

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Letrozol Sandoz 2,5 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de létrozole.

#### Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé contient 58,4 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté) et jusqu'à 0,21 mg (0,009 mmol) de sodium (sous forme de glycolate d'amidon sodique).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimés pelliculés de couleur jaune foncé, ronds, légèrement biconvexes, avec des bords biseautés, présentant les impressions "FV" d'un côté et "CG" de l'autre côté.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant des récepteurs hormonaux positifs.
- Prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein invasif hormono-dépendant chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par tamoxifène pendant 5 ans.
- Traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée.
- Traitement du cancer du sein à un stade avancé après récurrence ou progression de la maladie chez la femme ménopausée (statut endocrinien de ménopause naturelle ou artificielle) ayant été antérieurement traitée par anti-oestrogènes.
- Traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée ayant des récepteurs hormonaux positifs et présentant un cancer du sein HER-2 négatif, lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée.

L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patientes ayant un cancer du sein à récepteurs hormonaux négatifs.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

## Posologie

### *Adultes et patientes âgées*

La dose recommandée de Letrozol Sandoz est de 2,5 mg une fois par jour. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patientes âgées.

Chez les patientes ayant un cancer du sein avancé ou métastatique, il faut poursuivre le traitement par Letrozol Sandoz jusqu'à ce que la progression de la tumeur soit évidente.

En traitement adjuvant et en prolongation du traitement adjuvant, le traitement par Letrozol Sandoz doit être poursuivi pendant 5 ans ou jusqu'à récurrence de la tumeur, selon l'éventualité qui survient en premier.

En traitement adjuvant, un schéma de traitement séquentiel (létrozole pendant 2 ans suivi du tamoxifène pendant 3 ans) peut également être envisagé (voir rubriques 4.4 et 5.1).

En traitement néoadjuvant, le traitement par Letrozol Sandoz peut être poursuivi pendant 4 à 8 mois afin d'obtenir une réduction tumorale optimale. En cas de réponse insuffisante, il convient d'arrêter le traitement par Letrozol Sandoz, de programmer une intervention chirurgicale et/ou de discuter des autres options thérapeutiques avec la patiente.

### *Population pédiatrique*

L'utilisation de Letrozol Sandoz n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents. La sécurité et l'efficacité de Letrozol Sandoz n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents jusqu'à 17 ans. Les données disponibles sont limitées et aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

### *Insuffisance rénale*

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de Letrozol Sandoz chez les patientes ayant une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine  $\geq 10$  ml/min. Les données disponibles sont insuffisantes dans les cas d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique de Letrozol Sandoz n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classe A ou B de Child-Pugh). Il n'existe pas de données suffisantes chez les patientes présentant une insuffisance hépatique sévère. Les patientes souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir rubriques 4.4 et 5.2).

## Mode d'administration

Letrozol Sandoz doit être pris par voie orale, avec ou sans nourriture.

Une dose oubliée doit être prise dès que la patiente s'en rend compte. Toutefois, s'il est presque l'heure de la dose suivante (dans les deux ou trois heures), la patiente ne doit pas prendre la dose oubliée, mais poursuivre son schéma posologique normal. Il ne faut pas doubler les doses, car l'observation a démontré que des doses quotidiennes supérieures à la dose recommandée de 2,5 mg entraînent une augmentation de l'exposition systémique plus que proportionnelle à la dose (voir rubrique 5.2).

## **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- État endocrinien préménopausique.
- Grossesse (voir rubrique 4.6)
- Allaitement (voir rubrique 4.6)

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Statut ménopausique

Chez les patientes dont le statut ménopausique n'est pas clairement établi, les taux de LH (hormone lutéinisante), de FSH (hormone folliculo-stimulante) et/ou d'oestradiol doivent être mesurés avant d'instaurer le traitement par Letrozol Sandoz. Seules les femmes ayant un statut endocrinien de ménopause doivent recevoir Letrozol Sandoz.

##### Insuffisance Rénale

L'utilisation de létrozole n'a pas été étudiée chez un nombre suffisant de patientes ayant une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min. Chez ces patientes, il faut évaluer attentivement la balance risques/bénéfices avant d'administrer Letrozol Sandoz.

##### Insuffisance Hépatique

Chez les patientes présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh), l'exposition systémique et la demi-vie terminale ont été environ doublées par rapport aux valeurs obtenues chez les volontaires en bonne santé. Ces patientes doivent donc être maintenues sous surveillance étroite (voir rubrique 5.2).

##### Effets Osseux

Le létrozole est un agent puissant dont l'action consiste à diminuer le taux d'oestrogènes. Les femmes présentant des antécédents d'ostéoporose et/ou de fractures ou ayant un risque accru d'ostéoporose devront subir une évaluation formelle de leur densité minérale osseuse avant de débiter le traitement adjuvant ou avant sa prolongation, et devront être surveillées pendant et après le traitement par létrozole. Un traitement ou une prophylaxie de l'ostéoporose devra être instauré si nécessaire et associé à une surveillance étroite (voir rubrique 4.8). En traitement adjuvant, un schéma de traitement séquentiel (létrozole pendant 2 ans suivi du tamoxifène pendant 3 ans) peut également être envisagé en fonction du profil de tolérance de la patiente (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.1).

##### Tendinite et rupture de tendon

Des tendinites et des ruptures de tendon (rares) peuvent survenir. Une surveillance étroite des patients et des mesures appropriées (p. ex. une immobilisation) doivent être mises en place pour le tendon atteint (voir rubrique 4.8).

##### Autres mises en garde

L'administration concomitante de Letrozol Sandoz avec du tamoxifène, avec d'autres anti-oestrogènes ou avec des traitements contenant des oestrogènes doit être évitée, car ces médicaments peuvent diminuer l'action pharmacologique du létrozole (voir rubrique 4.5).

Vu que les comprimés contiennent du lactose, l'utilisation de Letrozol Sandoz est déconseillée chez les patientes ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit sévère en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé pelliculé de 2,5 mg, c'est-à-dire essentiellement «sans sodium».

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

Le létrozole est métabolisé en partie par le CYP2A6 et le CYP3A4. La cimétidine, un inhibiteur faible non

spécifique des isoenzymes du CYP450, n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de létrozole. L'effet des inhibiteurs puissants du CYP450 n'est pas connu.

On ne dispose à ce jour d'aucune expérience clinique concernant l'utilisation du létrozole en association avec des oestrogènes ou des agents anticancéreux autres que le tamoxifène. Le tamoxifène, les autres anti-oestrogènes ou les traitements contenant des oestrogènes peuvent réduire l'action pharmacologique du létrozole. En outre, il a été montré que l'administration concomitante de tamoxifène et de létrozole induisait une diminution importante des concentrations plasmatiques de létrozole. La coadministration du létrozole avec du tamoxifène, avec d'autres anti-oestrogènes ou avec des oestrogènes doit être évitée.

*In vitro*, le létrozole est un inhibiteur de l'isoenzyme 2A6 du cytochrome P450 et un inhibiteur modéré de l'isoenzyme 2C19 ; toutefois, la pertinence clinique de ces observations est inconnue. La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante du létrozole avec des médicaments dont l'élimination dépend essentiellement de ces isoenzymes et dont la marge thérapeutique est étroite (par exemple : phénytoïne, clopidogrel).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Femmes en période pérимénopausique ou en âge de procréer

Letrozol Sandoz ne doit être utilisé que chez les femmes dont le statut ménopausique est clairement établi (voir rubrique 4.4). Des cas de reprise de la fonction ovarienne ont été rapportés pendant le traitement par létrozole malgré un statut ménopausique confirmé avant le traitement ; dès lors, le médecin doit discuter d'une contraception appropriée si nécessaire.

##### Grossesse

Sur la base des données cliniques disponibles, incluant des cas isolés d'anomalies congénitales (coalescence des petites lèvres, ambiguïté des organes génitaux), le létrozole peut provoquer des malformations congénitales lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Letrozol Sandoz est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3).

##### Allaitement

On ne sait pas si le létrozole et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Letrozol Sandoz est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

##### Fertilité

L'action pharmacologique du létrozole consiste à diminuer la synthèse d'oestrogènes par inhibition de l'aromatase. Chez les femmes préménopausées, l'inhibition de la synthèse d'oestrogènes entraîne par rétrocontrôle une augmentation des taux de gonadotrophines (LH, FSH). L'augmentation du taux de FSH stimule à son tour la croissance folliculaire et peut induire une ovulation.

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

La létrozole n'a qu'une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Vu qu'on a observé une fatigue et des vertiges en cas d'utilisation de létrozole et qu'on a rapporté une somnolence de manière peu fréquente, il est conseillé d'être prudent lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

Les fréquences des effets indésirables observés avec le létrozole reposent essentiellement sur les données recueillies lors des études cliniques.

Jusqu'à environ un tiers des patientes en phase métastatique ayant été traitées par létrozole et environ 80 % des patientes ayant reçu un traitement adjuvant ou un traitement adjuvant prolongé ont présenté des effets indésirables. La majorité de ces effets indésirables se sont produits au cours des premières semaines de traitement.

Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées lors des études cliniques étaient des bouffées de chaleur, l'hypercholestérolémie, des arthralgies, une fatigue, l'hypersudation et les nausées.

D'autres effets indésirables importants susceptibles de se produire avec le létrozole sont les suivants : événements squelettiques, tels qu'une ostéoporose et/ou des fractures osseuses, et événements cardiovasculaires (y compris événements cérébrovasculaires et thromboemboliques). Les catégories de fréquence pour ces effets indésirables sont décrites dans le Tableau 1.

##### Liste des effets indésirables (présentée sous forme de tableau)

Les fréquences des effets indésirables observés avec le létrozole reposent essentiellement sur les données recueillies lors des études cliniques.

Les réactions indésirables suivantes, décrites dans le Tableau 1, ont été rapportées avec létrozole lors des études cliniques et au cours de l'expérience post-marketing :

#### **Tableau 1**

Les réactions indésirables sont classées par ordre décroissant de fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

##### **Infections et infestations**

Peu fréquent : Infection des voies urinaires

##### **Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)**

Peu fréquent : Douleur tumorale<sup>1</sup>

##### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

Peu fréquent : Leucopénie

##### **Affections du système immunitaire**

Fréquence indéterminée: Réactions anaphylactiques

##### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Très fréquent : Hypercholestérolémie

Fréquent : Diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit

##### **Affections psychiatriques**

Fréquent : Dépression

Peu fréquent : Anxiété (incluant une nervosité), une irritabilité

### **Affections du système nerveux**

Fréquent : Céphalées, vertiges

Peu fréquent : Somnolence, insomnie, altération de la mémoire, dysesthésie (incluant paresthésies, hypoesthésie), dysgueusie, accident vasculaire cérébral, syndrome du canal carpien

### **Affections oculaires**

Peu fréquent : Cataracte, irritation oculaire, vision trouble

### **Affections cardiaques**

Fréquent : Palpitations<sup>1</sup>

Peu fréquent : Tachycardie, incidents cardiaques ischémiques (y compris apparition ou l'aggravation d'angine, l'angine de poitrine nécessitant des interventions chirurgicales, l'infarctus du myocarde et d'ischémie myocardique)

### **Affections vasculaires**

Très fréquent : Bouffées de chaleur

Fréquent : Hypertension

Peu fréquent : Thrombophlébite (incluant thrombophlébites veineuses superficielle et profonde)

Rare : Embolie pulmonaire, thrombose artérielle, infarctus cérébral

### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Peu fréquent : Dyspnée, toux

### **Affections gastro-intestinales**

Fréquent : Nausées, dyspepsies<sup>1</sup>, constipation, douleur abdominale, diarrhée, vomissements

Peu fréquent : Sécheresse buccale, stomatite<sup>1</sup>

### **Affections hépatobiliaires**

Peu fréquent: Augmentation des taux d'enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie, jaunisse

Fréquence indéterminée: Hépatite

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Très fréquent : Hyperhidrose

Fréquent : Alopecie, éruption cutanée (incluant une éruption érythémateuse, maculopapuleuse, psoriasiforme et vésiculaire), sécheresse cutanée

Peu fréquent : Prurit, urticaire

Fréquence indéterminée : Angiooedème, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme

### **Affections musculo-squelettiques et systémiques**

Très fréquent : Arthralgies

Fréquent : Myalgies, douleur osseuse<sup>1</sup>, ostéoporose, fractures osseuses, arthrite

Peu fréquent : Tendinite

Rare : Rupture de tendon

Fréquence indéterminée : Doigt à ressaut

### **Affections du rein et des voies urinaires**

Peu fréquent : Pollakiurie

### **Affections des organes de reproduction et du sein**

Fréquent : Hémorragie vaginale

Peu fréquent : Leucorrhée, sécheresse vulvo-vaginale, douleur au niveau des seins

### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Très fréquent : Fatigue (incluant une asthénie, malaise)

Fréquent : œdème périphérique, douleur thoracique

Peu fréquent : œdème généralisé, sécheresse des muqueuses, soif, pyrexie

### **Investigations**

Fréquent : Prise de poids

Peu fréquent : Perte de poids

<sup>1</sup>Effets indésirables rapportés uniquement en phase métastatique

Certains effets indésirables ont été rapportés à une fréquence significativement différente durant la phase du traitement adjuvant. Les tableaux suivants éclairent les différences significatives relevées entre les monothérapies par létrozole et par tamoxifène d'une part, et en ce qui concerne le traitement séquentiel létrozole-tamoxifène d'autre part :

**Tableau 2 Traitement adjuvant par létrozole en monothérapie vs tamoxifène en monothérapie – Événements indésirables rapportés à une fréquence significativement différente**

	Letrozole, taux d'incidence		Tamoxifen, taux d'incidence	
	N=2448		N=2447	
	Durant le traitement (suivi médian 5 ans)	À tout moment après la randomisation (suivi médian 8 ans)	Durant le traitement (suivi médian 5 ans)	À tout moment après la randomisation (suivi médian 8 ans)
Facture	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%
Ostéoporose	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Événements thromboemboliques	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Infarctus du myocarde	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Hyperplasie de l'endomètre / cancer de l'endomètre	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%
Remarque : « Durant le traitement » comprend 30 jours après la dernière dose. « À n'importe quel moment » comprend la période de suivi après la fin ou l'arrêt du traitement à l'étude. Les différences se basent sur les ratios de risque et des intervalles de confiance à 95 %.				

**Tableau 3 Traitement séquentiel vs monothérapie par létrozole – Effets indésirables rapportés à une fréquence significativement différente**

	Létrozole en monothérapie	Létrozole - >Tamoxifène	Tamoxifène->Létrozole
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 ans	2 ans -> 3 ans	2 ans-> 3 ans
Fractures osseuses	10%	7,7%*	9,7%
Hyperplasies de l'endomètre	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hypercholestérolémie	52,5%	44,2%*	40,8%*
Bouffées de chaleur	37,6%	41,7%**	43,9%**
Saignements vaginaux	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Significativement inférieure par rapport à létrozole en monothérapie ** Significativement supérieure par rapport à létrozole en monothérapie Remarque : La période de notification des effets indésirables inclut la période de traitement et les 30 jours suivant l'arrêt du traitement			

Description d'effets indésirables particuliers

*Effets indésirables cardiaques*

Dans le cadre du traitement adjuvant, en plus des données présentées dans le Tableau 2, les effets indésirables suivants ont été rapportés respectivement pour le létrozole et le tamoxifène (durée de traitement médiane : 60 mois plus 30 jours) : angor nécessitant une intervention chirurgicale (0,8 % contre 0,6 %) ; insuffisance cardiaque (1,1% contre 0,6%) ; hypertension (5,6% contre 5,7%) ; accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire (2,1% contre 1,9%).

Dans le cadre d'une prolongation du traitement adjuvant, respectivement pour le létrozole (durée médiane de traitement : 5 ans) et le placebo (durée médiane de traitement : 3 ans), les effets indésirables suivants ont été rapportés : angor nécessitant une intervention chirurgicale (0,8 % contre 0,6 %) ; apparition ou aggravation d'un angor (1,4 % contre 1,0 %) ; infarctus du myocarde (1,0 % contre 0,7 %), événement thromboembolique\* (0,9 % contre 0,3 %) ; accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire\* (1,5 % contre 0,8 %).

Les événements marqués d'un \* ont été significativement différents dans les deux bras de traitement.

#### *Effets indésirables squelettiques*

Se reporter au Tableau 2 pour les données concernant les événements indésirables squelettiques observés dans le cadre d'un traitement adjuvant.

Dans le cadre d'une prolongation du traitement adjuvant, l'incidence de fractures osseuses ou d'ostéoporose a été significativement plus élevée chez les patientes traitées par létrozole (fractures : 10,4 %, ostéoporose : 12,2 %) que chez les patientes du bras placebo (respectivement 5,8 % et 6,4 %). La durée médiane de traitement était de 5 ans pour le létrozole contre 3 ans pour le placebo.

#### Déclaration d'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

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Bruxelles Site internet: <a href="http://www.afmps.be">www.afmps.be</a> e-mail: <a href="mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be">adversedrugreactions@fagg-afmps.be</a>

## **4.9 Surdosage**

On a rapporté des cas isolés de surdosage avec létrozole.

On ne connaît aucun traitement spécifique en cas de surdosage ; le traitement doit être symptomatique et de soutien.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Thérapeutique endocrine. Antihormones et apparentés : Inhibiteur de l'aromatase  
Code ATC : L02BG04.

### Effets pharmacodynamiques

L'élimination de la stimulation de la croissance induite par les oestrogènes constitue la condition préalable pour l'obtention d'une réponse tumorale dans les situations où la croissance du tissu tumoral dépend de la présence d'oestrogènes et où l'on utilise une hormonothérapie. Chez les femmes postménopausées, les oestrogènes proviennent principalement de l'action de l'enzyme aromatase, qui convertit les androgènes d'origine surrénalienne (principalement l'androstènedione et la testostérone) en oestrone et oestradiol. La suppression de la biosynthèse des oestrogènes dans les tissus périphériques et dans le tissu tumoral lui-même peut donc être obtenue par une inhibition spécifique de l'enzyme aromatase.

Le létrozole est un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. Il inhibe l'enzyme aromatase en se liant de manière compétitive à l'hème du complexe aromatasecytochrome P450, donnant lieu à une réduction de la biosynthèse des oestrogènes dans tous les tissus où ce complexe est présent.

Chez des femmes post-ménopausées en bonne santé, l'administration de doses uniques de 0,1 mg, 0,5 mg et 2,5 mg de létrozole réduit les taux sériques d'oestrone et d'oestradiol de respectivement 75% à 78 % et 78 % par rapport aux valeurs initiales. On obtient une suppression maximale dans les 48 à 78 heures.

Chez les patientes post-ménopausées ayant un cancer du sein avancé, l'administration de doses quotidiennes de 0,1 mg à 5 mg diminuait les concentrations plasmatiques d'oestradiol, d'oestrone et de sulfate d'oestrone de 75 à 95 % par rapport aux valeurs initiales, chez toutes les patientes traitées. En cas d'administration de doses égales ou supérieures à 0,5 mg, de nombreuses valeurs des taux d'oestrone et de sulfate d'oestrone étaient inférieures à la limite de détection des méthodes de dosage, ce qui indique qu'on obtient une suppression oestrogénique plus élevée avec ces doses. La suppression oestrogénique se maintenait tout au long du traitement chez toutes les patientes.

Le létrozole inhibe de manière hautement spécifique l'activité de l'aromatase. On n'a observé aucune altération de la stéroïdogénèse surrénalienne. On n'a observé aucune modification cliniquement pertinente des concentrations plasmatiques de cortisol, d'aldostérone, de 11-déoxycortisol, de 17-hydroxyprogesterone et d'ACTH, ni de l'activité de la rénine plasmatique, parmi les patientes post-ménopausées traitées par une dose quotidienne de 0,1 à 5 mg de létrozole. Le test de stimulation à l'ACTH réalisé après 6 et 12 semaines de traitement au moyen de doses quotidiennes de 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg et 5 mg n'a indiqué aucune réduction de la production d'aldostérone ou de cortisol. Aucun supplément de glucocorticoïdes et de minéralocorticoïdes n'est donc nécessaire.

On n'a observé aucune modification des concentrations plasmatiques d'androgènes (androstènedione et testostérone) chez des femmes postménopausées en bonne santé ayant reçu des doses uniques de 0,1 mg, 0,5 mg et 2,5 mg de létrozole, ni aucune modification des concentrations plasmatiques d'androstènedione chez des femmes post-ménopausées en bonne santé ayant reçu des doses quotidiennes de 0,1 mg à 5 mg, ce qui indique que le blocage de la biosynthèse des oestrogènes n'induit aucune accumulation des précurseurs androgéniques. Chez les patientes, le létrozole n'influçait pas les taux plasmatiques de LH et de FSH, ni la fonction thyroïdienne évaluée par un dosage de TSH, T4 et T3.

### Traitement adjuvant

#### Étude BIG 1-98

L'étude BIG 1-98 était une étude multicentrique, en double aveugle, dans laquelle plus de 8 000 patientes

ménopausées ayant un cancer du sein à un stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs ont été randomisées pour recevoir l'un des traitements suivants :

- A. tamoxifène pendant 5 ans
- B. létrozole pendant 5 ans
- C. tamoxifène pendant 2 ans, puis létrozole pendant 3 ans
- D. létrozole pendant 2 ans, puis tamoxifène pendant 3 ans

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans récurrence (SSR) ; les critères d'efficacité secondaires étaient le délai de survenue de métastases à distance (DMD), la survie sans récurrence à distance (SSRD), la survie globale (SG), la survie sans récurrence systémique (SSRS), le développement d'un cancer du sein controlatéral invasif et le délai de survenue d'une récurrence de cancer du sein.

*Résultats d'efficacité après un suivi médian de 26 et 60 mois*

Le Tableau 4 présente les résultats de l'analyse principale primaire (APP) basée sur les données issues des bras de traitement en monothérapie (A et B) et des deux bras de traitement séquentiel (C et D) après une durée médiane de traitement de 24 et 32 mois et une durée de suivi médian de 26 et 60 mois.

Les taux de survie sans récurrence (SSR) à 5 ans étaient de 84% pour le létrozole et de 81,4% pour le tamoxifène.

**Tableau 4 Analyse principale primaire : Survie sans récurrence et survie globale, après un suivi médian de 26 mois et un suivi médian de 60 mois (population en intention de traiter)**

<b>Analyse principale primaire</b>						
<b>Suivi médian de 26 mois</b>			<b>Suivi médian de 60 mois</b>			
	<b>Létrozole N=4003</b>	<b>Tamoxifène N=4007</b>	<b>HR<sup>1</sup> (95% CI)</b>	<b>Létrozole N=4003</b>	<b>Tamoxifène N=4007</b>	<b>HR<sup>1</sup> (IC à 95%)</b>
			<b>P</b>			<b>P</b>
Survie sans récurrence (critère principal) - événements (définition du protocole <sup>2</sup> )	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
Survie globale (critère secondaire)	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)

---

Nombre de décès

---

HR = Hazard ratio (rapport de risque) ; IC = intervalle de confiance.

<sup>1</sup> Test du log-rank, stratifié en fonction de l'option de randomisation et de l'utilisation d'une chimiothérapie (oui/non)

<sup>2</sup> Événements de survie sans récurrence : récurrence locorégionale, métastases à distance, cancer du sein controlatéral invasif, seconde tumeur primitive autre qu'un cancer du sein, décès, toutes causes confondues, sans antécédent de cancer.

*Résultats après un suivi médian de 96 mois (bras de traitement en monothérapie uniquement)* L'analyse des bras de traitement en monothérapie (MAA - Monotherapy Arms Analysis) fournissant une actualisation à long terme de l'efficacité du létrozole en monothérapie par rapport au tamoxifène en monothérapie (durée médiane du traitement adjuvant : 5 ans) est présentée dans le Tableau 5.

**Tableau 5 Analyse des bras de traitement en monothérapie : Survie sans récurrence et survie globale après un suivi médian de 96 mois (population en intention de traiter)**

	<b>Létrozole N=2463</b>	<b>Tamoxifène N=2459</b>	<b>Hazard Ratio1 (95% CI)</b>	<b>Valeur P</b>
Événements de survie sans récurrence (critère principal) <sup>2</sup>	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Délai de survenue de métastases à distance (critère secondaire)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06
Survie globale (critère secondaire) - décès	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	0,08
Analyse censurée de la survie sans récurrence (SSR) <sup>3</sup>	626	649	0,83 (0,74, 0,92)	
Analyse censurée de la survie globale (SG) <sup>3</sup>	393	419	0,81 (0,70, 0,93)	

<sup>1</sup> Test du log-rank, stratifié en fonction de l'option de randomisation et de l'utilisation d'une chimiothérapie (oui/non)

<sup>2</sup> Événements de survie sans récurrence : récurrence locorégionale, métastases à distance, cancer du sein controlatéral invasif, seconde tumeur primitive autre qu'un cancer du sein, décès, toutes causes confondues, sans antécédent de cancer.

<sup>3</sup> Observations dans le bras tamoxifène censurées au moment du passage sélectif au létrozole

#### *Analyse des traitements séquentiels (ATS)*

L'analyse des traitements séquentiels (ATS) porte sur la seconde question principale de l'étude BIG 1-98, à savoir si le traitement séquentiel par tamoxifène et létrozole serait supérieur à la monothérapie. Aucune différence significative n'a pas été observée entre le traitement séquentiel et la monothérapie en termes de survie sans récurrence (SSR), survie globale (SG), survie sans récurrence systémique (SSRS) ou survie sans métastases à distance (SSMD) (Tableau 6).

**Tableau 6 Analyse des traitements séquentiels pour la survie sans récurrence avec le létrozole comme agent endocrinien initial (population d'analyse des traitements séquentiels depuis la permutation)**

	N	Nombre d'événements <sup>1</sup>	Hazard ratio <sup>2</sup>	(Intervalle de confiance à 97,5%)	Modèle de Cox Valeur P
<b>[Létrozole→]Tamoxifène</b>	1460	254	<b>1,03</b>	(0,84, 1,26)	0,72
<b>Létrozole</b>	1464	249			

<sup>1</sup> Définition du protocole, incluant les secondes tumeurs primitives autres qu'un cancer du sein, après la permutation/au-delà de deux ans

<sup>2</sup> Ajusté pour l'utilisation d'une chimiothérapie

Les comparaisons par paires des analyses des traitements séquentiels depuis la randomisation n'ont montré aucune différence significative en termes de survie sans récurrence (SSR), survie globale (SG), survie sans récurrence systémique (SSRS) ou survie sans métastases à distance (SSMD) (Tableau 7).

**Tableau 7 Analyses des traitements séquentiels depuis la randomisation pour la survie sans récurrence (population en intention de traiter des analyses des traitements séquentiels depuis la randomisation)**

	<b>Létrozole → Tamoxifène</b>	<b>Létrozole</b>
Nombre de patientes	1540	1546
Nombre de patientes avec des événements de survie sans récurrence (définition du protocole)	330	319
Hazard ratio <sup>1</sup> (IC à 99%)	1,04 (0,85, 1,27)	
	<b>Létrozole → Tamoxifène</b>	<b>Tamoxifène<sup>2</sup></b>
Nombre de patientes	1540	1548
Nombre de patientes avec des événements de survie sans récurrence (définition du protocole)	330	353
Hazard ratio <sup>1</sup> (IC à 99%)	0,92 (0,75, 1,12)	

<sup>1</sup> Ajusté pour l'utilisation d'une chimiothérapie (oui/non)

<sup>2</sup> 626 (40%) patientes sont passées sélectivement au létrozole après la levée de l'aveugle sur le bras tamoxifène en 2005

### Étude D2407

L'étude D2407 est une étude multicentrique de phase III, ouverte, randomisée, visant à comparer les effets du traitement adjuvant par létrozole ou tamoxifène sur la densité minérale osseuse (DMO), les marqueurs osseux et le bilan lipidique sérique à jeun. L'étude D2407 est une étude de sécurité post-AMM multicentrique, randomisée en ouvert, visant à comparer les effets du traitement adjuvant par létrozole et tamoxifène sur la densité minérale osseuse (DMO) et le profil lipidique sérique. Au total, 262 patientes ont été randomisées pour recevoir le létrozole pendant 5 ans ou le tamoxifène pendant 2 ans puis le létrozole pendant 3 ans.

À 24 mois, on a observé une différence statistiquement significative au niveau du critère d'évaluation principal ; la DMO du rachis lombaire (L2-L4) a montré une diminution médiane de 4,1 % dans le bras létrozole contre une augmentation médiane de 0,3 % dans le bras tamoxifène.

Aucune patiente présentant une DMO initiale normale n'a présenté d'ostéoporose au cours des 2 premières années de traitement, et seule une patiente atteinte d'ostéopénie au départ (score T de -1,9) a développé une ostéoporose durant la période de traitement (évaluation par revue centrale).

Les résultats obtenus pour la DMO de la hanche totale étaient comparables à ceux du rachis lombaire, mais moins marqués.

Aucune différence significative n'a été observée entre les traitements en termes de taux de fractures : 15 % dans le bras létrozole et 17 % dans le bras tamoxifène.

Dans le bras tamoxifène, le taux médian de cholestérol total a diminué de 16 % après 6 mois par rapport à la valeur initiale et cette diminution s'est maintenue aux visites suivantes jusqu'au 24<sup>e</sup> mois. Dans le bras létrozole, les taux de cholestérol total ont été relativement stables au fil du temps, une différence statistiquement significative étant observée en faveur du tamoxifène à chaque échéance d'évaluation.

### Prolongation du traitement adjuvant (MA-17)

Lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (MA-17), plus de 5 100 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein primitif avec des récepteurs positifs ou de statut inconnu et ayant terminé un traitement adjuvant par tamoxifène (durée de 4,5 à 6 ans) ont été randomisées pour recevoir le létrozole ou un placebo pendant 5 ans.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans récurrence, définie comme le délai entre la randomisation et la survenue d'une récurrence loco-régionale, de métastases à distance ou d'un cancer du sein controlatéral.

La première analyse intermédiaire prévue, menée après un suivi médian d'environ 28 mois (25 % des patientes avaient bénéficié d'un suivi d'au moins 38 mois), a montré que le létrozole a réduit de 42 % le risque de récurrence par rapport au placebo (HR 0,58 ; IC à 95% 0,45, 0,76;  $P=0,00003$ ). Le bénéfice en faveur du létrozole a été observé quel que soit le statut ganglionnaire. Aucune différence significative n'a été relevée en termes de survie globale : (létrozole 51 décès ; placebo 62 décès ; HR 0,82 ; IC à 95% 0,56, 1,19).

Par conséquent, l'aveugle a été levé après la première analyse intermédiaire et l'étude a été poursuivie en ouvert ; les patientes du bras placebo ont été autorisées à passer au traitement par létrozole pendant une

durée allant jusqu'à 5 ans. Plus de 60 % des patientes répondant aux critères (patientes sans récurrence lors de la levée de l'aveugle) ont choisi de passer au létrozole. L'analyse finale a inclus 1 551 femmes passées du placebo à létrozole après une durée médiane de 31 mois (intervalle 12 à 106 mois) suivant la fin du traitement adjuvant par le tamoxifène. La durée médiane du traitement par létrozole après la permutation était de 40 mois.

L'analyse finale réalisée après un suivi médian de 62 mois a confirmé la réduction significative du risque de récurrence du cancer du sein sous létrozole.

**Tableau 8**                      **Survie sans récurrence et survie globale (population modifiée en intention de traiter)**

	Suivi médian de 28 mois			Suivi médian de 62 mois		
	Létrozole N=2582	Placebo N=2586	HR (IC à 95%)*  <i>Valeur P</i>	Létrozole N=2582	Placebo N=2586	HR (IC à 95%) <sup>2</sup>  <i>Valeur P</i>
<b>Survie sans récurrence</b>						
<b>3</b>						
Événements	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45, 0,76)  0,00003	209 (8,1%)	286 (11,1%)	0,75 (0,63, 0,89)
Taux de survie sans récurrence à 4 ans	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
<b>Survie sans récurrence<sup>3</sup>, y compris décès toutes causes confondues</b>						
Événements	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49, 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77, 1,03)
Taux de survie sans récurrence à 5 ans	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
<b>Métastases à distance</b>						

Événements	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70, 1,10)
------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	---------------	----------------------

---

### Survie globale

Décès	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95, 1,36)
	--	--	--	236 <sup>5</sup> (9,1%)	170 <sup>6</sup> (6,6%)	0,78 (0,64, 0,96)
Décès <sup>4</sup>						

---

HR = Hazard ratio (rapport de risque) ; IC = intervalle de confiance

<sup>1</sup> Lorsque l'aveugle a été levé sur l'étude en 2003, 1 551 patientes du groupe randomisé pour recevoir le placebo (60% de celles éligibles pour la permutation – c.-à-d. les patientes sans récurrence) sont passées au létrozole après une période médiane de 31 mois après la randomisation. Les analyses présentées ici ignorent la permutation sélective.

<sup>2</sup> Stratifié selon le statut des récepteurs, le statut ganglionnaire et l'existence ou non d'une chimiothérapie adjuvante.

<sup>3</sup> Définition des événements de survie sans récurrence selon le protocole : récurrence loco-régionale, métastases à distance ou cancer du sein controlatéral.

<sup>4</sup> Analyse exploratoire, censurant le suivi à la date de la permutation (le cas échéant) dans le bras placebo

<sup>5</sup> Suivi médian de 62 mois.

<sup>6</sup> Suivi médian jusqu'à la permutation (le cas échéant) de 37 mois

Dans la sous-étude osseuse de l'étude MA-1, lors de laquelle du calcium et de la vitamine D ont été administrés en concomitance, les diminutions de DMO observées par rapport aux valeurs initiales étaient plus importantes avec le létrozole qu'avec le placebo. La seule différence statistiquement significative a été observée à 2 ans et concernait la DMO au niveau de la hanche totale (diminution médiane de 3,8 % sous létrozole contre 2,0 % sous placebo).

Dans la sous-étude lipidique de l'étude MA-17, aucune différence significative n'a été relevée entre le létrozole et le placebo en termes de cholestérol total ou des diverses fractions lipidiques.

Dans la sous-étude actualisée sur la qualité de vie, aucune différence significative n'a été observée entre les traitements sur le plan du score total de la dimension physique ou du score total de la dimension mentale, ni sur le plan d'un quelconque score des domaines de l'échelle SF-36. Selon l'échelle MENQOL, le nombre de femmes gênées par les symptômes dus à la privation oestrogénique - bouffées de chaleur et

sécheresse vaginale (en général pendant la première année de traitement) était significativement plus élevée dans le bras traité par létrozole que dans celui recevant le placebo. La plupart des patientes dans les deux bras de traitement ont été gênées par un même symptôme, à savoir des douleurs musculaires, avec une différence statistiquement significative en faveur du placebo.

#### Traitement néoadjuvant

Une étude en double aveugle (P024) a été menée chez 337 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein qui ont été randomisées pour recevoir soit létrozole 2,5 mg pendant 4 mois, soit tamoxifène pendant 4 mois. Au début de l'étude, toutes les patientes présentaient des tumeurs de stade T2-T4c, N0-2, M0, ER+ et/ou PgR+ et aucune patiente ne répondait aux critères pour une chirurgie mammaire conservatrice. Sur la base de l'évaluation clinique, le taux de réponse objective était de 55 % dans le bras létrozole, contre 36 % dans le bras tamoxifène ( $P < 0,001$ ). Ce résultat a été régulièrement confirmé par échographie (létrozole 35 % vs tamoxifène 25 %,  $P = 0,04$ ) et par mammographie (létrozole 34 % contre tamoxifène 16 %,  $P < 0,001$ ). Au total, une chirurgie mammaire conservatrice a été pratiquée chez 45 % des patientes du bras létrozole contre 35 % des patientes du bras tamoxifène ( $P = 0,02$ ). Pendant la période de traitement préopératoire de 4 mois, l'évaluation clinique a montré une progression de la maladie chez 12 % des patientes traitées par létrozole et chez 17 % des patientes traitées par tamoxifène.

#### Traitement de première ligne :

On a réalisé une étude clinique contrôlée en double aveugle comparant létrozole (létrozole) à une dose de 2,5 mg au tamoxifène 20 mg en thérapie de première ligne chez des femmes post-ménopausées ayant un cancer du sein avancé. Chez 907 femmes, le létrozole était supérieur au tamoxifène en termes de délai jusqu'à la survenue d'une progression (critère d'évaluation primaire) et de réponse objective globale, de délai jusqu'à un échec du traitement et de bénéfice clinique.

Les résultats sont résumés dans le Tableau 9 :

**Tableau 9 - Résultats du suivi médian de 32 mois**

Variable	Statistique	Létrozole N=453	Tamoxifène N=454
<b>Délai avant progression</b>	Médiane (IC à 95% pour la médiane)	9,4 mois (8,9, 11,6 mois)	6,0 mois (5,4, 6,3 mois)
	Hazard ratio (HR) (IC à 95% pour le HR)	0,72 (0,62, 0,83) $P < 0,0001$	
<b>Taux de réponse objective (ORR)</b>	RC+RP	145 (32%)	95 (21%)
	(IC à 95% pour le taux)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Odds ratio (IC à 95% pour l'odds ratio)	1,78 (1,32, 2,40) $P = 0,0002$	

Le délai de survenue d'une progression était significativement plus long et le taux de réponse était significativement plus élevé pour le létrozole, que l'on ait ou non administré une thérapie adjuvante par anti-oestrogènes. Le délai de survenue d'une progression était significativement plus long pour le létrozole, indépendamment du site dominant de la maladie. Le délai médian avant progression était de

12,1 mois pour le létrozole et de 6,4 mois pour le tamoxifène chez les patientes ayant une atteinte des tissus mous uniquement ; la médiane était de 8,3 mois pour le létrozole et de 6,4 mois pour le tamoxifène chez les patientes ayant des métastases viscérales.

Le protocole de l'étude autorisait les patientes à passer en cours de progression à une autre thérapie ou à interrompre l'étude. Environ 50 % des patientes sont passées au bras de traitement opposé et ce passage était presque terminé après 36 mois. Le temps médian de ce passage était de 17 mois (de létrozole vers le tamoxifène) et de 13 mois (du tamoxifène vers létrozole).

Le traitement par létrozole dans la thérapie de première ligne du cancer du sein avancé a donné lieu à une survie globale médiane de 34 mois pour létrozole et de 30 mois pour le tamoxifène (test du logrank :  $P=0,53$ , non significatif). L'absence d'un avantage de létrozole concernant la survie globale pourrait s'expliquer par le protocole croisé de l'étude.

#### Traitement de seconde ligne :

On a réalisé deux études cliniques bien contrôlées comparant deux doses de létrozole (0,5 mg et 2,5 mg) à respectivement l'acétate de mégésterol et à l'aminoglutéthimide, chez des femmes post-ménopausées ayant un cancer du sein avancé déjà traité par des anti-oestrogènes.

Le délai de survenue d'une progression n'était pas significativement différent entre le létrozole 2,5 mg et l'acétate de mégésterol ( $p = 0,07$ ). On a observé des différences statistiquement significatives en faveur du létrozole 2,5 mg par rapport à l'acétate de mégésterol en termes de taux de réponse tumorale objective globale (24 % contre 16 %,  $P=0,04$ ) et de délai jusqu'à un échec du traitement ( $P=0,04$ ). La survie globale n'était pas significativement différente entre les 2 bras de traitement ( $P=0,2$ ).

Lors de la seconde étude, le taux de réponse n'était pas significativement différent entre le létrozole 2,5 mg et l'aminoglutéthimide ( $P=0,06$ ). Le létrozole 2,5 mg était statistiquement supérieur à l'aminoglutéthimide en termes de délai de survenue d'une progression ( $P=0,008$ ), de délai jusqu'à un échec du traitement ( $P=0,003$ ) et de survie globale ( $P=0,002$ ).

#### Cancer du sein chez l'homme

L'utilisation de létrozole chez les hommes présentant un cancer du sein n'a pas été étudiée.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Le létrozole est rapidement et complètement absorbé à partir du tractus gastrointestinal (biodisponibilité absolue moyenne : 99,9 %). La prise de nourriture diminue légèrement la vitesse d'absorption ( $t_{\max}$  médian de 1 heure à jeun versus 2 heures en période postprandiale ; et la  $C_{\max}$  moyenne était de  $129 \pm 20,3$  nmol/litre à jeun versus  $98,7 \pm 18,6$  nmol/l en postprandial) mais le degré d'absorption (ASC) ne se modifie pas. Cet effet mineur sur la vitesse d'absorption n'est pas considéré comme étant cliniquement pertinent, et on peut donc prendre le létrozole sans tenir compte des repas.

### Distribution

Le taux de liaison du létrozole aux protéines plasmatiques est d'environ 60 %, et il se lie principalement à l'albumine (55 %). Les concentrations de létrozole dans les érythrocytes valent environ 80 % de celles du plasma. Après l'administration de 2,5 mg de létrozole marqué au  $^{14}\text{C}$ , environ 82 % de la radioactivité plasmatique correspondaient au produit inchangé. L'exposition systémique aux métabolites est donc faible. La distribution tissulaire du létrozole est rapide et importante. Son volume apparent de distribution à l'état d'équilibre est d'environ  $1,87 \pm 0,47$  l/kg.

### Biotransformation

La clairance métabolique en un métabolite carbinol pharmacologiquement inactif constitue la voie d'élimination principale du létrozole ( $CL_m = 2,1$  l/h) mais elle est relativement lente par rapport au flux sanguin hépatique (environ 90 l/h). On a constaté que les isoenzymes 3A4 et 2A6 du cytochrome P450 sont capables de convertir le létrozole en ce métabolite. La formation de métabolites mineurs non identifiés et l'excrétion rénale et fécale directe ne jouent qu'un rôle mineur dans l'élimination globale du létrozole. Dans les 2 semaines suivant l'administration de 2,5 mg de létrozole marqué au  $^{14}C$  à des femmes postménopausées volontaires saines, on retrouvait  $88,2 \pm 7,6$  % de la radioactivité dans les urines, et  $3,8 \pm 0,9$  % dans les selles. Au moins 75 % de la radioactivité retrouvée dans les urines sur 216 heures ( $84,7 \pm 7,8$  % de la dose) étaient attribués au glucuroconjugué du métabolite carbinol, environ 9 % à deux métabolites non identifiés et 6 % au létrozole inchangé.

### Élimination

La demi-vie d'élimination terminale apparente dans le plasma est d'environ 2 jours. Après une administration quotidienne d'une dose de 2,5 mg, l'état d'équilibre est atteint dans les 2 à 6 semaines. A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques sont environ 7 fois supérieures aux concentrations mesurées après l'administration d'une dose unique de 2,5 mg, tandis qu'elles sont 1 à 2 fois supérieures aux valeurs à l'état d'équilibre estimées à partir des concentrations mesurées après l'administration d'une dose unique, ce qui indique une légère non linéarité de la pharmacocinétique du létrozole en cas d'administration quotidienne d'une dose de 2 mg. Vu que les taux à l'état d'équilibre se maintiennent avec le temps, on peut conclure à l'absence d'une accumulation continue de létrozole.

### Linéarité/non linéarité

La pharmacocinétique du létrozole était proportionnelle à la dose après administration de doses orales uniques allant jusqu'à 10 mg (intervalle posologique : 0,01 à 30 mg) et après des doses quotidiennes allant jusqu'à 1,0 mg (intervalle posologique : 0,1 à 5 mg). Après l'administration orale d'une dose unique de 30 mg, une augmentation de l'ASC un peu plus que proportionnelle à la dose a été observée. Cette augmentation plus que proportionnelle à la dose repose vraisemblablement sur la saturation du processus d'élimination métabolique. Les concentrations à l'état d'équilibre ont été atteintes après 1 à 2 mois pour tous les régimes posologiques testés (0,1 à 5,0 mg par jour).

### Populations particulières

#### *Patients âgés*

L'âge n'avait aucun effet sur la pharmacocinétique du létrozole.

#### *Insuffisance rénale*

Lors d'une étude réalisée chez 19 volontaires présentant des degrés variables de fonction rénale (clairance de la créatinine sur 24 heures 9116 ml/min), on n'a observé aucun effet sur la pharmacocinétique du létrozole après l'administration d'une dose unique de 2,5 mg. Outre l'étude susmentionnée pour évaluer l'influence de l'insuffisance rénale sur le létrozole, une analyse de covariance des données a été réalisée lors de deux études pivots (Étude AR/BC2 et Étude AR/BC3). La clairance de la créatinine calculée (CLcr) [intervalle pour l'Étude AR/BC2 : 19 à 187 ml/min ; intervalle pour l'Étude AR/BC3 : 10 à 180 ml/min] ne montrait aucune association statistiquement significative entre les concentrations plasmatiques résiduelles du létrozole à l'état d'équilibre ( $C_{min}$ ). De plus, les données de l'Étude AR/BC2 et de l'Étude AR/BC3 pour les cancers métastatiques du sein en seconde intention de traitement ne montraient aucun effet indésirable du létrozole sur la CLcr ni aucune insuffisance rénale.

Par conséquent, les patientes atteintes d'insuffisance rénale ne requièrent aucun ajustement posologique (CLcr  $\geq 10$  ml/min). On ne dispose que de très peu de données sur les patientes atteintes d'une grave insuffisance rénale (CLcr  $< 10$  ml/min).

### *Insuffisance hépatique*

Lors d'une étude similaire réalisée chez des sujets présentant des degrés variables de fonction hépatique, les valeurs moyennes de l'ASC des volontaires ayant une insuffisance hépatique modérée (B de Child-Pugh) étaient 37 % plus élevées que chez les sujets normaux, mais restaient dans l'intervalle des valeurs observées chez des sujets n'ayant aucune altération de la fonction hépatique. Lors d'une étude comparant la pharmacocinétique du létrozole après l'administration orale d'une dose unique chez huit sujets masculins ayant une cirrhose hépatique et une insuffisance hépatique sévère (C de Child-Pugh) à celle observée chez des volontaires sains (N=8), l'ASC et le  $t_{1/2}$  augmentaient de respectivement 95 et 187 %. Le létrozole devra donc être administré avec précaution chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique sévère, après une évaluation du rapport bénéfice/risque individuel.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Lors d'une variété d'études de sécurité préclinique réalisées chez des espèces animales standard, rien n'indiquait l'existence d'une toxicité systémique ou d'une toxicité à l'égard de l'organe cible.

Le létrozole présentait un faible degré de toxicité aiguë chez des rongeurs exposés à des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg. Chez le chien, le létrozole induisait des signes de toxicité modérée à une dose de 100 mg/kg.

Au cours d'études de toxicité en administration répétée réalisées chez le rat et le chien sur des périodes allant jusqu'à 12 mois, les principaux résultats observés peuvent être attribués à l'action pharmacologique du composé. Le niveau sans effet indésirable était de 0,3 mg/kg dans les deux espèces.

L'administration orale de létrozole à des rats femelles a entraîné une diminution des accouplements et des taux de gestation ainsi qu'une augmentation des pertes préimplantatoires.

Tant les études *in vitro* que les études *in vivo* évaluant le potentiel mutagène du létrozole n'ont révélé aucune indication d'une éventuelle génotoxicité.

Lors d'une étude de carcinogénèse réalisée chez le rat durant 104 semaines, on n'a observé aucune tumeur liée au traitement chez les rats mâles. Chez les rats femelles, on a observé une incidence réduite des tumeurs mammaires bénignes et malignes avec toutes les doses de létrozole.

Une étude de carcinogénicité de 104 semaines sur des souris n'a pas permis de mettre en évidence aucune tumeur dépendante du traitement chez les mâles. Chez les souris femelles, une augmentation en général liée à la dose de l'incidence des tumeurs bénignes ovariennes à cellules de la thèque et de la granulosa a été observée, à tous les niveaux posologiques de létrozole étudiés. La survenue de ces tumeurs a été attribuée à l'inhibition pharmacologique de la synthèse des estrogènes et elle peut éventuellement être due à l'augmentation des taux de LH secondaire à la diminution des taux d'estrogènes circulants.

Le létrozole s'est avéré embryotoxique et fœtotoxique après administration orale de doses cliniquement pertinentes chez des rates et des lapines gravides. Chez les rates portant des fœtus vivants, on a observé une augmentation de l'incidence de malformations fœtales, incluant tête bombée et fusion des vertèbres cervicales/centrales. On n'a pas observé d'augmentation de l'incidence de malformations fœtales chez le lapin. On ignore s'il s'agissait d'une conséquence indirecte des propriétés pharmacologiques (inhibition de la synthèse d'estrogènes) ou d'un effet direct du médicament (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Les observations précliniques se limitaient aux observations liées à l'action pharmacologique reconnue de la substance, qui constitue le seul problème de sécurité extrapolable à l'homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau de comprimé :

Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline (E460)  
Amidon de maïs  
Glycolate d'amidon sodique  
Stéarate de magnésium (E572)  
Silice colloïdale anhydre. (E551)

#### Pelliculage :

Hypromellose (E464)  
Talc (E553b)  
Macrogol (PEG 8000)  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172).

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

5 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Emballages sous plaquettes en PVC/PE/PVDC/aluminium.

Conditionnements : 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 120 comprimés pelliculés sous plaquettes et 10 plaquettes de 10 comprimés : boîte de 100.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE382383

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 14/12/2010.

Date de renouvellement de l'autorisation :

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

| 03/201811/2019

| Date d'approbation du texte : 03/201811/2019