

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}ACT FULVESTRANT

Fulvestrant injectable

Solution stérile pour injection

50 mg/mL

Antagoniste des récepteurs des œstrogènes non agoniste

Actavis Pharma Company
6733 Mississauga Road, Suite 400
Mississauga, Ontario
Canada, L5N 6J5

Date de préparation:
11 avril 2017

Numéro de la demande: 196154

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	3
EFFETS INDÉSIRABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE.....	14
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	17
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	18
ESSAIS CLINIQUES.....	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	27
TOXICOLOGIE	28
BIBLIOGRAPHIE.....	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS.....	32

Pr **ACT FULVESTRANT**

Fulvestrant injectable
Solution stérile pour injection
50 mg/mL

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Injection intramusculaire	Seringue préremplie de solution injectable à 50 mg/mL	alcool benzylique, benzoate de benzyle, éthanol à 96 %, huile de ricin

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ACT FULVESTRANT (fulvestrant) est indiqué dans le traitement hormonal du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les femmes ménopausées, peu importe leur âge, dont la maladie a évolué après une thérapie anti-œstrogénique.

Personnes âgées :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées.

Enfants :

ACT FULVESTRANT n'est pas recommandé chez les enfants, car l'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies pour ce groupe d'âge.

CONTRE-INDICATIONS

- Patientes qui présentent une hypersensibilité connue au fulvestrant ou à l'un des excipients. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement de la monographie.
- Femmes enceintes ou qui allaitent.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Il est peu probable que ACT FULVESTRANT affaiblisse la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine. Toutefois, on a rapporté des cas d'asthénie durant un traitement par fulvestrant. Les patientes qui présentent ce symptôme doivent donc faire preuve de prudence lorsqu'elles prennent le volant d'un véhicule ou les commandes d'une machine.

Des manifestations liées au point d'injection, y compris des cas de sciatique, de névralgie, de douleur neuropathique et de neuropathie périphérique, ont été signalées en association avec l'injection de ACT FULVESTRANT. Des précautions doivent être prises pendant l'injection de ACT FULVESTRANT dans le dorsofessier en raison de la proximité du nerf sciatique sous-jacent (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES).

Troubles hématologiques

En raison de la voie d'administration (injection intramusculaire), on doit user de prudence avant de traiter des patientes qui prennent des anticoagulants, ou qui présentent une diathèse hémorragique ou une thrombopénie.

Troubles hépatiques

ACT FULVESTRANT est associé à des taux élevés de transaminase, de bilirubine et de phosphatase alcaline. Dans certains cas, l'interruption du traitement a entraîné une amélioration des taux de transaminase et de bilirubine.

Une analyse *a posteriori* de l'étude pivot CONFIRM a permis de révéler 9 (1,2 %) cas potentiels de loi de Hy qui peuvent être prédictifs de plus d'événements hépatiques graves dans un contexte de postcommercialisation.

Des cas d'insuffisance hépatique (dont des cas mortels) ont été rapportés chez les patientes traitées par le fulvestrant injectable. Ces rapports de cas ne portaient pas d'indications claires de métastases au foie, et les événements présentaient une relation temporelle claire avec l'emploi de Fulvestrant injectable. Par conséquent, un lien causal entre ces événements et ACT FULVESTRANT n'a pu être exclu (voir EFFETS INDÉSIRABLES). On devrait procéder à des tests de la fonction hépatique sur une base régulière ou lorsque cela est indiqué sur le plan clinique.

Troubles immunitaires

Des réactions d'hypersensibilité, y compris l'œdème de Quincke et l'urticaire, peuvent se produire. Ces réactions peuvent survenir peu après l'injection ou, dans un cas d'œdème de Quincke qui a été signalé, plusieurs jours après l'injection. Des réactions locales au point d'injection (p. ex. prurit et urticaire) peuvent se produire même après que la patiente a reçu des injections préalables sans incident. En outre, on signale qu'avec le temps, certaines réactions locales au point d'injection sont devenues des réactions allergiques généralisées (p. ex. urticaire généralisé). Il faudra peut-être interrompre le traitement par ACT FULVESTRANT.

Troubles musculo-squelettiques

Il n'existe pas de données à long terme portant sur l'effet du fulvestrant sur les os. Compte tenu du mode d'action du fulvestrant, il existe un risque potentiel d'ostéoporose. Ces données n'ont pas été recueillies au cours du suivi à long terme de l'essai CONFIRM.

Troubles rénaux

Il faut user de prudence avant de traiter les patientes dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min.

Mesure par immunodosage du taux sérique d'oestradiol

ACT FULVESTRANT peut fausser la mesure des concentrations d'oestradiol par immunodosage et entraîner une surévaluation du taux réel d'oestradiol (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Effets du médicament sur les tests de laboratoire).

Cas particuliers

Grossesse : ACT FULVESTRANT est contre-indiqué chez les femmes enceintes.

ACT FULVESTRANT peut faire du tort au fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Il faut aviser les femmes capables de procréer d'éviter de devenir enceintes pendant qu'elles prennent ACT FULVESTRANT.

Si une patiente devient enceinte pendant un traitement par ACT FULVESTRANT, elle doit être informée des risques possibles pour le fœtus ainsi que du risque de fausse couche.

Allaitement : ACT FULVESTRANT est contre-indiqué pendant l'allaitement.

Le fulvestrant se retrouve dans le lait des rates à des concentrations significativement plus élevées que dans le plasma des rates. On ignore si le fulvestrant est excrété dans le lait humain. Étant donné que de nombreux médicaments passent dans le lait humain et que ACT FULVESTRANT risque de causer des effets indésirables graves aux nourrissons, il faudra choisir entre mettre fin à l'allaitement ou mettre fin au traitement.

Enfants : ACT FULVESTRANT n'est pas recommandé chez les enfants, car l'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies pour ce groupe d'âge.

Insuffisance hépatique : Étant donné que le fulvestrant est métabolisé principalement par le foie, la clairance pourrait être réduite lorsque fulvestrant est administré à des patientes atteintes d'insuffisance hépatique. Les données pharmacocinétiques indiquent que la clairance moyenne est réduite par un facteur de 2,2 chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique modérée comparativement aux patientes en bonne santé. L'aire sous la courbe (ASC) moyenne du fulvestrant chez ces patientes (insuffisance hépatique de la classe B de Child-Pugh) a augmenté d'environ 70 % comparativement aux patientes dont la fonction hépatique était normale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Cas particuliers et états pathologiques, Insuffisance hépatique). Il n'existe pas de données sur l'efficacité et l'innocuité de fulvestrant chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et présentant une insuffisance

hépatique.

La prudence est de mise lorsque ACT FULVESTRANT est administré à des patientes atteintes d'insuffisance hépatique légère à modérée. Il faut soupeser soigneusement les risques et les bienfaits potentiels avant d'administrer ACT FULVESTRANT aux patientes qui présentent une insuffisance hépatique modérée. Comme ACT FULVESTRANT n'a pas fait l'objet d'études chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), cet agent n'est pas recommandé chez ces patientes.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Une dose de 500 mg de fulvestrant a été bien tolérée, et son profil de tolérabilité était semblable à celui d'une dose de 250 mg de fulvestrant. Parmi les effets indésirables pour lesquels il existe des données indiquant qu'ils sont plus nombreux avec une dose de 500 mg de fulvestrant, notons les réactions au point d'injection et les réactions d'hypersensibilité (surtout le prurit), ce qui s'explique par le plus grand nombre d'injections nécessaires pour administrer 500 mg de fulvestrant que 250 mg de fulvestrant.

Après une revue des données provenant des essais cliniques, on a noté un certain nombre d'effets indésirables avec l'administration de 500 mg de fulvestrant dont on a établi un lien de cause à effet avec le traitement par le fulvestrant. On a réparti les effets selon la fréquence, d'après les termes recommandés dans le *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). La fréquence est établie en fonction de tous les effets indésirables signalés, peu importe la cause établie par le chercheur. Les effets suivants sont considérés très fréquents (fréquence $\geq 10\%$) : réactions au point d'injection (y compris de plus graves cas de sciatique, de névralgie, de douleur neuropathique et de neuropathie périphérique liés au point d'injection), asthénie, douleurs articulaires et musculo-squelettiques (y compris arthralgie, et moins fréquemment douleurs musculo-squelettiques, dorsalgie, myalgie et douleur aux extrémités) et nausées. Les effets courants (fréquence $\geq 1\%$, mais $< 10\%$) étaient les bouffées de chaleur, les céphalées, les vomissements, la diarrhée, l'anorexie, les éruptions cutanées, les infections urinaires et les réactions d'hypersensibilité.

Des cas d'hépatotoxicité ont été rapportés chez les patientes traitées avec le fulvestrant. Une élévation des enzymes hépatiques (ALT, AST, phosphatase alcaline) a été signalée très fréquemment (fréquence $\geq 10\%$), une élévation du taux de bilirubine a été observée fréquemment (fréquence $\geq 1\%$ mais $< 10\%$) et une élévation du taux de gamma-glutamyl transférase, une hausse des cas d'hépatite et un taux réduit de numération plaquettaire ont été rapportés peu fréquemment (fréquence $\geq 0,1\%$ et $< 1\%$) chez les patientes traitées avec le fulvestrant. Dans certains cas, l'interruption du traitement a entraîné une amélioration des taux de transaminase et de bilirubine. Bien que l'on n'ait pas observé de cas d'insuffisance hépatique dans les principales études cliniques comparant 500 mg de fulvestrant à 250 mg de fulvestrant (CONFIRM, FINDER1, FINDER2, NEWEST), les analyses a posteriori de l'essai CONFIRM ont permis de révéler la survenue de 9 (1,2 %) cas potentiels de loi de Hy qui ont été interprétés comme pouvant être prédictifs de plus d'événements hépatiques graves dans un contexte de

postcommercialisation.

Les effets indésirables graves (peu importe la cause) étaient généralement signalés après une seule incidence dans les essais cliniques sur 500 mg de fulvestrant selon les termes recommandés dans le MedDRA. Pour ce qui est des classes des systèmes et appareils (system organ class ou SOC), le plus grand nombre d'effets indésirables graves faisaient partie de la catégorie des infections et infestations (fréquence = 1,8 %).

Les effets indésirables menant à un abandon définitif du traitement (peu importe la cause) étaient généralement signalés après une seule incidence dans les essais cliniques sur une dose de 500 mg de fulvestrant selon les termes recommandés dans le MedDRA. Pour ce qui est des classes des systèmes et appareils, le plus grand nombre d'effets indésirables menant à un abandon définitif du traitement faisaient partie de la catégorie des troubles du système nerveux (fréquence = 0,5 %).

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas les taux observés en pratique; ils ne doivent donc pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.

On a intégré des données sur l'innocuité provenant des études suivantes afin de bien évaluer ce paramètre : étude multicentrique de phase III, à double insu et à répartition aléatoire, avec groupes parallèles (CONFIRM), étude multicentrique de phase II, à répartition aléatoire, en mode ouvert (NEWEST) ainsi que deux études multicentriques de phase II, à double insu et à répartition aléatoire, avec groupes parallèles (FINDER1 [patientes japonaises seulement] et FINDER2). On a regroupé les données en tenant compte des caractéristiques de chaque étude, comme le moment des évaluations. On a ainsi pu analyser des données portant sur l'innocuité provenant de 560 patientes traitées par 500 mg de fulvestrant (exposition moyenne : 261,89 jours) et 567 patientes traitées par 250 mg de fulvestrant (exposition moyenne : 218,43 jours). Les études FINDER1 et FINDER2 comprenaient également un groupe de patientes ayant reçu 250 mg de fulvestrant plus une dose d'attaque; on n'a pas retenu les données provenant de ces patientes dans l'analyse sur l'innocuité, car elles n'étaient pas pertinentes à la comparaison entre 500 mg de fulvestrant et 250 mg de fulvestrant.

Dans chacune des études, on a eu recours à une méthodologie classique pour évaluer l'innocuité et la tolérabilité d'une dose de 500 mg de fulvestrant, y compris l'étude des rapports d'effets indésirables (sans tenir compte de la cause ni de la gravité), des effets indésirables liés au traitement de l'avis du chercheur ainsi que des données de laboratoire. On a considéré que toute détérioration de l'état médical de la patiente constituait un effet indésirable, sauf s'il était clairement attribuable à la progression du cancer du sein. Par conséquent, les données relatives à l'innocuité comprennent des effets indésirables qui surviennent normalement chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé et peuvent aussi comprendre les séquelles d'un traitement antérieur ou concomitant. On a codé tous les effets indésirables en utilisant les termes

recommandés dans le MedDRA.

On trouvera au tableau 1 les effets indésirables les plus fréquents dans les deux groupes de traitement (dose de 500 mg de fulvestrant et de 250 mg) dans une étude de phase III et trois études de phase II.

Dans la base de données sur l'innocuité regroupant les résultats d'études de phase II et de phase III, l'effet indésirable le plus souvent signalé était la douleur au point d'injection (13,9 % pour le groupe ayant reçu 500 mg de fulvestrant comparativement à 10,2 % pour le groupe ayant reçu 250 mg de fulvestrant). Suivaient en importance décroissante les nausées, la fatigue, les bouffées de chaleur et les céphalées (10,2 % p/r à 13,9 %, 9,6 % p/r à 7,1 %, 8,8 % p/r à 8,6 % et 8,0 % p/r à 7,2 %, respectivement, dans les groupes de 500 mg et de 250 mg). La proportion de patientes ayant signalé au moins un effet indésirable était comparable dans les groupes sous 500 mg de fulvestrant p/r à ceux sous 250 mg de fulvestrant : 70,2 % p/r à 68,3 %, respectivement.

Tableau 1 : Manifestations indésirables survenues dans les groupes ayant reçu 500 mg ou 250 mg de fulvestrant, selon les données groupées de l'essai CONFIRM (phase III) et de trois essais de phase II (incidence ≥ 5 % dans l'un ou l'autre des groupes dont les données ont été groupées)

Terme recommandé selon la classification MedDRA ^b	Nombre de patientes (%), par traitement	
	Fulvestrant 500 mg Données groupées ^a	Fulvestrant 250 mg Données groupées ^a
	500 mg (N=560)	250 mg (N=567)
Patientes présentant une manifestation indésirable	393 (70,2)	387 (68,3)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	57 (10,2)	79 (13,9)
Vomissements	33 (5,9)	32 (5,6)
Diarrhée	30 (5,4)	24 (4,2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Douleur au point d'injection	78 (13,9)	58 (10,2)
Fatigue	54 (9,6)	40 (7,1)
Asthénie	29 (5,2)	31 (5,5)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	24 (4,3)	33 (5,8)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Anorexie	32 (5,7)	20 (3,5)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Dorsalgie	40 (7,1)	54 (9,5)
Arthralgie	38 (6,8)	36 (6,3)
Douleur osseuse	37 (6,6)	30 (5,3)
Douleur aux extrémités ^c	32 (5,7)	38 (6,7)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	45 (8,0)	41 (7,2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	31 (5,5)	32 (5,6)
Troubles vasculaires		
Bouffées de chaleur	49 (8,8)	49 (8,6)

Tableau 1 : Manifestations indésirables survenues dans les groupes ayant reçu 500 mg ou 250 mg de fulvestrant, selon les données groupéesa de l'essai CONFIRM (phase III) et de trois essais de phase II (incidence ≥ 5 % dans l'un ou l'autre des groupes dont les données ont été groupées)

Terme recommandé selon la classification MedDRA ^b	Nombre de patientes (%), par traitement	
	Fulvestrant 500 mg Données groupées ^a	Fulvestrant 250 mg Données groupées ^a
	500 mg (N=560)	250 mg (N=567)
Hypertension	24 (4,3)	29 (5,1)

a. Données groupées : essais CONFIRM, NEWEST, FINDER1 et FINDER2

b. Les patientes ayant présenté la même manifestation plusieurs fois ne sont comptées qu'une seule fois pour cette manifestation.

c. Après que des questions ont été posées aux centres de recherche, on a confirmé que la douleur aux extrémités n'était pas liée à la douleur au point d'injection, mais qu'il s'agissait plutôt d'une manifestation indésirable distincte.

Les manifestations indésirables (termes recommandés) sont présentées par ordre décroissant de fréquence pour les données groupées dans le groupe recevant une dose de 500 mg de fulvestrant.

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities

Compte tenu des propriétés pharmacologiques et du profil d'innocuité de fulvestrant, ainsi que des problèmes d'innocuité potentiels associés à l'hormonothérapie, les catégories prédéfinies de manifestations indésirables apparaissant au tableau 2 ont été sélectionnées aux fins d'évaluation dans le cadre de l'essai CONFIRM.

Tableau 2: Nombre de patientes ayant présenté des manifestations indésirables prédéfinies dans l'essai CONFIRM

Manifestation prédéfinie	Nombre de patientes (%)		
	Fulvestrant 500 mg (N=361)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Valeur p
Malaises gastro-intestinaux	73 (20,2)	76 (20,3)	1,000
Troubles articulaires	68 (18,8)	70 (18,7)	1,000
Réactions au point d'injection	49 (13,6)	50 (13,4)	1,000
Bouffées de chaleur	30 (8,3)	23 (6,1)	0,318
Infection des voies urinaires	8 (2,2)	8 (2,1)	1,000
Troubles cardiovasculaires ischémiques	5 (1,4)	7 (1,9)	0,773
Thromboembolies	3 (0,8)	6 (1,6)	0,506
Vaginite	3 (0,8)	1 (0,3)	0,366
Gain pondéral	1 (0,3)	1 (0,3)	1,000
Ostéoporose	1 (0,3)	0	0,492
Dysplasie endométriale	0	0	NC

NC = Non calculable

Le tableau 3 présente la liste des manifestations indésirables survenues à une fréquence d'au moins 5 % dans les deux essais randomisés et contrôlés 9238IL/0020 et 9238IL/0021, peu importe la cause, pendant le traitement ou la période de suivi d'innocuité (définie comme 8 semaines après la dernière injection ou 30 jours après la prise du dernier comprimé). Les deux essais (9238IL/0020 et 9238IL/0021) ont été réalisés auprès de femmes ménopausées (ménopause naturelle ou provoquée) atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique ayant progressé après une thérapie anti-œstrogénique ou anti-progestative pour un

cancer du sein précoce ou avancé.

Tableau 3: Manifestations indésirables survenues à une fréquence d'au moins 5 % (sans égard à la relation causale) : résultats combinés des essais 9238IL/0020 et 9238IL/0021

Appareil / Système et manifestation indésirable ^a	Fulvestrant 250 mg (injection i.m./mois) N=423 (%)	Anastrozole 1 mg (comprimé oral/jour) N=423 (%)
Organisme entier	68,3	67,6
Asthénie	22,7	27,0
Douleur	18,9	20,3
Céphalées	15,4	16,8
Dorsalgie	14,4	13,2
Douleur abdominale	11,8	11,6
Douleur au point d'injection*	10,9	6,6
Douleur pelvienne	9,9	9,0
Douleur thoracique	7,1	5,0
Syndrome grippal	7,1	6,4
Fièvre	6,4	6,4
Lésion accidentelle	4,5	5,7
Système cardiovasculaire	30,3	27,9
Vasodilatation	17,7	17,3
Appareil digestif	51,5	48,0
Nausées	26,0	25,3
Vomissements	13,0	11,8
Constipation	12,5	10,6
Diarrhée	12,3	12,8
Anorexie	9,0	10,9
Système sanguin et lymphatique	13,7	13,5
Anémie	4,5	5,0
Troubles métaboliques et nutritionnels	18,2	17,7
Œdème périphérique	9,0	10,2
Appareil locomoteur	25,5	27,9
Douleur osseuse	15,8	13,7
Arthrite	2,8	6,1
Système nerveux	34,3	33,8
Étourdissements	6,9	6,6
Insomnie	6,9	8,5
Paresthésie	6,4	7,6
Dépression	5,7	6,9
Anxiété	5,0	3,8
Appareil respiratoire	38,5	33,6
Pharyngite	16,1	11,6
Dyspnée	14,9	12,3
Exacerbation de la toux	10,4	10,4
Peau et phanères	22,2	23,4
Éruptions cutanées	7,3	8,0
Sudation	5,0	5,2
Système génito-urinaire	18,2	14,9
Infection des voies urinaires	6,1	3,5

^a Une patiente peut avoir plus d'une manifestation indésirable.

* Toutes les patientes qui prenaient fulvestrant ont reçu des injections, mais seules les patientes qui faisaient partie de

l'essai nord-américain et qui prenaient de l'anastrozole ont reçu des injections de placebo.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Des cas d'insuffisance hépatique, de nécrose hépatique et d'hépatite ont été signalés chez les patientes traitées par fulvestrant. Un rapport a révélé qu'une patiente est décédée en raison d'une insuffisance hépatique environ 6 mois après le début du traitement par fulvestrant.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

In vitro, fulvestrant n'inhibe pas significativement les principales isoenzymes du cytochrome P₄₅₀ (CYP). Les résultats d'un essai clinique sur la pharmacocinétique mené auprès de 8 hommes en bonne santé ayant reçu conjointement du fulvestrant (36 mg par voie intramusculaire) et du midazolam (7,5 mg par voie orale) indiquent aussi que les doses thérapeutiques de fulvestrant n'auraient pas d'effet inhibiteur sur le CYP 3A4. De plus, même si le fulvestrant peut être métabolisé par le CYP 3A4 *in vitro*, un essai clinique mené auprès de 8 hommes en bonne santé qui ont pris de la rifampicine (600 mg par voie orale), un inducteur du CYP 3A4, n'a montré aucun changement quant à la pharmacocinétique d'une dose intraveineuse de 10 mg de fulvestrant après l'induction du CYP 3A4. Les résultats d'un essai clinique mené auprès de 18 sujets en bonne santé (17 hommes, 1 femme) avec le kétoconazole (400 mg par jour), un puissant inhibiteur du CYP 3A4, ont aussi indiqué qu'il n'y avait aucun changement pertinent sur le plan clinique quant à la pharmacocinétique d'une dose intraveineuse de 8 mg de fulvestrant. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les personnes qui prennent aussi des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP 3A4.

Interactions médicament-médicament

On ne connaît aucune interaction médicament-médicament nécessitant un ajustement de la dose.

Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi d'interactions avec des aliments particuliers.

Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas établi d'interactions avec des produits à base de plantes médicinales.

Effets du médicament sur les tests de laboratoire

En raison de la ressemblance structurale du fulvestrant et de l'oestradiol, le fulvestrant peut fausser la mesure des concentrations d'oestradiol par immunodosage et entraîner une surévaluation du taux réel d'oestradiol.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

Femmes adultes : Le schéma posologique recommandé de ACT FULVESTRANT est de 500 mg, administré en deux injections intramusculaires de 5 mL (250 mg/5 mL), une dans chaque fesse (région fessière) (voir **Administration**). L'horaire posologique recommandé est le suivant : Administrer une dose de 500 mg de ACT FULVESTRANT les jours 0, 14 et 28, puis tous les 28 jours par la suite.

Des précautions doivent être prises si ACT FULVESTRANT est injecté dans le dorsofessier en raison de la proximité du nerf sciatique sous-jacent.

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est recommandé dans les cas d'insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh). Toutefois, comme la clairance du fulvestrant peut être réduite chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique, il faut surveiller l'apparition d'effets secondaires chez ces patientes pendant le traitement par le fulvestrant (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Cas particuliers et états pathologiques, Insuffisance hépatique). L'emploi du fulvestrant en présence d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) n'a pas été évalué chez les patientes ni chez les sujets d'études pharmacocinétiques. Par conséquent, son emploi n'est pas recommandé dans ces cas.

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patientes dont la clairance de la créatinine est supérieure à 30 mL/min. L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les personnes dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min.

Personnes âgées : Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les personnes âgées.

Enfants : ACT FULVESTRANT n'est pas recommandé pour les enfants ni les adolescentes, car l'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge.

Administration

Mode d'emploi, manipulation et élimination

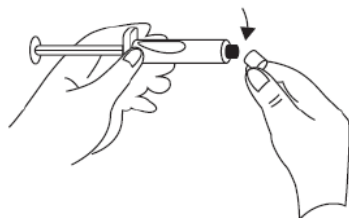
Des précautions doivent être prises si ACT FULVESTRANT est injecté dans le dorsofessier en raison de la proximité du nerf sciatique et des gros vaisseaux sanguins sous-jacents. On recommande d'injecter le produit lentement. Administrer selon les lignes directrices locales relatives aux injections de grand volume par voie intramusculaire.

Avertissement – Ne pas passer l'aiguille de sécurité (aiguille hypodermique SafetyGlide^{MC} de BD avec gaine protectrice) à l'autoclave avant l'usage. Toujours garder les mains derrière l'aiguille durant l'utilisation et l'élimination.

Avec chaque seringue :

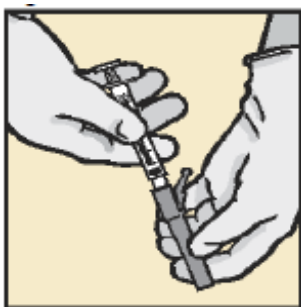
Retirer du plateau le corps en verre de la seringue et s'assurer qu'il n'est pas endommagé.
Briser le sceau du couvercle de plastique blanc qui recouvre le raccord Luer-Lok de la seringue Luer pour retirer le couvercle et le capuchon de caoutchouc rattaché (voir la figure 1).

Figure 1:



Tourner l'aiguille pour la verrouiller dans le raccord Luer.
Retirer l'emballage externe de l'aiguille de sécurité (SafetyGlide^{MC}).
Fixer l'aiguille de sécurité au raccord Luer-Lok (voir la figure 2)

Figure 2:



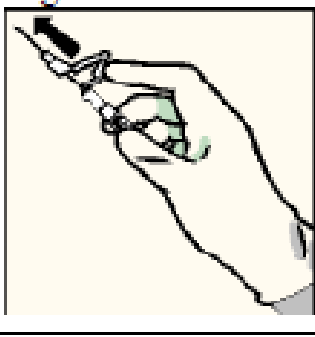
Tourner jusqu'à ce qu'elle soit bien en place.
Retirer le capuchon de l'aiguille en un seul mouvement pour éviter d'endommager la pointe de l'aiguille.
Approcher la seringue remplie du point d'administration.
Retirer la gaine protectrice de l'aiguille.
Avant l'administration, les solutions parentérales doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour détecter la présence de particules et de coloration anormale.
Purger l'excès d'air de la seringue.
Administrer lentement (1-2 minutes/injection) par voie intramusculaire dans la fesse. Pour plus d'aisance pour l'utilisateur, le haut du biseau de l'aiguille est orienté vers le levier (voir la figure 3)).

Figure 3:



Après l'injection, exercer immédiatement une pression du doigt sur le levier d'assistance à l'activation afin d'activer le mécanisme de protection (voir la figure 4).

Figure 4:



REMARQUE : Lorsque le mécanisme est activé, il faut toujours tenir la seringue loin de soi et d'autrui. Il faut être attentif aux déclics du mécanisme et confirmer par une inspection visuelle que l'aiguille est entièrement recouverte.

Les instructions d'utilisation de l'aiguille SafetyGlide^{MC} sont fournies par Becton Dickenson. BD SafetyGlide^{MC} est une marque de commerce de Becton Dickenson and Company. Numéro de commande : 305917.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose médicamenteuse présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Aucune étude clinique n'a été menée sur le surdosage avec fulvestrant chez les humains. Des études animales n'ont révélé aucune réaction indésirable avec des doses intramusculaires dépassant 400 fois la dose clinique. D'autres études animales n'ont révélé aucun effet sauf ceux directement ou indirectement liés à l'activité anti-œstrogénique; dans ces études, le fulvestrant était administré une ou deux fois par mois et le taux plasmatique de fulvestrant était plusieurs fois plus élevé que le taux observé chez l'humain.

En cas de surdosage, il convient de procéder à un traitement symptomatique.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ACT FULVESTRANT est un anti-œstrogène dont le mode d'action entraîne la régulation négative des récepteurs œstrogéniques (protéines). Le fulvestrant est un antagoniste des récepteurs des œstrogènes non agoniste qui inhibe les effets trophiques des œstrogènes tout en étant dépourvu d'activité agoniste partielle. Le fulvestrant se lie aux récepteurs des œstrogènes de façon compétitive avec une affinité comparable à celle de l'œstradiol.

Le fulvestrant est un inhibiteur réversible de la croissance des cellules des tumeurs mammaires humaines sensibles aux œstrogènes *in vitro*. Le fulvestrant inhibe la croissance des tumeurs

mammaires humaines œstrogénosensibles chez la souris nude dans des modèles de xéno greffes, empêche l'implantation de tumeurs à partir de xéno greffes de tumeurs mammaires humaines et supprime la croissance des tumeurs mammaires. En outre, le fulvestrant inhibe la croissance des cellules tumorales mammaires résistantes au tamoxifène *in vitro* et des tumeurs mammaires résistantes au tamoxifène *in vivo*. Il est possible que les tumeurs résistant au fulvestrant résistent également au tamoxifène (résistance croisée).

Pharmacodynamique

Un essai clinique effectué chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein primitif a montré qu'une seule dose de 250 mg de fulvestrant provoquait une importante régulation négative de l'expression des récepteurs œstrogéniques dans les tumeurs à récepteurs œstrogéniques positifs comparativement au placebo. Cette étude a également révélé que le fulvestrant entraînait une importante baisse de l'expression des récepteurs de la progestérone comparativement au placebo après 15 à 22 jours de traitement. Ces données sont en accord avec le fait que le fulvestrant est dépourvu d'activité agoniste.

Un essai effectué chez des volontaires ménopausées bien portantes a montré que par rapport au placebo, un traitement préalable par 250 mg de fulvestrant entraînait une baisse significative de la stimulation de l'endomètre provoquée par la prise de 20 mcg par jour d'éthinylestradiol. L'épaisseur moyenne de l'endomètre était de 4,2 mm après un traitement par 250 mg de fulvestrant, comparativement à 11,22 mm dans le cas du placebo.

Chez les femmes ménopausées, l'absence de modifications des concentrations plasmatiques de FSH et de LH en réponse au fulvestrant (250 mg une fois par mois) laisse supposer qu'il n'y a pas d'effet stéroïdien périphérique. La réduction des concentrations de la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) indique une absence de propriétés agonistes.

Pharmacocinétique

Après administration du fulvestrant par voie intraveineuse ou intramusculaire, la clairance est rapide, avoisinant le débit sanguin hépatique (valeur nominale de 10,5 mL/min/kg). Le pic plasmatique du fulvestrant demeure jusqu'à trois fois plus élevé que le creux plasmatique pendant 28 ± 3 jours à la suite de l'injection intramusculaire de la préparation retard de fulvestrant. L'administration de 500 mg de fulvestrant entraîne une exposition qui équivaut à la concentration plasmatique à l'état d'équilibre, ou qui s'en approche, au cours du mois suivant la première administration (consulter le tableau 4).

Les résultats des études sur l'administration d'une dose unique de fulvestrant prédisent la pharmacocinétique de doses multiples.

Tableau 4: Résumé des paramètres pharmacocinétiques du fulvestrant (moyenne géométrique [%CV]) après administration intramusculaire d'une dose de 500 mg à des femmes ménopausées ayant un cancer du sein avancé

		C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	ASC (ng.hr/mL)
Fulvestrant en dose de 500 mg	Dose unique*	25,1 (35,3 %)	16,3 (25,9 %)	11400 (33,4 %)
	Doses multiples (état d'équilibre)**	28,0 (27,9 %)	12,2 (21,7 %)	13100 (23,4 %)

* 1^{er} mois du schéma posologique (c.-à-d. jours 0, 14 et 28)

** 3^e mois

Absorption : Le fulvestrant ne s'administre pas par voie orale.

Distribution : Le fulvestrant est distribué rapidement et largement dans l'organisme; le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre est grand (approximativement 3-5 L/kg), ce qui semble indiquer une répartition surtout extravasculaire du composé. Le fulvestrant est fortement lié (99 %) aux protéines plasmatiques, principalement aux fractions lipoprotéiques VLDL, LDL et HDL selon les observations. Le rôle de la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) n'a pu être déterminé. Aucune étude sur les interactions médicamenteuses résultant de la liaison compétitive aux protéines n'a été réalisée, puisque la plupart des interactions de ce genre ayant été signalées mettaient en jeu la fixation à l'albumine et aux α -1-glycoprotéines acides.

Métabolisme : La biotransformation et l'excrétion du fulvestrant chez l'humain ont été déterminées à la suite de l'administration intramusculaire et intraveineuse de fulvestrant marqué au ¹⁴C. Le fulvestrant semble emprunter diverses voies métaboliques, analogues à celles des stéroïdes endogènes, notamment oxydation, hydroxylation aromatique et glucuroconjugaison et/ou sulfoconjugaison en positions 2, 3 et 17 sur le noyau stéroïde et oxydation de la chaîne latérale sulfoxyde. Le profil des métabolites du fulvestrant chez l'humain est semblable à celui que l'on retrouve chez d'autres espèces. Les métabolites identifiés ont une activité inférieure ou similaire à celle du fulvestrant dans les modèles d'anti-œstrogènes. Les études à l'aide de préparations de foie humain et d'enzymes humaines recombinantes indiquent que la seule isoenzyme du cytochrome P₄₅₀ intervenant dans l'oxydation du fulvestrant est le CYP 3A4. On ignore toutefois la contribution relative du cytochrome P₄₅₀ et des autres voies métaboliques *in vivo*.

Élimination : Le fulvestrant est éliminé rapidement par voie hépatobiliaire, la vitesse globale d'élimination étant déterminée par le mode d'administration; par exemple, à la suite de l'administration mensuelle par voie intramusculaire de la préparation retard de fulvestrant, l'exposition et, de ce fait, l'élimination sont conditionnées essentiellement par la vitesse de libération à partir du point d'injection. Le produit est excrété dans les selles à environ 90 %. L'élimination rénale des métabolites est négligeable (inférieure à 1 %).

Cas particuliers et états pathologiques

Personnes âgées : Aucune différence quant au profil pharmacocinétique du fulvestrant n'a été décelée en fonction de l'âge (de 33 à 89 ans).

Sexe : Après l'administration intraveineuse d'une dose unique, il n'y avait pas de différences pour ce qui est de la pharmacocinétique entre les femmes, ménopausées ou non, et les hommes. De façon similaire, il n'y avait pas de différences apparentes entre les femmes ménopausées et les hommes après une administration intramusculaire.

Race : Dans les essais sur le traitement du cancer du sein avancé, la possibilité de différences pharmacocinétiques liées à la race a été évaluée chez 294 femmes, dont 87,4 % étaient de race blanche, 7,8 % de race noire et 4,4 % d'origine hispanique. Aucune différence perceptible quant à la pharmacocinétique plasmatique du fulvestrant n'a été observée parmi ces groupes. Dans un autre essai, les données pharmacocinétiques de femmes japonaises ménopausées vivant au Japon étaient comparables à celles des patientes non japonaises.

Insuffisance hépatique : Le fulvestrant est essentiellement métabolisé par le foie.

On a évalué la pharmacocinétique du fulvestrant au cours d'une étude clinique à dose unique effectuée auprès de 21 sujets (7 cas d'insuffisance hépatique de la classe A de Child-Pugh, 7 cas d'insuffisance hépatique de la classe B, dus à une cirrhose et 7 sujets sains). On a utilisé une dose élevée (100 mg) dans une préparation pour injection intramusculaire dont la durée d'action était plus courte. Comparativement aux sujets sains, la clairance moyenne des sujets atteints d'insuffisance hépatique était réduite par un facteur de 1,3 (classe A de Child-Pugh) et par un facteur de 2,2 (classe B de Child-Pugh). Les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) présentaient une ASC moyenne semblable à celles des sujets sains, alors que les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) présentaient une augmentation moyenne de l'ASC d'environ 70 % comparativement aux sujets sains. On n'a pas évalué de sujets de la classe C de Child-Pugh, mais la clairance serait sans doute réduite encore davantage dans ce groupe.

Après administration intramusculaire de fulvestrant, les concentrations plasmatiques moyennes modélisées à l'état d'équilibre chez des sujets présentant une insuffisance hépatique des classes A et B de Child-Pugh ne dépassaient pas la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % des concentrations moyennes prévues à l'état d'équilibre chez les sujets ayant une fonction hépatique normale et ayant reçu la préparation intramusculaire. Étant donné le profil d'innocuité connu du fulvestrant, aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique des classes A et B de Child-Pugh, bien qu'il soit recommandé de surveiller l'apparition d'effets secondaires chez ces patientes. L'administration du fulvestrant n'est pas recommandée chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Garder au réfrigérateur entre 2°C et 8 °C dans l'emballage d'origine. Seringue à dose unique. Jeter toute portion inutilisée.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La solution ACT FULVESTRANT pour injection est un liquide visqueux transparent, incolore ou jaunâtre. En plus de l'ingrédient actif fulvestrant, chaque seringue préremplie contient les ingrédients inactifs suivants : alcool benzylique, benzoate de benzyle, éthanol à 96 % et huile de ricin.

ACT FULVESTRANT est présenté en emballage de deux seringues préremplies contenant 250 mg de fulvestrant dans 5 mL (50 mg/mL). Chaque seringue, présentée dans un plateau, est dotée d'une tige de piston en polystyrène et d'une aiguille de sécurité (SafetyGlide^{MC}) avec raccord au cylindre.

Comme dans le cas de tout produit pour usage parentéral, avant d'administrer la solution contenue dans la seringue, il faut vérifier qu'elle est limpide, qu'elle ne contient ni précipité ni particules en suspension et qu'elle n'a pas changé de couleur. Il faut de plus s'assurer que la seringue ne fuit pas. La solution ne doit pas être administrée si elle est trouble, si elle contient un précipité ou des particules, si elle a changé de couleur ou encore si elle fuit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : fulvestrant

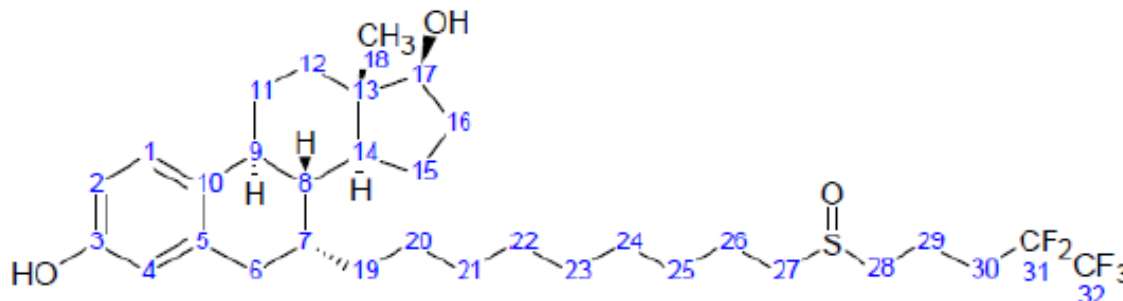
Nom chimique : 7 α -[9-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]estra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol

Estra-1,3,5(10)-triene-3,17-diol,7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) sulfinyl]nonyl]-(7 α ,17 β)

Formule moléculaire : C₃₂H₄₇F₅O₃S

Poids moléculaire : 606,77 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'ingrédient actif fulvestrant se présente sous la forme d'une poudre compacte cristalline blanche. La solution ACT FULVESTRANT pour injection est un liquide visqueux transparent, incolore ou jaunâtre. Le fulvestrant est très lipophile et extrêmement peu soluble dans l'eau. Il est très soluble dans les alcools (> 200 mg/mL dans l'alcool benzylique et l'éthanol) et les glycols (70 mg/mL dans le propylèneglycol) et peu soluble dans les huiles fixes, à l'exception de l'huile de ricin dans laquelle la solubilité est de 13 mg/mL.

ESSAIS CLINIQUES

Aucun essai clinique sur fulvestrant n'a été mené auprès de femmes non ménopausées. Certaines femmes n'ayant pas atteint l'âge de la ménopause et étant atteintes du cancer du sein avancé ont été inscrites aux études cliniques sur fulvestrant si elles répondaient à la définition de « femme ménopausée » du protocole.

Lors des essais cliniques 9238IL/0020 et 9238IL/0021 établissant l'efficacité de fulvestrant, on a comparé fulvestrant 250 mg à l'anastrozole. L'efficacité de fulvestrant 500 mg comparativement à celle de fulvestrant 250 mg a été établie lors de l'essai CONFIRM (D6997C00002).

Comparaison entre 250 mg de fulvestrant et 1 mg d'anastrozole

Le fulvestrant a fait l'objet d'études dans le cadre de deux essais cliniques randomisés et contrôlés (une étude nord-américaine [9238IL/0021] et une étude en grande partie européenne [9238IL/0020]) réalisés chez des femmes ménopausées (ménopause naturelle ou provoquée) atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique ayant progressé après une hormonothérapie pour un cancer du sein précoce ou avancé (excluant les traitements par un inhibiteur de l'aromatase). La majorité des participantes à ces essais présentaient un cancer à récepteurs œstrogéniques positifs (RE+) et/ou à récepteurs de la progestérone positifs (RP+). Les patientes dont les récepteurs étaient RE-/RP- ou dont l'état des récepteurs n'était pas connu devaient avoir répondu antérieurement à une hormonothérapie pour être admissibles.

Au total, 851 patientes âgées de 33 à 89 ans ont été réparties au hasard pour recevoir le traitement à l'étude. Ces patientes ont reçu 250 mg de fulvestrant une fois par mois par voie intramusculaire ou 1 mg d'anastrozole une fois par jour par voie orale. De plus, 163 patientes ont été réparties de façon aléatoire à un traitement par une dose de 125 mg par mois, mais une analyse intermédiaire a révélé un taux de réponse très faible de sorte que l'on a mis un terme aux essais dans ce groupe.

Le tableau 5 présente les données démographiques et les caractéristiques de départ des femmes ménopausées randomisées dans les essais 9238IL/0020 et 9238IL/0021.

Tableau 5: Essais 9238IL/0020 et 9238IL/0021 – Données démographiques et caractéristiques de départ

Paramètre	Essai nord-américain 9238IL/0021		Essai européen 9238IL/0020	
	Fulvestrant 250 mg	Anastrozole 1 mg	Fulvestrant 250 mg	Anastrozole 1 mg
Nombre de participantes	206	194	222	229
Âge moyen (années)	63	62	63	64
Intervalle d'âge (années)	33 - 89	36 - 94	35 - 86	33 - 89
Récepteurs hormonaux (%)				
RE+ et/ou RP+	179 (87 %)	169 (87 %)	163 (73 %)	183 (80 %)
RE/RP négatif(s) ^a	14 (7 %)	10 (5 %)	8 (4 %)	9 (4 %)
RE et RP inconnus	13 (6 %)	15 (8 %)	51 (23 %)	37 (16 %)
Traitement préalable				

Tableau 5: Essais 9238IL/0020 et 9238IL/0021 – Données démographiques et caractéristiques de départ

Paramètre	Essai nord-américain 9238IL/0021		Essai européen 9238IL/0020	
	Fulvestrant 250 mg	Anastrozole 1 mg	Fulvestrant 250 mg	Anastrozole 1 mg
Hormonothérapie adjuvante ^b	122 (59 %)	116 (60 %)	121 (55 %)	119 (52 %)
Hormonothérapie pour stades avancés	110 (53 %)	97 (50 %)	126 (57 %)	129 (56 %)
Chimiothérapie cytotoxique	129 (63 %)	122 (63 %)	94 (42 %)	98 (43 %)
Étendue des métastases ou de la maladie récidivante au départ				
Tissus mous seulement	12 (6 %)	13 (7 %)	11 (5 %)	8 (4 %)
Os seulement	47 (23 %)	43 (22 %)	38 (17 %)	40 (18 %)
Viscérale seulement	39 (19 %)	45 (23 %)	30 (14 %)	41 (18 %)
Ganglions lymphatiques seulement	15 (7 %)	17 (9 %)	22 (10 %)	21 (9 %)
Non consignée	1 (1 %)	2 (1 %)	0	1 (0 %)
Mixte*	92 (45 %)	87 (45 %)	121 (55 %)	118 (52 %)

^a RE/RP négatif(s) est défini comme étant RE- avec RP- ou RP inconnu

^b L'hormonothérapie adjuvante incluait le tamoxifène chez plus de 95 % des patientes

* Mixte est défini comme un cancer du sein et/ou une combinaison d'envahissement de la peau, des os, du foie, des poumons ou des ganglions lymphatiques

Résultats des essais

Le principal critère d'efficacité était la survie sans progression; les critères secondaires comprenaient la réponse objective, le bienfait clinique, le délai avant l'échec du traitement, la qualité de vie et la survie. Dans l'ensemble, fulvestrant s'est révélé au moins aussi efficace que l'anastrozole quant à la survie sans progression à l'issue d'une analyse de non-infériorité.

Les résultats relatifs à l'efficacité sont présentés au tableau 6. Les courbes de Kaplan-Meier illustrant ces données des essais 9238IL/0020 et 9238IL/0021 sont présentées aux figures 5 et 6, respectivement.

Tableau 6 Essais 9238IL/0020 et 9238IL/0021 – Résultats relatifs à l'efficacité

Critère	Essai nord-américain (9238IL/0021)		Essai principalement européen (9238IL/0020)		Essais groupés (9238IL/0021 & 9238IL/0020)	
	Fulvestrant 250 mg (n=206)	Anastrozole 1 mg (n=194)	Fulvestrant 250 mg (n=222)	Anastrozole 1 mg (n=229)	Fulvestrant 250 mg (n=423)	Anastrozole 1 mg (n=423)
Survie sans progression (SSP) : SSP médiane (jours)	167,4	103,5	167,4	155,2	167,6	124,8
Rapport des risques instantanés (FAS/ANA) : IC bilatéral à 95,14 %	0,92 (0,74, 1,14)		0,98 (0,80, 1,21)		0,95 (0,82, 1,10)	

Tableau 6 Essais 9238IL/0020 et 9238IL/0021 – Résultats relatifs à l'efficacité

Critère	Essai nord-américain (9238IL/0021)		Essai principalement européen (9238IL/0020)		Essais groupés (9238IL/0021 & 9238IL/0020)	
	Fulvestrant 250 mg (n=206)	Anastrozole 1 mg (n=194)	Fulvestrant 250 mg (n=222)	Anastrozole 1 mg (n=229)	Fulvestrant 250 mg (n=423)	Anastrozole 1 mg (n=423)
Réponse tumorale objective : Nombre (%) de participantes ayant une RC ou une RP	36 (17,5)	34 (17,5)	46 (20,7)	36 (15,7)	82 (19,2)	70 (16,5)
% de différence dans le taux de réponse tumorale (FAS/ANA) IC bilatéral à 95,4 %	+0,2 % (-6,3, +9,3)		+4,8 % (-2,2, +14,2)		+2,8 % (-2,3, +9,0)	
Survie : Nombre (%) de décès Survie médiane (jours)	152 (73,8 %) 844	149 (76,8 %) 913	167 (75,2 %) 803	173 (75,5 %) 736	319 (74,5 %) 833	322 (76,1 %) 844
Rapport des risques instantanés IC bilatéral à 95 %	0.98 (0,78, 1,24)		0.97 (0,78, 1,21)		0.98 (0,84, 1,15)	

RC = réponse complète; RP = réponse partielle; IC = intervalle de confiance;
FAS = Fulvestrant
ANA = Anastrozole

Figure 5: Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression (sujets inclus : toutes les patientes randomisées à 250 mg de fulvestrant ou 1 mg d'anastrozole - Essai principalement européen; 9238IL/0020)

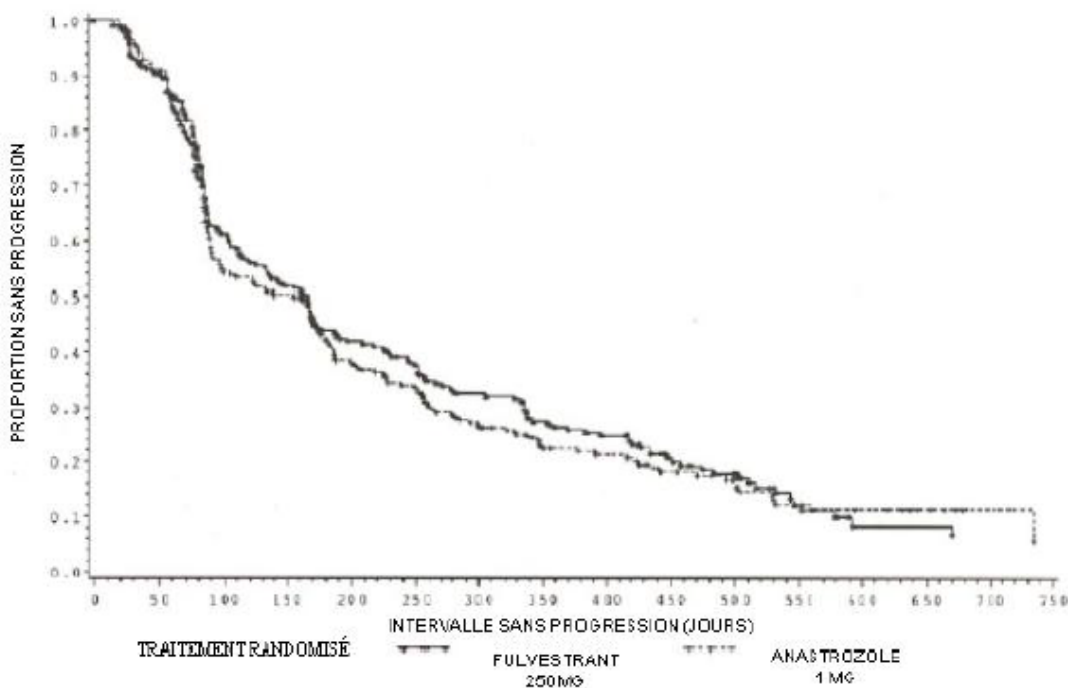
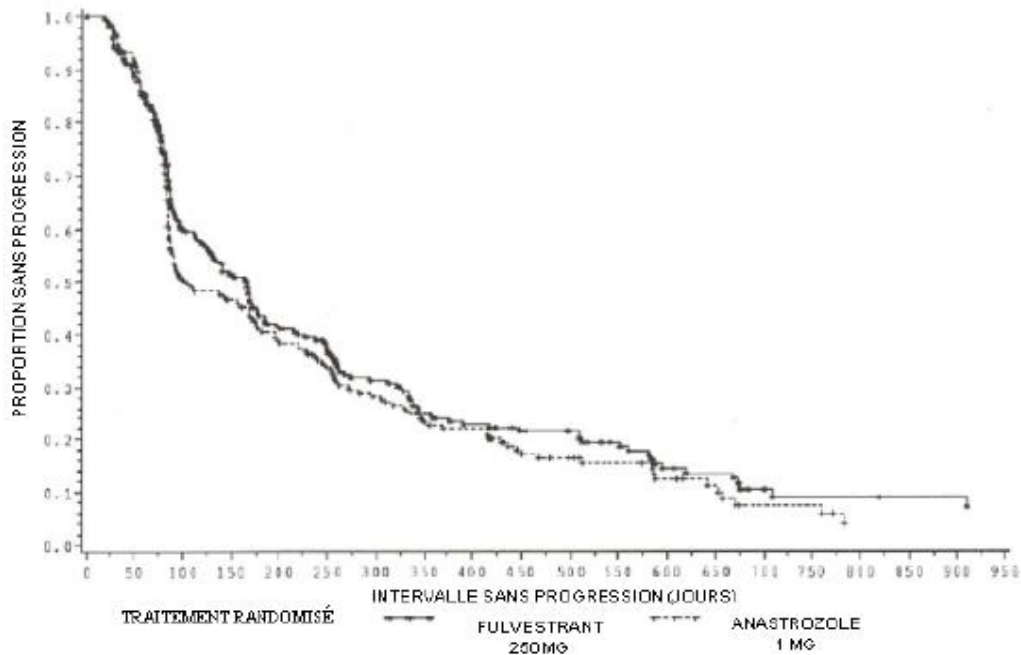


Figure 6: Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression (sujets inclus : toutes les patientes randomisées à 250 mg de fulvestrant ou 1 mg d'anastrozole - Essai nord-américain; 9238IL/0021)



Comparaison entre 500 mg de fulvestrant et 250 mg de fulvestrant

Un essai clinique de phase III (essai CONFIRM; D6997C00002) a été mené à terme chez 736 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé dont la maladie a récidivé pendant ou après une hormonothérapie adjuvante ou a évolué après une hormonothérapie pour une maladie avancée. Cet essai compare l'efficacité et l'innocuité de fulvestrant 500 mg à celles de fulvestrant 250 mg. Le principal paramètre d'évaluation était la survie sans progression (SSP), définie par le temps écoulé entre la répartition aléatoire et l'apparition des premiers signes de progression objective de la maladie ou au décès toutes causes. Les paramètres secondaires étaient les suivants : taux de réponse objective, survie globale, taux de bienfaits cliniques, durée de la réponse et durée des bienfaits cliniques.

Fulvestrant 500 mg a été administré en deux injections de 5 mL, renfermant chacune 250 mg de fulvestrant par 5 mL, soit une injection dans chaque fesse les jours 0, 14 et 28, puis tous les 28 jours par la suite (± 3 jours). Fulvestrant 250 mg a été administré en deux injections de 5 mL (une renfermant 250 mg de fulvestrant par 5 mL et l'autre, un placebo), soit une injection dans chaque fesse les jours 0 et 14 (2 injections de placebo seulement) et 28, puis tous les 28 jours par la suite (± 3 jours).

Le tableau 7 présente les données démographiques et les caractéristiques de départ des femmes ménopausées réparties au hasard pour recevoir 500 mg de fulvestrant ou 250 mg de fulvestrant

Tableau 7 Essai CONFIRM (D6997C00002) - Données démographiques et caractéristiques de départ

Paramètre	Essai D6997C00002	
	Fulvestrant 500 mg	Fulvestrant 250 mg
N ^{bre} de participantes	362	374
Âge médian (années)	61,0	61,0
Intervalle d'âge (années)	26-91	23-87
État des récepteurs hormonaux, n^{bre} (%)		
RE+	362 (100,0)	374 (100,0)
RP+	241 (66,6)	266 (71,1)
RP négatif	92 (25,4)	96 (25,7)
RP inconnu	29(8,0)	12 (3,2)
Caractéristiques de la maladie (à la répartition aléatoire)		
Cancer du sein localement avancé seulement	4 (1,1)	11 (2,9)
Cancer métastatique	358 (98,8)	363 (97,1)
Toute atteinte viscérale	205 (56,6)	198 (52,9)
Os seulement	87 (24,0)	77 (20,6)
Maladie evaluable		
Non	112 (30,9)	113 (30,2)
Oui	240 (66,3)	261 (69,8)
Traitement préalable		
Traitement adjuvant ^a		
Hormonothérapie	231 (63,8)	249 (66,6)
Inhibiteur de l'aromatase	52 (14,4)	55 (14,7)
Anti-œstrogène	202 (55,8)	217 (58,0)
Chimiothérapie	185 (51,1)	200 (53,5)
Radiothérapie	214 (59,1)	206 (55,1)
Traitement au stade avancé ^a		
Hormonothérapie	173 (47,8)	182 (48,7)
Inhibiteur de l'aromatase	101 (27,9)	108 (28,9)
Anti-œstrogène	72 (19,9)	75 (20,1)
Chimiothérapie	81 (22,4)	69 (18,4)
Radiothérapie	69 (19,1)	102 (27,3)
Dernière hormonothérapie reçue ^b		
Inhibiteur de l'aromatase	52 (42,0)	161 (43,0)
Anti-œstrogène	210 (58,0)	213 (57,0)

^a Les catégories ne sont pas exclusives.

^b Les patientes ayant suivi deux hormonothérapies antérieures pouvaient être admissibles si elles avaient commencé l'hormonothérapie de la maladie avancée au moins 12 mois après la fin de l'hormonothérapie adjuvante.

Résultats des essais

Dans l'essai CONFIRM, le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité correspondant à la survie sans progression (SSP) a montré une amélioration significativement plus grande avec fulvestrant 500 mg qu'avec fulvestrant 250 mg, démontrant une réduction de 20 % (rapport des risques instantanés [IC à 95 %] = 0,80 [0,68 à 0,94]; p = 0,006) du risque de progression de la

maladie et une augmentation médiane de 1 mois avant la progression de la maladie.

Le tableau 8 présente les données de l'essai CONFIRM (D6997C00002) sur la SSP de toutes les patientes réparties au hasard pour recevoir 500 mg ou 250 mg de fulvestrant; la figure 7 présente les courbes de Kaplan-Meier de ces données. Au moment de l'analyse primaire, la durée minimale du suivi était de 18 mois.

Tableau 8: Essai CONFIRM (D6997C00002) - Résumé des données sur la survie sans progression (SSP) : données de toutes les patientes randomisées à 500 mg de fulvestrant ou 250 mg de fulvestrant

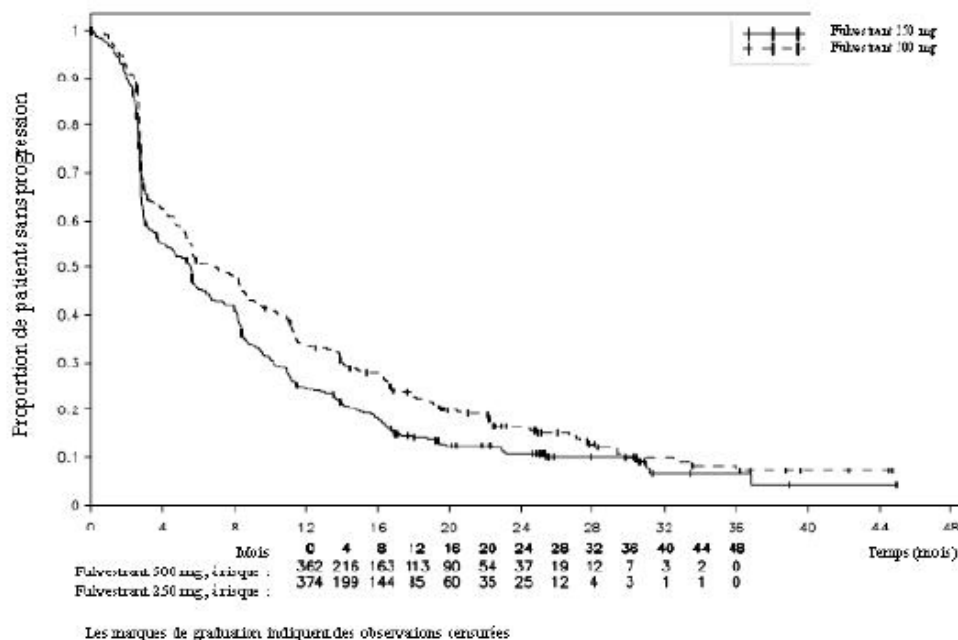
	Fulvestrant 500 mg N=362	Fulvestrant 250 mg N=374
N ^{bre} de cas de progression (%)	297 (82,0)	321 (85,8)
Médiane (mois)	6,5	5,5
Survie sans progression (mois) : quartile - 25 %	2,8	2,7
Survie sans progression (mois) : quartile - 75 %	16,6	11,9
Pourcentage de patientes sans progression :		
6 mois	51 %	45 %
12 mois	34 %	25 %
18 mois	23 %	14 %
24 mois	16 %	11 %
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)		0,80 (0,68-0,94)
Valeur p		0,006

La survie sans progression est le temps écoulé entre la répartition aléatoire et l'apparition des premiers signes de progression de la maladie ou le décès toutes causes.

Un rapport des risques instantanés < 1 indique que fulvestrant 500 mg est associé à un intervalle sans progression plus long que fulvestrant 250 mg.

Un rapport des risques instantanés > 1 indique que fulvestrant 500 mg est associé à un intervalle sans progression plus court que fulvestrant 250 mg

Figure 7 Essai CONFIRM (D6997C00002) – Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression - Sujets inclus : toutes les patientes randomisées à 500 mg de fulvestrant ou à 250 mg de fulvestrant



L'analyse primaire de la SSP est corroborée par le modèle de régression des risques proportionnels de Cox, ajusté en fonction du traitement et de 6 covariables définies (rapport des risques instantanés = 0,78 [IC à 95 % : 0,67 à 0,92]; $p = 0,003$).

L'analyse du principal paramètre d'évaluation (SSP) chez les sous-groupes a porté sur 6 covariables prédéfinies : état des récepteurs hormonaux, atteinte viscérale, réponse à la dernière hormonothérapie, maladie évaluable, âge et hormonothérapie antérieure au fulvestrant. L'effet thérapeutique observé favorisant la dose de 500 mg de fulvestrant au détriment de la dose de 250 mg de fulvestrant a été constant dans tous les sous-groupes. Un test d'interaction globale portant sur la SSP a été mené pour établir s'il y avait ou non un effet thérapeutique hétérogène pour les 6 covariables prédéfinies; aucune preuve d'hétérogénéité n'a été mise au jour ($p = 0,801$). Néanmoins, il est important de mentionner que l'étude n'avait pas la puissance permettant de déceler l'interaction entre les covariables étudiées et l'activité thérapeutique.

Le tableau 9 présente les résultats sur l'efficacité liés aux paramètres d'évaluation secondaires au moment de l'analyse primaire (durée minimale du suivi de 18 mois).

Tableau 9: Essai CONFIRM (D6997C00002) - Résumé des résultats sur l'efficacité liés aux paramètres d'évaluation secondaires

Variable	Fulvestrant 500 mg	Fulvestrant 250 mg	
Taux de réponse objective	13,8 %	14,6 %	Risque relatif approché = 0,94 (IC à 95 % : 0,57 - 1,55); $p = 0,795$
Taux de bienfaits cliniques	45,6 %	39,6 %	Risque relatif approché = 1,28 (IC à 95 % : 0,95 - 1,71); $p = 0,100$

Tableau 9: Essai CONFIRM (D6997C00002) - Résumé des résultats sur l'efficacité liés aux paramètres d'évaluation secondaires

Variable	Fulvestrant 500 mg	Fulvestrant 250 mg	
Durée de la réponse* (médiane)	19,4 months	16,4 months	Rapport de la durée prévue de la réponse = 0,894 (IC à 95 % : 0,479 - 1,667); p = 0,724
Durée des bienfaits cliniques (médiane)	16,6 months	13,9 months	Rapport de la durée prévue des bienfaits cliniques = 1,357 (IC à 95 % : 1,067 - 1,726); p = 0,013
Survie globale (médiane)	25,1 months	22,8 months	Rapport des risques instantanés = 0,84 (IC à 95 % : 0,69 - 1,030); p = 0,091

* Valeur mesurée entre la randomisation et la progression

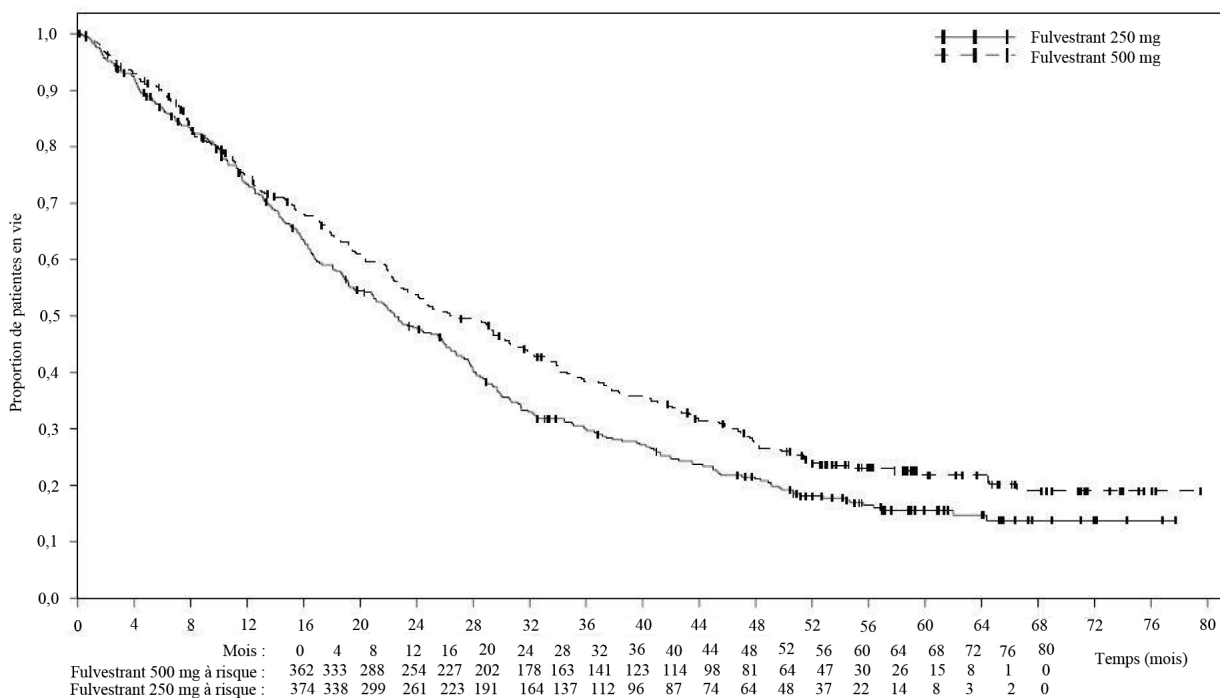
Un rapport des risques instantanés < 1 indique qu'une dose de 500 mg de fulvestrant est associée à un intervalle sans progression plus long qu'une dose de 250 mg de fulvestrant.

Un rapport des risques instantanés > 1 indique qu'une dose de 500 mg de fulvestrant est associée à un intervalle sans progression plus court qu'une dose de 250 mg de fulvestrant.

Un risque relatif approché > 1 favorise une dose de 500 mg de fulvestrant alors qu'un risque relatif approché < 1 favorise une dose de 250 mg de fulvestrant

Après une durée minimale du suivi de 50 mois, une mise à jour de l'analyse de la survie globale (SG) a révélé une amélioration non statistiquement significative de la SG médiane de 4,1 mois (rapport des risques instantanés [IC à 95 %] = 0,81 [0,69-0,96]; p = 0,016 [valeur p nominale car aucun ajustement n'a été effectué pour la multiplicité]). La figure 8 illustre les courbes de Kaplan-Meier correspondant à la mise à jour des données sur la survie globale après une durée minimale du suivi de 50 mois.

Figure 8 Essai CONFIRM (D6997C00002) – Courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale (durée minimale du suivi de 50 mois) - Sujets inclus : toutes les patientes randomisées à 500 mg de fulvestrant ou à 250 mg de fulvestrant



Les marques de graduation indiquent des observations censurées

Effets sur le tissu mammaire cancéreux *in vivo*

Les essais cliniques menés chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein primitif ont montré que le fulvestrant entraînait une régulation négative significative de l'expression des récepteurs œstrogéniques dans les tumeurs à récepteurs œstrogéniques positifs, laquelle était dépendante de la dose. Ces essais ont également révélé que le fulvestrant entraînait une baisse significative de l'expression des récepteurs de la progestérone, une protéine à régulation œstrogénique, correspondant aux données précliniques montrant que le fulvestrant n'exerce aucun effet agoniste œstrogénique intrinsèque. Ces changements touchant l'expression des récepteurs des œstrogènes et de la progestérone étaient associés à une baisse de l'expression du Ki67, un marqueur de la prolifération des cellules tumorales, et étaient aussi liés à la dose, 500 mg de fulvestrant ayant entraîné un effet significativement plus important que 250 mg de fulvestrant.

Effets sur l'endomètre chez les femmes ménopausées

Les données laissent supposer que fulvestrant n'exercera aucun effet stimulant sur l'endomètre des femmes ménopausées. Un essai mené chez des volontaires ménopausées en bonne santé a montré que le traitement préalable par fulvestrant 250 mg comparativement à celui par un placebo a entraîné une réduction significative de la stimulation de l'endomètre chez des volontaires ménopausées ayant reçu 20 mcg par jour d'éthinylœstradiol, ce qui démontre un effet

anti-œstrogénique sur l'endomètre des femmes ménopausées.

Le traitement par 500 mg ou 250 mg de fulvestrant, d'une durée maximale de 16 semaines, auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein n'a pas entraîné de changements significatifs sur le plan clinique en ce qui a trait à l'épaisseur de l'endomètre, ce qui indique l'absence d'un effet agoniste.

Effets sur les os

Le traitement par 500 mg ou 250 mg de fulvestrant, d'une durée maximale de 16 semaines, auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein n'a pas entraîné de changements significatifs sur le plan clinique en ce qui a trait à la concentration sérique des marqueurs du renouvellement osseux. Il n'existe pas de données à long terme portant sur l'effet du fulvestrant sur les os. Compte tenu du mode d'action du fulvestrant, il existe un risque potentiel d'ostéoporose.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

Le fulvestrant est un puissant inhibiteur de la croissance des cellules de cancer du sein humain MCF-7 à récepteurs œstrogéniques positifs.

Chez des rates adultes intactes, le traitement par le fulvestrant s'est révélé efficace dans l'inhibition des effets trophiques des œstrogènes endogènes sur l'utérus. L'efficacité du fulvestrant à l'égard des œstrogènes endogènes ($DE_{50} \approx 0,1$ mg/kg/jour par voie sous-cutanée) était semblable à celle observée chez des rates ovariectomisées traitées par l'estradiol ($DE_{50} \approx 0,07$ mg/kg par voie sous-cutanée).

Les altérations de la kératinisation observées dans les frottis vaginaux témoignaient également d'une efficacité similaire du fulvestrant contre les effets des œstrogènes sur le vagin (inhibition partielle et complète à 0,1 mg/kg et à 0,3 mg/kg respectivement par voie sous-cutanée).

L'activité antitumorale du fulvestrant a été évaluée chez des souris portant des tumeurs dérivées de la lignée de cellules humaines de cancer du sein MCF-7 ou d'explants de tumeur solide provenant d'une tumeur mammaire humaine, Br10. Une seule injection sous-cutanée de 5 mg de fulvestrant a inhibé complètement la croissance de xéno greffes de tumeurs mammaires humaines dérivées de MCF-7 chez la souris nude pendant au moins 4 semaines. La croissance de greffes de la tumeur mammaire humaine Br10 a également été inhibée efficacement par le fulvestrant. Une seule injection sous-cutanée de 5 mg de fulvestrant réalisée la journée de la greffe de la tumeur a procuré une réduction substantielle et soutenue de la croissance tumorale comparativement aux témoins. Une ovariectomie pratiquée chez tous les animaux après 3 mois a démontré l'hormonosensibilité des tumeurs.

Des études indépendantes ont montré que chez des souris nude, des xéno greffes dérivées de cellules MCF-7 réfractaires au tamoxifène qui croissent après un traitement de longue durée par le tamoxifène demeurent sensibles au fulvestrant.

Pharmacocinétique

Chez le rat et le chien, le fulvestrant a été bien absorbé et largement distribué dans les tissus après une administration par voie intramusculaire, et il a été presque entièrement éliminé par voie biliaire. Le métabolisme était qualitativement comparable chez le rat, le chien et l'humain. Bien que certains métabolites possèdent une activité intrinsèque semblable à celle de la molécule mère, ils n'étaient pas décelables dans le plasma et représentaient une fraction mineure des métabolites (< 10 %). Les résultats semblent indiquer que le fulvestrant lui-même est responsable des effets pharmacologiques observés *in vivo*. Une exposition adéquate au fulvestrant a été obtenue chez le rat et le chien aux fins de comparaison avec l'humain.

Chez le rat, le fulvestrant a été généralement libéré lentement de la préparation retard pendant toute la période d'évaluation de 30 jours. Le temps écoulé avant l'atteinte de la C_{\max} (T_{\max}) était variable (entre 3 heures et 11 jours suivant l'administration) et la valeur moyenne de l'ASC_(0-30 jours) pour le groupe augmentait de manière proportionnelle à la dose. Chez le chien, la valeur moyenne de l'ASC_(0-28 jours) pour le groupe était également proportionnelle à la dose et le T_{\max} variait entre 2 et 7 jours. Des injections intramusculaires mensuelles à des chiens ont entraîné une légère accumulation, mais rien n'indiquait une hausse de la C_{\max} .

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de fulvestrant (fulvestrant) est faible. Chez les rongeurs, la dose létale médiane était supérieure à 70 mg/kg après administration par voie intramusculaire (plus de 400 fois la dose clinique), supérieure à 50 mg/kg après administration par voie intraveineuse et supérieure à 2000 mg/kg après administration par voie orale.

Toxicité de doses répétées

Le fulvestrant a été bien toléré dans toutes les espèces animales où la toxicité de doses répétées a été évaluée. Dans des études sur la toxicité de multiples doses intramusculaires chez le rat et le chien, l'activité anti-œstrogénique de fulvestrant était responsable de la plupart des effets observés, en particulier sur l'appareil reproducteur féminin, mais également sur d'autres organes hormonosensibles chez les deux sexes. Il n'y avait aucun signe d'autres effets toxiques généraux chez des rats recevant des doses pouvant atteindre 10 mg/rat/15 jours pendant 6 mois ou chez des chiens recevant des doses pouvant atteindre 40 mg/kg/28 jours pendant 12 mois.

Dans des études effectuées chez le chien après administration par voie orale et intraveineuse, des effets sur l'appareil cardiovasculaire (légères élévations du segment ST à l'ECG [voie orale], et arrêt sinusal chez un chien [voie intraveineuse]) ont été observés, mais chez des animaux exposés à des concentrations de fulvestrant beaucoup plus élevées que celles relevées chez les patientes (C_{\max} > 15 fois la valeur chez les patientes), de sorte que ces effets sont considérés comme non significatifs du point de vue de l'innocuité chez des sujets humains recevant la dose clinique.

Pouvoir cancérogène et pouvoir mutagène

Une étude de cancérogenèse de 2 ans a été réalisée chez des rats, mâles et femelles, recevant des doses intramusculaires de 15 mg/kg/30 jours, de 10 mg/rat/30 jours et de 10 mg/rat/15 jours. Ces doses correspondent à environ 0,9 fois, 1,5 fois et 3 fois (femelles) et à 0,8 fois, 0,8 fois et 2 fois (mâles) l'exposition générale (ASC_{0-30 jours}) chez des femmes recevant la dose recommandée de 500 mg/mois. Une fréquence accrue de tumeurs bénignes de la granulosa ovarienne et de tumeurs bénignes à cellules de Leydig du testicule était évidente chez les femelles recevant 10 mg/rat/15 jours et les mâles recevant 15 mg/rat/30 jours, respectivement. Lors d'une étude d'oncogénicité de deux ans menée chez la souris, la dose orale a été associée à une incidence accrue de tumeurs du stroma des cordons sexuels de l'ovaire (à la fois bénignes et malignes) aux doses de 150 et de 500 mg/kg/jour. La dose sans effet toxique observé (NOEL) était de 10 mg/rate/30 jours chez la rate et de 20 mg/kg/jour chez la souris, respectivement. L'induction de ce type de tumeurs est compatible avec les altérations de la rétroaction endocrinienne d'origine pharmacologique des concentrations de gonadotrophines causées par un anti-œstrogène. Par conséquent, ces résultats ne sont pas considérés pertinents en ce qui a trait à l'utilisation du fulvestrant chez les femmes ménopausées.

Le fulvestrant n'a été ni mutagène ni clastogène dans de multiples tests *in vitro* avec ou sans facteur d'activation métabolique de foie de mammifère (test de mutation bactérienne dans des souches de *Salmonella typhimurium* et d'*Escherichia coli*, étude de cytogénétique *in vitro* dans des lymphocytes humains, test de mutation de cellules de mammifères dans des cellules de lymphome murin et test du micronoyau *in vivo* chez le rat).

Reproduction et teratology

Dans diverses études sur la toxicologie de la reproduction, du fulvestrant a été administré par voie intramusculaire à des rats à raison de 0,001 à 2 mg/kg/jour (0,007 à 13 mg/m² de surface corporelle) et à des lapins à raison de 0,01 à 0,25 mg/kg/jour (0,1 à 2,5 mg/m² de surface corporelle). À titre de comparaison, la dose clinique de 500 mg/mois chez l'humain équivaut à environ 13,4 mg/m². Ces études animales montrent qu'à des doses semblables ou inférieures à la dose clinique en mg/m², fulvestrant a des effets compatibles avec son activité anti-œstrogénique sur la reproduction et sur le développement embryonnaire ou fœtal. On a démontré que des doses intramusculaires uniques de 1,0 mg/kg de fulvestrant chez le rat et de 0,26 mg/kg chez le lapin de fulvestrant traversent la barrière placentaire.

Chez le rat, le fulvestrant a provoqué une réduction réversible de la fertilité des femelles et de la survie des embryons à des doses de 0,01 mg/kg/jour et plus (environ 0,6 % de la dose humaine en mg/m² de surface corporelle), ainsi qu'une dystocie et une fréquence accrue d'anomalies fœtales, y compris des courbures tarsiennes. L'administration de doses de 0,1 mg/kg/jour et plus (environ 6 % de la dose humaine en mg/m² de surface corporelle) a entraîné des signes de retard du développement fœtal, notamment une fréquence accrue d'absence d'ossification de l'apophyse odontoïde et du tubercule ventral de la première vertèbre cervicale. Une fréquence accrue de courbures tarsiennes a été observée à la dose de 2,0 mg/kg/jour (une dose équivalente à la dose humaine en mg/m² de surface corporelle) lorsque fulvestrant a été administré durant l'organogenèse. Les autres anomalies fœtales majeures constatées à la dose de 2 mg/kg/jour

comprenaient l'œdème, le gastroschisis, le raccourcissement digital, la courbure de la patte de derrière et le raccourcissement des mâchoires supérieure et inférieure.

Des lapines auxquelles on a administré fulvestrant (≥ 1 mg/kg/jour, soit une dose équivalente à la dose humaine en mg/m²) durant la période principale d'organogenèse n'ont pas réussi à poursuivre la gestation. De plus, à 0,25 mg/kg/jour (le quart de la dose humaine en mg/m²), des augmentations du poids placentaire et des avortements après l'implantation ont été relevées, mais aucune anomalie fœtale n'a été observée. Toutefois, il y avait une fréquence accrue de variations fœtales courantes chez le lapin (rétrodéviations de la ceinture pelvienne et 27 vertèbres présacrées) à la dose de 0,25 mg/kg/jour (le quart de la dose humaine en mg/m²), lorsque l'administration avait lieu durant l'organogenèse.

Bien que les effets potentiels de fulvestrant sur la fertilité des animaux mâles n'aient pas été étudiés, dans une étude de toxicologie de 6 mois, des rats mâles qui avaient reçu des doses intramusculaires de 15 mg/kg/30 jours, de 10 mg/rat/30 jours ou de 10 mg/rat/15 jours ont présenté une baisse de spermatozoïdes dans les tubes séminifères, une atrophie des tubes séminifères et des altérations dégénératives des épидидymes. Les modifications au niveau des testicules et des épидидymes ne s'étaient pas résorbées 20 semaines après la fin de l'administration. Ces doses de fulvestrant correspondent respectivement à environ 1,3 fois, 1,2 fois et 3,5 fois l'exposition générale (ASC_{0-30 jours}) atteinte chez les femmes à qui on avait administré la dose recommandée de 500 mg/mois.

BIBLIOGRAPHIE

1. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L et al, Results of the CONFIRM Phase III Trial Comparing Fulvestrant 250 mg With Fulvestrant 500 mg in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 10.1200/JCO.2010.28.8415;
2. Howell A, Robertson JFR, Quersma Albano J, et al. Fulvestrant, Formerly ICI 182,780, Is as Effective as Anastrozole in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer Progressing After Prior Endocrine Treatment. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3396-3403.
3. Osborne CK, Coronado-Heinsohn EB, McCue BL, et al. Comparison of the Effects of a Pure Steroidal Antiestrogen with those of Tamoxifen in a Model of Human Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 746 - 750.
4. Osborne CK, Jarman M, McCague R, et al. The importance of tamoxifen metabolism in tamoxifen-stimulated breast tumour growth. *Pharmacology* 1994; 34(2): 89-95.
5. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-Blind, Randomised Trial Comparing the Efficacy and Tolerability of Fulvestrant Versus Anastrozole in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer Progressing on Prior Endocrine Therapy: Results of a North American Trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3386-3395.
6. Robertson JFR, Osborne, CK, Howell A, et al. Fulvestrant versus Anastrozole for the Treatment of Advanced Breast Carcinoma in Postmenopausal Women: A Prospective Combined Analysis of Two Multicenter Trials. *Cancer* 2003; 98: 229–38.
7. Wakeling A, Dukes M and Bowler J. A Potent Specific Pure Antiestrogen with Clinical Potential. *Cancer Research* 1991; 51(15): 3867-3873.
8. Product Monograph for FASLODEX[®] (Fulvestrant injectable, 50 mg/mL). Mis en marché par AstraZeneca Canada Inc., Canada (Numéro de contrôle. : 200701; Date de révision : 7 mars 2017).

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

**Pr ACT FULVESTRANT
fulvestrant injectable
Solution stérile pour injection
50 mg/mL**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de ACT FULVESTRANT et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ACT FULVESTRANT. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raison d'utiliser ce médicament

ACT FULVESTRANT est utilisé pour traiter le cancer du sein chez les femmes ménopausées.

Effets de ce médicament

Les œstrogènes (hormones sexuelles femelles) stimulent la croissance de la tumeur d'un cancer du sein sensible aux hormones. En stoppant une partie de l'action des œstrogènes, ACT FULVESTRANT en réduit la quantité dans l'organisme, ralentissant ainsi la croissance de la tumeur.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

- Si vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients (voir Ingrédients non médicinaux importants).
- Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Ingrédient médicinal

Le fulvestrant.

Ingrédients non médicinaux importants

alcool benzylique, benzoate de benzyle, éthanol à 96 % et huile de ricin.

Formes pharmaceutiques

Solution stérile pour injection présentée dans une seringue préremplie.
Chaque seringue préremplie contient 250 mg de fulvestrant.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

ACT FULVESTRANT ne devrait pas avoir de conséquences sur votre capacité à prendre le volant d'un véhicule ou à faire fonctionner de la machinerie. Toutefois, certaines patientes pourraient occasionnellement sentir de la fatigue ou de la faiblesse. Si c'est le cas, abstenez-vous de conduire ou de faire

fonctionner des machines et demandez conseil à votre médecin. ACT FULVESTRANT ne doit pas être administré à des enfants ou à des hommes.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ACT FULVESTRANT dans les cas suivants :

- Vous avez des problèmes avec votre foie ou vos reins.
- On vous a dit que le nombre de vos plaquettes est faible, si vous avez des problèmes de saignements ou si vous utilisez des médicaments pour prévenir les caillots sanguins (p. ex. anticoagulants).
- Vous avez des antécédents personnels ou familiaux d'ostéoporose (amaigrissement des os), si votre densité osseuse est faible ou si vous avez subi récemment une fracture.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune interaction entre ACT FULVESTRANT et d'autres médicaments n'a été établie. Avant de prendre ACT FULVESTRANT, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, y compris ceux achetés sans ordonnance.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

ACT FULVESTRANT est administré par injection dans le muscle (intramusculaire) de la fesse.

Dose habituelle

500 mg, une fois par jour en deux injections de 250 mg/5 mL, une dans chaque fesse les jours 0, 14 et 28, puis tous les 28 jours par la suite.

Surdose

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdose médicamenteuse présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Dose oubliée

Si vous oubliez la dose prévue, communiquez immédiatement avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme c'est le cas avec tous les médicaments, ACT FULVESTRANT peut causer des effets secondaires. Consultez votre médecin aussitôt que possible si l'un des effets secondaires suivants vous incommode ou persiste.

EFFETS SECONDAIRES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme ou effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Très fréquents			
Réactions au point d'injection, telles que douleur et/ou inflammation		√	
Douleurs aux articulations, aux muscles et au dos		√	
Faiblesse		√	
Nausées		√	
Modification des taux d'enzymes dans le foie (lorsqu'une analyse de sang est effectuée)		√	
Fréquents			
Bouffées de chaleur		√	
Mal de tête		√	
Symptômes à l'estomac ou aux intestins, comme vomissements, diarrhée ou perte d'appétit		√	
Éruptions cutanées		√	
Infections urinaires		√	
Peu fréquents			
Inflammation du foie. Les symptômes peuvent comprendre une sensation de malaise général, accompagnés ou non de jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux), une douleur ou une enflure au foie.		√	
Taux moins élevé de plaquettes (lorsqu'une analyse de sang est effectuée). Les symptômes peuvent comprendre des ecchymoses («bleus»), des taches rougeâtres et des saignements inhabituels.		√	
Communiquez sans tarder avec votre médecin si vous présentez les réactions suivantes, puisqu'un examen ou un traitement additionnel pourrait être nécessaire		√	
Réactions allergiques, y compris enflure du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, urticaire et/ou difficulté à avaler. Ces réactions peuvent survenir immédiatement ou			

EFFETS SECONDAIRES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme ou effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
plusieurs jours après l'injection.			

Si vous remarquez un autre effet secondaire, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien le plus tôt possible.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de ACT FULVESTRANT, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez ACT FULVESTRANT hors de la portée et de la vue des enfants.

ACT FULVESTRANT doit être gardé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. La seringue préremplie sera habituellement conservée par votre médecin ou l'hôpital. Le personnel est alors responsable de la conservation, de l'utilisation et de l'élimination correctes de ACT FULVESTRANT.

Conservez la seringue de ACT FULVESTRANT dans son emballage original et n'en brisez pas le sceau afin de protéger le médicament de la lumière. Ne pas utiliser la seringue préremplie après la date limite d'utilisation inscrite sur l'emballage.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Le présent document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec le promoteur, Actavis Pharma Company, au 1-866-254-6111.

Ce dépliant a été rédigé par :
Actavis Pharma Company
6733, Mississauga Road, bureau 400
Mississauga (Ontario)
L5N 6J5 Canada

Date de préparation: 11 avril 2017