

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Fulvestrant Accord 250 mg solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution injectable en seringue préremplie contient 50 mg de fulvestrant

Une seringue préremplie contient 250 mg de fulvestrant dans 5 ml de solution.

Excipients à effet notoire

Éthanol à 96 % (500 mg).

Alcool benzylique (500 mg)

Benzoate de benzyle (750 mg)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie (solution injectable).

Solution limpide, incolore à jaune, visqueuse.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Fulvestrant est indiqué

- en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux œstrogènes chez les femmes ménopausées :
 - qui n'ont pas reçu d'hormonothérapie antérieure, ou
 - dont la maladie a récidivé pendant ou après un traitement adjuvant anti-œstrogénique, ou dont la maladie a progressé sous traitement anti-œstrogénique.
- en association avec le palbociclib dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique positif pour les récepteurs hormonaux (RH), négatif pour le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), chez des femmes qui ont reçu une hormonothérapie antérieure (voir rubrique 5.1).

Chez les femmes pré- ou péri-ménopausées, le traitement combiné à base de palbociclib doit être associé à un agoniste de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante (LHRH)

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Femmes adultes (y compris les personnes âgées)

La dose recommandée est de 500 mg une fois par mois, avec une dose supplémentaire de 500 mg deux semaines après la dose initiale.

Lorsque Fulvestrant Accord est utilisé en association avec le palbociclib, veuillez également consulter le Résumé des caractéristiques du produit du palbociclib.

Avant de débiter le traitement par l'association de Fulvestrant Accord et de palbociclib, et pendant toute la durée du traitement, les femmes pré/périménopausées doivent être traitées par des agonistes de la LHRH conformément à la pratique clinique locale.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patientes atteintes d'une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min). La sécurité et l'efficacité n'ont pas été évaluées chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et, en conséquence, la prudence est recommandée chez ces patientes (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patientes atteintes d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Cependant, comme l'exposition au fulvestrant peut être augmentée chez ces patientes, Fulvestrant devra être utilisé avec précaution. Il n'y a pas de données chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du fulvestrant chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Fulvestrant doit être administré en deux injections consécutives de 5 ml par injection intramusculaire lente dans le muscle fessier (1-2 minutes/injection), une dans chaque fesse (zone du fessier).

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'injection du fulvestrant au niveau du site dorso-fessier en raison de la proximité du nerf sciatique sous-jacent.

Pour des instructions détaillées sur l'administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

Insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Fulvestrant doit être utilisé avec prudence chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Fulvestrant doit être utilisé avec prudence chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min).

En raison de la voie d'administration intramusculaire, Fulvestrant doit être administré avec prudence en cas d'antécédents d'affections hémorragiques, de thrombocytopénie ou chez les patientes traitées par des

anticoagulants.

Des événements thromboemboliques sont fréquemment observés chez les patientes atteintes de cancer du sein à un stade avancé et ont été rapportés avec le fulvestrant dans les essais cliniques (voir rubrique 4.8). Ceci doit être pris en compte lorsque Fulvestrant est prescrit à des patientes à risque.

Des événements liés au site d'injection comprenant sciatiques, névralgies, douleurs neuropathiques et neuropathies périphériques ont été rapportés lors de l'injection de fulvestrant. Des précautions doivent être prises lors de l'administration de Fulvestrant au site d'injection dorso-fessier en raison de la proximité du nerf sciatique sous-jacent (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Il n'y a pas de données sur les effets à long terme du fulvestrant sur les os. Etant donné le mécanisme d'action du fulvestrant, il existe un risque potentiel d'ostéoporose.

L'efficacité et la sécurité d'emploi de Fulvestrant Accord (en monothérapie ou en association avec le palbociclib) n'ont pas été étudiées chez les patientes présentant une maladie viscérale grave.

Lorsque Fulvestrant Accord est associé au palbociclib, veuillez également consulter le Résumé des caractéristiques du produit du palbociclib.

Interférence avec des tests de dosage d'estradiol par anticorps

En raison de la similarité structurale du fulvestrant et de l'estradiol, le fulvestrant peut interférer avec des dosages d'estradiol par anticorps et peut entraîner une fausse augmentation du taux d'estradiol.

Population pédiatrique

Fulvestrant est déconseillé pour l'utilisation chez les enfants et les adolescents car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans ce groupe de patients (voir rubrique 5.1).

Excipients

Éthanol

Ce médicament contient 10 % p/v d'éthanol (alcool), soit jusqu'à 500 mg par injection, équivalent à 10 ml de bière ou 4 ml de vin par dose, ce qui est nocif pour les personnes souffrant d'alcoolisme. Ceci doit être pris en compte dans les groupes à haut risque, tels que les patients souffrant d'une maladie hépatique ou d'épilepsie.

Alcool benzylique

Ce médicament contient 500 mg d'alcool benzylique dans chaque seringue préremplie de 5 ml, ce qui est équivalent à 100 mg/ml. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. Les volumes importants doivent être utilisés avec prudence et uniquement en cas de nécessité absolue, en particulier chez les sujets insuffisants hépatiques ou rénaux en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

Benzoate de benzyle

Ce médicament contient 750 mg de benzoate de benzyle par injection, ce qui est équivalent à 150 mg/ml.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Une étude clinique d'interaction avec le midazolam (substrat du CYP3A4) a montré que le fulvestrant n'inhibe pas le CYP3A4. Des études cliniques d'interaction avec la rifampicine (inductrice du CYP3A4) et le kétoconazole (inhibiteur du CYP3A4) n'ont révélé aucune modification cliniquement significative de la clairance du fulvestrant. Aucun ajustement de la dose n'est donc nécessaire chez les patientes recevant de façon concomitante du fulvestrant et des inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants

Les patientes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Fulvestrant et pendant 2 ans après avoir reçu la dernière dose.

Grossesse

Fulvestrant est contre-indiqué lors de la grossesse (voir rubrique 4.3). Le fulvestrant traverse le placenta après une injection intramusculaire unique chez la rate et la lapine. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur les fonctions de reproduction, y compris une augmentation de l'incidence des anomalies et des morts fœtales (voir rubrique 5.3). En cas de grossesse survenant lors du traitement par Fulvestrant, la patiente devra être avertie du risque potentiel pour le fœtus et du risque potentiel de fausse couche.

Allaitement

L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Fulvestrant. Le fulvestrant est excrété dans le lait de rates qui allaitent. Il n'y a pas de données sur l'excrétion du fulvestrant dans le lait maternel. Compte-tenu du risque potentiel d'effets indésirables sévères du fulvestrant pour le nourrisson allaité, l'utilisation pendant l'allaitement est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Les effets du fulvestrant sur la fertilité dans l'espèce humaine n'ont pas été étudiés.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Fulvestrant n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant l'asthénie ayant été rapportée très fréquemment avec le fulvestrant, la prudence s'impose pour les patientes présentant cet effet indésirable quand elles conduisent un véhicule ou utilisent des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Monothérapie

Cette rubrique fournit des informations basées sur tous les effets indésirables observés lors des essais cliniques, des études postérieures à la mise sur le marché ou des déclarations spontanées. Sur l'ensemble des données relatives au fulvestrant en monothérapie, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : réactions au site d'injection, asthénie, nausée, et augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines).

Dans le Tableau 1, les catégories de fréquence des effets indésirables ci-après ont été calculées sur la base du groupe traité par Fulvestrant 500 mg à partir des analyses de tolérance poolées des études CONFIRM (Étude D6997C00002), FINDER 1 (Étude D6997C00004), FINDER 2 (Étude D6997C00006), et NEWEST (Étude D6997C00003), ou de FALCON (Etude D699BC00001) seule qui a comparé le fulvestrant 500 mg à l'anastrozole 1 mg. Lorsque les fréquences sont différentes entre l'analyse de tolérance poolée et FALCON, la fréquence la plus élevée est présentée. Les fréquences dans le tableau 1 ont été établies à partir de tous les effets indésirables rapportés, indépendamment de l'évaluation de la causalité par l'investigateur. La durée médiane du traitement par fulvestrant 500 mg sur l'ensemble des données (y compris les études mentionnées ci-dessus et FALCON) était de 6,5 mois.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables listés ci-dessous sont classés par fréquence et par Système Organe Classe (SOC). Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000, < 1/100$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables rapportés chez des patientes traitées par le fulvestrant en monothérapie

Effets indésirables par système organe classe et fréquence		
Infections et infestations	Fréquents	Infections du tractus urinaire
Affections hématologiques et du système	Fréquents	Numération plaquettaire réduite ^e
Affections du système immunitaire	Très fréquents	Réactions d'hypersensibilité
	Peu fréquents	Réactions anaphylactiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquents	Anorexie ^a
Affections du système nerveux	Fréquents	Céphalées
Affections vasculaires	Très fréquents	Bouffées de chaleur ^e
	Fréquents	Thrombo-embolies veineuses ^a
Affections gastro-intestinales	Très fréquents	Nausées
	Fréquents	Vomissements, diarrhées
Affections hépatobiliaires	Très fréquents	Enzymes hépatiques élevées (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines) ^a
	Fréquents	Bilirubine élevée ^a
	Peu fréquents	Insuffisance hépatique ^e , hépatite, gamma-GT élevée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquents	Rash ^e
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquents	Douleurs articulaires et musculo-squelettiques ^d
	Fréquents	Dorsalgies ^a
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquents	Hémorragie vaginale ^e
	Peu fréquents	Moniliase vaginale ^f , leucorrhée ^f
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquents	Asthénie ^a , réactions au site d'injection ^b
	Fréquents	Neuropathie périphérique ^e , sciatique ^e
	Peu fréquents	Hémorragie au site d'injection ^f , hématome ^f au site d'injection, neuralgie ^{e,f}

^a Inclut des effets indésirables pour lesquels l'étendue exacte de la contribution du fulvestrant ne peut être évaluée en raison de la maladie sous-jacente.

^b Le terme réactions au site d'injection n'inclut pas les termes hémorragies au site d'injection et hématomes au site d'injection, sciatique, névralgie et neuropathie périphérique.

^c L'événement n'a pas été observé dans les études cliniques majeures (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). La fréquence a été calculée en utilisant la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour l'estimation de la valeur. Elle est calculée à 3/560 (où 560 est le nombre de patients des études cliniques majeures), ce qui correspond à la catégorie de fréquence « peu fréquent ».

^d Comprend : arthralgies, et, moins fréquemment, douleurs musculo-squelettiques, myalgies et douleurs dans les extrémités

^e La catégorie de fréquence diffère entre les données de tolérance poolées et FALCON

^f Cet effet indésirable n'a pas été observé dans FALCON

Description de certains effets indésirables

Les descriptions incluses ci-dessous sont basées sur la population d'analyse de la tolérance composée respectivement de 228 patientes ayant reçu au moins une (1) dose de fulvestrant et de 232 patientes ayant reçu au moins une (1) dose d'anastrozole, dans l'étude de phase III FALCON.

Douleurs articulaires et musculo-squelettiques

Dans l'étude FALCON, le nombre de patientes ayant rapporté un effet indésirable de douleurs articulaires

et musculo-squelettiques a été de 65 (31,2 %) et de 48 (24,1 %) respectivement dans les bras fulvestrant et anastrozole. Sur les 65 patientes du bras Fulvestrant, 40 % (26/65) ont rapporté des douleurs articulaires et musculo-squelettiques au cours du premier mois de traitement et 66,2 % (43/65) au cours des 3 premiers mois de traitement. Aucune patiente n'a rapporté d'événements de grade CTCAE ≥ 3 ou ayant nécessité une réduction de la dose, une interruption du traitement ou l'arrêt du traitement en raison de ces effets indésirables.

Traitement en association avec le palbociclib

Le profil de sécurité global du fulvestrant lorsqu'il est utilisé en association avec le palbociclib est basé sur les données de 517 patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH-positif, HER2-négatif dans l'étude randomisée PALOMA3 (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) tous grades confondus signalés chez les patientes recevant du fulvestrant en association avec le palbociclib étaient la neutropénie, la leucopénie, les infections, la fatigue, les nausées, l'anémie, la stomatite, la diarrhée, la thrombocytopenie et les vomissements. Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents (≥ 2 %) étaient la neutropénie, la leucopénie, les infections, l'anémie, l'augmentation du taux d'ASAT, la thrombocytopenie et la fatigue.

Le tableau 2 rapporte les effets indésirables de PALOMA3.

La durée médiane de l'exposition au fulvestrant était de 11,2 mois dans le bras fulvestrant + palbociclib et de 4,9 mois dans le bras fulvestrant + placebo/ La durée médiane de l'exposition au palbociclib dans le bras fulvestrant + palbociclib était de 10,8 mois.

Tableau 2 Effets indésirables basés sur l'étude PALOMA3 (N=517)

Classes de système d'organes Fréquence Termes préférentiels ^a	Fulvestrant + Palbociclib (N=345)		Fulvestrant + placebo (N=172)	
	Tous Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Infections et infestations				
<i>Très fréquent</i>				
Infections ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
<i>Très fréquent</i>				
Neutropénie ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leucopénie ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anémie ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Thrombocytopenie ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Peu fréquent</i>				
Neutropénie fébrile	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
<i>Très fréquent</i>				
Diminution de l'appétit	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Affections du système nerveux				
<i>Fréquent</i>				
Dysgueusie	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Affections oculaires				

<i>Fréquent</i>				
Augmentation de la sécrétion lacrymale	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Vision trouble	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Sécheresse oculaire	15 (4,3)	0	4 (2,3)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
<i>Fréquent</i>				
Épistaxis	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Affections gastro-intestinales				
<i>Très fréquent</i>				
Nausées	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Stomatite ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Diarrhée	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Vomissements	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
<i>Très fréquent</i>				
Alopécie	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
Éruption cutanée ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Fréquent</i>				
Sécheresse cutanée	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
<i>Très fréquent</i>				
Fatigue	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Pyrexie	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Fréquent</i>				
Asthénie	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Investigations				
<i>Très fréquent</i>				
Augmentation du taux d'ASAT	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Fréquent</i>				
Augmentation du taux d'ALAT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALAT=alanine aminotransférase ; ASAT=aspartate aminotransférase ; N/n=nombre de patientes ; NA = Non applicable

^a Les termes préférentiels (TP) sont répertoriés selon le dictionnaire MedDRA 17.1.

^b Le terme Infections inclut tous les TP de la classe de systèmes d'organes Infections et infestations.

^c Le terme Neutropénie inclut les TP suivants : neutropénie, diminution du nombre de neutrophiles.

^d Le terme Leucopénie inclut les TP suivants : leucopénie, diminution du nombre de leucocytes.

^e Le terme Anémie inclut les TP suivants : anémie, diminution du taux d'hémoglobine, diminution du taux d'hématocrite.

^f Le terme thrombocytopénie inclut les TP suivants : thrombocytopénie, diminution du taux de thrombocytes.

^g Le terme Stomatite inclut les TP suivants : stomatite aphteuse, chéilite, glossite, glossodynie, ulcération buccale, inflammation muqueuse, douleur buccale, gêne oropharyngée, douleur oropharyngée, stomatite.

^h Le terme Éruption cutanée inclut les TP suivants : éruption cutanée, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée papuleuse, dermatite, dermatite acnéiforme, éruption cutanée toxique.

Description de certains effets indésirables

Neutropénie

Chez les patientes recevant du fulvestrant en association avec le palbociclib dans l'étude PALOMA3, une neutropénie tous grades confondus ont été rapportées chez 290 (84,1 %) patientes, une neutropénie de grade 3 a été rapportée chez 200 (58,0 %) patientes, et une neutropénie de grade 4 a été rapportée chez 40 (11,6 %) patientes. Dans le bras fulvestrant + placebo (n=172), une neutropénie tous grades confondus a été rapportée chez 6 (3,5 %) patientes. Aucun cas de neutropénie de grade 3 et 4 n'a été rapporté dans le bras fulvestrant + placebo.

Chez les patientes recevant du fulvestrant en association avec le palbociclib, le délai médian d'apparition du premier épisode de neutropénie tous grades confondus était de 15 jours (intervalle : 13-512 jours) et la durée médiane d'une neutropénie de grade ≥ 3 était de 16 jours. Une neutropénie fébrile a été rapportée chez 3 des patientes (0,9 %) qui recevaient du fulvestrant en association avec le palbociclib.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Des cas isolés de surdosage ont été rapportés avec le fulvestrant chez l'humain. En cas de surdosage, un traitement symptomatique est recommandé. Au cours des études chez l'animal, aucun effet autre que ceux liés directement ou indirectement à l'activité anti-œstrogène n'a été mis en évidence à des doses plus élevées de fulvestrant (voir rubrique 5.3).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Thérapeutique endocrine, Anti-œstrogènes, code ATC : L02BA03

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le fulvestrant est un antagoniste compétitif des récepteurs aux œstrogènes (RE) avec une affinité comparable à l'œstradiol. Le fulvestrant bloque les actions trophiques des œstrogènes sans posséder une quelconque activité agoniste partielle (de type œstrogène). Son mécanisme d'action est associé à une diminution des taux d'expression de la protéine du récepteur aux œstrogènes.

Des essais cliniques menés chez des patientes ménopausées présentant un cancer primaire du sein ont montré que le fulvestrant diminuait significativement l'expression de la protéine RE dans les tumeurs RE positives par comparaison au placebo. Une diminution significative de l'expression des récepteurs à la progestérone a été également observée, en corrélation avec l'absence d'effet œstrogénique intrinsèque. Il a été également montré que le fulvestrant 500 mg diminue l'expression de la protéine RE et la prolifération du marqueur Ki67, d'une manière plus importante que le fulvestrant 250 mg en traitement néo-adjuvant des tumeurs mammaires après la ménopause.

Efficacité et sécurité cliniques dans le cancer du sein à un stade avancé

Monothérapie

Un essai clinique de phase III a été réalisé chez 736 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé, dont la maladie a récidivé pendant ou après une hormonothérapie adjuvante ou dont la maladie a progressé suite à une hormonothérapie. L'étude a inclus 423 patientes dont la maladie a récidivé ou progressé sous traitement par anti-œstrogène, (sous-groupe AE) et 313 patientes dont la maladie a récidivé ou progressé sous traitement par inhibiteur de l'aromatase (sous-groupe IA). Cet essai a comparé l'efficacité et la tolérance du fulvestrant 500 mg (n=362) au fulvestrant 250 mg (n=374). Le critère principal était la survie sans progression (SSP) ; les critères secondaires clés d'efficacité incluaient le taux de réponse objective (TRO), le taux de bénéfice clinique (TBC) et la survie globale (SG). Les résultats d'efficacité de l'étude CONFIRM sont résumés dans le Tableau 3.

Tableau 3 Résumé des résultats du critère principal d'efficacité (SSP) et des critères secondaires clés d'efficacité de l'étude CONFIRM

Variable	Méthode de calcul ; comparaison des traitements	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Comparaison entre les groupes (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				Hazard ratio	IC 95 %	Valeur de p
SSP	Médiane en mois de K-M ; hazard ratio					
Population globale		6,5	5,5	0,80	0,68 – 0,94	0,006
- sous-groupe AE (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62 – 0,94	0,013
- sous-groupe AI (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67 – 1,08	0,195
SG ^b	Médiane en mois de K-M ; hazard ratio					
Population globale		26,4	22,3	0,81	0,69 – 0,96	0,016^c
- sous-groupe AE (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63 – 0,99	0,038^c
- sous-groupe AI (n=313) ^a		24,1	20,8	0,86	0,67 – 1,11	0,241^c
Variable	Méthode de calcul ; comparaison des traitements	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Comparaison entre groupes (fulvestrant 500 mg/fulvestrant 250 mg)		
				Différence absolue en %	IC 95 %	
TRO^d	% de patients avec une RO ; différence absolue en %					
Population globale		13,8	14,6	-0,8	-5,8 – 6,3	
- sous-groupe AE (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2 – 9,3	
- sous-groupe AI (n=205) ^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5 – 9,8	
TBC^e	% de patients avec un BC ; différence absolue en %					
Population globale		45,6	39,6	6,0	-1,1 – 13,3	
- sous-groupe AE (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2 – 16,6	
- sous-groupe AI (n=313) ^a		36,2	32,3	3,9	-6,1 – 15,2	

- ^a Fulvestrant est indiqué chez les patientes dont la maladie a récidivé ou progressé sous traitement par anti-œstrogène. Les résultats du sous-groupe IA ne peuvent faire l'objet d'une conclusion.
- ^b La survie globale est présentée pour les analyses finales de survie à 75 % de maturité.
- ^c Valeur de p sans ajustements pour la multiplicité des tests entre les analyses initiales de la survie globale à 50 % de maturité et les analyses actualisées de survie à 75 % de maturité.
- ^d Le taux de RO a été calculé chez les patientes qui étaient évaluables à l'inclusion (c.-à-d. ceux avec une maladie mesurable à l'inclusion : 240 patientes dans le groupe fulvestrant 500 mg et 261 patientes dans le groupe fulvestrant 250 mg).
- ^e Patientes dont la meilleure réponse objective est soit une réponse complète, soit une réponse partielle, soit une stabilité de la maladie \geq 24 semaines.

SSP : Survie sans progression ; TRO : Taux de réponse objective ; RO : Réponse objective ; TBC : Taux de bénéfice clinique ; BC : Bénéfice clinique ; SG : Survie globale ; K-M : Kaplan-Meier ; IC : Intervalle de confiance ; IA : Inhibiteur de l'Aromatase ; AE : Anti-Estrogène.

Une étude multicentrique de phase III, randomisée, en double aveugle, double placebo, évaluant le fulvestrant 500 mg versus l'anastrozole 1 mg, a été conduite chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les RE positifs et/ou positif pour les RP, non antérieurement traitées par hormonothérapie. Au total, 462 patientes ont été randomisées de manière séquentielle selon un rapport 1/1 en vue de recevoir soit le fulvestrant 500 mg soit l'anastrozole 1 mg.

La randomisation a été stratifiée en fonction du stade de la maladie (localement avancée ou métastatique), de la chimiothérapie antérieure pour une maladie avancée et des signes mesurables de la maladie.

Le critère d'efficacité principal de l'étude était la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides). Les critères d'efficacité secondaires clés comprenaient la survie globale (SG) et le taux de réponse objective (TRO).

Les patientes recrutées dans cette étude avaient un âge médian de 63 ans (intervalle 36-90 ans). La majorité des patientes (87,0 %) présentaient une maladie métastatique à l'entrée dans l'étude. Cinquante-cinq pour cent (55 %) des patientes avaient des métastases viscérales à l'entrée dans l'étude. Au total, 17,1 % des patientes avaient reçu un schéma de chimiothérapie antérieur pour une maladie avancée ; la maladie était mesurable chez 84,2 % des patientes.

Des résultats cohérents ont été observés dans la majorité des sous-groupes de patientes pré-spécifiés. Pour le sous-groupe de patientes dont la maladie était limitée à des métastases non viscérales (n=208), le HR était de 0,592 (IC à 95 % : 0,419 – 0,837) pour le bras fulvestrant comparé au bras anastrozole. Pour le sous-groupe de patientes présentant des métastases viscérales (n=254), le HR était de 0,993 (IC à 95 % : 0,740 – 1,331) pour le bras fulvestrant comparé au bras anastrozole. Les résultats d'efficacité de l'étude FALCON sont présentés dans le Tableau 4 et à la Figure 1.

Tableau 4 Résumé des résultats du critère principal d'efficacité (SSP) et des critères secondaires clés d'efficacité (évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter) — étude FALCON

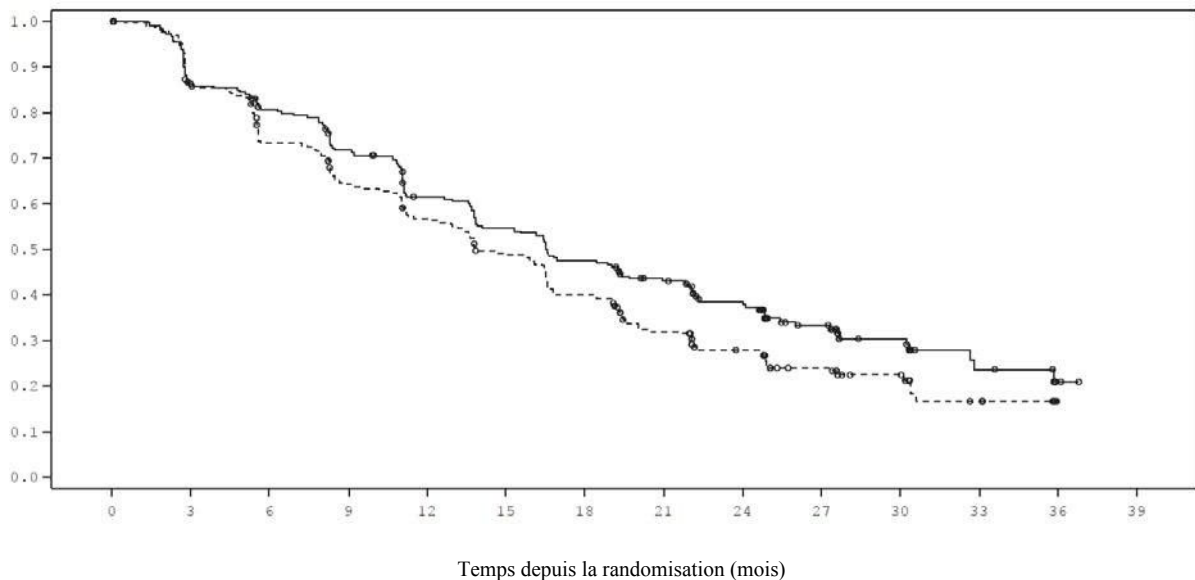
	Fulvestrant 500 mg (N=230)	Anastrozole 1 mg (N=232)
Survie sans progression		
Nombre d'événements de SSP (%)	143 (62,2 %)	166 (71,6 %)
Hazard Ratio pour la SSP (IC à 95 %) et valeur p	HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486	
SSP médiane [mois (IC à 95 %)]	16,6 (13,8 – 21,0)	13,8 (12,0 – 16,6)

Nombre d'événements de SG *	67 (29,1 %)	75 (32,3 %)
Hazard Ratio de la SG (IC à 95 %) et valeur p	HR 0,875 (0,629 – 1,217) p = 0,4277	
TRO**	89 (46,1 %)	88 (44,9 %)
Odds Ratio pour le TRO (IC à 95 %) et valeur p	OR 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
DDR médiane (mois)	20,0	13,2
TBC	180 (78,3 %)	172 (74,1 %)
Odds Ratio du TBC (IC à 95 %) et valeur p	OR 1,253 (0,815 – 1,932) p = 0,3045	

*(31 % de maturité)-analyse de la SG non finale

**pour les patientes avec une maladie mesurable

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter) — étude FALCON



Nombre de patientes à risque	Traitement													
	Fulvestrant 500 mg (N=230)						Anastrozole 1 mg (N=232)							
FUL500	230	187	171	150	124	110	96	81	63	44	24	11	2	0
ANAS1	232	194	162	139	120	102	84	60	45	31	22	10	0	0

Deux essais cliniques de phase III ont été réalisés chez 851 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé, dont la maladie a récidivé pendant ou après une hormonothérapie adjuvante ou dont la maladie a progressé suite à une hormonothérapie. 77 % de la population de l'étude présentait un cancer du sein avec des récepteurs aux œstrogènes positifs. Ces essais ont comparé la tolérance et l'efficacité d'une administration mensuelle de fulvestrant 250 mg à celles de l'administration quotidienne d'1 mg d'anastrozole (inhibiteur de l'aromatase). Le fulvestrant à la dose mensuelle de 250 mg s'est montré dans son ensemble au moins aussi efficace que l'anastrozole en termes de survie sans progression, de réponse objective, et de temps jusqu'au décès. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur ces critères entre les deux groupes. Le critère principal était la survie sans progression. L'analyse combinée des deux essais montre que 83 % des patientes du groupe fulvestrant ont vu leur maladie progresser contre 85 % des patientes du groupe anastrozole. L'analyse combinée des deux études montrait que le hazard ratio du fulvestrant 250 mg par rapport à l'anastrozole pour la survie sans progression était de 0,95 (IC 95 % 0,82 à 1,10). Le taux de réponse objective était de 19,2 % dans le groupe fulvestrant 250 mg, comparé à 16,5 % dans le groupe anastrozole. Le délai médian jusqu'au décès a été de 27,4 mois pour les patientes traitées par le fulvestrant et de 27,6 mois pour les patientes traitées

par l'anastrozole. Le hazard ratio du fulvestrant 250 mg par rapport à l'anastrozole pour le temps jusqu'au décès était de 1,01 (IC 95 % 0,86 à 1,19).

Traitement en association avec le palbociclib

Une étude internationale multicentrique de phase III, randomisée, en double aveugle, à groupes parallèles, comparant fulvestrant 500 mg plus palbociclib 125 mg à fulvestrant 500 mg plus placebo, a été menée chez des femmes présentant un cancer du sein localement avancé RH positif, HER2 négatif, non éligible à une résection chirurgicale ou à une radiothérapie à visée curative, ou d'un cancer du sein métastatique, quel que soit leur statut ménopausique, dont la maladie a progressé après une hormonothérapie antérieure dans le cadre d'un traitement (néo) adjuvant ou d'une maladie métastatique.

Au total, 521 femmes en pré/périménopause et ménopausées dont la maladie avait progressé durant ou dans les 12 mois suivant l'arrêt de l'hormonothérapie adjuvante, durant ou au cours du mois suivant une hormonothérapie antérieure pour une maladie avancée, ont été randomisées selon un rapport 2/1 en vue de recevoir l'association fulvestrant plus palbociclib ou fulvestrant plus placebo, et stratifiées selon la sensibilité documentée à une hormonothérapie antérieure, le statut ménopausique à l'entrée dans l'étude (pré/périménopause versus ménopause), et la présence de métastases viscérales. Les femmes en pré/périménopause ont reçu la goseréline en tant qu'agoniste de la LHRH. Les patientes présentant une propagation viscérale, symptomatique, avancée/métastatique, et qui risquaient des complications mettant en jeu leur pronostic vital à court terme (notamment les patientes avec épanchement massif non contrôlé [pleural, péricardique, péritonéal], lymphangite pulmonaire et atteinte hépatique supérieure à 50 %), n'étaient pas admissibles à l'inclusion dans l'étude.

Les patientes ont poursuivi le traitement attribué jusqu'à progression objective de la maladie, détérioration des symptômes, toxicité inacceptable, décès, ou retrait du consentement, en fonction de la survenue du premier événement. Un cross-over entre les bras de traitement n'était pas autorisé.

Les patientes étaient bien réparties selon les caractéristiques démographiques et pronostiques à l'entrée dans l'étude entre le bras fulvestrant plus palbociclib et le bras fulvestrant plus placebo. L'âge médian des patientes incluses dans cette étude était de 57 ans (de 29 à 88 ans). Dans chacun des bras de traitement, la majorité des patientes étaient d'origine caucasienne, présentaient une sensibilité documentée à une hormonothérapie antérieure et étaient ménopausées. Environ 20 % des patientes étaient en pré/périménopause. Toutes les patientes avaient reçu un traitement systémique antérieur et la plupart des patientes de chacun des bras de traitement avaient reçu une chimiothérapie préalable pour leur diagnostic initial. Plus de la moitié d'entre elles (62 %) présentaient un indice de performance ECOG de 0 ; 60 % présentaient des métastases viscérales et 60 % avaient reçu plusieurs hormonothérapies antérieures pour leur diagnostic initial.

Le critère d'efficacité principal de l'étude était la SSP évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1. Des analyses complémentaires sur la SSP ont été réalisées sur la base d'une revue radiologique centralisée indépendante. Les critères d'efficacité secondaires étaient les suivants : TRO, TBC, SG, tolérance, et délai avant détérioration (TTD) du critère composite de la douleur.

L'étude a atteint son critère principal sur l'allongement de la SSP évaluée par l'investigateur lors de l'analyse intermédiaire réalisée sur 82 % des événements de SSP prévus ; les résultats ont dépassé la limite d'efficacité pré-spécifiée de Haybittle-Peto ($\alpha = 0,00135$), démontrant un allongement statistiquement significatif de la SSP et un effet cliniquement significatif du traitement. Des données d'efficacité actualisées sont présentées dans le Tableau 5.

Tableau 5 Résultats d'efficacité – étude PALOMA3 (évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter)

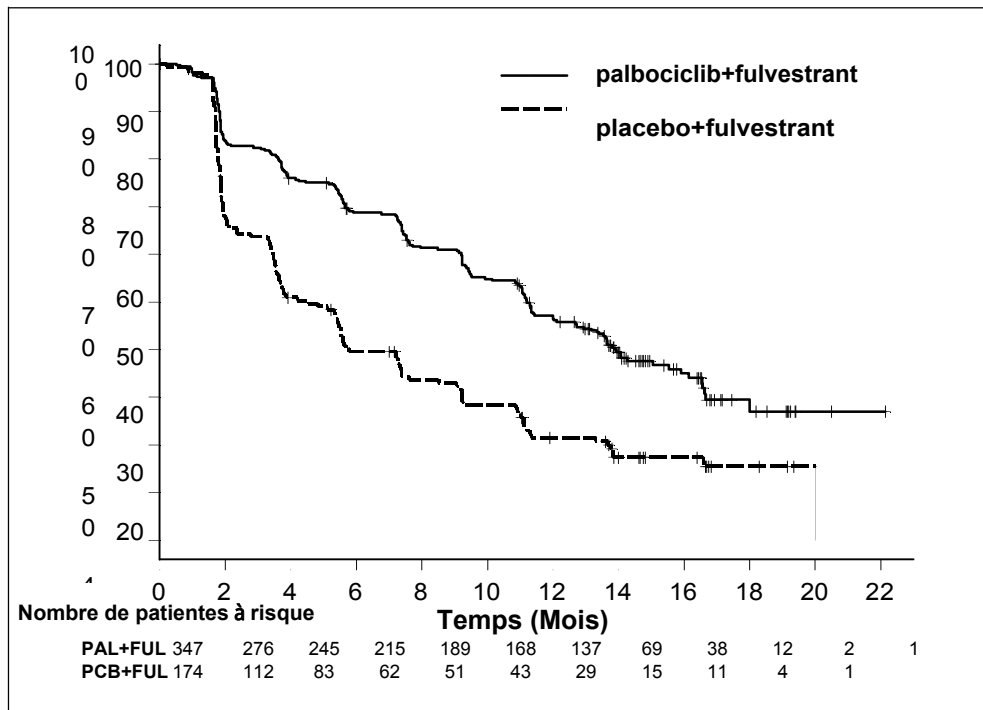
	Analyse actualisée (au 23 octobre 2015)	
	Fulvestrant plus palbociclib (N=347)	Fulvestrant plus placebo (N=174)

Survie sans progression		
Médiane [mois (IC à 95 %)]	11,2 (9,5 – 12,9)	4,6 (3,5 – 5,6)
Hazard ratio (IC à 95 %) et valeur p	0,497 (0,398 – 0,620), p <0,000001	
Critères d'efficacité secondaires *		
TRO [% (IC à 95 %)]	26,2 (21,7 – 31,2)	13,8 (9,0 – 19,8)
TRO (maladie mesurable) [% (IC à 95 %)]	33,7 (28,1 – 39,7)	17,4 (11,5 – 24,8)
DDR (maladie mesurable) [mois (IC à 95 %)]	9,2 (7,2 – 10,4)	7,4 (3,9 – NE)
TBC [% (IC à 95 %)]	68,0 (62,8 – 72,9)	39,7 (32,3 – 47,3)

*Critères d'évaluation de la réponse sur la base des réponses confirmées et non confirmées.

N=nombre de patientes ; IC=intervalle de confiance ; NE=non estimable ; TRO=taux de réponse objective ; TBC=taux de bénéfice clinique ; DDR=durée de la réponse

Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter) – étude PALOMA3



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

Dans le bras fulvestrant plus palbociclib, une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès a été observée dans tous les sous-groupes de patientes définis par les facteurs de stratification et les caractéristiques initiales. Cela a été mis en évidence chez les femmes en pré/périménopause (HR de 0,46 [IC à 95 % : 0,28 – 0,75]) et chez les femmes ménopausées (HR de 0,52 [IC à 95 % : 0,40 – 0,66]) et chez les patientes présentant des métastases viscérales (HR de 0,50 [IC à 95 % : 0,38 – 0,65]) et les patientes présentant des métastases non viscérales (HR de 0,48 [IC à 95 % : 0,33 – 0,71]). Un bénéfice a également pu être observé quel que soit le nombre de lignes de traitement antérieures dans le contexte métastatique, que ce soit 0 (HR de 0,59 [IC à 95 % : 0,37 – 0,93]), 1 (HR de 0,46 [IC à 95 % : 0,32 – 0,64]), 2 (HR de 0,48 [IC à 95 % : 0,30 – 0,76]), ou ≥ 3 lignes (HR de 0,59 [IC à 95 % : 0,28 – 1,22]). Des paramètres d'efficacité supplémentaires (TRO et TRT) évalués dans des sous-groupes de patientes avec ou sans maladie viscérale sont présentés au Tableau 6.

Tableau 6 Résultats d'efficacité de l'étude PALOMA3 dans la maladie viscérale et non viscérale (population en intention de traiter)

	Maladie viscérale		Maladie non viscérale	
	Fulvestrant plus palbociclib (N=206)	Fulvestrant plus placebo (N=105)	Fulvestrant plus palbociclib (N=141)	Fulvestrant plus placebo (N=69)
TRO [% (IC à 95 %)]	35,0 (28,5 – 41,9)	13,3 (7,5 – 21,4)	13,5 (8,3 – 20,2)	14,5 (7,2 – 25,0)
TRT*, Médiane [mois (intervalle)]	3,8 (3,5 – 16,7)	5,4 (3,5 – 16,7)	3,7 (1,9 – 13,7)	3,6 (3,4 – 3,7)

*Résultats relatifs aux réponses basés sur les réponses confirmées et non confirmées.

N=nombre de patientes ; IC=intervalle de confiance ; TRO=taux de réponse objective ; TTR=temps jusqu'à l'obtention de la première réponse tumorale.

Les symptômes rapportés par les patientes ont été évalués à l'aide du questionnaire sur la qualité de vie de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (QLQ)-C30 et de son module spécifique sur le cancer du sein (EORTC QLQ-BR23). Au total, 335 patientes du bras fulvestrant plus palbociclib et 166 patientes du bras fulvestrant plus placebo ont rempli le questionnaire à l'entrée dans l'étude et lors d'au moins une visite après la visite à l'entrée dans l'étude.

Le délai avant détérioration était prédéfini comme étant le délai entre l'inclusion et la première survenue d'une augmentation ≥ 10 points des scores en termes de symptômes douloureux. L'ajout du palbociclib au fulvestrant a apporté un bénéfice en termes de symptômes en allongeant significativement le délai avant détérioration de la douleur comparativement à l'association de fulvestrant plus placebo (délai médian de 8,0 mois versus 2,8 mois ; HR de 0,64 [IC à 95 % : 0,49 – 0,85] ; $p < 0,001$).

Effets sur l'endomètre post-ménopausique

Les données pré-cliniques ne suggèrent pas un effet stimulant du fulvestrant sur l'endomètre post-ménopausique (voir rubrique 5.3). Une étude de 2 semaines réalisée chez des volontaires saines ménopausées traitées par 20 microgrammes/jour d'éthinyl-œstradiol a montré qu'un pré-traitement par 250 mg de fulvestrant réduisait significativement la stimulation de l'endomètre post-ménopausique comparé à un pré-traitement par placebo, évaluée par ultrasons de l'épaisseur de l'endomètre.

Un traitement néo-adjuvant jusqu'à 16 semaines chez des patientes ayant un cancer du sein traitées par fulvestrant 500 mg ou fulvestrant 250 mg n'a pas entraîné des modifications cliniquement significatives de l'épaisseur de l'endomètre, indiquant une absence d'effet agoniste. Il n'y a aucune preuve d'effets indésirables sur l'endomètre chez les patientes étudiées atteintes d'un cancer du sein. Aucune donnée n'est disponible sur la morphologie de l'endomètre.

Dans deux études de court terme (1 et 12 semaines) portant sur des patientes préménopausées souffrant de pathologies gynécologiques bénignes, aucune différence significative au niveau de l'épaisseur de l'endomètre (mesures par ultra-sons) n'a été observée entre les groupes fulvestrant et placebo.

Effets sur l'os

Il n'y a pas de données sur les effets à long terme du fulvestrant sur l'os. Un traitement néo-adjuvant jusqu'à 16 semaines chez des patientes ayant un cancer du sein traitées par le fulvestrant 500 mg ou le fulvestrant 250 mg n'a pas entraîné des modifications cliniquement significatives au niveau des marqueurs sériques du remodelage osseux.

Population pédiatrique

Fulvestrant n'est pas indiqué pour une utilisation chez les enfants.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le fulvestrant dans plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique ayant un cancer du sein (voir

rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une étude en ouvert de phase II a étudié la tolérance, l'efficacité et la pharmacocinétique du fulvestrant chez 30 filles âgées de 1 à 8 ans présentant une puberté précoce progressive associée à un syndrome de McCune Albright (SMA). Les patientes pédiatriques ont reçu en intramusculaire une dose mensuelle de 4 mg/kg de fulvestrant. Cette étude de 12 mois a évalué plusieurs critères du SMA et a montré une réduction de la fréquence des saignements vaginaux et un ralentissement du taux d'augmentation de l'âge osseux. Les concentrations minimales à l'état d'équilibre du fulvestrant chez l'enfant dans cette étude étaient alignées avec celles observées chez les adultes (voir rubrique 5.2). Aucune nouvelle donnée concernant la tolérance n'a été rapportée au cours de cette étude à faible effectif, mais les données à 5 ans ne sont pas encore disponibles.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après injection intramusculaire de fulvestrant à action prolongée, celui-ci est absorbé lentement et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte au bout de 5 jours environ. L'administration de fulvestrant 500 mg aboutit à des niveaux d'expositions proches de (ou équivalents à) l'état d'équilibre dans le premier mois de l'administration (moyenne [CV] : ASC 475 [33,4 %] ng jours/ml, C_{max} 25,1 [35,3 %] ng/ml, C_{min} 16,3 [25,9 %] ng/ml, respectivement). À l'équilibre, les concentrations plasmatiques de fulvestrant se situent dans une fenêtre relativement étroite et présentent jusqu'à environ un facteur 3 entre les concentrations maximales et les concentrations minimales observées.

Après injection intramusculaire, les concentrations plasmatiques augmentent proportionnellement à la dose injectée, pour des doses allant de 50 à 500 mg.

Distribution

La distribution du fulvestrant est rapide et importante. Le volume apparent de distribution élevé à l'équilibre (V_{dss}) d'environ 3 à 5 l/kg suggère une forte distribution extravasculaire. Le fulvestrant est fortement lié (99 %) aux protéines plasmatiques, principalement aux lipoprotéines de très basse densité (VLDL), de basse densité (LDL) et de haute densité (HDL).

Aucune étude d'interactions par compétition au niveau des sites de fixation protéique n'a été menée. Le rôle éventuel des globulines se fixant aux hormones sexuelles (SHBG) n'a pas été déterminé.

Biotransformation

Le métabolisme du fulvestrant n'a pas été pleinement étudié mais il implique divers processus éventuels de biotransformation analogues à ceux des stéroïdes endogènes. Les métabolites identifiés (incluant les métabolites 17-cétone, sulfone, 3-sulfate, 3- et 17-glucuronide) présentent une activité inférieure ou similaire à celle du fulvestrant dans les modèles d'études de l'activité anti-estrogénique. Les études réalisées avec des préparations de foie humain et des enzymes humaines recombinantes montrent que parmi les iso-enzymes du cytochrome P450, seul le CYP3A4 intervient dans l'oxydation du fulvestrant, alors que des mécanismes autres que la voie P450 semblent prédominants *in vivo*. Les données obtenues *in vitro* suggèrent que le fulvestrant n'inhibe pas les isoenzymes du cytochrome P450.

Élimination

Le fulvestrant est principalement éliminé sous forme métabolisée. L'élimination se fait principalement dans les fèces, moins de 1 % de la dose étant éliminé dans les urines. La clairance du fulvestrant est élevée, 11±1,7 ml/min/kg, suggérant un taux d'extraction hépatique élevé. La demi-vie terminale (t_{1/2}) après administration intramusculaire dépend du taux d'absorption et a été estimée à 50 jours.

Populations particulières

L'analyse de pharmacocinétique de population effectuée sur les données des études de Phase III n'a détecté aucune modification du profil pharmacocinétique du fulvestrant en fonction de l'âge (33 à 89 ans), du poids (40 à 127 kg) ou de l'origine ethnique des patientes.

Insuffisance rénale

Chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère à modérée, aucune modification cliniquement

significative des paramètres pharmacocinétiques du fulvestrant n'a été observée.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du fulvestrant a été évaluée en dose unique dans un essai clinique conduit chez des sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée (scores de Child Pugh A et B). Une dose élevée d'une formulation injectable intramusculaire, de courte durée d'action, a été utilisée. L'ASC des sujets présentant une insuffisance hépatique a été jusqu'à environ 2,5 fois supérieure à celle des sujets sains. Chez les patientes recevant du fulvestrant, une augmentation de l'exposition de cette amplitude devrait être bien tolérée. Les sujets atteints d'une insuffisance hépatique sévère (score de Child Pugh C) n'ont pas été étudiés.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du fulvestrant a été évaluée dans un essai clinique chez 30 filles présentant une puberté précoce progressive associée à un syndrome de McCune Albright (voir rubrique 5.1). Les patientes pédiatriques étaient âgées de 1 à 8 ans et ont reçu en intramusculaire une dose mensuelle de 4 mg/kg de fulvestrant. La moyenne géométrique (déviations standard) des concentrations minimales à l'état d'équilibre ($C_{min,ss}$) et l'aire sous la courbe à l'état d'équilibre (ASC_{ss}) étaient respectivement de 4,2 (0,9) ng/ml et 3680 (1020) ng.h/ml. Bien que les données recueillies soient limitées, les concentrations minimales à l'état d'équilibre du fulvestrant chez les enfants semblent être alignées avec celles observées chez les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

La toxicité aiguë du fulvestrant est faible.

Fulvestrant Accord, comme les autres formulations de fulvestrant, a été bien toléré dans les espèces animales étudiées lors des études à doses multiples. Des réactions locales au site d'injection, incluant myosite et granulome ont été attribuées aux excipients, mais la sévérité de la myosite chez le lapin a été plus importante dans le groupe fulvestrant que dans le groupe contrôle (solution saline). Lors des études de toxicité par administration intramusculaire répétée menées chez le rat et le chien, la plupart des effets observés, particulièrement les effets sur les organes reproducteurs femelles mais aussi sur les organes hormono-sensibles des deux sexes, ont pu être attribués à l'activité anti-œstrogénique du fulvestrant. Une artérite au niveau de différents tissus a été observée chez plusieurs chiens après une administration chronique (12 mois).

Dans des études chez des chiens, après administration orale ou intraveineuse, des effets sur le système cardio-vasculaire ont été observés : léger allongement du segment S-T de l'électrocardiogramme (voie orale) et pause sinusale chez un chien (voie intraveineuse). Ces effets sont apparus pour des expositions supérieures à celles utilisées chez des patientes ($C_{max} > 15$ fois) et sont considérés comme peu significatifs en matière de sécurité d'emploi pour l'espèce humaine aux doses cliniques.

Le fulvestrant n'a montré aucun potentiel génotoxique.

Les effets constatés, à des doses similaires aux doses cliniques, sur la reproduction et sur le développement embryonnaire et fœtal sont la conséquence de l'activité anti-œstrogène du fulvestrant. Chez les rats, une diminution réversible de la fertilité des femelles, une diminution de la survie embryonnaire, une dystocie et une augmentation de la fréquence des anomalies fœtales y compris de la courbure du tarse ont été observées. Chez des lapines ayant reçu du fulvestrant, la gestation n'a pu être maintenue. Une augmentation du poids du placenta et des pertes post-implantatoires ont été observées. Chez les lapines, il y a eu une augmentation de l'incidence des modifications fœtales (bascule en arrière du bassin et de la vertèbre présacrée 27).

Une étude de cancérogénicité de deux ans chez les rats (administration intramusculaire de fulvestrant) a mis en évidence une augmentation de la fréquence des tumeurs ovariennes bénignes des cellules de la granulosa chez les rats femelles pour de fortes doses de 10 mg/rat/15 jours, et une augmentation des

tumeurs des cellules testiculaires de Leydig chez les mâles. Lors d'une étude de cancérogénicité de deux ans chez la souris (administration orale quotidienne), il y a eu une augmentation de l'incidence des tumeurs du stroma et des cordons sexuels de l'ovaire (à la fois bénignes et malignes) à des doses de 150 et 500 mg/kg/jour. À la dose sans effet pour ces événements, les niveaux d'exposition systémique (ASC) étaient, chez les rats, approximativement 1,5 fois les niveaux d'exposition attendus chez la femme et 0,8 fois chez l'homme et, chez les souris, approximativement 0,8 fois les niveaux d'exposition attendus à la fois chez l'homme et chez la femme. L'induction de telles tumeurs est cohérente avec les modifications pharmacologiques endocriniennes des taux de gonadotropine provoquées par les anti-estrogènes chez des animaux en activité hormonale. De ce fait, ces résultats ne sont pas considérés comme significatifs dans le cadre de l'utilisation du fulvestrant chez des femmes ménopausées souffrant d'un cancer du sein au stade avancé.

Évaluation du risque environnemental (ERE)

Les études sur l'évaluation du risque environnemental ont montré que le fulvestrant présente un potentiel de toxicité pour l'environnement aquatique (voir rubrique 6.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Éthanol (96 pour cent)
Alcool benzylique
Benzoate de benzyle
Huile de ricin raffinée

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur et transporter dans des conditions réfrigérées (entre 2°C et 8°C).

Les excursions de température en dehors de 2°C - 8°C doivent être limitées. La conservation à des températures supérieures à 30°C est exclue, et la durée de conservation à une température moyenne pour le produit inférieure à 25°C (mais supérieure à 2°C - 8°C) ne doit pas excéder 28 jours. Après des excursions de température, le produit doit être replacé immédiatement dans les conditions de conservation recommandées (à conserver au réfrigérateur et à transporter dans des conditions réfrigérées entre 2°C et 8°C). Les excursions de température ont un effet cumulatif sur la qualité du produit et la durée de 28 jours ne doit pas être dépassée au cours de la durée de conservation de 2 ans de Fulvestrant (voir rubrique 6.3). Une exposition à des températures inférieures à 2°C n'endommagera pas le produit sous réserve de ne pas le stocker en dessous de - 20°C.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La présentation en seringue préremplie se compose de :

Une seringue préremplie en verre neutre transparent de type I, munie d'un embout Luer et d'un bouchon d'embout Luer, fermée au moyen d'un bouchon de piston et d'un piston poussoir, pourvue d'une bague

de sécurité inviolable, contenant 250 mg de fulvestrant dans 5 ml de solution.

Une aiguille protégée (BD SafetyGlide®) à connecter au corps de la seringue est également fournie.

Fulvestrant se présente dans une boîte de deux seringues préremplies à usage unique.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour l'administration

Avertissement – Ne jamais stériliser l'aiguille protégée à l'autoclave avant utilisation. Pendant toute la durée de l'utilisation et de la procédure d'élimination de l'aiguille, les mains doivent toujours rester derrière l'aiguille.

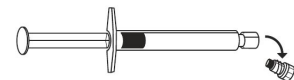
Les seringues sont fournies avec une aiguille protégée BD SafetyGlide®.

NOTE : En raison de la proximité du nerf sciatique sous-jacent, des précautions doivent être prises en cas d'administration de Fulvestrant au site d'injection dorso-fessier (voir rubrique 4.4).

Pour chacune des deux seringues :

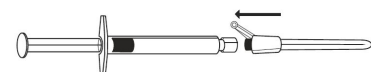
- Retirez avec précaution le corps de la seringue en verre du plateau-support et vérifiez qu'il n'est pas endommagé.
- Tournez le capuchon en plastique de la bague de sécurité inviolable sur le raccord Luer de la seringue pour retirer le capuchon avec l'embout en caoutchouc fixé à celui-ci (voir Figure 1).

Figure 1



- Retirez l'emballage extérieur de l'aiguille protégée (BD SafetyGlide). Fixez l'aiguille protégée au raccord Luer- (voir Figure 2).
- Tournez pour fixer l'aiguille au raccord Luer. Tourner jusqu'à ce qu'elle soit bien enfoncée.
- Débloquez le protège-aiguille en tirant d'un coup sec afin de ne pas endommager la pointe de l'aiguille.
- Amenez la seringue pré-remplie près du site d'injection.
- Retirez la protection de l'aiguille.
- Les solutions à usage parentéral doivent être contrôlées visuellement avant administration afin de détecter la présence de particules ou un changement de coloration.
- Chassez les bulles de la seringue.
- Injecter lentement en intramusculaire (1-2 minutes/injection) dans le muscle fessier. Pour plus de facilité, le biseau de l'aiguille est orienté du côté du bras du levier (voir Figure 3).

Figure 2



- Après injection, activez immédiatement le dispositif de sécurité en poussant le bras Luer vers l'avant jusqu'à ce que

Figure 3

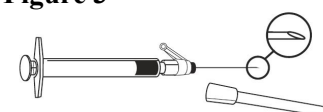
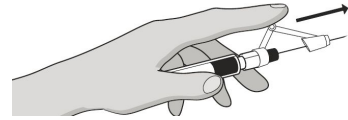


Figure 4

la pointe de l'aiguille soit complètement couverte (voir Figure 4).



NOTE : Tenez la seringue écartée de vous-même et d'autrui pour enclencher la protection. Écoutez le clic et vérifiez visuellement que l'aiguille a bien été complètement recouverte.

Élimination

Les seringues préremplies sont **exclusivement** à usage unique.

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement aquatique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE541226

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 avril 2019
Date de renouvellement de l'autorisation : 24/03/2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 08/2024