1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Letrozole Teva 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 pelliculé contient 60,42 mg de lactose et 0,02 mg de laque d'aluminium tartrazine (E102).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés convexes ronds standard, de couleur jaune foncé, portant ″93″ gravé sur une face et ″B1″ sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce avec des récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée.
- Prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein hormono-dépendant invasif chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par tamoxifène pendant 5 ans.
- Traitement de première ligne du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée.
- Traitement du cancer du sein à un stade avancé après rechute ou progression de la maladie chez la femme ménopausée (status endocrinien de ménopause naturelle ou artificielle), ayant été préalablement traitées par anti-œstrogènes.
- Traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée ayant un cancer HER-2 négatif à récepteurs hormonaux positifs, lorsque la chimiothérapie n'est pas adéquate et lorsqu'une 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 létrozole est 2,5 mg une fois par jour. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes âgées.

Chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique ou de stade avancé, poursuivre le traitement par létrozole jusqu'à la survenue d'une progression évidente de la tumeur.

Dans le cadre d'un traitement adjuvant et d'une extension du traitement adjuvant, poursuivre le traitement par létrozole pendant 5 ans ou jusqu'à la survenue d'une récidive de la tumeur, selon la première éventualité.

Dans le cadre du traitement adjuvant, un traitement séquentiel (létrozole pendant 2 ans, puis tamoxifène pendant 3 ans) peut également être envisagé (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Dans le cadre du traitement néoadjuvant, le traitement par létrozole peut être poursuivi pendant 4 à 8 mois afin d'obtenir une réduction optimale de la tumeur. En cas de réponse insuffisante, arrêter le traitement par létrozole et programmer une intervention chirurgicale et/ou discuter d'autres options thérapeutiques avec la patiente.

Population pédiatrique
L'utilisation de Letrozole Teva est déconseillée chez les enfants et les adolescents. La sécurité et l'efficacité de Letrozole Teva chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données disponibles sont limitées et aucune recommandation ne peut être formulée concernant la posologie.

Insuffisance rénale
Aucun ajustement posologique de létrozole n'est nécessaire pour les patientes atteintes d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine ≥ 10 ml/min.
Les données cliniques disponibles sont insuffisantes chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique
Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de létrozole chez les patientes ayant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A ou B de Child-Pugh). Les données disponibles sont insuffisantes concernant les patientes ayant une insuffisance hépatique sévère. Les patientes atteintes d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) nécessitent une surveillance étroite (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration
Prendre Letrozole Teva 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 2 ou 3 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.
- 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 post-ménopausique
Chez les patientes dont le statut post-ménopausique est douteux, mesurer les taux de LH (hormone lutéinisante), de FSH (hormone folliculo-stimulante) et/ou d'estradiol avant de débuter le traitement par létrozole. Seules les femmes ayant un statut endocrinien post-ménopausique doivent recevoir létrozole.

Insuffisance rénale
Le létrozole n'a pas été étudié chez un nombre suffisant de patientes dont la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min. Le rapport bénéfice/risque doit être considéré avec précaution avant l'administration de létrozole à ces patientes.

Insuffisance hépatique
Chez les patientes ayant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), l'exposition systémique et la demi-vie terminale étaient plus ou moins multipliées par 2 par rapport aux volontaires sains. Ces patientes doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite (voir rubrique 5.2).

Effets osseux
Le létrozole est un agent puissant diminuant le taux d'œstrogène. La densité minérale osseuse des femmes présentant des antécédents d'ostéoporose et/ou de fractures ou ayant un risque accru d'ostéoporose devront avoir une évaluation de la densité minérale osseuse avant de débuter le traitement adjuvant ou le traitement adjuvant prolongé selon les recommandations en vigueur. Le développement d'une ostéoporose devra être recherché pendant et après le traitement par létrozole. Un traitement curatif ou prophylactique de l'ostéoporose devra être initié si nécessaire et associé à une surveillance adaptée. Dans le cadre d'un traitement adjuvant, un schéma séquentiel (létrozole pendant 2 ans, puis tamoxifène pendant 3 ans) peut également être envisagé en fonction du profil de sécurité 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
Eviter l'administration concomitante de létrozole avec le tamoxifène, d'autres anti-œstrogènes ou des traitements à base d'œstrogènes, car ces substances peuvent diminuer l'action pharmacologique du létrozole (voir rubrique 4.5).

Excipient(s)

Lactose
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) ne doivent pas prendre ce médicament.

Laque d'aluminium tartrazine
Ce médicament contient de la laque d'aluminium tartrazine (E102) et peut provoquer des réactions allergiques.

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Le métabolisme du létrozole est partiellement catalysé par le CYP2A6 et le CYP3A4. La cimétidine, un inhibiteur faible et non spécifique des enzymes du CYP450, n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de létrozole. On ignore l'effet des inhibiteurs puissants du CYP450.

A ce jour, il n'existe aucune expérience clinique concernant l'utilisation de létrozole en association avec des œstrogènes ou d'autres agents anticancéreux, autres que le tamoxifène. Le tamoxifène, les autres anti-œstrogènes ou les traitements à base d'œstrogènes peuvent diminuer l'action pharmacologique du létrozole. De plus, on a constaté que l'administration concomitante de Tamoxifène et de létrozole induisait une diminution importante des concentrations plasmatiques de létrozole. Eviter l'administration concomitante de létrozole avec le Tamoxifène, d'autres anti-œstrogènes ou des œstrogènes.

In vitro, le létrozole inhibe les isoenzymes 2A6 et, plus modérément, 2C19 du cytochrome P450. La pertinence clinique de cette inhibition est néanmoins inconnue. La prudence est donc de rigueur en cas d'administration concomitante de létrozole avec des médicaments dont l'élimination dépend principalement de ces isoenzymes et dont l'index thérapeutique est étroit (p. ex. phénytoïne, clopidogrel).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

<u>Femmes en péri-ménopause ou fertiles</u>
Létrozole ne doit être utilisé que chez les femmes présentant un statut post-ménopausique clairement établi (voir rubrique 4.4). Vu qu'il existe des cas de reprise de la fonction ovarienne pendant le traitement par létrozole malgré un statut post-ménopausique confirmé au début de la thérapie, le médecin doit discuter avec la patiente de la mise en place d'une contraception adéquate, si nécessaire.

<u>Grossesse</u>
Etant donné que l'expérience clinique mentionne des cas isolés d'anomalies congénitales (fusion labiale, ambiguïté sexuelle), létrozole peut provoquer des malformations congénitales lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Les 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 les 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 la rubrique 4.3).

Fertilité
L'action pharmacologique du létrozole consiste à diminuer la production d'œstrogènes par inhibition de l'aromatase. Chez les femmes non ménopausées, l'inhibition de la synthèse des œstrogènes induit par rétrocontrôle une augmentation des taux de gonadotrophines (LH, FSH). L'augmentation des 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 a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des cas de fatigue et d'étourdissement ayant été observés lors de l'administration de létrozole et des cas de somnolence ayant été peu fréquemment rapportés, la prudence est donc recommandée 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 sous létrozole se basent principalement sur les données collectées au cours des études cliniques.

Jusqu'à environ un tiers des patientes traitées par létrozole en présence de métastases et environ 80 % des patientes traitées dans le cadre d'un traitement adjuvant ou d'une extension du traitement adjuvant, ont présenté des effets indésirables. La majorité de ces effets indésirables sont survenus pendant les premières semaines du traitement.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques étaient des bouffées de chaleur, une hypercholestérolémie, des arthralgies, une fatigue, une augmentation de la transpiration et des nausées.

D'autres effets indésirables importants pouvant survenir sous létrozole sont: effets osseux tels qu'une ostéoporose et/ou des fractures osseuses et effets cardiovasculaires (incluant des incidents vasculaires cérébraux et thromboemboliques). Les catégories de fréquence de ces effets indésirables sont décrites dans le Tableau 1.

Tableau des effets indésirables
Les fréquences des effets indésirables observés sous létrozole se basent principalement sur les données recueillies au cours des études cliniques.
Les effets indésirables suivants, mentionnés dans le Tableau 1, ont été rapportés au cours des études cliniques et de l'expérience acquise depuis la mise sur le marché de létrozole:

Tableau 1
Les effets indésirables sont classés par fréquence d'apparition, les plus fréquents d'abord, en utilisant la

règle suivante: très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 et < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000 et < 1/100); rare (≥ 1/10 000 et < 1/1 000); très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Infections et infestations	
Peu fréquent:	Infection urinaire
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	
Peu fréquent:	Douleurs tumorales [1]
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent:	Leucopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée:	Réaction anaphylactique
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), irritabilité
Affections du système nerveux	
Fréquent:	Céphalées, vertiges
Peu fréquent:	Somnolence, insomnie, troubles de la mémoire, dysesthésie (incluant paresthésies, hypoesthésie), dysgueusie, accident vasculaire cérébral, syndrome du canal carpien
Affections oculaires	
Peu fréquent:	Cataracte, irritation oculaire, vision floue
Affections cardiaques	
Fréquent :	Palpitations[1]
Peu fréquent:	Tachycardie, incidents cardiaques ischémiques (incluant l'apparition ou l'aggravation d'un angor, un angor nécessitant un traitement chirurgical, un infarctus du myocarde et une ischémie myocardique)
Affections vasculaires	
Très fréquent:	Bouffées de chaleur
Fréquent:	Hypertension
Peu fréquent:	Thrombophlébites (incluant thrombophlébites veineuses superficielles et profondes)
Rare:	Embolie pulmonaire, thrombose artérielle, infarctus cérébral
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent:	Dyspnée, toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent:	Nausées, dyspepsie[1], constipation, douleur abdominale, diarrhée, vomissements
Peu fréquent:	Sécheresse buccale, stomatite[1]
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent:	Augmentation des taux d'enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie, jaunisse
Fréquence	Hépatite

indéterminée:	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent:	Hyperhidrose
Fréquent:	Alopécie, rash (incluant éruptions érythémateuses, maculopapuleuses, psoriasiformes et vésiculeuses), sécheresse cutanée.
Peu fréquent:	Prurit, urticaire
Fréquence indéterminée:	Œdème de Quincke, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent:	Arthralgie
Fréquent:	Myalgie, douleurs osseuses[1], 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:	Pertes vaginales, sécheresse vulvo-vaginale, douleur dans le sein
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent:	Fatigue (incluant asthénie, malaise)
Fréquent:	Œdème périphérique, douleur thoracique
Peu fréquent:	Œdème général, sécheresse des muqueuses, soif, pyrexie
Investigations	
Fréquent:	Prise de poids
Peu fréquent:	Perte de poids

[1] Effets indésirables uniquement rapportés en présence de métastases

Certains effets indésirables ont été rapportés avec des fréquences considérablement différentes dans le cadre d'un traitement adjuvant. Les tableaux suivants fournissent des informations concernant les différences significatives observées entre un traitement par létrozole et une monothérapie par Tamoxifène, et en cas de traitement séquentiel par létrozole/tamoxifène.

Tableau 2 Traitement adjuvant par létrozole en monothérapie *versus* tamoxifène en monothérapie – effets indésirables pour lesquels il existe des différences significatives

	Letrozole, taux d'incidence		**Tamoxifène, taux d'incidence**	
	N=2448		**N=2447**	
	Durant le traitement (suivi median 5 ans)	**À tout moment après la randomisation (suivi median 8 ans)**	**Durant le traitement (suivi médian 5 ans)**	**À tout moment après la randomisation (suivi median 8 ans)**

Fracture	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 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 *versus* létrozole en monothérapie – effets indésirables pour lesquels il existe des différences significatives

	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	10,0%	7,7%*	9,7%
Affections prolifératives 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%**
* Fréquence significativement plus faible que sous létrozole en monothérapie ** Fréquence significativement plus élevée que sous létrozole en monothérapie Remarque: La période de notification des effets indésirables inclut la période de traitement et les 30 jours			

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables cardiaques

Dans le cadre du traitement adjuvant, en plus des données présentées dans le Tableau 2, les effets indésirables suivants ont été respectivement rapportés pour létrozole et le tamoxifène (durée médiane du traitement de 60 mois plus 30 jours): angor nécessitant une chirurgie (1,0 % contre 1,0 %), 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 extension du traitement adjuvant, les effets indésirables suivants ont été respectivement rapportés pour létrozole (durée médiane du traitement: 5 ans) et le placebo (durée médiane du traitement: 3 ans): angor nécessitant une chirurgie (0,8 % contre 0,6 %), apparition ou aggravation d'un angor (1,4 % contre 1,0 %), infarctus du myocarde (1,0 % contre 0,7 %), incident thromboembolique* (0,9 % contre 0,3 %), accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire* (1,5 % contre 0,8 %).

Les effets indésirables marqué d'un * étaient significativement différents d'un point de vue statistique dans les deux bras de traitement.

Effets indésirables squelettiques
Pour les données de sécurité concernant les effets indésirables squelettiques dans le cadre d'un traitement adjuvant, veuillez consulter le Tableau 2.

Dans le cadre d'une extension du traitement adjuvant, la fréquence des fractures ou de l'ostéoporose était 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 du traitement était de 5 ans pour 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'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be - Division Vigilance - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9. Surdosage
Des cas isolés de surdosage de létrozole ont été signalés.
On ne connaît aucun traitement spécifique pour le surdosage; le traitement sera symptomatique et de soutien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Traitement endocrinien. Antagoniste hormonal et substances apparentées: inhibiteur de l'aromatase.
Code ATC: L02B G04

Effets pharmacodynamiques
L'élimination de la stimulation de la croissance médiée par les 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'une endocrinothérapie est instituée. Chez la femme ménopausée, les œstrogènes proviennent principalement de l'action d'une enzyme, l'aromatase, qui convertit les androgènes surrénaux (principalement l'androstènedione et la testostérone), en estrone et estradiol. La suppression de la biosynthèse des œstrogènes dans les tissus périphériques et 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 façon compétitive à la fraction hème du complexe cytochrome P450-aromatase, ce qui provoque une réduction de la biosynthèse des œstrogènes dans tous les tissus, où ce complexe est présent.

Chez la femme ménopausée saine, des doses uniques de 0,1 mg, 0,5 mg et 2,5 mg de létrozole diminuent les concentrations sériques d'estrone et d'estradiol de 75 %, 78 % et 78 % respectivement, par rapport aux valeurs initiales. Une réduction maximale est obtenue en 48-78 heures.

Chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade avancé, l'administration de de doses quotidiennes de 0,1 mg à 5 mg a diminué les concentrations plasmatiques d'estradiol, d'estrone et de sulfate d'estrone 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'estrone et de sulfate d'estrone se situent au-dessous de la limite de détection des méthodes de dosage, ce qui indique qu'une réduction œstrogénique plus marquée 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 stéroïdogenèse surrénalienne n'a été observée. Aucune modification cliniquement pertinente n'a été notée au niveau des concentrations plasmatiques de cortisol, d'aldostérone, de 11-désoxycortisol, de 17-hydroxyprogestérone 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. Le test de stimulation par l'ACTH réalisé après 6 et 12 semaines de traitement avec des doses quotidiennes de 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg et 5 mg n'a indiqué aucune atténuation de la production d'aldostérone ou de cortisol. De ce fait, 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 saines après 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 les patientes ménopausées traitées par des doses quotidiennes de 0,1 mg à 5 mg, ce qui indique que le blocage de la biosynthèse des œstrogènes ne provoque pas d'accumulation des précurseurs androgènes. Les taux plasmatiques de LH et de FSH des patientes traitées par le létrozole ne sont pas modifiés, pas plus que la fonction thyroïdienne évaluée par dosage de T3, T4 et TSH.

Traitement adjuvant

Etude BIG 1-98
L'étude BIG 1-98 était une étude multicentrique, réalisée en double aveugle chez plus de 8 000 femmes ménopausées ayant un cancer du sein de stade précoce à récepteurs hormonaux positifs, qui 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 primaire était la survie sans maladie (SSM); les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient le délai de survenue de métastases à distance (DMD), la survie sans métastases à distance (SSMD), la survie globale (SG), la survie sans maladie systémique (SSMS), l'apparition d'un cancer du sein controlatéral invasif et le délai de survenue d'une récidive du cancer du sein.

Résultats d'efficacité après une durée médiane de suivi de 26 mois et 60 mois
Les données du Tableau 4 reflètent les résultats de l'analyse principale (AP), réalisée d'après 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 mois et une durée médiane de suivi de 26 mois, et après une durée médiane de traitement de 32 mois et une durée médiane de suivi de 60 mois.

Les taux de SSM à 5 ans étaient de 84 % pour létrozole et de 81,4 % pour le tamoxifène.

Tableau 4 Analyse principale: Survie sans maladie et survie globale après une durée médiane de suivi de 26 mois et après une durée médiane de suivi de 60 mois (population en ITT)

Analyse principale						
	Durée médiane de suivi de 26 mois			**Durée médiane de suivi de 60 mois**		
	Létrozole N=4 003	**Tamoxifène N=4 007**	**HR[1] (IC à 95 %) P**	**Létrozole N=4 003**	**Tamoxifène N=4 007**	**HR[1] (IC à 95 %) P**
Survie sans maladie (critère d'évaluation primaire) – événements (définition du protocole[2])	351	428	0,81 (0,70-0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77-0,96) 0,008
Survie globale (critère d'évaluation secondaire) Nombre de décès	166	192	0,86 (0,70-1,06)	330	374	0,87 (0,75-1,01)

HR = Hazard ratio; IC = Intervalle de Confiance

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

[2] Evénements pris en compte pour définir la SSM: récidive locorégionale, métastases à distance, cancer du sein controlatéral invasif, seconde tumeur primitive (autre qu'un cancer du sein), décès de toute cause sans antécédents de cancer

Résultats après une durée médiane de suivi de 96 mois (uniquement bras de traitement en monothérapie)
Le bilan à long terme de l'efficacité d'une monothérapie de létrozole par rapport à une monothérapie de tamoxifène (durée médiane du traitement adjuvant: 5 ans) réalisé dans le cadre de l'analyse des bras de traitement en monothérapie (ABM) est présenté dans le Tableau 5.

Tableau 5 Analyse des Bras de traitement en Monothérapie: Survie sans maladie et survie globale après une durée médiane de suivi de 96 mois (population en ITT)

	Létrozole N =2463	Tamoxifène N=2459	Hazard Ratio[1] (IC à 95 %)	Valeur P

Événements de survie sans maladie (critère d'évaluation primaire)[2]	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Délai de survenue de métastases à distance (critère d'évaluation secondaire)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06
Survie globale (critère d'évaluation secondaire) – décès	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	0,08
Analyse de données censurées de SSM[3]	626	649	0,83 (0,74, 0,92)	
Analyse de données censurées de SG[3]	393	419	0,81 (0,70, 0,93)	

[1] Test du log rank, stratifié en fonction de l'option de randomisation et de l'utilisation d'une chimiothérapie (oui/non)
[2] Evénements pris en compte pour définir la SSM: récidive locorégionale, métastases à distance, cancer du sein controlatéral invasif, seconde tumeur primitive (autre qu'un cancer du sein), décès de toute cause sans antécédents de cancer
[3] Observations dans le bras tamoxifène, censurées au moment du passage sélectif au létrozole

Analyse des traitements séquentiels (ATS)
L'analyse des traitements séquentiels (ATS) concerne la seconde question principale de l'étude BIG 1-98, c.-à-d. celle de savoir si le traitement séquentiel par tamoxifène et létrozole serait supérieur à une monothérapie. Aucune différence significative n'a été observée entre le traitement séquentiel et la monothérapie en termes de SSM, SG, SSMS ou SSMD (Tableau 6).

Tableau 6 Analyse des traitements séquentiels de la survie sans maladie utilisant le létrozole comme traitement hormonal initial (population ATS ayant changé de traitement)

	N	Nombre d'événements[1]	Hazard ratio[2]	(intervalle de confiance à 97,5 %)	Valeur P selon le modèle de Cox
Létrozole → Tamoxifène	1 460	254	1,03	(0,84, 1,26)	0,72
Létrozole	1464	249			

[1] Définition du protocole, incluant les secondes tumeurs primitives autres qu'un cancer du sein, après le changement de traitement/au-delà de deux ans
[2] Ajusté en fonction de l'utilisation d'une chimiothérapie

Les comparaisons par paires des ATS depuis la randomisation n'ont révélé aucune différence significative en termes de SSM, SG, SSMS ou SSMD (Tableau 7).

Tableau 7 Analyses des traitements séquentiels depuis la randomisation (ATS-R) de la survie sans maladie (population en ITT, ATS-R)

	Létrozole → Tamoxifène	Létrozole
Nombre de patientes	1 540	1 546

Nombre de patientes ayant présenté des événements définissant la SSM (définition du protocole)	330	319
Hazard ratio[1] (IC à 99 %)	1,04 (0,85, 1,27)	
	Létrozole → Tamoxifène	**Tamoxifène[2]**
Nombre de patientes	1 540	1 548
Nombre de patientes ayant présenté des événements définissant la SSM (définition du protocole)	330	353
Hazard ratio[1] (IC à 99 %)	0,92 (0,75, 1,12)	

[1] Ajusté en fonction de l'utilisation d'une chimiothérapie (oui/non)

[2] 626 patientes (40 %) sont sélectivement passées à un traitement par létrozole après la levée de l'aveugle au niveau du bras tamoxifène en 2005

Etude D2407

L'étude D2407 est une étude de sécurité multicentrique, randomisée, réalisée en ouvert après l'approbation du médicament, dont le protocole vise 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 un traitement par létrozole pendant 5 ans ou un traitement par tamoxifène pendant 2 ans, puis un traitement par létrozole pendant 3 ans.

Après 24 mois, une différence statistiquement significative a été observée au niveau du critère d'évaluation primaire; la DMO au niveau de la colonne lombaire (L2-L4) présentait une réduction médiane de 4,1 % pour le létrozole, par rapport à une augmentation médiane de 0,3 % pour le tamoxifène.

Aucune patiente présentant une DMO normale à l'état initial n'a développé une ostéoporose pendant les 2 ans de traitement et seulement 1 patiente présentant une ostéopénie à l'état initial (T-score de -1,9) a développé une ostéoporose pendant la période de traitement (évaluation par un organisme central).

Les résultats de la DMO au niveau de la hanche totale étaient similaires à ceux observés pour la colonne lombaire, mais moins marqués.

Aucune différence significative n'a été observée entre les traitements au niveau de la fréquence des fractures: 15 % dans le bras létrozole, 17 % dans le bras tamoxifène.

Dans le bras tamoxifène, après 6 mois, les taux médians de cholestérol total diminuaient de 16 % par rapport à la valeur initiale et cette diminution se maintenait au cours des visites ultérieures jusqu'au 24^{e} mois. Dans le bras létrozole, les taux de cholestérol total étaient relativement stables au cours du temps, avec une différence statistiquement significative en faveur du tamoxifène à chaque moment de d'évaluation.

Extension du traitement adjuvant (MA-17)

Au cours d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée par placebo et réalisée en double aveugle (MA-17) chez plus de 5 100 femmes ménopausées ayant un cancer du sein primitif à récepteurs positifs ou indéterminés et ayant terminé le traitement adjuvant par tamoxifène (4,5 à 6 ans). Ces patientes ont été randomisées pour recevoir létrozole ou un placebo pendant 5 ans.

Le critère d'évaluation primaire était la survie sans maladie, définie comme étant l'intervalle de temps entre

la randomisation et la première survenue d'une récidive locorégionale, de métastases à distance ou d'un cancer du sein controlatéral.

La première analyse intermédiaire planifiée a été réalisée après une durée médiane de suivi d'environ 28 mois (25 % des patientes ont été suivies pendant au moins 38 mois) et a révélé que létrozole diminuait significativement le risque de récidive du cancer du sein (réduction de 42 %), par rapport au placebo (HR 0,58; IC à 95 %: 0,45-0,76; P=0,00003). Le bénéfice en faveur du létrozole était observé, indépendamment du statut ganglionnaire. Aucune différence significative n'a été observée en termes de survie globale: 51 décès pour létrozole, 62 décès pour le placebo; 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 selon un mode 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 éligibles (en rémission au moment de la levée de l'aveugle) ont choisi de passer au traitement par létrozole. L'analyse finale incluait 1 551 femmes qui sont passées du placebo au traitement par létrozole après une durée médiane de 31 mois (intervalle: 12 à 106 mois), après la fin du traitement adjuvant par tamoxifène. La durée médiane du traitement par létrozole après le changement de traitement était de 40 mois.

L'analyse finale réalisée après une durée médiane de suivi de 62 mois a confirmé la réduction significative du risque de récidive du cancer du sein sous létrozole.

Tableau 8 Survie sans maladie et survie globale (population en ITT modifiée)

	Durée médiane de suivi de 28 mois			Durée médiane de suivi de 62 mois		
	Létrozole N=2 582	Placebo N=2 586	HR (IC à 95 %) [2] Valeur P	Létrozole N=2 582	Placebo N=2 586	HR (IC à 95 %) [2] Valeur P
Survie sans maladie [3]						
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 SSM à 4 ans	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4 %	
Survie sans maladie [3], incluant les décès de toute cause						
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 SSM à 5 ans	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
Métastases à distance						
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)
Décès [4]	--	--	--	2365 (9,1 %)	1706 (6,6 %)	0,78

HR = Hazard ratio; IC = Intervalle de Confiance

[1] Lorsque l'aveugle a été levé en 2003, 1 551 patientes du bras placebo (60 % des patientes éligibles pour

le changement de traitement, c.-à-d. en rémission) sont passées au traitement par létrozole après une durée médiane de 31 mois après la randomisation. Les analyses présentées ici ne tiennent pas compte du changement sélectif de traitement.
[2] Stratifié en fonction du statut des récepteurs, du statut ganglionnaire et de la chimiothérapie adjuvante antérieure.
[3] Définition des événements pris en compte pour la survie sans maladie selon le protocole: récidive locorégionale, métastases à distance ou cancer du sein controlatéral.
[4] Analyse exploratoire, avec censure des données de durées de suivi au moment du changement de traitement (s'il a eu lieu) dans le bras placebo.
[5] Durée médiane de suivi de 62 mois.
[6] Durée médiane de suivi jusqu'au changement de traitement (le cas échéant) de 37 mois.

Au cours de la sous-étude « densité minérale osseuse » de l'étude MA-17, des suppléments de calcium et de vitamine D ont été simultanément administrés et les diminutions de la DMO par rapport aux valeurs initiales étaient plus importantes sous létrozole que sous placebo. La seule différence statistiquement significative survenait 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).

Au cours de la sous-étude « profil lipidique » de l'étude MA-17, aucune différence significative n'a été observée entre le létrozole et le placebo au niveau des taux de cholestérol total ou des différentes fractions lipidiques.

Au cours de la sous-étude actualisée sur la qualité de vie, aucune différence significative n'a été observée entre les traitements au niveau du score de dimension physique ou du score de dimension mentale, ni au niveau de l'un des scores des domaines de l'échelle SF-36. Selon l'échelle MENQOL, le nombre de femmes gênées par les symptômes induits par la privation d'œstrogènes (bouffées de chaleur et sécheresse vaginale, survenant généralement pendant la première année du traitement) était significativement plus élevé dans le bras létrozole que dans le bras placebo. Le symptôme gênant la plupart des patientes dans les deux bras de traitement était les myalgies, avec une différence statistiquement significative en faveur du placebo.

Traitement néoadjuvant
Une étude (P024) a été réalisée en double aveugle chez 337 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein, qui ont été randomisées pour recevoir 2,5 mg de létrozole pendant 4 mois ou le tamoxifène pendant 4 mois. A l'état initial, toutes les patientes avaient des tumeurs de stade T2-T4c, N0-2, M0, ER et/ou PgR positives, et aucune patiente n'était candidate 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 confirmé d'une manière constante par l'échographie (létrozole 35 % contre tamoxifène 25 %, P=0,04) et la 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 révélé une progression de la maladie chez 12 % des patientes traitées par Létrozole et 17 % des patientes traitées par tamoxifène.

Traitement de première intention
Un essai clinique contrôlé en double aveugle a comparé le létrozole 2,5 mg au Tamoxifène 20 mg en traitement de première intention chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade

avancé. Chez 907 patientes, le létrozole est supérieur au tamoxifène en terme de durée de survie sans progression (critère principal), de réponse objective, de temps jusqu'à échec du traitement et de bénéfice clinique.

Les résultats obtenus sont décrits dans le tableau 9:

Tableau 9 Résultats après suivi médian de 32 mois

Variable	**Statistique**	**Létrozole n=453**	**Tamoxifène n=454**
Durée de survie sans progression	Médiane	9,4 mois	6,0 mois
	(IC 95 % pour médiane)	(8,9, 11,6 mois)	(5,4, 6,3 mois)
	Risque relatif (RR)	0,72	
	(IC 95 % pour risque relatif)	(0,62, 0,83)	
	P	<0,0001	
Taux de réponse objective (TRO)	(RC + RP)	145 (32%)	95 (21%)
	(IC 95 % pour le taux)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Rapport des cotes	1,78	
	(IC 95 % pour le rapport des cotes)	(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, qu'une thérapie adjuvante par anti-œstrogènes ait été administrée ou pas. Le délai de survenue d'une progression était significativement plus long pour létrozole, indépendamment du site principal de la maladie. Le délai médian de survenue d'une progression était de 12,1 mois pour létrozole et de 6,4 mois pour le Tamoxifène chez les patientes ayant uniquement une atteinte des tissus mous, et la médiane était de 8,3 mois pour létrozole et de 4,6 mois pour le tamoxifène chez les patientes ayant des métastases viscérales.

Dans le protocole de l'étude il était prévu de proposer aux patientes en progression soit un croisement des traitements, soit de sortir de l'étude. Environ 50 % des patientes ont choisi le croisement vers l'autre bras de traitement, pour une durée d'approximativement 36 mois. Le temps médian avant le croisement était de 17 mois pour les patientes traitées par létrozole suivi par le tamoxifène et de 13 mois pour les patientes traitées par le tamoxifène suivi par létrozole.

Le traitement de première ligne du cancer du sein de stade avancé par létrozole a permis d'atteindre une survie globale médiane de 34 mois, contre 30 mois pour le tamoxifène (test du log rank, P=0,53, non significatif). L'absence d'un effet bénéfique du traitement par létrozole sur la survie globale pourrait s'expliquer par le protocole de type croisé de l'étude.

<u>Traitement de seconde intention</u>
Deux essais cliniques contrôlés ont été réalisés comparant deux doses de létrozole (0,5 mg et 2,5 mg), respectivement, à l'acétate de mégestrol et à l'aminoglutéthimide chez des femmes ménopausées ayant un cancer du sein avancé antérieurement traité par anti-œstrogènes.

La durée de survie sans progression n'était pas statistiquement différente entre le létrozole 2,5 mg et l'acétate de mégestrol (p = 0,07). Des différences statistiquement significatives ont été observées en faveur du létrozole 2,5 mg comparé à l'acétate de mégestrol en termes de taux de réponse tumorale objective globale (24 % versus 16 %, p = 0,04) et en termes de temps jusqu'à 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, on n'a pas constaté de différence statistiquement significative du taux de réponse 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 survie sans progression (p = 0,008), de survie jusqu'à échec du traitement (p = 0,003) et de survie globale (p = 0,002).

Cancer du sein chez l'homme
L'utilisation de létrozole n'a pas été étudiée chez les hommes atteints de cancer du sein.

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 versus 2 heures en postprandial; et C_{max} moyenne: 129 ± 20,3 nmol/L à jeun versus 98,7 ± 18,6 nmol/L 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 donc être pris sans tenir compte de l'heure des repas.

Distribution
La liaison du létrozole aux protéines plasmatiques est de 60 % environ et concerne principalement l'albumine (55 %). La concentration du létrozole dans les érythrocytes représente 80 % environ de la concentration plasmatique. Après administration de 2,5 mg de létrozole radiomarqué au ^{14}C, environ 82 % de la radioactivité plasmatique correspondent 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 ± 0,47 L/kg.

Biotransformation
La clairance métabolique en un métabolite carbinol 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 avérées capables de transformer le létrozole en ce métabolite. La formation de métabolites mineurs non identifiés, ainsi que 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 radiomarqué au ^{14}C à des volontaires ménopausées saines, 88,2 ± 7,6 % de la radioactivité ont été retrouvés dans les urines et 3,8 ± 0,9 % dans les selles. Au moins 75 % de la radioactivité retrouvés dans les urines sur 216 heures (84,7 ± 7,8 % de la dose) ont été attribués au glucuronide 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 indique 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 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 un à deux mois pour tous les régimes posologiques testés (0,1 à 5,0 mg par jour).

Populations particulières

Patientes âgées

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

Insuffisance rénale

Lors d'une étude menée sur 19 volontaires présentant divers degrés de fonction rénale (clairance de la créatinine sur 24 heures allant de 9 à 116 mL/min), aucun effet n'a été retrouvé 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 montre 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 montrent 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 ≥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 analogue conduite chez des sujets présentant des degrés variés de fonction hépatique, les valeurs moyennes de l'ASC des volontaires souffrant d'insuffisance hépatocellulaire modérée (Child-Pugh B) étaient de 37 % supérieures 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 une administration orale unique chez 8 sujets masculins atteints d'une cirrhose du foie avec insuffisance hépatocellulaire sévère (Child-Pugh C), à des volontaires sains (N=8), l'ASC et la demi-vie augmentent respectivement de 95 % et 187 %. Ainsi létrozole devra être administré avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel.

5.3. Données de sécurité préclinique

De nombreuses études de sécurité précliniques ont été menées chez les espèces animales habituelles, sans mettre en évidence de toxicité générale ou vis-à-vis d'organes cible.

Le létrozole a présenté un faible degré de toxicité aiguë chez les rongeurs exposés à des doses atteignant 2000 mg/kg. Chez le chien, le létrozole a provoqué des signes de toxicité modérée à la dose de 100 mg/kg.

Lors d'études de toxicité par administration réitérée menées chez le rat et le chien sur des périodes allant jusqu'à 12 mois, les principaux résultats observés ont pu être attribués à l'action pharmacologique du composé. La dose n'entraînant pas d'effet indésirable était de 0,3 mg/kg pour 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.

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

Lors d'une étude de 104 semaines chez le rat, aucune tumeur imputable au traitement n'a été observée chez les rats mâles. Chez les rats femelles, une faible incidence de tumeurs mammaires bénignes et malignes a été observée à 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 chez les souris femelles, 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 toxique pour l'embryon et le fœtus après l'administration orale de doses cliniquement pertinentes chez des rates et des lapines en gestation. Chez les rates portant des fœtus vivants, une augmentation de l'incidence de malformations fœtales a été observée et ces malformations incluaient un bombement de la tête et une fusion des vertèbres cervicales/centrales. Aucune augmentation de l'incidence des malformations fœtales n'a été observée chez le lapin. On ignore s'il s'agissait d'une conséquence indirecte des propriétés pharmacologiques (inhibition de la biosynthèse des œstrogènes) ou d'un effet direct du médicament (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Les observations précliniques se sont limitées à celles associées à l'effet pharmacologique reconnu, constituant le seul problème de tolérance extrapolable à l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé
Cellulose microcristalline
Amidon de maïs

Stéarate de magnésium
Lactose monohydraté
Silice colloïdale anhydre
carboxyméthylamidon sodique (type A)

Pelliculage
Opadry II 85F32723 Jaune constitué par:
Oxyde de fer jaune (E172)
Macrogol 3350
Dioxyde de titane (E171)
Talc
Laque d'aluminium carmin d'indigo (E132)
Alcool polyvinylique
Laque d'aluminium tartrazine (E102)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes transparentes en PVC/PVdC-Aluminium

Présentations: 1, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 60, 90, 98 et 100 comprimés pelliculés; Présentations pour hôpital de 50 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

TEVA GMBH, GRAF-ARCO-STRASSE 3, 89079 ULM, ALLEMAGNE

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

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

Date de première autorisation : 12/04/2010
Date de renouvellement de l'autorisation : 19/12/2012

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

Date de mise à jour du RCP: 04/2026.
Date d'approbation du RCP : 04/2026.