

Cancer du sein localement avancé ou métastasé chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux oestrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-oestrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-oestrogène

# Juste après

récidive  
ou première progression



Offrez plus de **TEMPS**  
à vos patientes<sup>(\*)</sup>

**FASLODEX<sup>®</sup>**  
fulvestrant

**INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES:** Fulvestrant est indiqué dans le traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastatique, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux œstrogènes positifs, en cas de récurrence persistante ou après un traitement adjuvant par un anti-œstrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-œstrogène. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Fulvestrant. Femmes adultes (y compris les patientes 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. **Population spéciale:** Insuffisance hépatique. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patientes souffrant d'une insuffisance hépatique à modérée (taux de la créatinine < 30 µmol/l). La tolérance et l'efficacité n'ont pas été évaluées chez les patientes souffrant d'insuffisance hépatique sévère (taux de la créatinine > 30 µmol/l) et, en conséquence, la prudence est recommandée chez ces patientes (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Insuffisance hépatique: Aucun ajustement posologique 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 Contre-indications, Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques). **Population pédiatrique:** La tolérance et l'efficacité de Fulvestrant n'ont pas été étudiées chez les enfants âgés de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques Propriétés pharmacocinétiques et Propriétés pharmacodynamiques, sans aucune recommandation sur une posologie ou une durée de traitement. **Mode d'administration:** Fulvestrant doit être administré en deux injections consécutives de 5 ml par injection intramusculaire lente dans le muscle fessier (1-2 semaines consécutives), une dans chaque bras. Pour des instructions détaillées sur l'administration, voir rubrique Instructions pour l'utilisateur, la manipulation et l'élimination. **CONTRE-INDICATIONS:** • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition. • Grossesse et allaitement (voir rubrique Fertilité, Contraception et Allaitement). • Insuffisance hépatique sévère (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques). **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI:** Fulvestrant doit être utilisé avec prudence chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques Posologie et mode d'administration, Contre-indications et Propriétés pharmacocinétiques). Fulvestrant doit être utilisé avec prudence chez les patientes souffrant d'insuffisance hépatique sévère (taux de la créatinine inférieure à 30 µmol/l). En raison de la voie d'administration intramusculaire, Fulvestrant doit être utilisé avec prudence en cas d'antécédents d'infections hépatologiques, de thrombocytopénie et chez les patientes traitées par des anticoagulants. Des événements thrombotiques ont été fréquemment observés chez les patientes atteintes de cancer du sein à un stade avancé et ont été rapportés avec Fulvestrant dans les études cliniques (voir rubrique Effets indésirables). Ceci doit être pris en compte lorsque Fulvestrant est prescrit à des patientes à risque. Il n'y a pas de données sur les effets à long terme du fulvestrant sur les os. Étant donné le mécanisme d'action du fulvestrant, il existe un risque potentiel d'ostéoporose. **Population pédiatrique:** Fulvestrant est déconseillé pour l'utilisation chez les enfants et les adolescents car la tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies dans ce groupe de patients (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION:** Une étude clinique d'interaction avec le méthadone (inhibiteur du CYP3A4) a montré que le fulvestrant n'inhibait pas le CYP3A4. Des études cliniques d'interaction avec le rifampicine (inducteur du CYP3A4) et de la kétoconazole (inhibiteur du CYP3A4) n'ont révélé aucune modification cliniquement significative de la clearance du fulvestrant. Aucun ajustement de la dose doit être nécessaire chez les patientes recevant concomitamment du fulvestrant et des inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4. **FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** Femmes en âge de concevoir des enfants. Les patientes en âge de concevoir doivent être informées sur l'utilisation d'une contraception efficace pendant le traitement. **Grossesse:** Fulvestrant est contre-indiqué lors de la grossesse (voir rubrique Contre-indications). Le fulvestrant traverse le placenta après une injection intramusculaire unique chez la ratte 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 Données de sécurité précliniques). En cas de grossesse survenant lors du traitement par Fulvestrant, la patiente devra être avisée du risque potentiel pour le fœtus et du risque potentiel de fausse couche. **Allaitement:** L'allaitement doit être évité lorsque pendant le traitement par Fulvestrant. Le fulvestrant est excrété dans le lait de ratte qui allaitent. Il n'y a pas de données sur l'excrétion de fulvestrant dans le lait maternel. Compte tenu du risque potentiel d'effets indésirables sévères du fulvestrant pour le nouveau-né allaité, l'allaitement en cours d'allaitement est contre-indiqué (voir rubrique Contre-indications). **Fertilité:** Les effets de Fulvestrant sur la fertilité dans l'espèce humaine n'ont pas été étudiés. **EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES:** Fulvestrant n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, l'excitabilité peut être rapportée lors d'épisodes avec Fulvestrant. La prudence s'impose pour les patientes présentant un effet indésirable quand elles conduisent un véhicule ou utilisent des machines. **EFFETS INDÉSIRABLES:** Cette rubrique fournit des informations basées sur tous les effets indésirables observés lors des études cliniques, des études post-marketing à la mise sur le marché ou des déclarations spontanées. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont: nausées au site d'injection, arthralgies, fatigue, et augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines). Les comparaisons de fréquence des effets indésirables ci-dessus ont été calculées sur la base du groupe traité par Fulvestrant 500 mg à partir des analyses de tolérance post-traitement des études CONFIRM (étude D0997C00002), FINDER 1 (étude D0997C00004), FINDER 2 (étude D0997C00006), et NEWEST (étude D0997C00011) qui ont comparé Fulvestrant 500 mg à Fulvestrant 250 mg. Les fréquences dans le tableau suivant ont été établies à partir de tous les événements rapportés, indépendamment de l'attribution de la causalité par l'investigateur. Les effets indésirables liés à l'œdème sont classés par fréquence et par Système Organes Classe (SOC). Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante: très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 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**

Effets indésirables par système organe classe et fréquence		
Infections et infestations	Fréquents	Infections du tractus urinaire
Affections du système immunitaire	Fréquents	Réactions d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquents	Anorexie <sup>a</sup>
Affections du système nerveux	Fréquents	Céphalées
Affections vasculaires	Fréquents	Thrombo-embolies veineuses <sup>a</sup> , bouffées de chaleur
Affections gastro-intestinales	Très fréquents	Nausées
	Fréquents	Vomissements, diarrhées
Affections hépatobiliaires	Très fréquents	Augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines) <sup>a</sup>
	Fréquents	Bilirubine élevée <sup>a</sup>
	Peu fréquents	Insuffisance hépatique <sup>a</sup> , hépatite <sup>a</sup> , gamma-GT élevée <sup>a</sup>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquents	Éruptions cutanées
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquents	Douleurs dorsales <sup>a</sup>
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquents	Méiose vaginale, leucorrhée, hémorragie vaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquents	Arthralgie <sup>a</sup> , réactions au site d'injection <sup>a</sup>
	Peu fréquents	Hémorragie au site d'injection, hématome au site d'injection

a Inclut des effets indésirables pour lesquels l'étendue exacte de la contribution de Fulvestrant ne peut être évaluée en raison de la maladie sous-jacente.  
 b Le terme réactions au site d'injection n'inclut pas les hémorragies au site d'injection et hématomes au site d'injection.  
 c Environnement où peu d'effets ont été observés dans les études cliniques mentionnées (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 3/543 (n=543) est le nombre de patients des études cliniques mentionnées, ce qui correspond à la catégorie de fréquence «peu fréquent».

**BIBLIOTHÈQUE:** On ne dispose d'aucune expérience relative à un surdosage dans l'espèce humaine. Au cours des études cliniques, aucun effet toxique n'a été observé chez les patients recevant ou n'ayant pas reçu de Fulvestrant au-delà de la dose recommandée. En cas de surdosage, un traitement symptomatique est recommandé. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES:** Classe pharmacothérapeutique: Thérapie 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'estradiol. 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 de récepteur aux œstrogènes. Des études cliniques menées chez des patientes métastatiques 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 distinction significative de l'expression des récepteurs à la progesterone 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 adjuvant des tumeurs mammaires après la ménopause. Tolérance et efficacité clinique dans le cancer du sein à un stade avancé: Un essai clinique phase III a été réalisé chez 736 femmes métastatiques 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. 368 patientes ont été incluses dans le groupe Fulvestrant 500 mg et 368 patientes dans le groupe Fulvestrant 250 mg. Les critères principaux de l'étude étaient la survie sans progression (SSP), les critères secondaires d'efficacité incluant le taux de réponse objective (RO%), le bénéfice clinique (BC) et la survie globale (SG). Les résultats détaillés de l'étude CONFIRM sont présentés dans le Tableau 2.

**Tableau 2 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 500mg/Fulvestrant 250 mg)		
				Intervalle de confiance à 95%	Valeur de p	
<b>SSP</b>	Méthode 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	3,8	0,76	0,62 - 0,94	0,013
- sous-groupe IA (n=313) <sup>a</sup>		5,4	4,1	0,85	0,67 - 1,08	0,195
<b>SG<sup>b</sup></b>	Méthode en mois de K-M; hazard ratio					
Population globale		26,4	22,3	0,81	0,69 - 0,96	0,016 <sup>c</sup>
- sous-groupe AE (n=423)		30,6	23,9	0,79	0,63 - 0,99	0,038 <sup>c</sup>
- sous-groupe IA (n=313) <sup>a</sup>		24,1	20,8	0,86	0,67 - 1,11	0,241 <sup>c</sup>
<b>RO (%)<sup>d</sup></b>	% 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	-6,2 - 9,3	
- sous-groupe IA (n=207) <sup>a</sup>		7,3	8,3	-1,0	-5,5 - 9,8	
<b>BC (%)<sup>e</sup></b>	% 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 IA (n=313) <sup>a</sup>		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 de sous-groupe IA ne peuvent être tirés d'une conclusion.  
 b La survie globale est présentée pour les analyses finales de survie à 79% de maturité.  
 c Valeurs de p sans ajustement pour la multiplicité des tests entre les analyses initiales de la survie globale à l'issue de la maturité et les analyses finales de survie à 75 % de maturité.  
 d Le taux de RO a été calculé chez les patientes qui étaient évaluables à l'inclusion (ie, ceux avec une pathologie mesurable à l'inclusion). 740 patientes dans le groupe Fulvestrant 500 mg et 741 patientes dans le groupe Fulvestrant 250 mg.  
 e Patients dont le meilleur résultat objectif est soit une réponse complète, soit une réponse partielle, soit une stabilité de la maladie > 24 semaines.

SSP: Survie sans progression; RO(N): taux de réponse objective; RO: Réponse objective; BC(N): Pourcentage de bénéfice clinique; BC: Bénéfice clinique; SG: Survie globale; K-M: Kaplan-Meier; IC: Intervalle de confiance; IA: Inhibiteur de l'aromatase; AE: Anti-œstrogène.  
 Deux essais cliniques de phase III ont été réalisés chez 851 femmes métastatiques 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 flutamide (inhibiteur de l'aromatase). Le Fulvestrant à la dose mensuelle de 250 mg est montré dans son ensemble au moins aussi efficace que flutamide en termes de survie sans progression, de réponse objective, de temps jusqu'à 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 études montre que 80% des patientes du groupe Fulvestrant ont vu leur maladie progresser contre 85% des patientes du groupe flutamide. L'analyse combinée des deux études montre que le hazard ratio de Fulvestrant 250 mg par rapport à flutamide pour la survie sans progression était de 0,91 (IC 95% 0,82 à 1,0). Le taux de réponse objective était de 19,2% dans le groupe Fulvestrant 250 mg, de 16,5% dans le groupe flutamide. Le délai médian jusqu'à décès a été de 27,4 mois pour le groupe Fulvestrant et de 27,6 mois pour les patientes traitées par flutamide. Le hazard ratio de Fulvestrant 250 mg par rapport à flutamide pour le temps jusqu'à décès était de 1,01 (IC 95% 0,89 à 1,15). Effets sur l'endocrine post-ménopausique: Les données pré-cliniques ont suggéré que un effet stimulant du fulvestrant sur l'endocrine post-ménopausique (voir rubrique Données de sécurité précliniques). Une étude de 2 semaines réalisée chez des volontaires saines métastatiques a été menée par 200 microgrammes/jour d'estradiol oral associé à un pré-traitement par 250 mg de Fulvestrant est débuté immédiatement la stimulation de l'endocrine post-ménopausique comparé à un pré-traitement par placebo, évalué par ultrasons de l'épaisseur de l'endomètre. Un traitement non-actif jusqu'à 16 semaines chez des patientes ayant un cancer du sein traité par Fulvestrant 500 mg ou Fulvestrant 250 mg n'a pas entraîné des modifications cliniquement significatives ou des effets des marqueurs cliniques du remodelage osseux. Population pédiatrique: Fulvestrant n'est pas indiqué pour une utilisation chez les enfants. Directive Européenne de Médicament à l'usage pédiatrique: Une étude en cours de phase II a étudié la tolérance, l'efficacité et la pharmacocinétique de Fulvestrant chez 39 filles âgées de 1 à 8 ans présentant une puberté précoce progressive associée à un syndrome de McCune Albright (SMA). Les patientes pédiatriques ont reçues intramusculaire une dose mensuelle de 4 mg/kg de Fulvestrant. Cette



