1,19).

*Samsætt meðferð með palbociclibi*

Alþjóðleg, slembuð, tvíblind, fjölsetra fasa 3 rannsókn með samhliða hópum var gerð þar sem fulvestrant 500 mg ásamt palbociclibi 125 mg var borið saman við fulvestrant 500 mg ásamt lyfleysu hjá konum með HR-jákvætt og HER2-neikvætt staðbundið langt gengið brjóstakrabbamein, óskurðtækt og ekki var hægt að nota geislameðferð í lækningu tilgangi eða brjóstakrabbamein með meinvörpum, án tillits til tíðahvarfa, og sjúkdómurinn hafði versnað eftir fyrri meðferð með lyfjum með verkun á innkirtla sem (fyrir skurðaðgerð) viðbótarmeðferð eða þegar um meinvörp var að ræða.

Alls 521 konu fyrir tíðahvörf, konum sem nálgast tíðahvörf og konum sem höfðu gengið í gengum tíðahvörf sem hafði versnað á eða innan við 12 mánuðum að lokinni viðbótarmeðferð með lyfjum með verkun á innkirtla á eða innan við 1 mánuði frá fyrri meðferð með lyfjum með verkun á innkirtla vegna langt gengins sjúkdóms, var slembiraðað 2:1 og fengu fulvestrant ásamt palbociclibi eða fulvestrant ásamt lyfleysu og var lagskipt eftir staðfestu næmi fyrir fyrri hormónameðferð, stöðu

tíðahvarfa við upphaf rannsóknarinnar (fyrir tíðahvörf/nálgast tíðahvörf – eftir tíðahvörf) og hvort meinvörp í innflym væru til staðar. Konur fyrir tíðahvörf/nálgast tíðahvörf fengu LHRH-örvann goserelin. Sjúklingar þar sem krabbameinið hafði dreift sér í innflyi, annaðhvort staðbundið eða meinvörp, með einkennum sem voru í hættu á lífshættulegum fylgikvillum innan skamms (þ. á m. sjúklingar með mikla ómeðhöndlaða vökvasöfnun [í fleiðru, gollurshúsi, skinu], vessaæðabólgu í lungum eða meinvörp í meira en 50% af lifrinni), voru ekki gjaldgengir í rannsóknina.

Sjúklingar héldu áfram á úthlutaðri meðferð fram að hlutlægri versnun sjúkdóms, versnun einkenna, óásættanlegum eiturverkunum, dauðsfalli eða afturköllun samþykkis, því sem kom fyrst. Ekki var leyft að skipta á milli meðferðarhópa.

Samræmi var á lýðfræðilegum eiginleikum og sjúkdómshorfum hjá sjúklingum í hópnum sem fékk fulvestrant ásamt palbociclibi og hópnum sem fékk fulvestrant ásamt lyfleysu. Miðgildi aldurs hjá sjúklingum í rannsókninni var 57 ár (á bilinu 29, 88). Í hvorum meðferðarhóp voru flestir hvítir, með staðfest næmi fyrir fyrri hormónameðferð og höfðu gengið í gegnum tíðahvörf. U.þ.b. 20% sjúklinganna voru konur fyrir tíðahvörf/nálgast tíðahvörf. Allir sjúklingarnir höfðu fengið fyrri altæka meðferð og flestir í hvorum meðferðarhóp höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð við upphaflegu greiningunni. Meira en helmingur (62%) var með ECOG færnistöðu 0, 60% voru með meinvörp í innflym og 60% höfðu fengið fleiri en eina fyrri hormónameðferð við upphaflegu greiningunni.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án versunar sem var metin af rannsakanda samkvæmt RECIST1.1. Stuðningsgreiningar á lifun án versunar voru byggðar á óháðu mati miðlægra geislalækninga (Independent Central Radiology Review). Aukaendapunktur var m.a. hlutlæg svörun (OR), klínískt batahlutfall (CBR), heildarlifun (OS), öryggi og endapunkturinn tími fram að versnun (time to deterioration, TTD) í endapunkti verkja (pain endpoint).

Aðalendapunkti rannsóknarinnar, sem var aukinn tíma lifunar án versunar samkvæmt mati rannsóknaraðila í milligreiningu sem gerð var á 82% af áætluðum tilvikum lifunar án versunar, var náð; niðurstöðurnar skóruðust við fyrirfram skilgreind Haybittle-Peto-mörk verkunar ( $\alpha=0,00135$ ) og sýndu þannig fram á tölfræðilega marktæka aukningu á lifun án versunar og klínískt marktæk meðferðaráhrif. Nánari upplýsingar um verkunarniðurstöður eru í töflu 5.

Að loknum eftirfylgnitíma, sem var að miðgildi 45 mánuðir, var lokagreining á heildarlifun gerð og byggðist hún á 310 tilvikum (60% af slembiröðuðum sjúklingum). Munur á miðgildi heildarlifunar í hópnum sem fékk palbociclib ásamt fulvestranti samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu ásamt fulvestranti var 6,9 mánuðir; þessar niðurstöður voru ekki tölfræðilega marktækar við fyrirfram skilgreinda marktæknigildið 0,0235 (1-hliða). Í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt fulvestranti fengu 15,5% slembiraðaðra sjúklinga palbociclib og aðra CDK hemla sem meðferð eftir versnun sjúkdóms.

Niðurstöður lifunar án versunar sem var metin af rannsakanda og endanlegar niðurstöður varðandi heildarlifun úr PALOMA3 rannsókninni eru í töflu 5. Myndir 2 og 3 sýna viðeigandi Kaplan-Meier gröf.

**Tafla 5 Niðurstöður verkunar – PALOMA3 rannsóknin (mat rannsóknaraðila, meðferðarþýði)**

	Uppfærð greining (lokadagsetning var 23. október 2015)	
	Fulvestrant ásamt palbociclibi (N=347)	Fulvestrant ásamt lyfleysu (N=174)
<b>Lifun án versunar</b>		
Miðgildi [mánuðir (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Áhættuhlutfall (95% CI) og p-gildi	0,497 (0,398; 0,620); p <0,000001	
<b>Aukaendapunktur*</b>		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (mælanlegur sjúkdómur)	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)

[% (95% CI)]		
CBR [% (95% CI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
<b>Lokaheildarlifun</b> <b>(lokadagsetning var 13. apríl 2018)</b>		
Fjöldi tilvika (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Miðgildi [mánuðir (95% CI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Áhættuhlutfall (95% CI) og p-gildi†	0,814 (0,644, 1,029) p=0,0429†	

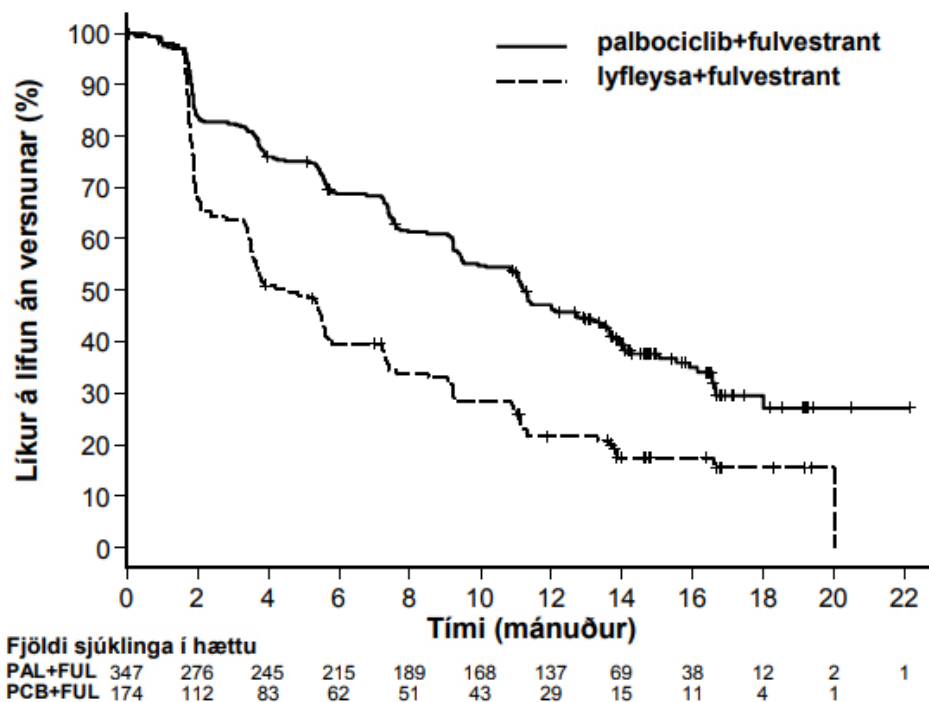
CBR= klínískt batahlutfall, CI=öryggisbil; N=fjöldi sjúklinga; OR=hlutlæg svörun

Niðurstöður aukaendapunkta eru byggðar á staðfestum og óstaðfestum svörunum samkvæmt RECIST 1.1.

\* Ekki tölfræðilega marktækt.

† 1-hliða p-gildi úr log-rank prófi sem er lagskipt eftir því hvort meinvörp í innyflum væru til staðar og næmi fyrir fyrri meðferð með lyfi með verkun á innkirtla við slembiröðun.

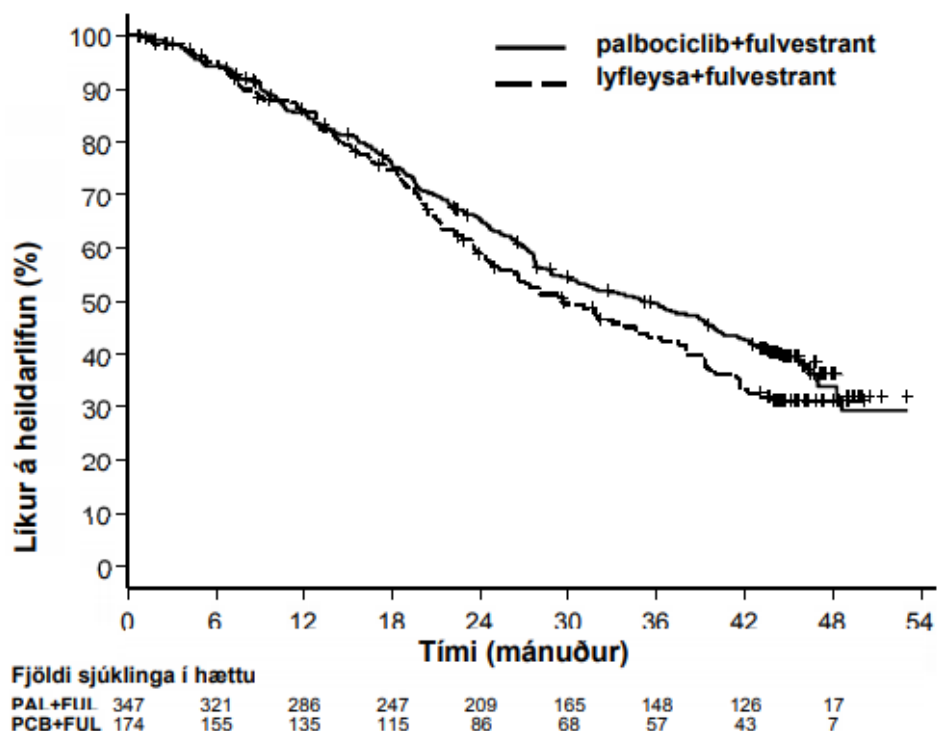
**Mynd 2 Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar (mat rannsóknaraðila, meðferðarþýði) – PALOMA3 rannsókn (lokadagsetning 23. október 2015)**



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

Í öllum einstökum undirhópum sjúklinga, sem voru ákvarðaðir með skilgreindum lagskiptingarþáttum og eiginleikum við upphaf rannsóknar, sást minnkuð hætta á versnun sjúkdóms eða dauðsföllum í hópnum sem fékk fulvestrant ásamt palbociclibi. Þetta var greinilegt hjá konum sem höfðu ekki gengið í gengum tíðahvörf eða voru að nálgast tíðahvörf (áhættuhlutfall 0,46 [95% CI: 0,28; 0,75]) og hjá konum eftir tíðahvörf (áhættuhlutfall 0,52 [95% CI: 0,40, 0,66]) og sjúklingum með meinvörp í innyflum (áhættuhlutfall 0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]) og sem voru með meinvörp annars staðar en í innyflum (áhættuhlutfall 0,48 [95% CI: 0,33; 0,71]). Einnig sást ávinningur án tillits til fjölda fyrri meðferða (lines) þegar til staðar voru meinvörp, hvort sem þær voru 0 (áhættuhlutfall 0,59 [95% CI: 0,37; 0,93]), 1 (áhættuhlutfall 0,46 [95% CI: 0,32; 0,64]), 2 (áhættuhlutfall 0,48 [95% CI: 0,30; 0,76]) eða  $\geq 3$  (áhættuhlutfall 0,59 [95% CI: 0,28; 1,22]).

**Mynd 3 Kaplan-Meier graf af heildarlífun (meðferðarþýði) – PALOMA3 rannsókn (lokadagsetning 13. apríl 2018)**



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

Viðbótarmælingar á verkun (hlutlæg svörun og tími fram að fyrstu æxlissvörun) hjá undirhópum sjúklinga með eða án sjúkdóms í innnyflum eru í töflu 6.

**Tafla 6 Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með eða án sjúkdóms í innnyflum í PALOMA3 rannsókninni (meðferðarþýði)**

	Sjúkdómur í innnyflum		Án sjúkdóms í innnyflum	
	Fulvestrant ásamt palbociclibi (N=206)	Fulvestrant ásamt lyfleysu (N=105)	Fulvestrant ásamt palbociclibi (N=141)	Fulvestrant ásamt lyfleysu (N=69)
<b>OR [% (95% CI)]</b>	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
<b>TTR*, Miðgildi [mánuðir (bil)]</b>	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

\* Niðurstöður svörunar byggjast á staðfestum og óstaðfestum svörunum.

N=fjöldi sjúklinga; CI=öryggisbil; OR=hlutlæg svörun; TTR=tími fram að fyrstu æxlissvörun.

Einkenni sem sjúklingar greindu frá voru metin með því að nota EORTC QLQ-BR23 spurningalista um lífsgæði (European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire) og undireiningu hans fyrir brjóstakrabbamein (Breast Cancer Module). Alls luku 335 sjúklingar í hópnum sem fékk fulvestrant ásamt palbociclibi og 166 sjúklingar sem fengu fulvestrant ásamt lyfleysu við spurningalistann í upphafi og í að minnsta kosti einni heimsókn eftir það.

Tími fram að versnun var fyrirfram skilgreindur sem tími milli upphafsgildis og fyrsta tilviks versnunar verkja um  $\geq 10$  stig miðað við upphaf. Þegar palbociclib var gefið ásamt fulvestranti varð ávinningur einkenna þar sem marktæk tölur var á versnun verkja samanborið við fulvestrant ásamt lyfleysu (miðgildi 8,0 mánuðir samanborið við 2,8 mánuði; áhættuhlutfall 0,64 [95% CI 0,49; 0,85];  $p < 0,001$ ).

### *Verkun á legslímhúð eftir tíðahvörf*

Forklínískar upplýsingar benda ekki til vaxtarörvandi áhrifa fulvestrants á legslímhúð eftir tíðahvörf (sjá kafla 5.3). Tveggja vikna rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir tíðahvörf, sem fengu meðferð með 20 µg af etinylestradioli á dag sýndi að formeðferð með 250 mg af fulvestranti olli umtalsvert minni vexti á legslímhúð eftir tíðahvörf í samanburði við formeðferð með lyfleysu þegar þykkt legslímhúðar var metin með ómsjarmælingum.

Meðferð fyrir skurðaðgerð (neoadjuvant therapy) í allt að 16 vikur hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein sem meðhöndlaðir voru annaðhvort með fulvestranti 500 mg eða fulvestrant 250 mg olli ekki klínískt merkjanlegum breytingum á þykkt legslímhúðar, sem gefur til kynna skort á örvandi áhrifum. Engar sannanir liggja fyrir um skaðleg áhrif á legslímhúð sjúklinga með brjóstakrabbamein. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi varðandi útlit (morphology) legslímhúðar.

Í tveimur skammtímarannsóknum (1 og 12 vikna) á sjúklingum fyrir tíðahvörf með góðkynja kvensjúkdóm, kom enginn marktækur munur fram á þykkt legslímhúðar með ómsjarmælingu á milli fulvestrants og lyfleysuhópa.

### *Áhrif á bein*

Engar langtíma upplýsingar eru til um áhrif fulvestrants á bein. Meðferð fyrir skurðaðgerð (neoadjuvant therapy) í allt að 16 vikur hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með annaðhvort fulvestranti 500 mg eða fulvestranti 250 mg olli ekki klínískt merkjanlegum breytingum á beinumsetningarvísunum í sermi.

### Börn

Fulvestrant er ekki ætlað börnum. Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á fulvestranti hjá öllum undirhópum barna við brjóstakrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Í opinni fasa 2 rannsókn var öryggi, verkun og lyfjavörf fulvestrants kannað hjá 30 stúlkum á aldrinum 1 til 8 ára með snemmkominn kynþroska (Progressive Precocious Puberty) í tengslum við McCune Albright heilkenni (MAS). Sjúklingarnir fengu 4 mg/kg af fulvestranti í vöðva einu sinni í mánuði. Í þessari 12 mánaða rannsókn voru nokkrir MAS endapunktur kannaðir og kom fram lægri tíðni blæðinga frá leggöngum og minnkaður hraði beinöldrunar (bone age advancement). Lægsta þéttni fulvestrants við jafnvægi hjá börnum í þessari rannsókn var sambærileg við það sem sést hjá fullorðnum (sjá kafla 5.2). Engin ný atriði varðandi öryggi komu fram í þessari litlu rannsókn en 5 ára gögn eru ekki enn fáanleg.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásog

Eftir gjöf fulvestrants sem langvirks stungulyfs í vöðva frásogast fulvestrant hægt og næst hámarks plasmáþéttni ( $C_{max}$ ) eftir um 5 daga. Gjöf fulvestrants 500 mg nær útsetningarþéttni í, eða nálægt, jafnvægi innan fyrsta mánuðar meðferðar (meðal [CV]: AUC 475 [33,4%] ng.dag/ml,  $C_{max}$  25,1 [35,3%] ng/ml,  $C_{min}$  16,3 [25,9%] ng/ml, talið í sömu röð). Þegar jafnvægi er náð helst plasmáþéttni fulvestrants innan tiltölulega þröngs bils með allt að um þreföldum mun á milli hámarks- og lágmarksþéttni. Eftir gjöf í vöðva er útsetning nokkurn veginn í hlutfalli við skammt fyrir skammta á bilinu 50 til 500 mg.

### Dreifing

Fulvestrant dreifist víða og hratt. Sýnilegt stórt dreifingarrúmmál við jafnvægisþéttni ( $V_{dss}$ ) um 3-5 l/kg bendir til þess að dreifingin sé aðallega utan æða. Fulvestrant er mikið (99%) bundið plasmapróteinum. VLDL (very low density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein) og HDL (high density lipoprotein) lípópróteinbrot eru helstu bindieiningarnar. Engar rannsóknir á milliverkunum vegna samkeppnispróteinbindingar hafa verið gerðar. Hlutverk kynhormóna-bindiglóbulíns (sex hormone-binding globulin (SHBG)) hefur ekki verið ákvarðað.

### Umbrot

Umbrot fulvestrants hafa ekki verið metið að fullu, en fela í sér fjölda hugsanlegra umbrotsferla hliðstætt ferlum innrænna stera. Umbrotsefni sem greind hafa verið (m.a. 17-ketón, sulfón, 3-súlfat, 3- og 17-glúkúróníð umbrotsefni) eru annaðhvort minna virk eða sýna svipaða virkni og fulvestrant í andestrógen líkönum. Rannsóknir þar sem notuð eru lifrarsýni úr mönnum og raðbrigða (recombinant) mannaensím benda til þess að CYP3A4 sé eina P450 ísóensímið sem þátt á í oxun fulvestrants, engu að síður virðist sem leið án P450 sé meira ráðandi *in vivo*. *In vitro* niðurstöður benda til þess að fulvestrant hamli ekki CYP450 ísóensím.

### Brotthvarf

Brotthvarf fulvestrants er aðallega á umbreyttu formi. Aðalútskilnaðarleiðin er með hægðum og er minna en 1% skilið út með þvagi. Úthreinsun fulvestrants er mikil,  $11 \pm 1,7$  ml/mín./kg, sem bendir til að hlutfall lifrarúthreinsunar sé hátt. Lokahelmingunartími ( $t_{1/2}$ ) eftir gjöf lyfsins í vöðva stjórnast af frásogshraða og var áætlaður 50 dagar.

### Sérstakir sjúklingahópar

Við greiningu á gögnum um lyfjahvörf hjá þátttakendum í fasa 3 rannsóknum, kom enginn munur fram á lyfjahvörfum fulvestrants með tilliti til mismunandi aldurs (bil 33 til 89 ár), þyngdar (40-127 kg) eða kynþáttar.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Vægt- til meðalskert nýrnastarfsemi hafði ekki áhrif á lyfjahvörf fulvestrants þannig að það hefði einhverja klínísku þýðingu.

### *Skert lifrarstarfsemi*

Lyfjahvörf fulvestrants hafa verið metin í klínískri, stakskammta rannsókn sem gerð var hjá konum með væga til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A og B). Stór skammtur af lyfjaformi með styttri verkun til inndælingar í vöðva var notaður. Hjá konum með skerta lifrarstarfsemi var um 2,5-föld aukning á flatarmáli undir blóðþéttiferli (AUC) samanborið við heilbrigða einstaklinga. Vænta má að aukin útsetning af þessari stærð þolist vel hjá sjúklingum sem fá fulvestrant. Konur með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) voru ekki metnar.

### *Börn*

Lyfjahvörf fulvestrants voru metin í klínískri rannsókn á 30 stúlkum með snemmkominn kynþroska (Progressive Precocious Puberty) í tengslum við McCune Albright heilkenni (sjá kafla 5.1). Stúlkurnar voru á aldrinum 1 til 8 ára og fengu 4 mg/kg af fulvestranti í vöðva einu sinni í mánuði. Rúmfræðilegt meðaltal (staðalfrávik) fyrir lægstu þéttni við jafnvægi ( $C_{\min,ss}$ ) var 4,2 (0,9) ng/ml og  $AUC_{ss}$  var 3.680 (1.020) ng\*klst/ml. Þrátt fyrir að litlum upplýsingum hafi verið safnað virðist lægsta þéttni fulvestrants við jafnvægi hjá börnum vera sambærileg við það sem sést hjá fullorðnum.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Bráð eituráhrif fulvestrants eru lítil.

Vastaloma og önnur form fulvestrants þoldust vel í öllum dýrategundum sem prófaðar voru í rannsóknum á endurteknum skömmtum. Staðbundin áhrif, þar með talið vöðvaþroti og holdgunarhnúður á stungustað voru tengd burðarefninu, en alvarleiki vöðvaþrota hjá kanínum jókst með fulvestranti, í samanburði við saltvatnslausn. Í rannsóknum á eituráhrifum eftir endurtekna skammta af fulvestranti í vöðva hjá rottum og hundum, olli andestrógen virkni fulvestrants flestum áhrifum sem sáust, sérstaklega á æxlunarfæri kvendýra en einnig á önnur líffæri sem eru næm fyrir hormónum hjá báðum kynjum. Slagæðarþolga í mismunandi vefjum sást hjá sumum hundum eftir langvarandi (12 mánuðir) notkun.

Í rannsóknum á hundum eftir gjöf til inntöku og í bláæð, sáust áhrif á hjarta og æðakerfi (lítillsháttar hækkun á ST-bili í hjartarafriti [til inntöku], og sínusstopp í einum hundi [í bláæð]). Þetta kom fram hjá dýrum sem fengu stærri skammta en sjúklingum er gefið ( $C_{\max} > 15$  sinnum) og hefur því líklega takmarkaða þýðingu fyrir öryggi manna þegar klínískir skammtar eru notaðir.

Fulvestrant sýndi engin hugsanleg eituráhrif á erfðaeefnið.

Fulvestrant hafði áhrif á æxlun og þroska fósturvísis/fósturs í samræmi við andestrógen virkni þess við skammta svipaða klíniska skammtinum. Hjá rottum dró afturkræft úr frjósemi kvendýra og lífslíkum fósturvísis, og olli erfiðum fæðingum og aukinni tíðni afbrigðileika hjá fósturum þ.m.t. háristarbugðu. Kanínum sem gefið var fulvestrant viðhéldu ekki þungun. Aukin þyngd fylgju og tíðni missis sáust eftir að frjóvgað egg hafði tekið bólfestu í legslímhúð. Aukin tíðni var á breytileika kanínufóstra (aftur á bak tilfærsla á mjaðmargrind og 27. for-spjaldhryggjalið).

Tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum á rottur (fulvestrant gefið í vöðva) sýndi aukna tíðni á góðkynja kornfrumuæxlum í eggjastokkum kvenrotta við háan skammt, 10 mg/rottu/15 daga og aukna tíðni af Leydig frumu æxlum í eistum karldýra. Í tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum á mýs (dagleg inntaka) var aukin tíðni kynstrengsgrunnvefsæxla í eggjastokkum (bæði góðkynja og illkynja) við skammta sem voru 150 og 500 mg/kg/sólarhring. Við mörkin, þar sem engin áhrif sáust (no-effect level), var altæk útsetning í rottum um það bil 1,5-föld sú útsetning sem búast má við hjá konum og 0,8-föld hjá körlum, og hjá músum var hún um það bil 0,8-föld sú útsetning sem búast má við hjá mönnum, bæði hjá körlum og konum. Áhrifin á myndun slíkra æxla er í samræmi við breytingar á gonadotrópínþéttni af völdum and-estrógena hjá dýrum sem hafa tíðahring, vegna lyfjafræðilegrar verkunar á innkirtlaafturverkun. Þessar niðurstöður eru því ekki taldar hafa þýðingu varðandi notkun fulvestrants hjá konum eftir tíðahvörf með langt gengið brjóstakrabbamein.

Rannsóknir á mati á áhættu fyrir lífríkið hafa sýnt fram á að fulvestrant getur hugsanlega haft skaðleg áhrif á vatnsumhverfið (sjá kafla 6.6).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Etanól (96 prósent)  
Benzýlalkóhól (E1519)  
Benzýlbenzóat  
Hreinsuð laxerolía

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

*Geymið og flytjið í kæli ( 2°C-8°C ).*

Takmarka skal hitastigsfrávik utan við 2°C-8°C. Þetta felur í sér að forðast skal að geyma lyfið við hærri hita en 30°C, og ekki skal geyma lyfið lengur en 28 daga við meðalgeymsluhita lægri en 25°C (en hærri en 2°C-8°C). Eftir hitastigsfrávik skal strax geyma lyfið aftur við ráðlögð geymsluskilyrði (geymið og flytjið í kæli 2°C-8°C). Hitastigsfrávik hafa uppsöfnuð áhrif á gæði lyfsins og ekki má fara fram yfir 28 daga tímabilið á 4 ára geymsluþolstímabili fulvestrants (sjá kafla 6.3). Geymsla lyfsins við lægri hita en 2°C mun ekki hafa skaðleg áhrif á lyfið svo lengi sem lyfið er ekki geymt við lægri hita en -20°C.

Geymið áfylltu sprautuna í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.



## 6.5 Gerð íláts og innihald

Pakkning með áfylltri sprautu samanstendur af:

Ein áfyllt sprauta úr tæru gleri af gerð 1 með pólýstýren stimpilstöng og gúmmíkenndum stimpilstoppa, með stífri plasthettu, sem inniheldur 5 ml af fulvestrant stungulyfi, lausn. Einnig er meðfylgjandi nál með hlíf (BD SafetyGlide) til að tengja við sprautuna.

Eða

Tvær áfylltar sprautu úr tæru gleri af gerð 1 með pólýstýren stimpilstöng og gúmmíkenndum stimpilstoppa, með stífri plasthettu, sem inniheldur 5 ml af fulvestrant stungulyfi, lausn. Einnig eru meðfylgjandi tvær nálar með hlíf (BD SafetyGlide) til að tengja við sprauturnar.

Eða

Sex áfylltar sprautur úr tæru gleri af gerð 1 með pólýstýren stimpilstöng og gúmmíkenndum stimpilstoppa, með stífri plasthettu, sem hver inniheldur 5 ml af fulvestrant stungulyfi, lausn. Einnig eru meðfylgjandi sex nálar með hlíf (BD SafetyGlide) til að tengja við sprauturnar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

### Leiðbeiningar um gjöf lyfsins

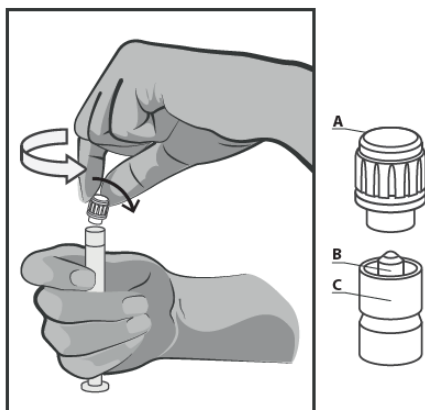
Þegar inndæling er gefin skal fylgja staðbundnum leiðbeiningum um inndælingu mikils rúmmáls í vöðva.

ATHUGIÐ: Vegna nálægðar undirliggjandi settaugar skal sýna aðgát ef fulvestrant er gefið í rasskinn (dorsogluteal) (sjá kafla 4.4).

Varúð - Ekki má gufusæfa (autoclave) nál með hlíf (BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle) fyrir notkun. Hendur verða að vera fyrir aftan nálina allan tímann sem hún er notuð og meðan henni er fargað.

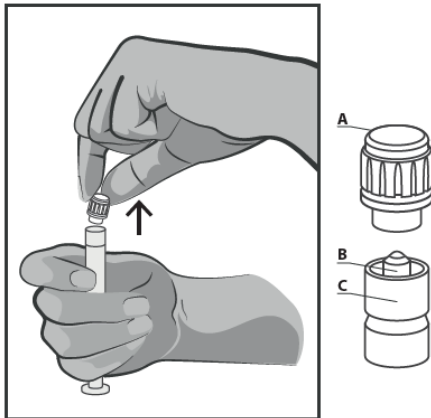
Gildir fyrir báðar sprauturnar:

- Takið glersprautuna úr umbúðunum og gangið úr skugga um að hún sé óskemmd.
- Opnið ytri umbúðir nálarinnar með hlífinni (SafetyGlide).
- Lausnir sem gefa á sem stungulyf verður að skoða fyrir gjöf til að tryggja að þær innihaldi ekki agnir eða séu mislitar.
- Haldið sprautunni uppréttri á rifflaða hlutanum (C). Með hinni hendinni skal taka um stífu plasthettuna (A) og snúa henni varlega rangsælis (sjá mynd 1):



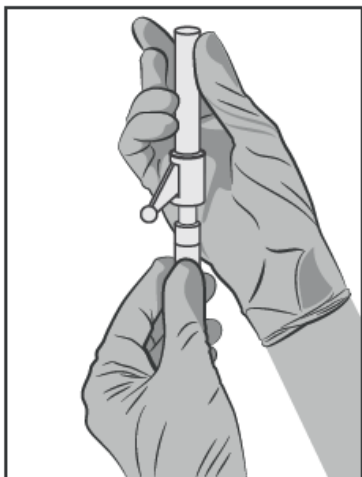
Mynd 1

- Fjarlægið plasthettuna (A) með því að draga hana beint upp. Til að sprautan haldist dauðhreinsuð má ekki koma við odd hennar (B) (sjá mynd 2):



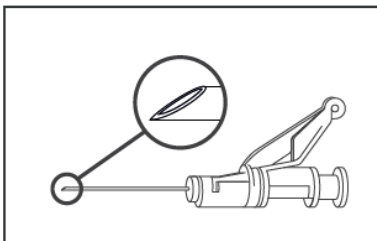
Mynd 2

- Festið nálina sem er með hlíf á Luer Lok og snúið þar til fast (sjá mynd 3).
- Gangið úr skugga um að nálín sé föst við Luer tengihlutann meðan hún er ennþá lóðrétt.
- Dragið nálarhlífina beint af nálinni til þess að koma í veg fyrir skemmd á nálaroddi.
- Farið með áfylltu sprautuna þangað sem lyfjagjöf á að fara fram.
- Fjarlægið nálarlíðrið.
- Fjarlægið umfram loft úr sprautunni.



Mynd 3

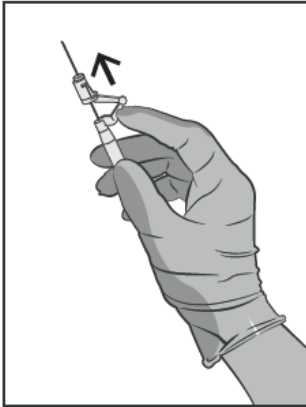
- Gefið hægt (1-2 mínútur hvor inndæling) í rassvöðva. Til þæginda fyrir notanda snýr nálarop upp þegar handfangið snýr upp (sjá mynd 4).



Mynd 4

- Virkið öryggisbúnað nálarinnar strax eftir inndælingu með því að setja einn fingur á handfangið (sjá mynd 5).

ATHUGIÐ: Virkið búnaðinn í hæfilegri fjarlægð frá ykkur sjálfum og öðrum. Hlustið eftir smelli og athugið hvort að nálaroddurinn sé algjörlega hulinn.



Mynd 5

#### Förgun

Áfylltar sprautur eru **eingöngu** til notkunar í eitt skipti.

Þetta lyf getur haft skaðleg áhrif á vatnsumhverfið. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur (sjá kafla 5.3).

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
Dolní Měcholupy  
102 37 Prag 10  
Tékkland

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/20/085/01

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. október 2020.

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

19. apríl 2021.