

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Letrozole EG 2,5 mg, comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de létrozole.

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé contient 62,0 mg de lactose monohydraté et jusqu'à 0,40 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.  
Jaune, rond, biconvexe.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée.
- 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.
- Cancer du sein à un stade avancé après récurrence ou progression de la maladie chez la femme ménopausée présentant une ménopause naturelle ou artificielle et traitée antérieurement par anti-oestrogènes.
- Traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée présentant un cancer du sein HER-2 négatif avec récepteurs hormonaux positifs 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 atteintes d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux négatifs.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

*Adultes et patientes âgées*

La dose recommandée de Letrozole EG est de 2,5 mg une fois par jour. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patientes âgées.

Chez les patientes souffrant d'un cancer du sein avancé ou métastatique, le traitement par Létrozole EG sera poursuivi jusqu'à ce qu'une progression de la tumeur soit évidente.

Dans le cadre de traitements adjuvants et de traitements adjuvants prolongés, le traitement par Letrozole EG doit être poursuivi pendant 5 ans ou jusqu'à récurrence de la tumeur, l'élément survenant en premier lieu étant retenu.

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 Letrozole EG 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 Letrozole EG de programmer une intervention chirurgicale et/ou de discuter des autres options thérapeutiques avec la patiente.

#### *Population pédiatrique*

L'utilisation de Letrozole EG n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents. La sécurité et l'efficacité du létrozole chez les enfants et les adolescents âgés de 17 ans ou moins n'ont pas été établies. Les données disponibles sont limitées et aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose de Letrozole EG n'est nécessaire chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale lorsque la clairance de la créatinine est  $\geq 10$  ml/min. Les données disponibles sont insuffisantes chez les sujets insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min. (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique de Letrozole EG 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

Letrozole EG doit être pris par voie orale et peut être pris avec ou sans nourriture.

Si la patiente oublie de prendre une dose, elle doit la prendre dès qu'elle se rend compte de son oubli. Cependant, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante (2 ou 3 heures avant la dose), il faut sauter la dose oubliée puis reprendre le schéma habituel. La patiente ne doit pas prendre de dose double, car lors de l'utilisation de doses supérieures à 2,5 mg, l'exposition systémique est 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
- statut endocrinien pré-ménopausique
- 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'estradiol doivent être mesurés avant

d'instaurer le traitement par létrozole. Le létrozole ne doit être administré qu'aux femmes ayant un statut endocrinien de ménopause.

#### Insuffisance rénale

Le létrozole n'a pas été étudié chez un nombre suffisant de patientes ayant une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min. Le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement pris en compte avant d'administrer du létrozole à ces patientes.

#### 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 qui diminue le taux d'œstrogènes. Chez les femmes présentant des antécédents d'ostéoporose et/ou de fractures ou ayant un risque accru d'ostéoporose, la densité minérale osseuse devra être évaluée spécifiquement par densitométrie osseuse avant de débiter le traitement adjuvant ou avant la prolongation de ce traitement. Par ailleurs, ces femmes devront être surveillées pendant et après le traitement par létrozole. Un traitement curatif ou prophylactique de l'ostéoporose devra être instauré et associé à une surveillance étroite. 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 du létrozole avec du tamoxifène, avec d'autres anti-œstrogènes ou avec des traitements contenant des œstrogènes doit être évitée, car ces médicaments peuvent diminuer l'action pharmacologique du létrozole (voir rubrique 4.5).

#### Excipients

Lactose: Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Sodium: Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est 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 œstrogènes ou des agents anticancéreux autres que le tamoxifène. Le tamoxifène, les autres anti-œstrogènes ou les traitements contenant des œstrogènes 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-œstrogènes ou avec des œstrogènes doit être évitée.

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

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

##### Femmes péri-ménopausées ou en âge de procréer

Le létrozole 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 ayant été rapportés pendant le traitement par létrozole malgré un statut ménopausique confirmé au début du traitement, 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).

Le létrozole 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.

Le létrozole est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

##### Fertilité

L'action pharmacologique du létrozole consiste à réduire la synthèse d'œstrogènes en inhibant l'aromatase. Chez les femmes préménopausées, l'inhibition de la synthèse d'œstrogènes 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**

Le létrozole n'a qu'une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Étant donné que des cas de fatigue et d'étourdissement ont été observés lors de l'utilisation du létrozole, ainsi que des cas peu fréquents de somnolence, la prudence est recommandée lors de la conduite d'un véhicule 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 événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans le cadre des études cliniques étaient les bouffées de chaleur, l'hypercholestérolémie, les arthralgies, la fatigue, la diaphorèse (sédation accrue) et les nausées.

Des effets indésirables supplémentaires susceptibles de se produire sous létrozole incluent: des événements osseux tels qu'ostéoporose et/ou 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 effets indésirables suivants du médicament, présentés dans le Tableau 1, ont été rapportés dans le cadre d'études cliniques et après la mise sur le marché du létrozole.

**Tableau 1**

Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, en utilisant la convention suivante: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  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).

<b>Infections et infestations</b>	
Peu fréquents:	Infection des voies urinaires
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)</b>	
Peu fréquents:	Douleur tumorale <sup>1</sup>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Peu fréquent:	Leucopénie
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Fréquence indéterminée:	Réaction anaphylactique
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très fréquent:	Hypercholestérolémie
Fréquent:	Anorexie, augmentation de l'appétit
<b>Affections psychiatriques</b>	
Fréquent:	Dépression
Peu fréquent:	Anxiété (y compris nervosité), irritabilité
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent:	Céphalées, étourdissements
Peu fréquent:	Somnolence, insomnie, troubles de la mémoire, dysesthésie (incluant paresthésie, hypoesthésie), trouble du goût, accident vasculaire cérébral, syndrome du canal carpien
<b>Affections oculaires</b>	
Peu fréquent:	Cataracte, irritation oculaire, vision floue
<b>Affections cardiaques</b>	
Fréquent:	Palpitations <sup>1</sup>
Peu fréquent:	Tachycardie, événements cardiaques ischémiques (y compris apparition ou aggravation d'un angor, angor nécessitant une intervention chirurgicale, infarctus du myocarde et ischémie myocardique)
<b>Affections vasculaires</b>	
Très fréquent:	Bouffées de chaleur
Fréquent:	Hypertension

Peu fréquent:	Thrombophlébite (y compris thrombophlébite superficielle et veineuse profonde)
Rare:	Embolie pulmonaire, thrombose artérielle, accident vasculaire cérébral
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Peu fréquent:	Dyspnée, toux
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Fréquent:	Nausées, dyspepsie <sup>1</sup> , constipation, douleurs abdominales, diarrhée, vomissements
Peu fréquent:	Sécheresse buccale, stomatite <sup>1</sup>
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Peu fréquent:	Élévation des enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie, jaunisse
Fréquence indéterminée:	Hépatite
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Très fréquent:	Augmentation de la transpiration
Fréquent:	Alopécie, éruption cutanée incluant éruptions érythémateuse, maculopapuleuse, psoriasiforme et vésiculeuse), sécheresse cutanée
Peu fréquent:	Prurit, urticaire
Fréquence indéterminée:	Angio-oedème, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), érythème polymorphe
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Très fréquent:	Arthralgies
Fréquent:	Myalgies, douleurs osseuses <sup>1</sup> , ostéoporose, fractures osseuses, arthrite
Peu fréquent:	Tendinite
Rare:	Rupture de tendon
Fréquence indéterminée:	Doigt à ressort
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Peu fréquent:	Pollakiurie
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Fréquent:	Saignement vaginal
Peu fréquent:	Pertes vaginales, sécheresse vaginale, douleur mammaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent:	Fatigue (y compris asthénie, malaise)
Fréquent:	Œdème périphérique, douleur thoracique
Peu fréquent:	Œdème généralisé, sécheresse des muqueuses, pyrexie
<b>Investigations</b>	
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 entre la monothérapie par létrozole et le traitement séquentiel par 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**

	Taux d'incidence sous létrozole		Taux d'incidence sous tamoxifène	
	N = 2448		N = 2447	
	Durant le traitement (médiane: 5 ans)	A tout moment après la randomisation (médiane: 8 ans)	Durant le traitement (médiane: 5 ans)	A tout moment après la randomisation (médiane: 8 ans)

		<b>ans)</b>		
Fractures osseuses	10,2 %	14,7 %	7,2 %	11,4 %
Ostéoporose	5,1 %	5,1 %	2,7 %	2,7 %
Evénements thromboemboliques	2,1 %	3,2 %	3,6 %	4,6 %
Infarctus du myocarde	1,0 %	1,7 %	0,5 %	1,1 %
Hyperplasie/cancer de l'endomètre	0,2 %	0,4 %	2,3 %	2,9 %
Remarque: « Durant le traitement »: inclut les 30 jours suivant la dernière dose. « A tout moment »: inclut la période de suivi après la fin ou l'arrêt du traitement de l'étude.				
Les différences sont basées sur les rapports de risque et les intervalles de confiance à 95 %.				

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

	<b>Létrozole en monothérapie</b>	<b>Létrozole → tamoxifène</b>	<b>Tamoxifène → létrozole</b>
	<b>N = 1535</b>	<b>N = 1527</b>	<b>N = 1541</b>
	<b>5 ans</b>	<b>2 ans → 3 ans</b>	<b>2 ans → 3 ans</b>
Fractures osseuses	10,0 %	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 %**
Saignement vaginal	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 inclut la période de traitement et les 30 jours suivant l'arrêt du traitement			

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

##### *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 (1% contre 1%) ; 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 osseux*

Pour les données concernant les événements indésirables osseux observés dans le cadre d'un traitement adjuvant, se reporter au Tableau 2.

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 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 l'AFMPS – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou ou via le site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be).

### **4.9 Surdosage**

Des cas isolés de surdosage de létrozole ont été rapportés.

On ne connaît aucun traitement spécifique du surdosage ; le traitement sera 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 tumorale sous l'effet des œstrogènes est une condition préalable à une réponse de la tumeur lorsque le développement du tissu tumoral dépend de la présence des œstrogènes et lorsqu'un traitement endocrinien est instauré. Chez la femme ménopausée, les œstrogènes proviennent essentiellement de l'action d'une enzyme, l'aromatase, qui convertit les androgènes d'origine surrénalienne (principalement l'androstènedione et la testostérone) en œstrone et œstradiol. La suppression de la biosynthèse des œstrogènes au niveau des tissus périphériques et du tissu tumoral lui-même peut donc être obtenue par une inhibition spécifique de l'enzyme aromatasase.

Le létrozole est un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase. Il inhibe l'enzyme aromatasase en se liant de façon compétitive à la fraction hème du cytochrome P450-aromatase, ce qui provoque une réduction de la biosynthèse des œstrogènes au niveau de tous les tissus où ce complexe est présent.

Chez la femme ménopausée en bonne santé, des doses uniques de 0,1 mg, 0,5 mg et 2,5 mg de létrozole diminuent les concentrations sériques d'œstrone et d'œstradiol de respectivement 75% à 78 % et 78 %, par rapport aux valeurs initiales. Une suppression maximale est obtenue dans un délai de 48 à 78 heures.

Chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé, des doses quotidiennes de 0,1 mg à 5 mg ont réduit les concentrations plasmatiques d'œstradiol, d'œstrone et de sulfate d'œstrone de 75 à 95 % par rapport aux valeurs initiales, chez l'ensemble des patientes traitées. A des doses supérieures ou égales à 0,5 mg, la plupart des taux d'œstrone et de sulfate d'œstrone sont inférieurs à la limite de détection des méthodes de dosage, ce qui indique qu'une suppression œstrogénique plus importante est obtenue avec ces doses. La suppression œstrogénique s'est maintenue tout au long du traitement chez l'ensemble de ces patientes.

L'inhibition par le létrozole de l'action de l'aromatase est hautement spécifique. Aucune suppression de la stéroïdogénèse surrénalienne n'a été observée. Aucune modification cliniquement pertinente n'a été

observée au niveau des concentrations plasmatiques de cortisol, d'aldostérone, de 11- désoxycortisol, de 17-hydroxy-progesterone ou d'ACTH, ni au niveau de l'activité de la rénine plasmatique chez des patientes ménopausées traitées par une dose quotidienne de létrozole de 0,1 mg à 5 mg. L'épreuve de stimulation par l'ACTH réalisée au bout de 6 et 12 semaines de traitement par des doses quotidiennes de 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg et 5 mg n'a mis en évidence aucune diminution de la production d'aldostérone ou de cortisol. Dès lors, aucune supplémentation en glucocorticoïdes ou minéralocorticoïdes n'est nécessaire.

Aucune modification n'a été observée au niveau des concentrations plasmatiques des androgènes (androstènedione et testostérone) chez les femmes ménopausées en bonne santé ayant reçu des doses uniques de 0,1 mg, 0,5 mg et 2,5 mg de létrozole, ni au niveau des concentrations plasmatiques d'androstènedione chez des patientes ménopausées traitées par des doses quotidiennes de 0,1 mg à 5 mg. Ces informations montrent que l'inhibition de la biosynthèse des œstrogènes ne provoque pas d'accumulation des précurseurs androgènes. Les taux plasmatiques de LH et de FSH ne sont pas modifiés chez les patientes traitées par le létrozole, pas plus que la fonction thyroïdienne évaluée par un test d'absorption de la TSH, de la T<sub>3</sub> et de la T<sub>4</sub>.

#### Traitement adjuvant

##### Étude BIG 1-98

L'étude BIG 1-98 était une étude multicentrique, en double aveugle, dans laquelle plus de 8 000 femmes 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, suivi de létrozole pendant 3 ans ; D. létrozole pendant 2 ans, suivi de 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.

**Table 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> (IC à 95 %)P</b>	<b>Létrozole N = 4003</b>	<b>Tamoxifène N = 4007</b>	<b>HR<sup>1</sup> (IC à 95 %)P</b>
Survie sans récurrence (critère d'évaluation principal) - événements (définie selon le 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,	330	374	0,87 (0,75,

Nombre de décès		1,06)		1,01)
-----------------	--	-------	--	-------

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 (SSR), 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)*

Les données à long terme actualisées de l'analyse des bras de traitement en monothérapie (ABM) comparaient l'efficacité de la monothérapie par létrozole par rapport à celle par tamoxifène (durée médiane du traitement adjuvant: (5 ans), sont présentés 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)**

	Létrozole N = 2463	Tamoxifène N = 2459	Rapport de risque <sup>1</sup> (IC à 95 %)	Valeur P
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 (SSR), 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), de survie globale (SG), de survie sans récurrence systémique (SSRS) ou de 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>	Rapport de risque	(intervalle de confiance à 97,5 %)	modèle de Cox Valeur p
[Létrozole →] Tamoxifène	146 0	254	1,03	(0,84, 1,26)	0,72
Létrozole	146 4	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), de survie globale (SG), de survie sans récurrence systémique (SSRS) ou de 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)**

	Létrozole → Tamoxifène	Létrozole
Nombre de patientes	1540	1546
Nombre de patientes présentant des événements de survie sans récurrence (définition selon le protocole)	330	319
Rapport de risque <sup>1</sup> (IC à 99 %)	1,04 (0,85, 1,27)	
	Létrozole → Tamoxifène	Tamoxifène <sup>2</sup>
Nombre de patientes	1540	1548
Nombre de patientes présentant des événements de survie sans récurrence (définition selon le protocole)	330	353
Rapport de risque <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 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 présenté 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, diminution qui 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)

Une étude multicentrique, en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo (MA-17), a été menée chez plus de 5 100 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein primitif avec 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 première 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 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 <sup>1</sup>			Suivi médian de 62 mois		
	Létrozole N = 2582	Placebo N = 2586	HR HR (IC à 95 %)² Valeur <i>p</i>	Létrozole N = 2582	Placebo N = 2586	HR HR (IC à 95 %)² Valeur <i>p</i>
<b>Survie sans récurrence<sup>3</sup></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)
<b>Survie globale</b>						
Décès	51 (2 %)	62 (2,4 %)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1 %)	232 (9,0 %)	1,13 (0,95, 1,36)
Décès <sup>4</sup>	--	--	--	236 <sup>5</sup> (9,1 %)	170 <sup>6</sup> (6,6 %)	0,78 (0,64, 0,96)

HR = Hazards 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 selon le protocole des événements de survie sans récurrence: 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) à 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 œstrogénique - bouffées de chaleur et sécheresse vaginale (en général pendant la première année de traitement) était significativement plus élevé 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 % vs 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

Une étude contrôlée en double aveugle a comparé létrozole 2,5 mg et tamoxifène 20 mg en traitement de première intention chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé. Chez 907 femmes, le létrozole s'est avéré supérieur au tamoxifène en termes de délai avant progression (critère d'évaluation principal), de réponse objective globale, de délai avant échec du traitement et de bénéfice clinique.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 9 ci-dessous:

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

Variable	Statistique	Létrozole	Tamoxifène
----------	-------------	-----------	------------

		N = 453	N = 454
<b>Délai avant progression</b>	Médiane	9,4 mois	6,0 mois
	(IC à 95 % pour la médiane)	(8,9, 11,6 mois)	(5,4, 6,3 mois)
	Rapport de risque (HR)	0,72	
	(IC à 95 % pour le HR)	(0,62, 0,83)	
		P < 0.0001	
<b>Taux de réponse objective (TRO)</b>	RC + RP	145 (32 %)	95 (21 %)
	(IC à 95 % pour le taux)	(28 ; 36 %)	(17 ; 25 %)
	Odds ratio	1,78	
	(IC à 95 % pour l'odds ratio)	(1,32, 2,40)	
		P = 0,0002	

De même, le délai avant progression était significativement plus long et le taux de réponse significativement plus élevé pour le létrozole, qu'une thérapie adjuvante par anti-œstrogènes ait été administrée au préalable ou non. Le délai avant progression était significativement plus long pour le létrozole, quel que soit le site principal 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.

La méthodologie de l'étude permettait aux patientes en progression soit de passer à l'autre traitement selon un plan croisé, soit de sortir de l'étude. Environ 50 % des patientes sont passées à l'autre traitement et la permutation était quasi compétente après 36 mois. Le temps médian jusqu'à la permutation était de 17 mois (pour létrozole à tamoxifène) et de 13 mois (pour tamoxifène à létrozole).

Le traitement de première intention par létrozole chez les patientes ayant un cancer du sein avancé a permis d'obtenir une survie globale médiane de 34 mois, contre 30 mois avec le tamoxifène (test du log-rank  $P=0,53$ , non significatif). L'absence d'avantage du létrozole en termes de survie pourrait s'expliquer par la méthodologie croisée de l'étude.

#### Traitement de seconde intention

Deux essais cliniques bien contrôlés ont comparé deux doses de létrozole (0,5 mg et 2,5 mg) à l'acétate de mégéstron et à l'aminoglutéthimide chez des femmes ménopausées ayant un cancer du sein avancé antérieurement traité par anti-œstrogènes.

Le délai avant progression n'était pas statistiquement différent avec létrozole 2,5 mg et avec l'acétate de mégéstron ( $P = 0,07$ ). Des différences statistiquement significatives ont été observées en faveur du létrozole 2,5 mg, par rapport à l'acétate de mégéstron, en termes de taux de réponse tumorale objective globale (24 % vs 16 %,  $P= 0,04$ ) et en termes de délai avant l'échec du traitement ( $P=0,04$ ). La survie globale n'était pas significativement différente entre les 2 bras ( $P = 0,2$ ).

Dans la seconde étude, la différence observée au niveau du taux de réponse entre létrozole 2,5 mg et aminoglutéthimide n'était pas statistiquement significative ( $P=0,06$ ). Létrozole 2,5 mg était statistiquement supérieur à l'aminoglutéthimide sur le plan du délai avant la progression ( $P=0,008$ ), de délai avant 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 par le tube digestif (biodisponibilité moyenne absolue: 99,9 %). L'ingestion d'aliments diminue légèrement la vitesse d'absorption ( $t_{\max}$  médian: 1 heure à jeun contre 2 heures en postprandial ; et  $C_{\max}$  moyenne:  $129 \pm 20,3$  nmol/litre à jeun contre  $98,7 \pm 18,6$  nmol/litre en postprandial), mais ne modifie pas le degré d'absorption (ASC). Cet effet mineur sur la vitesse d'absorption étant considéré comme non pertinent sur le plan clinique, le létrozole peut être pris sans tenir compte de l'heure des repas.

### Distribution

La liaison du létrozole aux protéines plasmatiques est d'environ 60 % et concerne principalement l'albumine (55 %). La concentration du létrozole au niveau des érythrocytes représente environ 80 % de la concentration plasmatique. Après administration de 2,5 mg de létrozole marqué au carbone 14, environ 82 % de la radioactivité plasmatique correspondent au composé 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  $0,87 \pm 0,47$  l/kg.

### Biotransformation

La clairance métabolique en carbinol, un métabolite dépourvu d'action pharmacologique, est la principale voie d'élimination du létrozole ( $Cl_m = 2,1$  l/h) mais elle est relativement lente comparée au flux sanguin hépatique (environ 90 l/h). Les isoenzymes 3A4 et 2A6 du cytochrome P450 se sont avérés capables de transformer 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 qui ont suivi l'administration de 2,5 mg de létrozole marqué au carbone 14 à des volontaires ménopausées en bonne santé,  $88,2 \pm 7,6$  % de la radioactivité ont été retrouvés dans les urines et  $3,8 \pm 0,9$  % dans les fèces. Au moins 75 % de la radioactivité retrouvés dans les urines sur 216 heures ( $84,7 \pm 7,8$  % de la dose) ont été 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 au niveau du plasma est d'environ 2 à 4 jours. Après une administration quotidienne de 2,5 mg, les taux d'équilibre sont atteints en 2 à 6 semaines. A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques sont environ 7 fois supérieures aux concentrations mesurées après une dose unique de 2,5 mg, et sont environ 1,5 à 2 fois supérieures aux valeurs à l'état d'équilibre estimées à partir des concentrations mesurées après une dose unique, ce qui révèle une légère non-linéarité de la pharmacocinétique du létrozole en cas d'administration quotidienne à la dose de 2,5 mg. Les taux d'équilibre étant constants dans le temps, on peut conclure à l'absence d'accumulation continue du létrozole.

### Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique du létrozole était proportionnelle à la dose après l'administration de doses orales uniques allant jusqu'à 10 mg (intervalle posologique: 0,01 mg à 30 mg) et après des doses quotidiennes de maximum 1,0 mg (intervalle posologique: 0,1 à 5 mg). Après l'administration d'une dose orale unique de 30 mg, une augmentation de l'ASC a été observée, qui s'est révélée légèrement supérieure à l'augmentation proportionnelle à la dose. Cette augmentation supérieure à l'augmentation proportionnelle à la dose s'explique probablement par la saturation des processus d'élimination métaboliques. Les concentrations à l'équilibre ont été atteintes en l'espace de 1 à 2 mois à toutes les posologies testées (0,1-5,0 mg par jour).

### Populations particulières

#### *Personnes âgées*

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

#### *Insuffisance rénale*

Lors d'une étude menée auprès de 19 volontaires présentant divers degrés de fonction rénale (clairance de la créatinine des 24 heures comprise entre 9 et 116 ml/min), aucun effet n'a été détecté sur la pharmacocinétique du létrozole après une dose unique de 2,5 mg. Outre l'étude ci-dessus évaluant l'effet de l'insuffisance rénale sur le létrozole, une analyse de covariance a été réalisée sur les données de deux études pivots (Etude AR/BC2 et Etude AR/BC3). La clairance calculée de la créatinine ( $CL_{cr}$ ) [intervalle pour l'Etude AR/BC2: 19 à 187 l/min ; intervalle pour l'Etude AR/BC3: 10 à 180 ml/min] n'a montré aucune association statistiquement significative avec les concentrations plasmatiques minimales de létrozole à l'état d'équilibre ( $C_{min}$ ). En outre, les données émanant de l'étude AR/BC2 et de l'étude AR/BC3 dans le traitement de deuxième ligne du cancer du sein métastatique ne mettent en évidence aucun signe d'effet délétère du létrozole sur la  $CL_{cr}$  ou sur l'altération de la fonction rénale.

Par conséquent, aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale ( $CL_{cr} \geq 10$  ml/min). Peu de données sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ( $CL_{cr} < 10$  ml/min).

#### *Insuffisance hépatique*

Lors d'une étude analogue conduite chez des sujets présentant divers degrés de fonction hépatique, les valeurs moyennes de l'ASC des volontaires souffrant d'insuffisance hépatique modérée (score B de Child-Pugh) étaient supérieures de 37 % à celles des sujets normaux, mais sont restées dans les limites des valeurs observées chez les sujets à fonction hépatique normale. Dans une étude comparant la pharmacocinétique du létrozole, après l'administration d'une dose orale unique chez huit sujets masculins atteints d'une cirrhose du foie associée à une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) à cette même pharmacocinétique chez des volontaires en bonne santé (N=8), l'ASC et le  $t_{1/2}$  ont augmenté respectivement de 95 % et de 187 %. Le létrozole devra donc être administré avec précaution chez les patientes individuelles atteintes d'insuffisance hépatique sévère, après une évaluation du rapport bénéfice/risque.

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

Plusieurs études de sécurité précliniques ont été menées chez les espèces animales habituelles, sans mettre en évidence de toxicité systémique ou de toxicité par rapport aux organes cibles.

Le létrozole a présenté un faible degré de toxicité aiguë chez les rongeurs exposés à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg. Chez le chien, le létrozole a provoqué des signes de toxicité modérée à la dose de 100 mg/kg.

Dans des études de toxicologie en administration répétée menées 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 produit. La dose dénuée d'effet indésirable s'élevait à 0,3 mg/kg pour les deux espèces.

L'administration orale du létrozole à des rats femelles a entraîné une diminution du rapport accouplement/gestation ainsi qu'une augmentation des pertes pré-implantatoires.

Les études *in vitro* et *in vivo* du potentiel mutagène du létrozole n'ont mis en évidence aucun signe de génotoxicité.

Lors d'une étude de 104 semaines réalisée chez le rat, aucune tumeur liée au traitement n'a été observée chez les rats mâles. Chez les rats femelles, une réduction de l'incidence de tumeurs mammaires bénignes et malignes a été observée avec toutes les doses de létrozole.

Lors d'une étude de 104 semaines réalisée chez la souris, aucune tumeur liée au traitement n'a été observée chez les souris mâles. Chez la souris femelle, une augmentation généralement dose-dépendante de l'incidence de tumeurs bénignes des cellules thécales de la granulosa ovarienne a été observée à toutes les doses de létrozole testées. Ces tumeurs étaient considérées liées à l'inhibition pharmacologique de la synthèse d'œstrogènes, et éventuellement dues à une augmentation de la LH, donnant lieu à une diminution des taux d'œstrogènes 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 été observé une augmentation de l'incidence de malformations fœtales, incluant une tête bombée et une fusion des vertèbres cervicales/centrales. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence des malformations fœtales chez le lapin. On ignore si les observations réalisées étaient une conséquence indirecte des propriétés pharmacologiques (inhibition de la synthèse d'œstrogènes) ou d'un effet direct du médicament (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Les observations précliniques se sont limitées à celles relevant de l'action pharmacologique établie, et constituent le seul problème de sécurité extrapolable à l'homme sur la base des études animales.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Lactose monohydraté  
Amidon de maïs  
Cellulose microcristalline  
Glycolate d'amidon sodique (type A)  
Hypromellose (6 mPas)  
Hydroxypropylcellulose  
Stéarate de magnésium  
Talc  
Huile de graines de coton  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Dioxyde de titane (E 171)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

48 mois

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

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

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

Plaquette en PVC/Aluminium

Conditionnements:

10 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
100 comprimés pelliculés - (10 x 10) comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA  
Esplanade Heysel b22  
1020 Bruxelles

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

BE371673

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 24/06/2010  
Date de dernier renouvellement: 05/11/2014

#### **10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation: 10/2019  
Date de mise à jour du texte: 09/2019