



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Fulvestrant HEXAL® 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:

- Ethanol 96 % (100 mg/ml)
- Benzylalkohol (100 mg/ml)
- Benzylbenzoat (150 mg/ml)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Klare, farblose bis gelbe, viskose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fulvestrant HEXAL 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 1 Monat, wobei 2 Wochen nach der Anfangsdosis eine zusätzliche 500 mg Dosis gegeben wird.

Wenn Fulvestrant HEXAL 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 HEXAL 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 \geq 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 HEXAL 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 HEXAL 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 HEXAL 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

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

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

Für 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 HEXAL sollte bei Patientinnen mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Fulvestrant HEXAL 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 HEXAL 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 HEXAL 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 Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Es liegen keine Daten zur Langzeitwirkung von Fulvestrant auf die Knochen vor. Aufgrund des Wirkungsmechanismus von Fulvestrant besteht ein potenzielles Osteoporoserisiko.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fulvestrant HEXAL (entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Palbociclib) wurde bei Patientinnen mit kritischer visueller Erkrankung nicht untersucht.

Wenn Fulvestrant HEXAL 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 Antikörper-basierte Östradiol-Assays stören und zu falsch erhöhten Östradiolwerten führen.



Kinder und Jugendliche

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

Die Anwendung von Fulvestrant HEXAL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung des Arzneimittels Fulvestrant HEXAL zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 12 Vol.-% Ethanol (Alkohol). Das sind bis zu 1.000 mg pro Dosis, entsprechend 20 ml Bier oder 8 ml Wein pro Dosis.

Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern.

Dieses Arzneimittel enthält 100 mg Benzylalkohol pro ml. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Atemproblemen (sogenanntes „Gasping-Syndrom“) bei Kleinkindern in Verbindung gebracht.

Große Mengen sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität („metabolische Azidose“) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion.

Dieses Arzneimittel enthält 150 mg Benzylbenzoat pro ml. Benzylbenzoat kann Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken.

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 angewiesen werden, während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

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

Fertilität

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

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

Fulvestrant HEXAL hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung mit Fulvestrant HEXAL 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 auf Seite 3 wurden die folgenden Häufigkeitskategorien für Nebenwirkungen (*adverse drug reactions*, ADRs) auf der Basis der Fulvestrant 500 mg Behandlungsgruppe in studienübergreifenden Sicherheitsanalysen bestimmt, die Fulves-

trant 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 in Tabelle 1 auf Seite 3 aufgelisteten Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit und der Systemorganklasse klassifiziert. Die Häufigkeitsgruppierungen sind gemäß folgender Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

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 muskuloskeletale Schmerzen

In der FALCON-Studie betrug die Anzahl der Patientinnen, die die Nebenwirkung Gelenk- und muskuloskeletale 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 muskuloskeletale 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 Pa-



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 Reaktionen
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 ^{c, f} , Hepatitis ^f , erhöhte Gamma-GT-Werte ^f
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag ^e
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Gelenk- und muskuloskeletale 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, 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 muskuloskeletale 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.

tientinnen 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 und Thrombozytopenie. Die häufigsten (≥ 2 %) Nebenwirkungen mit einem Schweregrad ≥ 3 waren Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Infektionen, erhöhter AST-Wert, Thrombozytopenie und Fatigue.

Tabelle 2 auf Seite 4 zeigt die Nebenwirkungen aus der PALOMA3-Studie.

Die mediane Expositionsdauer gegenüber Fulvestrant betrug 11,2 Monate in dem Fulvestrant + Palbociclib-Arm und 4,9 Monate in dem Fulvestrant + Placebo-Arm. Die mediane Expositionsdauer gegenüber Palbociclib betrug in dem Fulvestrant + Palbociclib-Arm 10,8 Monate.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie

Bei Patientinnen, die Fulvestrant in Kombination mit Palbociclib in der PALOMA3-Studie erhielten, wurde Neutropenie unabhängig vom Schweregrad bei 287 (83,2 %) Patientinnen berichtet, Neutropenie des Grads 3 wurde bei 191 (55,4 %) Patientinnen berichtet und Neutropenie des Grads 4 wurde bei 37 (10,7 %) Patientinnen berichtet. In dem Fulvestrant + Placebo-Arm (n = 172) wurde Neutropenie unabhängig vom Schweregrad bei 7 (4,1 %) Patientinnen berichtet und Neutropenie des Grads 3 wurde bei 1 (0,6 %) Patientin berichtet. Im Fulvestrant + Placebo-Arm gab es keine Berichte von Neutropenie des Grads 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: 13-317) und die mediane Dauer einer Neutropenie des Grads ≥ 3 betrug 7 Tage. Febrile Neutropenie wurde bei 0,9 % der Patientinnen berichtet, die Fulvestrant in Kombination mit Palbociclib erhielten.

Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol auftreten.

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

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 da-



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

Systemorganklasse Häufigkeit Bevorzugter Begriff (Preferred Term) ^a	Fulvestrant + Palbociclib (N = 345)		Fulvestrant + Placebo (N = 172)	
	Alle Schweregrade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle Schweregrade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
<i>Sehr häufig</i>				
Infektionen ^b	163 (47,2)	11 (3,2)	54 (31,4)	5 (2,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
<i>Sehr häufig</i>				
Neutropenie ^c	287 (83,2)	228 (66,1)	7 (4,1)	1 (0,6)
Leukopenie ^d	183 (53,0)	105 (30,4)	9 (5,2)	2 (1,2)
Anämie ^e	102 (29,6)	12 (3,5)	22 (12,8)	3 (1,7)
Thrombozytopenie ^f	78 (22,6)	8 (2,3)	0 (0,0)	0
<i>Gelegentlich</i>				
Febrile Neutropenie	3 (0,9)	3 (0,9)	1 (0,6)	1 (0,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
<i>Sehr häufig</i>				
Verminderter Appetit	55 (15,9)	3 (0,9)	14 (8,1)	1 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems				
<i>Häufig</i>				
Dysgeusie	23 (6,7)	0	5 (2,9)	0
Augenerkrankungen				
<i>Häufig</i>				
Verstärkte Tränensekretion	22 (6,4)	0	2 (1,2)	0
Verschwommenes Sehen	20 (5,8)	0	3 (1,7)	0
Trockene Augen	13 (3,8)	0	3 (1,7)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
<i>Häufig</i>				
Epistaxis	23 (6,7)	0	3 (1,7)	0
Gastrointestinale Erkrankungen				
<i>Sehr häufig</i>				
Übelkeit	117 (33,9)	0	48 (27,9)	1 (0,6)
Stomatitis ^g	97 (28,1)	2 (0,6)	22 (12,8)	0
Diarrhö	81 (23,5)	0	33 (19,2)	2 (1,2)
Erbrechen	65 (18,8)	2 (0,6)	26 (15,1)	1 (0,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
<i>Sehr häufig</i>				
Alopezie	62 (18,0)	0	11 (6,4)	0
Hautausschlag ^h	58 (16,8)	2 (0,6)	11 (6,4)	0
<i>Häufig</i>				
Trockene Haut	21 (6,1)	0	2 (1,2)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
<i>Sehr häufig</i>				
Fatigue	142 (41,2)	8 (2,3)	50 (29,1)	2 (1,2)
Pyrexie	44 (12,8)	1 (0,3)	9 (5,2)	0
<i>Häufig</i>				
Asthenie	26 (7,5)	0	9 (5,2)	1 (0,6)
Untersuchungen				
<i>Häufig</i>				
AST-Wert erhöht	26 (7,5)	10 (2,9)	9 (5,2)	3 (1,7)
ALT-Wert erhöht	20 (5,8)	6 (1,7)	6 (3,5)	0

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

^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

rauf 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 Sicherheit und Wirksamkeit bei fortgeschrittenem Mammakarzinom Monotherapie

Es wurde 1 klinische Phase-III-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 Progressions-freie 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 unten zusammengefasst.

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 ran-

domisiert, 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 Ansprechrate (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 Me-

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 Patientinnen		26,4	22,3	0,81	0,69; 0,96	0,016 ^c
- 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 Schätzung; Vergleich der Behandlung	Fulvestrant 500 mg (n = 362)	Fulvestrant 250 mg (n = 374)	Vergleich zwischen Gruppen (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg)		
				Absoluter Unterschied in %	95 %-CI	
ORR^d	% der Patientinnen mit OR; absoluter Unterschied in %					
Alle Patientinnen		13,8	14,6	-0,8	-5,8; 6,3	
- 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 Patientinnen mit CB; absoluter Unterschied in %					
Alle Patientinnen		45,6	39,6	6,0	-1,1; 13,3	
- 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 objektivem Ansprechen in Form vollständigen Ansprechens, teilweisen Ansprechens oder stabiler Erkrankung ≥ 24 Wochen.
PFS: *Progression-free survival* (Progressions-freies 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).



tastasen (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 rechts in Tabelle 4 und Abbildung 1 dargestellt.

Es wurden 2 klinische Phase-III-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 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 0,82-1,10) 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 0,86-1,19).

Kombinationstherapie mit Palbociclib

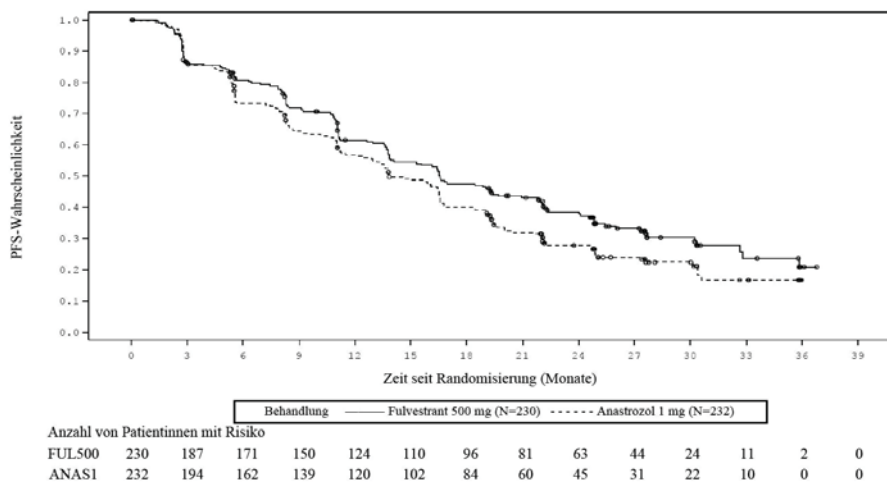
Eine internationale, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Parallelgruppen-Studie der Phase 3 mit Fulvestrant 500 mg plus Palbociclib 125 mg im Vergleich zu Fulvestrant 500 mg plus Placebo wurde durchgeführt bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, der nicht für eine Resektion oder Strahlentherapie mit kura-

Tabelle 4 Zusammenfassung der Ergebnisse für den primären Wirksamkeitseindpunkt (PFS) und entscheidende sekundäre Wirksamkeitseindpunkte (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	
Mediane 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



tiver 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 ran-

domisiert und nach dokumentiertem Ansprechen auf eine vorausgehende endokrine Therapie, Menopausenstatus bei Studienaufnahme (prä-/perimenopausal gegenüber postmenopausal) und der Präsenz von viszeralen 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, OS, die Sicherheit sowie der Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung (*time to deterioration*, TTD) der Schmerzen.

Die Studie erfüllte 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 rechts in Tabelle 5 dargestellt.

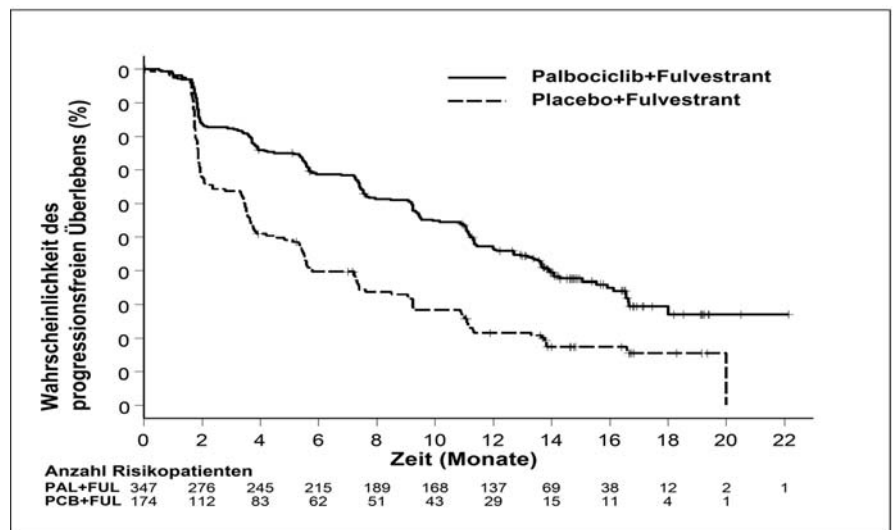
In allen individuellen, durch die Stratifizierungs-Parameter und Baseline-Patientenmerkmale definierten Patienten-Subgruppen wurde im Fulvestrant-plus-Palbociclib-Arm eine Verringerung des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod

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 [Monate (95 %-CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Hazard Ratio (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)
DOR (messbare Erkrankung) [Monate (95 %-CI)]	9,2 (7,2; 10,4)	7,4 (3,9; NE)
CBR (% [95 %-CI])	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)

* Ansprech-Endpunkte, basierend auf bestätigten Ansprechreaktionen
N = Anzahl Patientinnen; CI = Konfidenzintervall; NE = nicht schätzbar; OR = Objektive Ansprechrate; CBR = Klinische Nutzenrate; DOR = Dauer des Ansprechens (*duration of response*)

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



FUL = Fulvestrant; PAL = Palbociclib; PCB = Placebo

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. Zusätzliche Wirksamkeitsmes-

sungen (OR und TTR) zur Bewertung der Patienten-Subgruppen mit und ohne viszerale Erkrankung sind in Tabelle 6 auf Seite 8 dargestellt.

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.



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 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 2 Kurzzeit-Studien (1 und 12 Wochen) mit prämenopausalen Patientinnen mit gutartiger gynäkologischer Erkrankung wur-

den 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 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 1-8 Jahre mit progressiver vorzeitiger Pubertät im Zusammenhang mit McCune-Albright-Syndrom (MAS) wurden in 1 offenen Phase-II-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 1. 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 [35,1 %] 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 50-500 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 3-5 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 Geschlechtshormon-bindenden 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-III-Studien wurde im Hinblick auf Alter (Bereich von 33-89 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 1 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 Studienteilnehmern 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 1 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 1-8 Jahre 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. 3.680 (1.020) 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 Injektionslösung und andere Formulierungen von Fulvestrant wurden in Mehrfachdosis-Studien von allen Tierespezies gut vertragen. Lokale Reaktionen, darunter Myositis und Granuloma an der Injektionsstelle, wurden auf die Träger-substanz 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 geschädigendes 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 Tarsalflexuren, 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 2-jährigen 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 *No-effect-level* für diese Befunde betrug 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 Gonadotropinspiegel, 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 %
- Benzylalkohol
- Benzylbenzoat
- natives 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

Im Kühlschrank lagern (2-8 °C).

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fulvestrant HEXAL ist in Packungen mit 1 oder 2 Fertigspritze/n zur Einmalanwendung erhältlich, bestehend aus einem Spritzenzylinder aus silikonisiertem Typ I Glas, der mit einem Originalitätsverschluss/Luer-Lock-Anschluss, einem silikonisierten Brombutylkolbenstopfen, einer Kappe aus Brombutyl/synthetischem Isopren, einer Polystyrolkolben-



stange und einem Backstop aus Polypropylen versehen ist. Außerdem ist für jede Fertigspritze eine sterile Injektionsnadel mit Sicherheitssystem (Sicherheitsinjektionsnadel) beigelegt.

Neben den Einzelpackungen ist Fulvestrant HEXAL auch in Bündelpackungen mit 4 (2x2) und 6 (3x2) Fertigspritzen erhältlich.

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 HEXAL Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

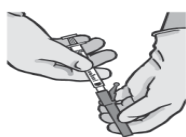
Warnhinweis - Die Sicherheitsinjektionsnadel darf vor der Anwendung nicht auto-klaviert werden. Die Hände müssen während der Anwendung und Entsorgung immer hinter der Nadel bleiben.

Die Fertigspritzen werden mit einer BD SafetyGlide® Sicherheitsinjektionsnadel geliefert.

Anwendungshinweise für die BD SafetyGlide® Sicherheitsinjektionsnadel

Bei jeder der beiden Spritzen:

- Entnehmen Sie die Spritze und die Sicherheitsinjektionsnadel vorsichtig aus der Packung.
- Entfernen Sie die Schutzkappe von der Spitze des Spritzenzylinders.
- Öffnen Sie die äußere Verpackung der Sicherheitsinjektionsnadel (BD SafetyGlide®). Verbinden Sie die Injektionsnadel mit dem Luer-Lock-Anschluss.
- Schrauben Sie die Injektionsnadel auf das Luer-Lock-Verbindungsstück. Schrauben Sie so lange, bis beide Teile fest miteinander verbunden sind.
- Ziehen Sie die Schutzabdeckung gerade von der Spritze ab, um eine Beschädigung der Nadelspitze zu vermeiden.



- Entfernen Sie die Injektionsnadelhülle.
- Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach oben und drücken Sie den Kolben behutsam bis sich das Arzneimittel

oben in der Spritze befindet. Es sollte keine Luft mehr im Spritzenzylinder sein.

- Verabreichen Sie die Injektion langsam intramuskulär (1-2 Minuten/Injektion) in das Gesäß. Damit das Produkt möglichst anwenderfreundlich ist, liegt die Nadelöffnung oben, wenn der Hebelarm ebenfalls oben ist.



- Nach Beendigung der Injektion geben Sie dem aktivierungsgesteuerten Hebelarm sofort mit einem Finger einen Stoß, um den Sicherheitsmechanismus zu aktivieren.



HINWEIS: Halten Sie die Spritze beim Aktivieren von sich selbst und von anderen weg. Achten Sie auf den „Klick“ und überzeugen Sie sich visuell davon, dass die Nadelspitze vollständig bedeckt ist.

Entsorgung

Die Fertigspritzen sind **ausschließlich** zur einmaligen Anwendung vorgesehen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
 Industriestraße 25
 83607 Holzkirchen
 Telefon: (08024) 908-0
 Telefax: (08024) 908-1290
 E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

92968.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
 23. Oktober 2015

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig