

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fulvestrant Fresenius Kabi 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Fertigspritze enthält 250 mg Fulvestrant in 5 ml Lösung

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung (pro 5 ml)

500 mg Ethanol (96 %)

500 mg Benzylalkohol (E1519)

750 mg Benzylbenzoat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Klare, farblose bis gelbe, viskose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fulvestrant Fresenius Kabi ist angezeigt:

- als Monotherapie zur Behandlung von Östrogenrezeptor-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen:
 - die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben, oder
 - mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter Antiöstrogen-Therapie.
- in Kombination mit Palbociclib zur Behandlung des Hormonrezeptor-(HR)-positiven, humanen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei Frauen, die eine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die Kombinationstherapie mit Palbociclib mit einem Luteinisierungshormon-Releasinghormon-(LHRH)-Agonisten kombiniert werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene Frauen (einschließlich älterer Frauen)

Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg in Abständen von einem Monat, wobei zwei Wochen nach der Anfangsdosis eine zusätzliche 500-mg-Dosis gegeben wird.

Wenn Fulvestrant in Kombination mit Palbociclib angewendet wird, sollte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Palbociclib beachtet werden.

Vor Behandlungsbeginn mit der Kombination von Fulvestrant und Palbociclib und während der Dauer der Behandlung sollten prä-/perimenopausale Frauen gemäß der lokalen klinischen Praxis mit LHRH Agonisten behandelt werden.

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Bei Patientinnen mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sind nicht untersucht worden, daher ist Fulvestrant Fresenius Kabi bei diesen Patientinnen mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung wird bei Patientinnen mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht empfohlen. Trotzdem sollte bei diesen Patientinnen Fulvestrant Fresenius Kabi mit Vorsicht angewendet werden, da die Exposition von Fulvestrant erhöht sein kann. Es liegen keine Daten von Patientinnen mit schweren Leberfunktionsstörungen vor (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fulvestrant Fresenius Kabi bei Kindern von Geburt bis zum Alter von 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Fulvestrant Fresenius Kabi sollte langsam in Form von zwei unmittelbar aufeinander folgenden 5-ml-Injektionen intramuskulär ins Gesäß appliziert werden (1-2 Minuten/Injektion), eine in jede Gesäßhälfte (Glutealbereich).

Wenn Fulvestrant Fresenius Kabi dorsogluteal injiziert wird, ist aufgrund der Nähe zum tiefer liegenden Ischiasnerv Vorsicht geboten.

Detaillierte Hinweise zur Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Schwere Einschränkung der Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fulvestrant Fresenius Kabi sollte bei Patientinnen mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2, 4.3 und 5.2).

Fulvestrant Fresenius Kabi sollte bei Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min) mit Vorsicht angewendet werden.

Aufgrund der intramuskulären Applikation sollte Fulvestrant Fresenius Kabi bei Patientinnen mit Blutungsneigung, Thrombozytopenie oder bei Patientinnen, die Antikoagulanzen erhalten, nur mit Vorsicht angewendet werden.

Thromboembolische Ereignisse werden bei Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs häufig beobachtet und wurden auch in klinischen Studien mit Fulvestrant beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies sollte berücksichtigt werden, wenn Fulvestrant Fresenius Kabi für Risikopatientinnen verschrieben wird.

Injektionsstellenbedingte Ereignisse, einschließlich Ischialgie, Neuralgie, neuropathischer Schmerz und periphere Neuropathie, sind im Zusammenhang mit einer Fulvestrant-Injektion berichtet worden. Aufgrund der Nähe zum tiefer liegenden Ischiasnerv ist bei dorsoglutealer Injektion von Fulvestrant Fresenius Kabi Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Es liegen keine Daten zur Langzeitwirkung von Fulvestrant Fresenius Kabi auf die Knochen vor. Aufgrund des Wirkungsmechanismus von Fulvestrant Fresenius Kabi besteht ein potenzielles Osteoporoserisiko. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fulvestrant Fresenius Kabi (entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Palbociclib) wurde bei Patientinnen mit kritischer viszeraler Erkrankung nicht untersucht.

Wenn Fulvestrant in Kombination mit Palbociclib angewendet wird, sollte auch die Fachinformation von Palbociclib berücksichtigt werden.

Beeinträchtigung von Östradiol-Antikörper-Assays

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von Fulvestrant und Östradiol kann Fulvestrant Antikörperbasierte Östradiol-Assays stören und zu falsch erhöhten Östradiolwerten führen.

Ethanol

Dieses Arzneimittel enthält 500 mg Alkohol (Ethanol) pro Injektion, entsprechend 100 mg/ml (10 Vol.-%). Die Menge pro Injektion dieses Arzneimittels entspricht 13 ml Bier oder 5 ml Wein.

Eine Dosis von 500 mg dieses Arzneimittels (zwei Spritzen), verabreicht an eine erwachsene Frau mit 70 kg Körpergewicht, würde zu einer Ethanol-Exposition von 14,3 mg/kg führen, wodurch die Blutalkoholkonzentration (BAK) um etwa 2,4 mg/100 ml ansteigen kann (siehe Anhang I des Berichts EMA/CHMP/43486/2018).

Zum Vergleich: Bei einem Erwachsenen, der ein Glas Wein oder 500 ml Bier trinkt, liegt die BAK wahrscheinlich bei etwa 50 mg/100 ml.

Die gleichzeitige Verabreichung mit Arzneimitteln, die z.B. Propylenglykol oder Ethanol enthalten, kann zu einer Anreicherung von Ethanol führen und unerwünschte Wirkungen hervorrufen.

Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält Benzylalkohol als sonstigen Bestandteil. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Kinder und Jugendliche

Fulvestrant Fresenius Kabi wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht erwiesen sind (siehe Abschnitt 5.1).

Doping

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine klinische Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Midazolam (Substrat von CYP3A4) zeigte, dass Fulvestrant CYP3A4 nicht inhibiert. Klinische Interaktionsstudien mit Rifampicin (Induktor von CYP3A4) und Ketoconazol (Inhibitor von CYP3A4) zeigten keine klinisch relevanten Veränderungen in der *Clearance* von Fulvestrant. Daher ist eine Dosierungsanpassung für

Patientinnen, die gleichzeitig Fulvestrant und CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren erhalten, nicht erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Fulvestrant Fresenius Kabi und noch 2 Jahre nach der letzten Anwendung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Fulvestrant Fresenius Kabi ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Ratten und Kaninchen wurde gezeigt, dass Fulvestrant nach intramuskulären Einzeldosen die Plazenta passiert.

Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität, einschließlich einer höheren Inzidenz von fetalen Anomalien und Todesfällen, gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Falls unter der Behandlung mit Fulvestrant Fresenius Kabi eine Schwangerschaft eintritt, muss die Patientin über die mögliche Gefahr für den Fetus und das potenzielle Risiko einer Fehlgeburt informiert werden.

Stillzeit

Während der Behandlung mit Fulvestrant Fresenius Kabi muss mit dem Stillen aufgehört werden. Fulvestrant geht bei laktierenden Ratten in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Fulvestrant Fresenius Kabi beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Aufgrund möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen durch Fulvestrant Fresenius Kabi bei Säuglingen ist die Anwendung während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Beim Menschen wurden die Auswirkungen von Fulvestrant Fresenius Kabi auf die Fertilität nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fulvestrant Fresenius Kabi hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung mit Fulvestrant Fresenius Kabi wurde jedoch sehr häufig über Asthenie berichtet. Daher ist bei Patientinnen, bei denen diese Nebenwirkung auftritt, beim Führen von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Monotherapie

Dieser Abschnitt beinhaltet Informationen, die auf allen Nebenwirkungen aus klinischen Studien, Studien nach Produkteinführung oder spontanen Fallberichten basieren. In dem gepoolten Datensatz der Fulvestrant-Monotherapie waren die am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen Reaktionen an der Injektionsstelle, Asthenie, Übelkeit und erhöhte Leberenzymwerte (ALT, AST, ALP)

In Tabelle 1 wurden die folgenden Häufigkeitskategorien für Nebenwirkungen (*adverse drug reactions*, ADRs) auf der Basis der Fulvestrant-500-mg-Behandlungsgruppe in studienübergreifenden Sicherheitsanalysen bestimmt, die Fulvestrant 500 mg mit Fulvestrant 250 mg verglichen [CONFIRM (Studie D6997C00002), FINDER 1 (Studie D6997C00004), FINDER 2 (Studie D6997C00006) und NEWEST (Studie D6997C00003)] bzw. allein auf Basis der FALCON-Studie (Studie D699BC00001), die Fulvestrant 500 mg mit Anastrozol 1 mg verglich. Wenn die Häufigkeiten bei der studienübergreifenden Sicherheitsanalyse und FALCON unterschiedlich waren, wird jeweils die höchste Häufigkeit dargestellt. Die Häufigkeitsangaben in Tabelle 1 beruhen auf allen berichteten Ereignissen, unabhängig von der Bewertung des Kausalzusammenhangs durch den Prüfarzt. Die

mediane Behandlungsdauer mit 500 mg Fulvestrant betrug im gesamten gepoolten Datensatz (einschließlich der oben genannten Studien plus FALCON) 6,5 Monate.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unten aufgelisteten Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit und der Systemorganklasse (SOC) klassifiziert. Die Häufigkeitsgruppierungen sind gemäß folgender Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Tabelle 1 Nebenwirkungen, berichtet bei Patientinnen, die mit Fulvestrant als Monotherapie behandelt wurden

Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektionen des Harntrakts
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Thrombozytopenie ^e
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig	Überempfindlichkeitsreaktionen ^e
	Gelegentlich	Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie ^a
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hitzewallungen ^e
	Häufig	Venöse Thromboembolien ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Erbrechen, Durchfall
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Erhöhte Leberenzymwerte (ALT, AST, ALP) ^a
	Häufig	Erhöhte Bilirubinwerte ^a
	Gelegentlich	Leberversagen ^{cf} , Hepatitis ^f , erhöhte Gamma-GT-Werte ^f
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag ^e
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Gelenk- und muskuloskelettale Schmerzen ^d
	Häufig	Rückenschmerzen ^a

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Vaginale Blutungen ^e
	Gelegentlich	Vaginale Candidose ^f , Leukorrhö ^f
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie ^a , Reaktionen an der Injektionsstelle ^b
	Häufig	Periphere Neuropathie ^e , Ischialgie ^e
	Gelegentlich	Blutungen an der Injektionsstelle ^f , Hämatome an der Injektionsstelle ^f , Neuralgie ^{c,f}

^a Schließt Nebenwirkungen ein, für die infolge der Grunderkrankung das genaue Ausmaß des Beitrags von Fulvestrant nicht bewertet werden kann.

^b Der Begriff Reaktionen an der Injektionsstelle umfasst nicht die Begriffe Blutungen an der Injektionsstelle und Hämatome an der Injektionsstelle, Ischialgie, Neuralgie und periphere Neuropathie.

^c Das Ereignis wurde nicht im Rahmen der großen klinischen Studien (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST) beobachtet. Die Häufigkeit wurde berechnet, indem der obere Grenzwert des 95%-Konfidenzintervalls als Punktschätzwert herangezogen wurde. Dies wird berechnet mit 3/560 (wobei 560 die Anzahl an Patientinnen in den großen klinischen Studien darstellt), was der Häufigkeitskategorie „gelegentlich“ entspricht.

^d Einschließlich: Arthralgie und weniger häufig muskuloskelettale Schmerzen, Myalgie und Schmerzen in den Extremitäten.

^e Die Häufigkeitskategorie unterscheidet sich zwischen dem studienübergreifenden Sicherheitsdatensatz und FALCON.

^f Die Nebenwirkung wurde in der FALCON-Studie nicht beobachtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die unten aufgeführten Beschreibungen basieren auf dem Datensatz der Sicherheitsanalyse von 228 Patientinnen, die zumindest eine (1) Fulvestrant-Dosis erhielten, bzw. von 232 Patientinnen, die zumindest eine (1) Anastrozol-Dosis in der Phase-3-FALCON-Studie erhielten.

Gelenk- und muskuloskelettale Schmerzen

In der FALCON-Studie betrug die Anzahl der Patientinnen, die die Nebenwirkung Gelenk- und muskuloskelettale Schmerzen meldeten, 65 (31,2 %) bzw. 48 (24,1 %) im Fulvestrant- bzw. Anastrozol-Arm. Von den 65 Patientinnen im Fulvestrant-Arm meldeten 40 % (26/65) der Patientinnen Gelenk- und muskuloskelettale Schmerzen innerhalb des ersten Behandlungsmonats und 66,2 % (43/65) der Patientinnen innerhalb der ersten 3 Behandlungsmonate. Bei keiner Patientin waren diese Nebenwirkungen vom CTCAE-Grad ≥ 3 oder erforderten eine Dosisreduktion, eine Dosisunterbrechung oder einen Behandlungsabbruch aufgrund dieser Nebenwirkungen.

Kombinationstherapie mit Palbociclib

Das Gesamtsicherheitsprofil von Fulvestrant bei Anwendung in Kombination mit Palbociclib basiert auf Daten von 517 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs der randomisierten PALOMA3-Studie (siehe Abschnitt 5.1). Die häufigsten (≥ 20 %) Nebenwirkungen beliebiger Schweregrade, die bei Patientinnen berichtet wurden, die Fulvestrant in Kombination mit Palbociclib erhielten, waren Neutropenie, Leukopenie, Infektionen, Fatigue, Übelkeit, Anämie, Stomatitis, Diarrhö, Thrombozytopenie und Erbrechen. Die häufigsten (≥ 2 %) Nebenwirkungen mit einem Schweregrad ≥ 3 waren Neutropenie, Leukopenie, Infektionen,

Anämie, erhöhter AST-Wert, Thrombozytopenie und Fatigue.

Tabelle 2 zeigt die Nebenwirkungen aus der PALOMA3-Studie.

Die mediane Expositionsdauer gegenüber Fulvestrant betrug 11,2 Monate in dem Fulvestrant + Palbociclib-Arm und 4,8 Monate in dem Fulvestrant + Placebo-Arm. Die mediane Expositionsdauer gegenüber Palbociclib betrug in dem Fulvestrant + Palbociclib-Arm 10,8 Monate.

Tabelle 2 Nebenwirkungen, basierend auf der PALOMA3-Studie (N=517)

Systemorganklasse Häufigkeit Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>) ^a	Fulvestrant + Palbociclib (N=345)		Fulvestrant + Placebo (N=172)	
	Alle Schweregrade n (%)	Grad ≥3 n (%)	Alle Schwere- grade (%)	Alle Schweregrade ≥3 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
<i>Sehr häufig</i>				
Infektionen ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
<i>Sehr häufig</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)
Anaemie ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Thrombocytopenie ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Uncommon</i>				
Febrile Neutropenie	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
<i>Sehr häufig</i>				
Verminderter Appetit	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems				
<i>Häufig</i>				
Dysgeusie	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Augenerkrankungen				
<i>Häufig</i>				
Verstärkte Tränensekretion	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Verschwommenes Sehen	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Trockene Augen	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
<i>Häufig</i>				
Epistaxis	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Gastrointestinale Erkrankungen				
<i>Sehr häufig</i>				
Übelkeit	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Stomatitis ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Diarrhö	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Erbrechen	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
<i>Sehr häufig</i>				
Alopezie	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
Hautausschlag ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Häufig</i>				
Trockene Haut	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
<i>Sehr häufig</i>				
Fatigue	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Pyrexie	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Häufig</i>				
Asthenie	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Untersuchungen				
<i>Sehr häufig</i>				
AST-Wert erhöht	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Häufig</i>				
ALT-Wert erhöht	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALT= Alaninaminotransferase; AST= Aspartataminotransferase; N/n= Anzahl Patientinnen; NA= Nicht zutreffend.

^a Bevorzugte Bezeichnungen (*preferred terms*, PTs) gemäß MedDRA 17.1.

^b Infektionen umfassen alle PTs, die Teil der Systemorganklasse der Infektionen und parasitären Erkrankungen sind.

^c Neutropenie umfasst folgende PTs: Neutropenie, Neutrophilenzahl vermindert.

^d Leukopenie umfasst folgende PTs: Leukopenie, Leukozytenzahl vermindert.

^e Anämie umfasst folgende PTs: Anämie, Hämoglobin erniedrigt, Hämatokrit vermindert.

^f Thrombozytopenie umfasst folgende PTs: Thrombozytopenie, Thrombozytenzahl vermindert.

^g Stomatitis umfasst folgende PTs: Stomatitis aphthosa, Cheilitis, Glossitis, Glossodynie, Mundulzeration, Schleimhautentzündung, Mundschmerzen, Beschwerden im Oropharynx, Schmerzen im Oropharynx, Stomatitis.

^h Hautausschlag umfasst folgende PTs: Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag mit Juckreiz, Ausschlag erythematös, Ausschlag papulös, Dermatitis, Dermatitis acneiform, toxischer Hautausschlag.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie

Bei Patientinnen, die Fulvestrant in Kombination mit Palbociclib in der PALOMA3-Studie erhielten, wurde Neutropenie unabhängig vom Schweregrad bei 290 (84,1 %) Patientinnen berichtet, Neutropenie des Grads 3 wurde bei 200 (58,0 %) Patientinnen berichtet und Neutropenie des Grads 4 wurde bei 40 (11,6 %) Patientinnen berichtet. Im Fulvestrant + Placebo-Arm (n=172) wurde Neutropenie unabhängig vom Schweregrad bei 6 (3,5 %) Patientinnen berichtet. Im Fulvestrant + Placebo-Arm gab es keine Berichte von Neutropenie des Grads 3 und 4.

Bei Patientinnen, die Fulvestrant in Kombination mit Palbociclib erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von Neutropenie unabhängig vom Schweregrad 15 Tage (Bereich: 13-512 Tage) und die mediane Dauer einer Neutropenie des Grads ≥ 3 betrug 16 Tage. Febrile Neutropenie wurde bei 3 (0,9 %) der Patientinnen berichtet, die Fulvestrant in Kombination mit Palbociclib erhielten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es gibt einzelne Berichte über Überdosierung mit Fulvestrant beim Menschen. Falls eine Überdosierung eintritt, wird eine unterstützende symptomatische Behandlung empfohlen. Tierstudien weisen darauf hin, dass sich unter höheren Fulvestrant-Dosen keine anderen Wirkungen zeigen als solche, die direkt oder indirekt in Zusammenhang mit der antiöstrogenen Wirkung stehen (siehe Abschnitt 5.3).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie, Antiöstrogene, ATC-Code: L02BA03

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Fulvestrant ist ein kompetitiver Östrogenrezeptor (ER)-Antagonist mit einer dem Östradiol vergleichbaren Affinität. Fulvestrant blockiert die trophischen Wirkungen der Östrogene, ohne partiell agonistische (östrogenartige) Aktivität. Der Wirkungsmechanismus ist mit einer Reduktion der Östrogenrezeptorprotein-Spiegel verknüpft.

Klinische Studien mit postmenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom haben gezeigt, dass Fulvestrant das ER-Protein in ER-positiven Tumoren im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert. In Übereinstimmung mit dem Fehlen von intrinsischen Östrogen-agonistischen Wirkungen war die Expression des Progesteronrezeptors ebenfalls signifikant vermindert. Es wurde auch gezeigt, dass Fulvestrant 500 mg bei Mammakarzinomen unter postmenopausalen, neoadjuvanten Bedingungen den Östrogenrezeptor und den Proliferationsmarker Ki67 stärker reduziert als Fulvestrant 250 mg.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei fortgeschrittenem Mammakarzinom

Monotherapie

Es wurde eine klinische Phase-3-Studie mit 736 postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom durchgeführt, die ein Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer adjuvanten Hormontherapie oder in der Folge der Hormontherapie der fortgeschrittenen Erkrankung eine Progression zeigten. Die Studie umfasste 423 Patientinnen, deren Erkrankung während einer Antiöstrogen-Therapie wieder aufgetreten oder fortgeschritten war (AE Untergruppe) und 313 Patientinnen, deren Erkrankung während einer Aromatasehemmer-Therapie wieder aufgetreten oder fortgeschritten war (AI Untergruppe). In dieser Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Fulvestrant 500 mg (n=362) mit Fulvestrant 250 mg (n=374) verglichen. Das progressionsfreie Überleben (*Progression-free survival*, PFS) war der primäre Endpunkt; entscheidende sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit waren objektive Ansprechrate (*Objective response rate*, ORR), klinische Nutzenrate (*Clinical benefit rate*, CBR) und Gesamtüberleben (*Overall survival*, OS). Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der CONFIRM-Studie sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3 Zusammenfassung der Ergebnisse für den primären Wirksamkeitsendpunkt (PFS) und entscheidende sekundäre Wirksamkeitsendpunkte aus der CONFIRM-Studie

Variable	Art der Schätzung; Vergleich der Behandlung	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Vergleich zwischen Gruppen (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg)		
				Hazard Ratio	95% CI	p-Wert
PFS	K-M Median in Monaten; Hazard Ratio					
Alle Patientinnen		6,5	5,5	0,80	0,68; 0,94	0,006

-AE Untergruppe (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62; 0,94	0,013
-AI Untergruppe (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67; 1,08	0,195
OS^b	K-M					
	Median in					
	Monaten;					
	Hazard					
	Ratio					
Alle		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 ^c
Patientinnen						
-AE Untergruppe (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63; 0,99	0,038 ^c
-AI Untergruppe (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67; 1,11	0,241 ^c
Variable	Art der	Fulvestrant	Fulvestrant	Vergleich zwischen Gruppen		
	Schätzung;	500 mg	250 mg	(Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg)		
	Vergleich	(N=362)	(N=374)	Absoluter	95%-CI	
	der			Unterschied		
	Behandlung			in		
				%		
ORR^d	% der					
	Patientin-					
	nen mit OR,					
	absoluter					
	Unterschied					
	in %					
Alle		13,8	14,6	-0,8	-5,8; 6,3	
Patientinnen						
-AE Untergruppe (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2; 9,3	
-AI Untergruppe (n=205) ^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5; 9,8	
CBR^e	% der					
	Patientinne					
	n mit CB,					
	absoluter					
	Unterschied					
	in %					
Alle		45,6	39,6	6,0	-1,1; 13,3	
Patientinnen						
-AE Untergruppe (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2; 16,6	
-AI Untergruppe (n=313) ^a		36,2	32,3	3,9	-6,1; 15,2	

^a Fulvestrant ist angezeigt für Patientinnen, deren Erkrankung während einer Antiöstrogen-Therapie wieder aufgetreten oder fortgeschritten war. Die Ergebnisse in der AI Untergruppe sind nicht beweiskräftig.

^b Die Darstellung des OS bezieht sich auf die finalen Überlebensanalysen bei einer Datenreife von 75 %.

^c Nominaler p-Wert ohne Multiplizitätsbereinigung zwischen den initialen Gesamtüberlebensanalysen bei einer Datenreife von 50 % und den aktualisierten Überlebensanalysen bei einer Datenreife von 75 %.

^d ORR wurde bei den Patientinnen beurteilt, die bezüglich des Ansprechens bei Studienbeginn auswertbar waren (d. h. die mit einer messbaren Erkrankung bei Studienbeginn: 240 Patientinnen in der Fulvestrant-500-mg-Gruppe und 261 Patientinnen in der Fulvestrant-250-mg-Gruppe).

^e Patientinnen mit bestem objektiven Ansprechen in Form vollständigen Ansprechens, teilweisen Ansprechens oder stabiler Erkrankung ≥ 24 Wochen.

PFS: *Progression-free survival* (progressionsfreies Überleben); ORR: *Objective response rate* (objektive Ansprechrate); OR: *Objective response* (objektives Ansprechen); CBR: *Clinical benefit rate* (klinische Nutzenrate); CB: *Clinical benefit* (klinischer Nutzen); OS: *Overall survival* (Gesamtüberleben); K-M: Kaplan-Meier; CI: *Confidence intervall* (Konfidenzintervall); AI: *Aromatase inhibitor* (Aromatasehemmer); AE: *Anti-estrogen* (Antiöstrogen).

Es wurde eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-3-Studie im *Double-Dummy*-Design mit Fulvestrant 500 mg versus Anastrozol 1 mg mit postmenopausalen Frauen mit ER-positivem und/oder PgR-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs durchgeführt, die vorher keine endokrine Therapie erhalten hatten. Insgesamt wurden 462 Patientinnen 1:1 sequenziell randomisiert, um entweder Fulvestrant 500 mg oder Anastrozol 1 mg zu erhalten.

Die Randomisierung wurde gemäß Krankheitsstadium (lokal fortgeschritten oder metastasiert), vorangegangener Chemotherapie aufgrund fortgeschrittener Erkrankung und messbarer Erkrankung stratifiziert.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das vom Prüfarzt beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS), bewertet anhand von RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Zu den entscheidenden sekundären Wirksamkeitsendpunkten gehörten Gesamtüberleben (OS) und objektive Ansprechrates (ORR).

Das Durchschnittsalter der in diese Studie aufgenommenen Patientinnen betrug 63 Jahre (Bereich 36-90). Die Mehrzahl der Patientinnen (87,0 %) wies zu Studienbeginn eine Metastasierung auf. Fünfundfünfzig Prozent (55,0 %) der Patientinnen wiesen zu Studienbeginn eine viszerale Metastasierung auf. Insgesamt 17,1 % der Patientinnen hatten vorher eine Chemotherapie gegen die fortgeschrittene Erkrankung erhalten; 84,2 % der Patientinnen hatten eine messbare Erkrankung.

Über die Mehrzahl der präspezifizierten Patientinnen-Subgruppen wurden konsistente Ergebnisse beobachtet. Für die Subgruppe der Patientinnen mit einer Erkrankung, die sich auf nichtviszerale Metastasen (n=208) beschränkte, betrug die HR 0,592 (95%-CI: 0,419; 0,837) für den Fulvestrant-Arm im Vergleich zum Anastrozol-Arm. Für die Subgruppe der Patientinnen mit viszeralen Metastasen (n=254) betrug die HR 0,993 (95%-CI: 0,740; 1,331) für den Fulvestrant-Arm im Vergleich zum Anastrozol-Arm. Die Wirksamkeitsergebnisse der FALCON-Studie sind in Tabelle 4 und Abbildung 1 dargestellt.

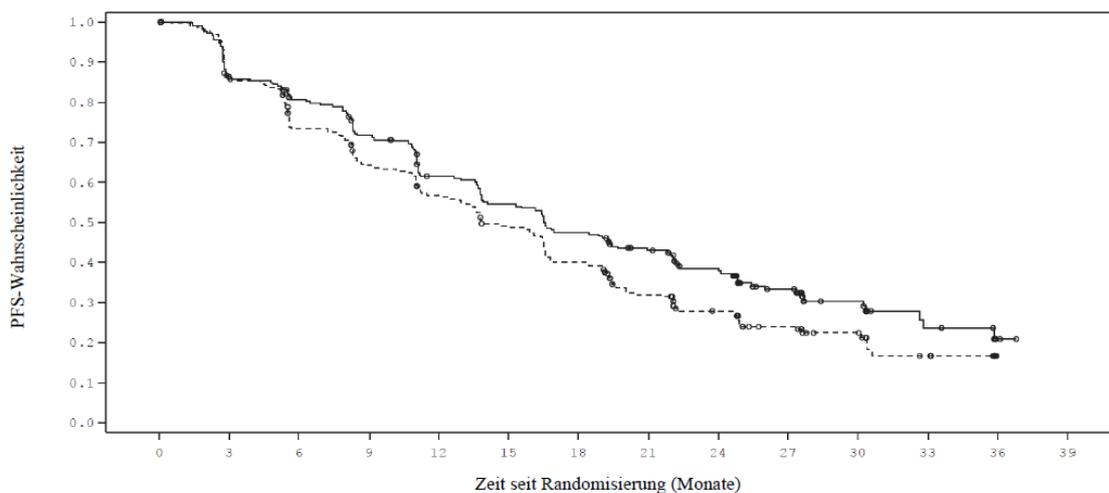
Tabelle 4 Zusammenfassung der Ergebnisse für den primären Wirksamkeitsendpunkt (PFS) und entscheidende sekundäre Wirksamkeitsendpunkte (Beurteilung durch den Prüfarzt, Intent-To-Treat- Population) – FALCON-Studie

	Fulvestrant 500 mg (N=230)	Anastrozol 1 mg (N=232)
Progressionsfreies Überleben		
Anzahl von PFS Ereignissen (%)	143 (62,2%)	166 (71,6%)
PFS Hazard Ratio (95- CI) und p-Wert	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
PFS Median [Monate (95%-CI)]	16,6 (13,8; 21,0)	13,8 (12,0;16,6)
Anzahl von OS-Ereignissen*	67 (29,1%)	75 (32,3%)
OS Hazard Ratio (95%-CI) und p-Wert	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
ORR**	89 (46,1%)	88 (44,9%)
ORR-Odds-Ratio (95%-CI) und p-Wert	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
Median DoR (Monate)	20,0	13,2
CBR	180 (78,3%)	172 (74,1%)
CBR-Odds-Ratio (95%-CI) und p-Wert	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

*(31 % Datenreife) – keine finale OS-Analyse

**für Patientinnen mit messbarer Erkrankung

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben (Beurteilung durch den Prüfarzt, Intent-To-Treat-Population) – FALCON-Studie



		Behandlung															
		Fulvestrant 500 mg (N=230)							Anastrozol 1 mg (N=232)								
Anzahl von Patientinnen mit Risiko																	
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			

Es wurden zwei klinische Phase-3-Studien mit insgesamt 851 postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom abgeschlossen, die ein Wiederauftreten der Erkrankung während oder nach einer adjuvanten endokrinen Therapie oder in der Folge einer endokrinen Therapie der fortgeschrittenen Erkrankung eine Progression zeigten. Im Patientinnenkollektiv der Studien hatten siebenundsiebzig Prozent (77 %) Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebs. In diesen Studien wurden die Sicherheit und Wirksamkeit einer monatlichen Anwendung von Fulvestrant 250 mg mit der täglichen Einnahme von 1 mg Anastrozol (Aromatasehemmer) verglichen. Insgesamt war Fulvestrant in einer einmal monatlichen Dosierung von 250 mg im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben, das objektive Ansprechen und Zeit bis zum Tod mindestens ebenso wirksam wie Anastrozol. Für keinen dieser Endpunkte gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Das progressionsfreie Überleben war der primäre Endpunkt. Die gemeinsame Auswertung beider Studien hat gezeigt, dass es bei 83 % der Patientinnen, die Fulvestrant erhielten, zu einer Progression kam, verglichen mit 85 % der Patientinnen, die Anastrozol erhielten. Die gemeinsame Auswertung beider Studien hat gezeigt, dass die *Hazard Ratio* von Fulvestrant 250 mg gegenüber Anastrozol für das progressionsfreie Überleben 0,95 (95%-CI 0,82 bis 1,10) war. Die objektive Ansprechrates für Fulvestrant 250 mg betrug 19,2 % im Vergleich zu 16,5 % für Anastrozol. Die mediane Zeit bis zum Tod betrug 27,4 Monate für die mit Fulvestrant behandelten Patientinnen und 27,6 Monate für Patientinnen, die mit Anastrozol behandelt wurden. Die *Hazard Ratio* von Fulvestrant 250 mg gegenüber Anastrozol für die Zeit bis zum Tod war 1,01 (95%-CI 0,86 bis 1,19).

Kombinationstherapie mit Palbociclib

Eine internationale, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Parallelgruppen-Studie der Phase 3 mit Fulvestrant 500 mg plus Palbociclib 125 mg im Vergleich zu Fulvestrant 500 mg plus Placebo wurde durchgeführt bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, der nicht für eine Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung geeignet war, bzw. bei Frauen mit metastasiertem Brustkrebs, unabhängig von ihrem Menopausenstatus, deren Erkrankung nach einer vorausgehenden endokrinen Therapie im Rahmen des (neo-)adjuvanten oder metastasierten Settings fortschritt.

Insgesamt 521 prä-/peri- und postmenopausale Frauen, bei denen nach oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der adjuvanten endokrinen Therapie bzw. nach oder innerhalb eines Monats nach

einer endokrinen Therapie der fortgeschrittenen Erkrankung eine Progression auftrat, wurden im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme Fulvestrant plus Palbociclib oder Fulvestrant plus Placebo randomisiert und nach dokumentiertem Ansprechen auf eine vorausgehende endokrine Therapie, Menopausenstatus bei Studienaufnahme (prä-/perimenopausal gegenüber postmenopausal) und der Präsenz von viszerale Metastasen stratifiziert. Prä-/perimenopausale Frauen erhielten den LHRH-Agonisten Goserelin. Patientinnen mit fortgeschrittener/metastasierter, symptomatischer, viszeraler Ausbreitung, die auf kurze Sicht ein erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche Komplikationen aufwiesen (einschließlich Patientinnen mit massiven unkontrollierten Ergüssen [pleural, perikardial, peritoneal], pulmonaler Lymphangitis und über 50 % Leberbeteiligung), waren für den Einschluss in die Studie nicht geeignet.

Die Patientinnen erhielten weiterhin die ihnen zugewiesene Behandlung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse: objektiver Krankheitsfortschritt, symptomatische Verschlechterung, nicht akzeptable Nebenwirkungen, Tod oder Widerruf des Einverständnisses, je nachdem, was zuerst eintrat. Ein Cross-over zwischen den Behandlungsarmen war nicht zulässig.

Hinsichtlich der demografischen Basisdaten und prognostischen Merkmale gab es zwischen den Patientinnen des Fulvestrant-plus-Palbociclib-Arms und des Fulvestrant-plus-Placebo-Arms eine hohe Übereinstimmung. Der Altersmedian der Studienteilnehmerinnen betrug 57 Jahre (Bereich 29-88). In beiden Behandlungsarmen war die Mehrheit der Patientinnen weißer Hautfarbe, hatte nachweislich auf eine vorhergehende endokrine Therapie angesprochen und war postmenopausal. Etwa 20 % der Patientinnen waren prä-/perimenopausal. Alle Patientinnen hatten vorher eine systemische Therapie erhalten und die meisten Patientinnen aus beiden Behandlungsarmen hatten vorher eine Chemotherapie zur Behandlung ihrer Primärdiagnose erhalten. Mehr als die Hälfte (62 %) hatten einen ECOG-Performance-Status von 0; 60 % hatten viszerale Metastasen und 60 % hatten mehr als 1 vorhergehende endokrine Therapie zur Behandlung ihrer Primärdiagnose erhalten.

Der primäre Endpunkt der Studie war das durch den Prüfarzt beurteilte PFS, bewertet nach RECIST 1.1. Unterstützende PFS-Analysen erfolgten auf Basis einer unabhängigen zentralen radiologischen Untersuchung. Zu den sekundären Endpunkten gehörten OR, CBR, Gesamtüberleben (*overall survival*, OS), die Sicherheit sowie der Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung (*time to deterioration*, TTD) der Schmerzen.

Die Studie erreichte den primären Endpunkt des durch den Prüfarzt bewerteten verlängerten PFS bei der Zwischenanalyse, die basierend auf 82 % der geplanten PFS-Ereignisse durchgeführt wurde; die Ergebnisse überschritten die vordefinierte Haybittle-Peto-Wirksamkeitsgrenze ($\alpha=0,00135$) und wiesen damit eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS und einen klinisch bedeutsamen Behandlungseffekt nach. Eine Aktualisierung der Wirksamkeitsdaten mit einer höheren Datenreife ist in Tabelle 5 dargestellt.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 45 Monaten erfolgte die endgültige OS-Analyse basierend auf 310 Ereignissen (60 % der randomisierten Patientinnen). Es wurde eine Differenz des medianen OS von 6,9 Monaten im Arm mit Palbociclib plus Fulvestrant im Vergleich zum Arm mit Placebo plus Fulvestrant festgestellt. Das Ergebnis war bei dem vordefinierten Signifikanzniveau von 0,0235 (einseitig) nicht statistisch signifikant. Im Arm mit Placebo plus Fulvestrant erhielten 15,5 % der randomisierten Patientinnen nach der Krankheitsprogression eine Therapie mit Palbociclib und anderen CDK-Inhibitoren.

Die Ergebnisse des vom Prüfarzt bewerteten PFS und die endgültigen Daten zum OS aus der PALOMA3-Studie sind in Tabelle 5 aufgeführt. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 2 bzw. 3 dargestellt.

Tabelle 5 Wirksamkeitsergebnisse – PALOMA3-Studie (Beurteilung durch den Prüfarzt, Intent-To-Treat- Population)

	Aktualisierte Analyse (Stichtag 23. Oktober)
--	---

	2015)	
	Fulvestrant plus Palbociclib (N=347)	Fulvestrant plus Placebo (N=174)
Progressionsfreies Überleben		
Median [Moante (95%-CI)]	11,2 (9,5;12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
<i>Hazard Ratio</i> (95%-CI) und p-Wert	0,497 (0,398; 0,620), p <0,000001	
Sekundäre Endpunkte*		
OR [% (95%-CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (messbare Erkrankung) [% (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)
Finales Gesamtüberleben (OS) (Stichtag 13. April 2018)		
Anzahl der Ereignisse (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Median [Monate (95%-CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6;34,6)
<i>Hazard Ratio</i> (95%-CI) und p-Wert†	0,814 (0,644; 1,029) P=0,0429†	

CBR = Klinische Nutzenrate; CI = Konfidenzintervall; N = Anzahl Patientinnen; OR = Objektive Ansprechrates

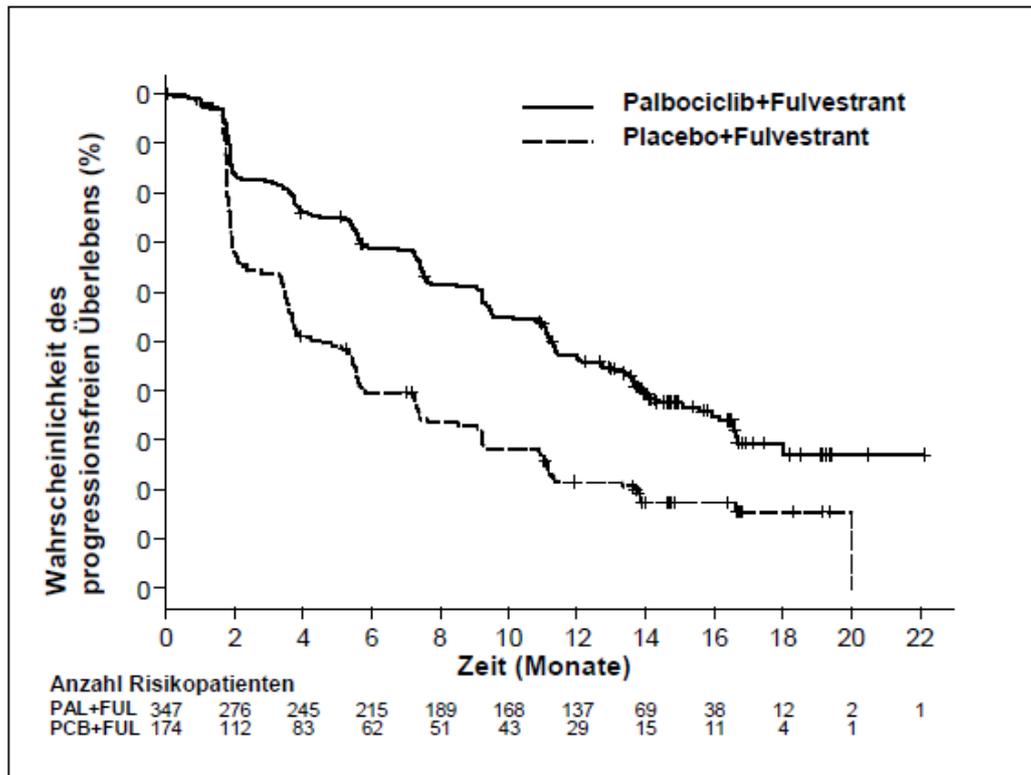
Ergebnisse für sekundäre Endpunkte basierend auf bestätigtem und unbestätigtem Ansprechen gemäß RECIST

1.1

* Nicht statistisch signifikant

† Einseitiger p-Wert nach Log-Rank-Test mit Stratifizierung nach Vorhandensein viszeraler Metastasen und Sensibilität bezüglich einer vorausgehenden Hormontherapie bei Randomisierung

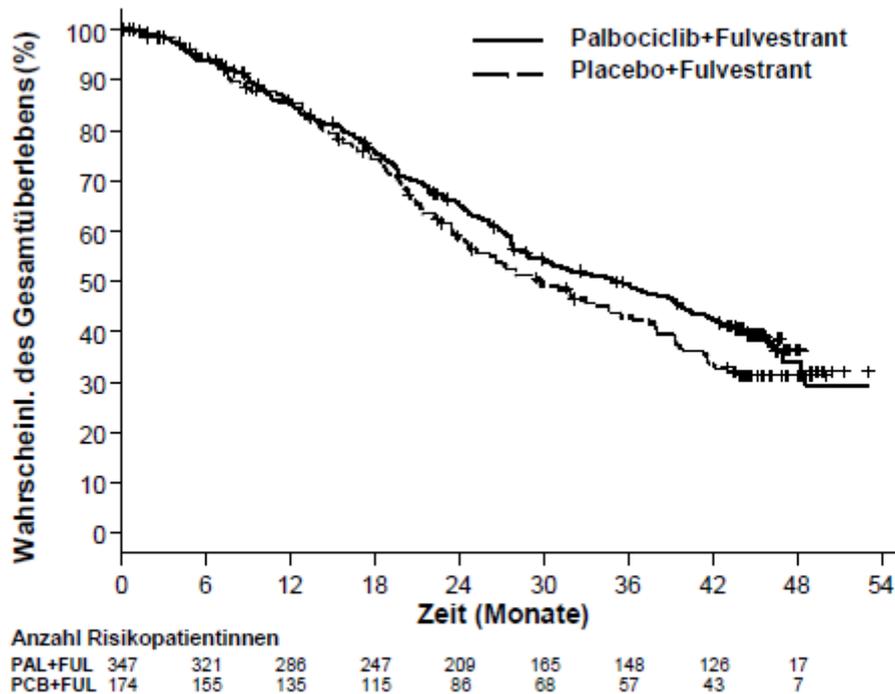
Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben (Beurteilung durch den Prüfarzt, Intent-To-Treat-Population) – PALOMA3-Studie (Stichtag 23. Oktober 2015)



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

In allen individuellen, durch die Stratifizierungs-Parameter und Baseline-Patientenmerkmale definierten Patienten-Subgruppen wurde im Fulvestrant-plus-Palbociclib-Arm eine Verringerung des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod beobachtet. Dies zeigte sich bei prä-/perimenopausalen Frauen (HR von 0,46 [95%-CI: 0,28; 0,75]) und postmenopausalen Frauen (HR von 0,52 [95%-CI: 0,40; 0,66]) sowie bei Patientinnen mit viszeralen Metastasen (HR von 0,50 [95%-CI: 0,38; 0,65]) und nichtviszeralen Metastasen (HR von 0,48 [95%-CI: 0,33; 0,71]). Ein Nutzen wurde darüber hinaus unabhängig von der vorausgegangenen Therapielinie im metastasierten Setting beobachtet, ganz gleich ob es sich um 0 (HR von 0,59 [95%-CI: 0,37; 0,93]), 1 (HR von 0,46 [95%-CI: 0,32; 0,64]), 2 (HR von 0,48 [95%-CI: 0,30; 0,76]) oder ≥ 3 Therapielinien (HR von 0,59 [95%-CI: 0,28; 1,22]) handelte.

Abbildung 3. Kaplan-Meier-Plot des Gesamtüberlebens (Intent-to-treat-Population) – PALOMA3-Studie (Stichtag 13. April 2018)



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

Zusätzliche Wirksamkeitsmessungen (OR und TTR) zur Bewertung der Patienten-Subgruppen mit und ohne viszerale Erkrankung sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6 Wirksamkeitsergebnisse bei viszeraler und nichtviszeraler Erkrankung aus der PALOMA3-Studie (Intent-To-Treat-Population)

	Viszerale Erkrankung		Nichtviszerale Erkrankung	
	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*, Median [Monate (Bereich)]	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

* Ansprechraten-Ergebnisse, basierend auf bestätigten und unbestätigten Ansprechreaktionen
 N = Anzahl der Patientinnen; CI = Konfidenzintervall; OR = objektives Ansprechen; TTR = Zeit bis zum ersten Ansprechen des Tumors (*time to first tumor response*).

Die von den Patientinnen berichteten Symptome wurden mithilfe des Lebensqualitäts-Kernfragebogens (QLQ)-C30 der *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) und des zugehörigen Brustkrebsmoduls (EORTC QLQ-BR23) beurteilt. Insgesamt 335 Patientinnen im Fulvestrant-plus-Palbociclib-Arm und 166 Patientinnen im Fulvestrant-plus-Placebo-Arm füllten den Fragebogen bei der Baseline und bei mindestens einem Termin nach Baseline aus. Die Zeit bis zur Verschlechterung wurde im Vorfeld als Zeit von der Baseline bis zur ersten Erhöhung des Schmerzsymptom-Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber der Baseline definiert. Die Ergänzung von Palbociclib zu Fulvestrant führte zu einem Nutzen bei den Schmerzsymptomen durch die signifikante Verzögerung der Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzsymptome gegenüber Fulvestrant plus Placebo (Median-Wert von 8,0 Monaten gegenüber 2,8 Monaten. HR von 0,64 [95%-CI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Wirkungen auf das postmenopausale Endometrium

Präklinische Daten deuten nicht darauf hin, dass Fulvestrant eine stimulierende Wirkung auf das postmenopausale Endometrium hat (siehe Abschnitt 5.3). Eine Studie über 2 Wochen mit postmenopausalen gesunden Probandinnen, die mit 20 Mikrogramm Ethinylestradiol pro Tag behandelt wurden, hat gezeigt, dass eine Vorbehandlung mit Fulvestrant 250 mg im Vergleich zur Vorbehandlung mit Placebo zu einer signifikant verminderten Stimulierung des postmenopausalen Endometriums führte. Das wurde durch Ultraschallmessungen der Dicke des Endometriums ermittelt.

Eine neoadjuvante Behandlung mit einer Dauer von bis zu 16 Wochen führte bei Patientinnen mit Mammakarzinom, die entweder mit Fulvestrant 500 mg oder Fulvestrant 250 mg behandelt wurden, nicht zu klinisch signifikanten Änderungen der Endometriumdicke. Dies weist auf das Fehlen eines agonistischen Effekts hin. Es liegen keine Anzeichen für Nebenwirkungen auf das Endometrium bei den untersuchten Patientinnen mit Mammakarzinom vor. Bezüglich der Morphologie des Endometriums sind keine Daten verfügbar.

In zwei Kurzzeit-Studien (1 und 12 Wochen) mit prämenopausalen Patientinnen mit gutartiger gynäkologischer Erkrankung wurden zwischen Fulvestrant- und Placebo-Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der Dicke des Endometriums (gemessen mit Ultraschall) beobachtet.

Wirkungen auf die Knochen

Es gibt keine Langzeitdaten zur Wirkung von Fulvestrant auf die Knochen. Eine neoadjuvante Behandlung mit einer Dauer von bis zu 16 Wochen führte bei Patientinnen mit Mammakarzinom, die entweder mit Fulvestrant 500 mg oder Fulvestrant 250 mg behandelt wurden, zu keinen klinisch signifikanten Änderungen von Markern für Knochenabbau im Serum.

Kinder und Jugendliche

Fulvestrant Fresenius Kabi ist für die Anwendung bei Kindern nicht indiziert. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Fulvestrant eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen aus Studien in allen pädiatrischen Altersklassen im Anwendungsgebiet Mammakarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2

bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Bei 30 Mädchen im Alter von 1 bis 8 Jahren mit progressiver vorzeitiger Pubertät im Zusammenhang mit McCune-Albright-Syndrom (MAS) wurden in einer offenen Phase-2-Studie die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Fulvestrant untersucht. Die pädiatrischen Patienten erhielten monatlich eine intramuskuläre Fulvestrant-Dosis von 4 mg/kg. Diese 12-monatige Studie untersuchte eine Anzahl von MAS-Endpunkten und zeigte eine Reduktion in der Häufigkeit von Vaginalblutungen und eine Reduktion in der Rate fortschreitender Knochenalterung. Die *Steady-state*-Konzentrationen (*trough level*) von Fulvestrant bei den Kindern in dieser Studie waren konsistent mit denjenigen bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.2). Aus dieser kleinen Studie haben sich keine neuen Sicherheitsbedenken ergeben, 5-Jahres-Daten sind allerdings noch nicht verfügbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Anwendung von Fulvestrant, das nach intramuskulärer Injektion lang wirksam ist, wird Fulvestrant langsam resorbiert und maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) werden nach ungefähr 5 Tagen erreicht. Bei der Anwendung des Fulvestrant-500-mg-Dosierungsregimes werden innerhalb des ersten Monats nach der Anwendung Expositionslevel auf, oder annähernd auf, dem Niveau des *Steady state* erreicht (mittlerer [CV]: AUC 475 [33,4 %] ng. Tage/ml, C_{max} 25,1 [35,3 %] ng/ml, bzw. C_{min} 16,3 [25,9 %] ng/ml). Im *Steady state* bleiben die Plasmakonzentrationen von Fulvestrant in einem relativ engen Bereich mit einer bis zu ungefähr 3-fachen Differenz zwischen maximalen und minimalen Konzentrationen. Nach intramuskulärer Applikation ist im Dosierungsbereich von 50 bis 500 mg die Exposition annähernd zur Dosis proportional.

Verteilung

Fulvestrant unterliegt einer extensiven und schnellen Verteilung. Das große scheinbare Verteilungsvolumen im *Steady state* ($V_{d,ss}$) von ungefähr 3 bis 5 l/kg zeigt, dass überwiegend eine extravasale Verteilung vorliegt. Fulvestrant wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (99 %). Fraktionen von Lipoprotein sehr niedriger Dichte (VLDL), Lipoprotein niedriger Dichte (LDL) und Lipoprotein hoher Dichte (HDL) sind die hauptsächlichen Bindungspartner. Interaktionsstudien zur kompetitiven Proteinbindung wurden nicht durchgeführt. Die Rolle des geschlechtshormonbindenden Globulins (SHBG) wurde nicht untersucht.

Biotransformation

Der Metabolismus von Fulvestrant ist nicht vollständig geklärt, beinhaltet aber Kombinationen einer Anzahl möglicher Biotransformationswege, die denen endogener Steroide entsprechen. Die identifizierten Metaboliten (einschließlich 17-Keton-, Sulfon-, 3-Sulfat-, 3- und 17-Glucuronidmetaboliten) sind in Antiöstrogenmodellen entweder weniger wirksam oder zeigen eine ähnliche Aktivität wie Fulvestrant. Studien an menschlichen Leberpräparaten und rekombinanten menschlichen Enzymen zeigen, dass CYP3A4 das einzige P450 Isoenzym ist, das an der Oxidation von Fulvestrant beteiligt ist, jedoch scheinen *in vivo* nicht durch P450 vermittelte Biotransformationswege zu überwiegen. *In-vitro*-Daten weisen darauf hin, dass Fulvestrant die CYP450-Isoenzyme nicht inhibiert.

Elimination

Fulvestrant wird hauptsächlich in metabolisierter Form eliminiert. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Fäzes mit weniger als 1 % Ausscheidung über den Urin. Fulvestrant hat eine hohe *Clearance*, $11 \pm 1,7$ ml/min/kg, die auf ein hohes hepatisches Extraktionsverhältnis hinweist. Die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) nach intramuskulärer Applikation wird von der Absorptionsrate bestimmt und wurde auf 50 Tage berechnet.

Besondere Patientinnengruppen

In einer pharmakokinetischen Patientinnengruppen-Analyse von Daten aus Phase-3-Studien wurde im Hinblick auf Alter (Bereich von 33 bis 89 Jahre), Gewicht (40-127 kg) oder Rasse kein Unterschied im pharmakokinetischen Profil von Fulvestrant festgestellt.

Niereninsuffizienz

Eine leichte bis mäßige Nierenfunktionsstörung hat die Pharmakokinetik von Fulvestrant in keinem klinisch relevanten Ausmaß beeinflusst.

Leberinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Fulvestrant wurde in einer klinischen Einzeldosis-Studie an Frauen mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klassen A und B) untersucht. Dabei wurde eine hohe Dosis einer Formulierung für eine kürzer wirksame intramuskuläre Injektion angewendet. Bei den Frauen mit Leberfunktionsstörung zeigte sich ein 2,5-facher Anstieg des AUC-Werts im Vergleich zu den gesunden Studienteilnehmern. Bei Patientinnen, die Fulvestrant erhalten, wird erwartet, dass eine Erhöhung der Exposition dieser Größenordnung gut vertragen wird. Frauen mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) wurden nicht ausgewertet.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Fulvestrant wurde in einer klinischen Studie evaluiert, die an 30 Mädchen mit progressiver vorzeitiger Pubertät im Zusammenhang mit McCune-Albright-Syndrom durchgeführt wurde (siehe Abschnitt 5.1). Die pädiatrischen Patienten waren im Alter von 1 bis 8 Jahren und erhielten monatlich eine intramuskuläre Fulvestrant-Dosis von 4 mg/kg. Das geometrische Mittel (Standardabweichung) der *Steady-state*-Konzentration (*trough level*; $C_{min,ss}$) und AUC_{ss} war 4,2 (0,9) ng/ml bzw. 3680 (1020) ng*h/ml. Obwohl die erhobenen Daten limitiert waren, scheinen die *Steady-state*-Konzentrationen (*trough level*) von Fulvestrant bei Kindern mit denen bei Erwachsenen konsistent zu sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Fulvestrant ist gering.

Fulvestrant und andere Formulierungen von Fulvestrant wurden in Mehrfachdosis-Studien von allen Tierspezies gut vertragen. Lokale Reaktionen, darunter Myositis und Granuloma an der Injektionsstelle, wurden auf die Trägersubstanz zurückgeführt, allerdings war bei Kaninchen der Schweregrad der Myositis unter Fulvestrant, verglichen mit der salinischen Kontrolle, höher. In Toxizitätsstudien mit intramuskulärer Mehrfachdosierung von Fulvestrant an Ratten und Hunden war die antiöstrogene Wirkung von Fulvestrant für die meisten der beobachteten Effekte verantwortlich, insbesondere beim weiblichen Fortpflanzungssystem, aber auch bei anderen hormonempfindlichen Organen beider Geschlechter. Eine Arterienentzündung, die verschiedene Gewebereiche betraf, wurde bei einigen Hunden nach chronischer Dosierung (12 Monate) beobachtet.

In Studien an Hunden wurden nach oraler und intravenöser Anwendung Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System beobachtet (leichte Erhöhung des S-T-Segments im EKG [oral] und Sinusstillstand bei einem Hund [intravenös]). Diese traten bei Expositionen auf, die höher waren als bei Patientinnen (C_{max} mehr als das 15-fache), und sind wahrscheinlich in der klinischen Dosierung für die Sicherheit des Menschen von begrenzter Bedeutung.

Fulvestrant hat kein genschädigendes Potenzial aufgewiesen.

In Dosierungen, die vergleichbar mit der klinischen Dosierung waren, beeinflusste Fulvestrant entsprechend seiner antiöstrogenen Wirkung die Fortpflanzung und die Embryonal-/Fetalentwicklung. Bei Ratten wurde eine reversible Verringerung von weiblicher Fertilität und Überlebensrate der Embryonen, Dystokie und vermehrtes Auftreten fetaler Missbildungen, einschließlich Tarsal-Flexuren, beobachtet. Kaninchen, die Fulvestrant erhielten, konnten die Trächtigkeit nicht aufrechterhalten. Zunahmen des Plazentagewichts und Verluste der Feten nach der Implantation wurden beobachtet. Bei Kaninchen war die Inzidenz fetaler Variationen erhöht (rückwärtige Verlagerung des Beckenhüftgürtels und 27 präsakrale Wirbel).

Eine Kanzerogenitätsstudie über 2 Jahre an Ratten (intramuskuläre Anwendung von Fulvestrant) zeigte unter der hohen Dosierung von 10 mg/Ratte/15 Tage eine erhöhte Inzidenz von gutartigen Granulosazelltumoren der Ovarien bei weiblichen und eine erhöhte Inzidenz von Leydig-Zell-Tumoren im Hoden bei männlichen Ratten. Im Rahmen einer zweijährigen Kanzerogenitätsstudie an Mäusen (tägliche orale Einnahme) kam es bei Dosen von 150 und 500 mg/kg/Tag zu einem erhöhten Auftreten von Keimstrang-Stroma-Tumoren des Ovars (sowohl gut- als auch bösartig). Auf dem *Noeffect-level* für diese Befunde betragen die systemischen Expositionslevel (AUC) bei weiblichen Ratten ungefähr das 1,5-fache bzw. bei männlichen Ratten das 0,8-fache der erwarteten menschlichen Expositionslevel und bei männlichen und weiblichen Mäusen ungefähr das 0,8-fache der erwarteten menschlichen Expositionslevel. Die Induktion solcher Tumoren steht im Einklang mit pharmakologisch bedingten Veränderungen endokriner Feedbackmechanismen der Gonadotropin-Spiegel, die bei gebärfähigen Tieren durch Antiöstrogene hervorgerufen werden. Deshalb werden diese Befunde für die Anwendung von Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom nicht als relevant angesehen.

Umweltrisikobewertung (Environmental risk assessment, ERA)

Studien zur Umweltrisikobewertung haben gezeigt, dass Fulvestrant potenziell schädigende Auswirkungen auf die aquatische Umwelt haben kann (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol 96 % (V/V)
Benzylalkohol (E1519)
Benzylbenzoat

Raffiniertes Rizinusöl

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C - 8 °C).

Temperaturabweichungen, die außerhalb des Bereiches von 2 °C - 8 °C liegen, sollten begrenzt werden. Dies beinhaltet, dass die Lagerung bei Temperaturen über 30 °C vermieden wird und dass ein Zeitraum von 28 Tagen nicht überschritten wird, bei dem die durchschnittliche Lagerungstemperatur des Arzneimittels unter 25 °C (aber über 2 - 8 °C) beträgt. Nach Temperaturabweichungen sollte das Arzneimittel sofort wieder in die empfohlenen Lagerungsbedingungen gebracht werden (kühl lagern und transportieren bei 2 °C - 8 °C). Temperaturabweichungen haben einen kumulativen Effekt auf die Qualität des Arzneimittels, und der Zeitraum von 28 Tagen darf über die Dauer der Haltbarkeit von Fulvestrant Fresenius Kabi, die 2 Jahre beträgt, nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 6.3). Eine Exposition bei

Temperaturen unter 2 °C beeinträchtigt das Arzneimittel nicht, vorausgesetzt es wird nicht unter -20 °C gelagert.

Die Fertigspritze in der Originalverpackung lagern, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ein Fertigspritzensatz enthält:

Eine Fertigspritze aus klarem Typ-1-Glas mit Polystyrol-Stempel, Elastomerstopfen und starrer Kunststoffverschlusskappe, die 5 ml Fulvestrant Fresenius Kabi Injektionslösung enthält.

Außerdem ist eine Injektionsnadel mit Sicherheitssystem (BD SafetyGlide) zur Verbindung mit dem Zylinder beigelegt.

Oder

zwei Fertigspritzen aus klarem Typ-1-Glas mit Polystyrol-Stempel, Elastomerstopfen und jeweils starrer Kunststoffverschlusskappe, die jeweils 5 ml Fulvestrant Fresenius Kabi Injektionslösung enthalten. Außerdem sind zwei Injektionsnadeln mit Sicherheitssystem (BD SafetyGlide) zur Verbindung mit jedem Zylinder beigelegt.

Oder

sechs Fertigspritzen aus klarem Typ-1-Glas mit Polystyrol-Stempel, Elastomerstopfen und jeweils starrer Kunststoffverschlusskappe, die jeweils 5 ml Fulvestrant Fresenius Kabi Injektionslösung enthalten. Außerdem sind sechs Injektionsnadeln mit Sicherheitssystem (BD SafetyGlide) zur Verbindung mit jedem Zylinder beigelegt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anwendungshinweise

Die Injektion muss gemäß den lokalen Richtlinien für die Durchführung von intramuskulären Injektionen von großem Volumen angewendet werden.

HINWEIS: Aufgrund der Nähe zum tiefer liegenden Ischiasnerv ist bei dorsoglutealer Injektion von Fulvestrant Fresenius Kabi Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Warnhinweis – Die Sicherheitsnadel darf vor der Anwendung nicht autoklaviert werden (BD SafetyGlide Hypodermische Nadel mit Sicherheitsschutzschild). Die Hände müssen während der Anwendung und Entsorgung immer hinter der Nadel bleiben.

Bei jeder der beiden Spritzen:

- Den Glaszylinder der Spritze aus der Verpackung nehmen und sicherstellen, dass dieser nicht beschädigt ist.
- Die äußere Verpackung der Sicherheitsnadel (SafetyGlide) abziehen.
- Parenterale Lösungen müssen vor der Applikation visuell auf Partikel und Farbveränderungen geprüft werden.
- Die Spritze am gerippten Teil (C) aufrecht halten. Mit der anderen Hand die Kappe (A) festhalten und diese vorsichtig gegen den Uhrzeigersinn drehen (siehe Abbildung 1).

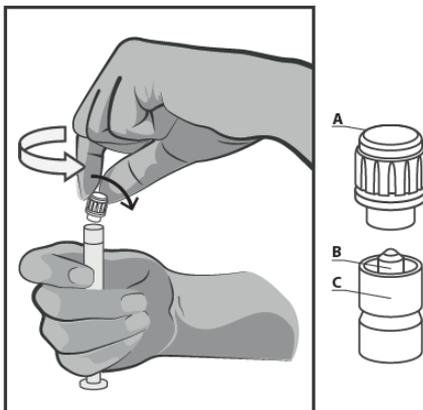


Abbildung 1

- Die Kappe (A) in gerader Richtung nach oben entfernen. Die Spitze der Spritze (B) zum Erhalt der Sterilität nicht berühren (siehe Abbildung 2).

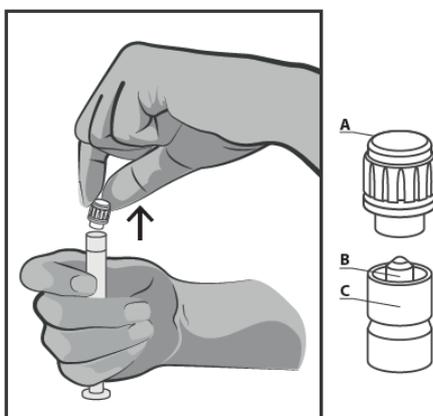


Abbildung 2

- Die Injektionsnadel mit dem Luer-Anschluss verbinden und so lange schrauben, bis beide Teile

fest miteinander verbunden sind (siehe Abbildung 3).

- Darauf achten, dass die Nadel mit dem Luer-Verbindungsstück fest verbunden ist, bevor die senkrechte Haltung verlassen wird.
- Die Schutzabdeckung gerade von der Spritze abziehen, um eine Beschädigung der Nadelspitze zu vermeiden.
- Die gefüllte Spritze zur Applikationsstelle bringen.
- Die Injektionsnadelhülle entfernen.
- Die überschüssige Luft aus der Spritze entfernen.

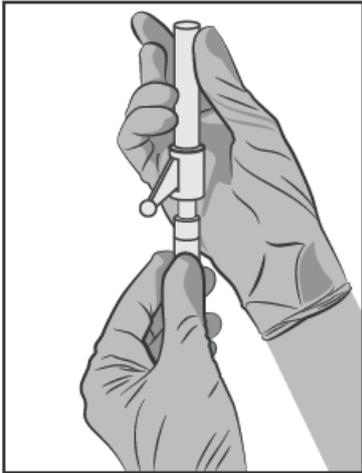


Abbildung 3

- Die Injektion langsam intramuskulär (1-2 Minuten/Injektion) in das Gesäß (Glutealbereich) verabreichen. Damit das Produkt möglichst anwenderfreundlich ist, liegt die Nadelöffnung oben, wenn der Hebelarm ebenfalls oben ist (siehe Abbildung 4).

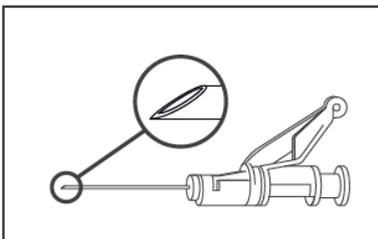


Abbildung 4

- Nach der Injektion dem aktivierungsgesteuerten Hebelarm sofort mit einem Finger einen Stoß geben, um den Sicherheitsmechanismus zu aktivieren (siehe Abbildung 5).

HINWEIS: Die Spritze beim Aktivieren von sich selbst und von anderen weg halten. Auf den Klick achten und sich visuell davon überzeugen, dass die Nadelspitze vollständig bedeckt ist.

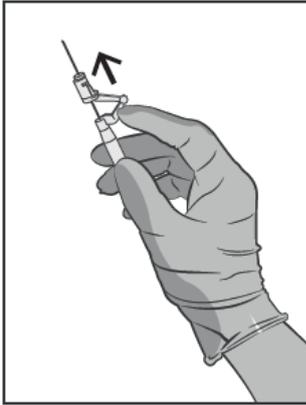


Abbildung 5

Entsorgung: Die Fertigspritzen sind **ausschließlich** zur einmaligen Anwendung vorgesehen. Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die aquatische Umwelt darstellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen (siehe Abschnitt 5.3).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
A-8055 Graz

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

08/2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.