ANSM - Mis à jour le : 18/09/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LETROZOLE SANDOZ 2,5 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de létrozole.

Excipient(s) à effet notoire

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé, jaune foncé, rond, faces légèrement biconvexes, bords biseautés.

Le comprimé est gravé "FV" sur une face et "CG" sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs,

- 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 intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée,

- Traitement du cancer du sein à un stade avancé après rechute ou progression de la maladie chez la femme ménopausée (statut endocrinien de ménopause naturelle ou artificielle) ayant été préalablement traitée par des antiestrogènes,

- Traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER-2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée.

L'efficacité du létrozole 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 SANDOZ est de 2,5 mg en une prise quotidienne. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez la patiente âgée.

Chez les patientes présentant un cancer du sein avancé ou métastatique, le traitement par LETROZOLE SANDOZ doit être poursuivi jusqu'à progression manifeste de la maladie.

En traitement adjuvant ou en prolongation du traitement adjuvant, le traitement par LETROZOLE SANDOZ doit être poursuivi pendant 5 ans ou jusqu'à rechute de la maladie, selon ce qui survient en premier.

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

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

Population pédiatrique

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

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique de LETROZOLE SANDOZ n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine ? 10 ml/min. Il n'existe pas de données suffisantes pour les cas d'insuffisance rénale où 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 SANDOZ n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classe A ou B de Child-Pugh). Il n'existe pas de données suffisantes chez les patientes présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Une surveillance étroite s'impose chez ces patientes (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

LETROZOLE SANDOZ 2,5 mg, comprimé pelliculé doit être pris par voie orale, au cours ou en dehors des repas.

En cas d'oubli d'une dose, la patiente doit prendre son comprimé aussitôt qu'elle s'en aperçoit. Toutefois, s'il est presque l'heure de la prise suivante (intervalle de 2 ou 3 heures), la patiente ne doit pas prendre la dose oubliée, et doit poursuivre le schéma posologique habituel. Les doses ne doivent pas être doublées. En effet, lors de l'administration de doses quotidiennes supérieures à la dose recommandée de 2,5 mg, une augmentation de l'exposition systémique proportionnellement plus importante que l'augmentation de la dose a été observée (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,
- préménopause,
- 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 semble incertain, les taux sériques de LH (hormone lutéinisante), de FSH (hormone folliculo-stimulante) et/ou d'estradiol doivent être mesurés avant d'instaurer le traitement par LETROZOLE SANDOZ. Seules les femmes ayant un statut endocrinien de ménopause doivent recevoir LETROZOLE SANDOZ.

Insuffisance rénale

Le létrozole n'a pas été étudié chez un nombre suffisant de patientes dont la clairance de la créatinine était inférieure à 10 ml/min. Le rapport bénéfice/risque doit être pris en compte avec précaution chez ces patientes avant l'administration de LETROZOLE SANDOZ.

Insuffisance hépatique

L'exposition systémique et la demi-vie terminale ont été multipliées par 2 environ chez des patientes qui présentaient une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) par rapport aux volontaires sains. Ces patientes doivent donc être surveillées étroitement (voir rubrique 5.2).

Effets osseux

Le létrozole est un agent puissant diminuant le taux d'estrogènes. Les femmes présentant des antécédents d'ostéoporose et/ou de fractures ou ayant un risque élevé d'ostéoporose devront avoir une évaluation de leur densité minérale osseuse avant de débuter le traitement adjuvant ou la prolongation du traitement adjuvant et devront être surveillées pendant et après le traitement par létrozole. Le traitement ou la prophylaxie de l'ostéoporose devra être initié si nécessaire et étroitement surveillé. En traitement adjuvant, un schéma de traitement séquentiel (létrozole pendant 2 ans suivi du tamoxifène pendant 3 ans) peut également être envisagé en fonction du profil de tolérance de la patiente (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.1).

Tendinite et rupture de tendon

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

Autres mises en garde

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

Ce médicament contient du lactose. Les patientes 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.

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

A ce jour, il n'y a pas de données cliniques concernant l'utilisation de LETROZOLE SANDOZ en association avec des estrogènes ou d'autres agents anticancéreux autres que le tamoxifène. Le tamoxifène, les autres anti-estrogènes ou les traitements contenant des estrogènes peuvent diminuer l'action pharmacologique du létrozole. De plus, il a été montré que l'administration concomitante de tamoxifène et de létrozole entraînait une diminution importante des concentrations plasmatiques de létrozole. L'association concomitante du létrozole avec le tamoxifène, avec d'autres anti-estrogènes ou avec des estrogènes doit être évitée.

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en péri ménopause ou en âge de procréer

LETROZOLE SANDOZ ne doit être utilisé que chez les femmes dont la ménopause est clairement confirmée (voir rubrique 4.4). Des cas de reprise de la fonction ovarienne malgré un statut de ménopause confirmée avant le traitement ayant été rapportés pendant le traitement par létrozole, le médecin doit discuter d'une contraception appropriée si nécessaire.

Grossesse

Compte tenu des données cliniques disponibles, incluant des cas isolés d'anomalies congénitales (coalescence des petites lèvres, ambigüité des organes génitaux), LETROZOLE SANDOZ peut provoquer des malformations graves 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).

LETROZOLE SANDOZ est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Allaitement

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

LETROZOLE SANDOZ est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

L’action pharmacologique du létrozole consiste à diminuer la synthèse d’œstrogènes par inhibition de l’aromatase. Chez les femmes non ménopausées, 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

LETROZOLE SANDOZ n’a qu’une influence mineure sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, 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 véhicule ou de l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les fréquences des effets indésirables observés avec le létrozole sont principalement basées sur les données recueillies au cours des études cliniques.

Jusqu’à près d’un tiers des patientes en phase métastatique qui ont été traitées avec le létrozole et approximativement 80 % des patientes qui ont 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 effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques ont été les bouffées de chaleur, l'hypercholestérolémie, les arthralgies, la fatigue, l'hypersudation et les nausées.

Les effets indésirables supplémentaires importants qui peuvent se produire avec le létrozole sont les suivants : effets osseux tels qu'une ostéoporose et/ou des fractures osseuses et des événements cardiovasculaires (y compris événements cérébro-vasculaires et thromboemboliques). La catégorie de fréquence de ces effets indésirables est décrite dans le Tableau 1.

Liste des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables observés avec le létrozole sont principalement basées sur les données recueillies au cours des études cliniques.

Les effets indésirables suivants, détaillés dans le Tableau 1, ont été rapportés à partir des données des études cliniques et de l’expérience obtenue après commercialisation de létrozole :

Tableau 1

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence, les plus fréquents en premier, en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent : (≥ 1/100 à 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000à 1/100) ; rare (≥ 1/10 000à 1/1000) ; très rare (1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations

Peu fréquent : Infections urinaires

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)

Peu fréquent :	Douleur tumorale[1]

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent :	Leucopénie

Affections du système immunitaire

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 nervosité), irritabilité

Affections du système nerveux

Fréquent :	Céphalée, étourdissement
Peu fréquent :	Somnolence, insomnie, atteinte de la mémoire, dysesthésie (incluant paresthésie, hypoesthésie), dysgueusie, accident vasculaire cérébral, syndrome du canal carpien

Affections oculaires

Peu fréquent :	Cataracte, irritation oculaire, vision trouble

Affections cardiaques

Fréquent	Palpitations[1]
Peu fréquent :	Tachycardie, événements cardiaques ischémiques (incluant apparition *de novo* ou aggravation d’un angor, angor nécessitant une intervention chirurgicale, infarctus du myocarde et ischémie myocardique)

Affections vasculaires

Très fréquent :	Bouffée de chaleur
Fréquent :	Hypertension
Peu fréquent :	Thrombophlébite (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 :	Nausée, dyspepsie[1], constipation, douleur abdominale, diarrhée, vomissement

Peu fréquent :	Bouche sèche, stomatite[1]

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent :	Augmentation des enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie, ictère
Indéterminée :	Hépatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent :	Hyperhidrose
Fréquent :	Alopécie, rash (incluant éruptions erythémateuse, maculopapuleuse, psoriaforme, et vésiculeuse), sécheresse cutanée
Peu fréquent :	Prurit, urticaire
Indéterminée :	Angioedème, nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe

Affections musculosquelettiques et systémiques

Très fréquent :	Arthralgie
Fréquent :	Myalgie, douleur osseuse[1], ostéoporose, fractures osseuses, arthrite
Peu fréquent	Tendinite
Rare	Rupture de tendon
Indéterminé	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 vulvovaginale, douleur mammaire

Troubles généraux et anomalies au site d’administration

Très fréquent :	Fatigue (incluant asthénie, malaise)
Fréquent :	Œdème périphérique, douleur thoracique
Peu fréquent :	Œdème généralisé, sécheresse des muqueuses, soif, fièvre

Investigations

Fréquent :	Prise de poids
Peu fréquent :	Perte de poids

[1]Effets indésirables rapportés uniquement en phase métastatique

Certains effets indésirables ont été rapportés à des fréquences notablement différentes dans le cadre d'un traitement adjuvant. Les tableaux ci-dessous présentent des informations sur les différences significatives observées lors d'un traitement par létrozole *versus* tamoxifène en monothérapie et lors d'un traitement séquentiel par létrozole et tamoxifène :

Tableau 2 Traitement adjuvant par létrozole en monothérapie *versus* tamoxifène en monothérapie - événements indésirables rapportés à une fréquence significativement différente

	Létrozole, taux d'incidence N = 2448		**Tamoxifène, taux d'incidence N = 2447**	
	Pendant le traitement (durée médiane : 5 ans)	**À tout moment après la randomisation (durée médiane : 8 ans)**	**Pendant le traitement (durée médiane : 5 ans)**	**À tout moment après la randomisation (durée médiane : 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 : la mention « pendant le traitement » inclut les 30 jours suivant la dernière prise. La mention « à tout moment » inclut la période de suivi après la fin ou l'arrêt du traitement à l'étude.

Les différences ont été établies à partir des rapports de risque et des intervalles de confiance à 95 %.

Tableau 3 Traitement séquentiel *versus* létrozole en monothérapie – événements indésirables rapportés à une fréquence significativement différente

	Létrozole en monothérapie N = 1535 5 ans	**Létrozole ->tamoxifène N = 1527 2 ans ? 3 ans**	**Tamoxifène -> Létrozole N = 1541 2 ans ? 3 ans**
Fractures	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 %**
Saignements vaginaux	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**

* Significativement inférieure avec le létrozole en monothérapie.

** Significativement supérieure avec le létrozole en monothérapie.

Remarque : événements indésirables rapportés pendant le traitement ou pendant les 30 jours suivant l'arrêt du traitement.

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables cardiaques

Dans le cadre du traitement adjuvant, en plus des données présentées dans le Tableau 2, les événements 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 (1,0 % *versus* 1,0 %), insuffisance cardiaque (1,1 % *versus* 0,6 %), hypertension (5,6 % *versus* 5,7 %), accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire (2,1 % *versus* 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) ont été rapportés : angor nécessitant une intervention chirurgicale (0,8 % *versus* 0,6 %), apparition ou aggravation d'un angor (1,4 % *versus* 1,0 %), infarctus du myocarde (1,0 % *versus* 0,7 %), événement thromboembolique* (0,9 % *versus* 0,3 %), accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire* (1,5 % *versus* 0,8 %).

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

Effets indésirables osseux

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

Dans le cadre d'une prolongation du traitement adjuvant, l'incidence de fractures ou d'ostéoporose a été significativement plus élevée chez les patientes traitées par le 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 a été 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

Des cas isolés de surdosage ont été observés avec le létrozole.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Traitements endocriniens. Antagonistes hormonaux et agents apparentés : inhibiteur de l'aromatase, code ATC : L02BG04.

Effets pharmacodynamiques

L'élimination de la stimulation des estrogènes est une condition préalable à une réponse de la tumeur, lorsque le développement du tissu tumoral dépend de la présence des estrogènes et lorsqu'une hormonothérapie est instituée. Chez la femme ménopausée, la principale source des estrogènes provient de l'action d'une enzyme, l'aromatase, sur les androgènes d'origine surrénalienne (principalement l'androsténedione et la testostérone), qu'elle transforme en estrone et estradiol. La suppression de la biosynthèse des estrogènes au niveau des tissus périphériques et du 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 estrogènes 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'estrone et d'estradiol de respectivement 75%, 78 % et 78 %, par rapport aux valeurs initiales. Une suppression maximale est obtenue en 48-78 h.

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

L'inhibition de l'action de l'aromatase par le létrozole est hautement spécifique. Aucune suppression de la stéroïdogénèse surrénalienne n'a été observée. Aucune modification cliniquement pertinente des concentrations plasmatiques de cortisol, d'aldostérone, de 11-désoxycortisol, de 17-hydroxy-progestérone ou d'ACTH, ni de l'activité de la rénine plasmatique n'a été observée chez des patientes ménopausées traitées par une dose quotidienne de létrozole de 0,1 à 5 mg. Un test de stimulation par l'ACTH réalisé après 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. De ce fait, aucune supplémentation en glucocorticoïdes ou minéralocorticoïdes n'est nécessaire.

Aucune modification des concentrations plasmatiques des androgènes (androstènedione et testostérone) n'a été observée chez des femmes ménopausées en bonne santé après des doses uniques de 0,1 mg, 0,5 mg et 2,5 mg de létrozole ; de même aucune modification des concentrations plasmatiques d'androstènedione n'a été observée chez des patientes ménopausées traitées par des doses quotidiennes de 0,1 mg à 5 mg, ce qui indique que le blocage de la biosynthèse des estrogènes ne provoque pas d'accumulation des précurseurs androgéniques. 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, en double aveugle, dans laquelle plus de 8 000 patientes ménopausées ayant un cancer du sein à un stade précoce avec des récepteurs hormonaux positifs ont été randomisées selon 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 du tamoxifène pendant 3 ans.

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

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

Le Tableau 4 présente les résultats de l'analyse principale (PCA - *Primary Core Analysis*) basée sur les données issues des bras de traitement en monothérapie (A et B) et des données issues des 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 maladie (DFS) à 5 ans ont été de 84 % pour le létrozole et de 81,4 % pour le tamoxifène.

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

	Analyse principale					
	Suivi médian de 26 mois			**Suivi médian de 60 mois**		
	Létrozole N = 4003	**Tamoxifène N = 4007**	**HR [1] (95 % IC) *P***	**Létrozole N = 4003**	**Tamoxifène N = 4007**	**HR [1] (95 % IC) *P***
Survie sans maladie (critère principal) - 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 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 de logrank, stratifié en fonction de l'option de randomisation et de l'utilisation d'une chimiothérapie (oui/non)

[2] Evénements de survie sans maladie : récidive locorégionale, métastases à distance, cancer du sein controlatéral invasif, seconde tumeur primitive autre qu'un cancer du sein, décès de toute cause sans antécédent de cancer

Résultats après une durée de suivi médian de 96 mois (bras de traitement en monothérapie uniquement)

L’analyse des bras de traitement en monothérapie (MAA ? *Monotherapy Arms Analysis*) apportant une actualisation à long terme de l’efficacité du létrozole en monothérapie par rapport au tamoxifène en monothérapie (durée médiane du traitement adjuvant : 5 ans) est présentée dans le Tableau 5.

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

	Létrozole	**Tamoxifène**	**Hazard ratio [1]**
	N = 2463	**N = 2459**	**(95 % IC)**
Evénements de survie sans maladie (critère principal)[2]	626	698	0,87 (0,78, 0,97)
Délai de survenue de métastases à distance (critère secondaire)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)
Survie globale (critère secondaire) - décès	393	436	0,89 (0,77, 1,02)
Analyse censurée de la survie sans maladie[3]	626	649	0,83 (0,74, 0,92)
Analyse censurée de la survie globale[3]	393	419	0,81 (0,70, 0,93)

[1] Test de logrank, stratifié en fonction de l'option de randomisation et de l'utilisation d'une chimiothérapi

[2] Evénements de survie sans maladie : récidive locorégionale, métastases à distance, cancer du sein c invasif, seconde tumeur primitive autre qu’un cancer du sein, décès de toute cause sans antécédent de

[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) est relative à la seconde question principale de l'étude BIG 1-98, à savoir si le traitement séquentiel par le tamoxifène et le létrozole serait supérieur à la monothérapie. Il n’a pas été observé de différences significatives entre le traitement séquentiel et la monothérapie en termes de survie sans maladie (DFS), de survie globale (OS), de survie sans maladie systémique (SDFS) ou de survie sans métastases à distance (DDFS) (Tableau 6).

Tableau 6 Analyse des traitements séquentiels pour la survie sans maladie avec le létrozole comme traitement hormonal initial (population d'analyse des traitements séquentiels depuis le changement de traitement)

	N	**Nombre d'événements [1]**	**Hazard ratio [2]**	**(97,5 % intervalle de confiance)**	**Modèle de Cox**
					Valeur *P*
[Létrozole ?]Tamoxifène	1460	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 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 maladie, de survie globale, de survie sans maladie systémique ou de survie sans métastases à distance (Tableau 7).

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

	Létrozole ? Tamoxifène	Létrozole
Nombre de patientes	1540	1546
Nombre de patientes avec des événements de survie sans maladie (définition du protocole)	330	319
Hazard ratio [1] (99 % IC)	1,04 (0,85, 1,27)	

	Létrozole ? Tamoxifène	Tamoxifène[2]
Nombre de patientes	1540	1548
Nombre de patientes avec des événements de survie sans maladie (définition du protocole)	330	353
Hazard ratio[1] (99 % IC)	0,92 (0,75, 1,12)	

[1] Ajusté pour l'utilisation d'une chimiothérapie (oui/non)

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

Etude D2407

L'étude D2407 est une étude de sécurité post-AMM multicentrique, randomisée en ouvert, visant à comparer les effets du traitement adjuvant par le létrozole et le 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 sur le critère principal d'évaluation : la DMO au niveau du rachis lombaire (L2-L4) a montré une diminution médiane de 4,1 % dans le bras létrozole contre une augmentation médiane de 0,3 % dans le bras tamoxifène.

Aucune patiente avec une DMO initiale normale n'a développé d'ostéoporose pendant les 2 ans de traitement et 1 seule patiente avec une ostéopénie initiale (T score de -1,9) a développé une ostéoporose au cours de la période de traitement (évaluation par revue centrale).

Les résultats de la DMO au niveau de la hanche totale ont été comparables à ceux du rachis lombaire, mais moins marqués.

Il n'a pas été observé de différence significative entre les traitements en ce qui concerne l'incidence de fractures : 15 % dans le bras létrozole et 17 % dans le bras tamoxifène.

Dans le bras tamoxifène, le taux médian de cholestérol total a diminué de 16 % après 6 mois par rapport à la valeur initiale et cette diminution a été maintenue à chaque visite jusqu'au 24ème mois. Dans le bras létrozole, les taux de cholestérol total ont été relativement stables au cours du temps, avec une différence statistiquement significative en faveur du tamoxifène à chaque temps d'évaluation.

Prolongation du traitement adjuvant (MA-17)

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

Le critère principal d'évaluation était la survie sans maladie, définie comme le délai entre la randomisation et la survenue de récidive loco-régionale, de métastases à distance ou de cancer

du sein controlatéral.

La première analyse intermédiaire prévue, menée après un suivi médian d'environ 28 mois (25 % des patientes ayant été suivies pendant au moins 38 mois), a montré que le létrozole avait significativement réduit le risque de récidive du cancer du sein de 42 % en comparaison avec le placebo (HR 0,58 ; 95 % IC 0,45, 0,76 ; *P* = 0,00003). Le bénéfice en faveur du létrozole a été observé quel que soit le statut ganglionnaire. Il n'y a pas eu de différence significative en termes de survie globale : (létrozole 51 décès ; placebo 62 ; RR 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 le létrozole pendant une durée allant jusqu'à 5 ans. Plus de 60 % des patientes éligibles (en rémission lors de la levée de l'insu) ont choisi de recevoir le létrozole. L'analyse finale a inclus 1 551 femmes passées du placebo au 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 de traitement par létrozole après le changement de traitement a été de 40 mois.

L'analyse finale conduite après un suivi médian de 62 mois a confirmé la réduction significative du risque de récidive du cancer du sein avec le létrozole.

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

	Suivi médian 28 mois			Suivi médian 62 mois[1]		
	Létrozole N = 2582	Placebo N = 2586	HR (95 % IC)[2] Valeur *P*	Létrozole N= 2582	Placebo N = 2586	HR (95 % IC)[2] Valeur *P*
Survie sans maladie[3]						
Evénements	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 maladie à 4 ans	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4 %	
Survie sans maladie[3]**, incluant les décès de toute cause**						
Evénements	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 maladie à 5 ans	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
Métastases à distance						
Evénements	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 [4]	51 (2,0 %)	62 (2,4 %)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1 %)	232 (9,0 %)	1,13 (0,95, 1,36)

	Suivi médian 28 mois			Suivi médian 62 mois[1]		
	Létrozole N = 2582	Placebo N = 2586	HR (95 % IC)[2] Valeur *P*	Létrozole N= 2582	Placebo N = 2586	HR (95 % IC)[2] Valeur *P*
Décès [4]	- -	- -	- -	236[5] (9,1 %)	170 [6] (6,6 %)	0,78 (0,64, 0,96)

HR = hazard ratio ; IC = intervalle de confiance

[1] Lorsque l'aveugle de l'étude a été levé en 2003, 1 551 patientes du bras placebo (60 % des patientes éligibles au changement de traitement - c'est-à-dire indemnes de maladie) sont passées au létrozole après une période médiane de 31 mois après la randomisation. Les analyses présentées ici ignorent le changement de traitement sélectif.

[2] Stratifié en fonction du statut des récepteurs, du statut ganglionnaire et de la chimiothérapie adjuvante antérieure.

[3] Définition des événements de survie sans maladie selon le protocole : récidive locorégionale, métastases à distance ou cancer du sein controlatéral.

[4] Analyse exploratoire, avec censure des durées de suivi à la date du changement de traitement (le cas échéant) dans le bras placebo.

[5] Suivi médian de 62 mois.

[6] Suivi médian jusqu'au changement de traitement (le cas échéant) de 37 mois.

Dans la sous-étude de l'étude MA-17 sur la densité minérale osseuse, au cours de laquelle une supplémentation concomitante en calcium et vitamine D était administrée, les diminutions de la DMO par rapport aux valeurs initiales ont été plus importantes avec le létrozole qu'avec le placebo. La seule différence statistiquement significative a été observée à 2 ans et concernait la DMO à la hanche totale (diminution médiane de 3,8 % avec le létrozole *versus* 2,0 % avec le placebo).

Dans la sous-étude de l'étude MA?17 sur le profil lipidique, il n'y a pas eu de différences significatives entre le létrozole et le placebo sur le taux de cholestérol total ou sur les différentes fractions lipidiques.

Dans la sous-étude actualisée sur la qualité de vie, il n'a pas été observé de différences significatives entre les traitements sur le score total de la dimension physique ou sur le score total de la dimension mentale ou sur l'un des scores de domaine de l'échelle SF-36.

Selon l'échelle MENQOL, le nombre de femmes gênées par les symptômes dus à la privation estrogénique -bouffées de chaleur et sécheresse vaginale (en général pendant la première année de traitement) a été significativement plus élevé dans le bras traité par létrozole que dans le bras recevant le placebo. Le symptôme le plus gênant pour les patientes dans les deux bras de traitement a été des douleurs musculaires, avec une différence statistiquement significative en faveur du placebo.

Traitement néo adjuvant

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 du létrozole 2,5 mg pendant 4 mois ou le 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 n'était candidate à une chirurgie mammaire conservatrice. Sur la base de l'évaluation clinique, le taux de réponse objective a été de 55 % dans le bras létrozole *versus* 36 % dans le bras tamoxifène (*P* 0,001). Ce résultat a été régulièrement confirmé par l'échographie (létrozole 35 % *versus* tamoxifène 25

%, *P* = 0,04) et la mammographie (létrozole 34 % *versus* tamoxifène 16 %, *P* 0,001). Au total, une chirurgie mammaire conservatrice a été pratiquée chez 45 % des patientes du bras létrozole *versus* 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 17 % des patientes traitées par le tamoxifène.

Traitement de première intention

Un essai clinique contrôlé en double aveugle a comparé le létrozole 2,5 mg et le 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 a été supérieur au tamoxifène en termes 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 du suivi médian de 32 mois

Variable	Statistique	Létrozole	Tamoxifène
		n=453	n=454
Durée de survie sans progression	Médiane	9,4 mois	6,0 mois
	(95 % IC pour la médiane)	(8,9 ; 11,6 mois)	(5,4 ; 6,3 mois)
	Hazard ratio	0,72	
	(95 % IC pour le Hazard ratio)	(0,62 ; 0,83)	
	P	0,0001	
Réponse objective (RC + RP)	(RC + RP)	145 (32 %)	95 (21 %)
	(95 % IC pour le taux)	(28, 36 %)	(17, 25 %)
	Odds ratio	1,78	
	(95 % IC pour odds ratio)	(1,32 ; 2,40)	
	P	0,0002	

La durée de survie sans progression a été significativement plus longue et le taux de réponse significativement plus élevé pour le létrozole qu'une hormonothérapie adjuvante par anti-estrogène ait été administrée ou non. La durée de survie sans progression a été significativement plus longue pour le létrozole quel que soit le site de la maladie. La durée de survie médiane sans progression a été 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 et la médiane était de 8,3 mois pour le létrozole et 6,4 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 de faire en cross-over (changer de traitement pour recevoir l'autre hormonothérapie), soit de sortir de l'étude. Environ 50 % des patientes ont participé au cross-over, qui a duré pratiquement 36 mois. Le temps médian du cross-over était de 17 mois pour les patientes traitées par létrozole suivi du tamoxifène et de 13 mois pour les patientes traitées par du tamoxifène suivi de létrozole.

Le traitement de première ligne par létrozole chez les patientes ayant un cancer du sein à un stade avancé a permis d'obtenir une survie globale médiane de 34 mois comparée à 30 mois avec le tamoxifène (logrank test p=0,53, non significatif). L'absence d'un avantage de létrozole sur la survie pourrait s'expliquer par le design de l'étude en cross-over.

Traitement de seconde intention

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 préalablement traitées par anti-estrogènes.

La durée de survie sans progression n'a pas été 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 terme de taux de réponse tumorale objective globale (24 % versus 16 %, p = 0,04) et en terme de temps jusqu'à échec du traitement (p = 0,04). La survie globale n'a pas été significativement différente entre les 2 bras (p = 0,2).

Dans la seconde étude, la différence de taux de réponse entre le létrozole 2,5 mg et l'aminoglutéthimide n'a pas été statistiquement significative (p = 0,06). Le létrozole 2,5 mg a été 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 masculin

L'utilisation du 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 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 au niveau des hématies 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 avérés 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 en bonne santé, 88,2 ± 7,6 % de la radioactivité ont été retrouvés dans les urines et 3,8 ± 0,9 % dans les fèces. Au moins 75 % de la radioactivité retrouvés dans les urines sur 216 heures (84,7 ± 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.

Elimination

La demi-vie d'élimination terminale apparente au niveau du plasma est d'environ 2 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

On a montré que la pharmacocinétique du létrozole était proportionnelle à la dose après administration par voie orale de doses uniques allant jusqu'à 10 mg (intervalle posologique de 0,01 à 30 mg) et lors de l'administration quotidienne de doses allant jusqu'à 1,0 mg (intervalle posologique de 0,1 à 5 mg). Après administration d'une dose unique de 30 mg par voie orale, une augmentation des valeurs de l'ASC légèrement supérieure aux valeurs proportionnelles à la dose a été observée. Cette sur-proportionnalité des valeurs de l'ASC par rapport à la dose repose vraisemblablement sur la saturation des processus d'élimination métabolique. L'état d'équilibre des concentrations est atteint après 1 ou 2 mois avec tous les schémas posologiques étudiés (de 0,1 à 5,0 mg par jour).

Populations spéciales

Patientes 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 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.

En plus de cette étude évaluant l'influence de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du létrozole, une analyse de covariance des données de deux études pivots (étude AR/BC2 et étude AR/BC3) a été réalisée. La clairance de la créatinine (ClCr) calculée [intervalle dans l'étude AR/BC2 : de 19 à 187 ml/min ; intervalle dans l'étude AR/BC3 : de 10 à 180 ml/min] n'a pas été corrélée de manière statistiquement significative avec les taux plasmatiques résiduels de létrozole à l'état d'équilibre (Cmin). En outre, les données des études AR/BC2 et AR/BC3 dans le traitement de seconde intention du cancer du sein métastatique n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable du létrozole sur la ClCr ni de détérioration de la fonction rénale.

Pour cette raison, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes ayant une insuffisance rénale (ClCr ? 10 ml/min). Les informations disponibles chez les patientes atteintes ayant une insuffisance rénale sévère (ClCr 10 ml/min) sont très limitées.

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 présentant une insuffisance hépatique modérée (Classe B de Child-Pugh) ont été 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 ayant comparé la pharmacocinétique de létrozole après une administration orale unique chez 8 sujets masculins atteints d'une cirrhose du foie avec insuffisance hépatique sévère (Classe C de Child-Pugh), à des volontaires sains (N=8), l'ASC et la demi-vie ont augmenté respectivement de 95 % et 187 %. Ainsi le létrozole devra être administré avec précaution chez les patientes atteintes 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 produit. La dose dénuée d'effet indésirable a été de 0,3 mg/kg pour les deux espèces.

L'administration par voie orale de létrozole à des rats femelles a entraîné une diminution des accouplements et des taux de 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 aucune génotoxicité.

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

Dans une étude de carcinogénicité de 104 semaines chez la souris, aucune tumeur liée au traitement n'a été mise en évidence chez les souris mâles. Une augmentation en général dose-dépendante de l'incidence des tumeurs ovariennes bénignes des cellules de la thèque et de la granulosa a été observée chez les souris femelles, à toutes les doses de létrozole étudiées. L'apparition de ces tumeurs est considérée comme liée à l'inhibition pharmacologique de la synthèse des estrogènes et elle pourrait être due à l'augmentation des taux de LH secondaire à la diminution des taux d'estrogènes circulants.

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

Les observations précliniques se sont limitées à celles prévisibles, liées à l'effet pharmacologique du produit, et constituent le seul problème de tolérance extrapolable à l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé : lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460), amidon de maïs, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium (E572), silice colloïdale anhydre (E551).

Pelliculage : hypromellose (E464), talc (E553b), macrogol (PEG 8000), dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC/PE/PVDC/Aluminium.

Boîte de 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 120 comprimés pelliculé sous plaquettes, ou 10 plaquettes de 10 comprimés chacune : boîte de 100.

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

SANDOZ
49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 415 534 3 1 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/ Aluminium).
- 34009 415 536 6 0 : 14 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/ Aluminium).
- 34009 415 537 2 1 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/ Aluminium).
- 34009 415 538 9 9 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/ Aluminium).
- 34009 579 418 6 4 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/ Aluminium).
- 34009 579 419 2 5 : 56 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/ Aluminium).
- 34009 579 420 0 7 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/ Aluminium).
- 34009 579 421 7 5 : 84 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/ Aluminium).

- 34009 579 422 3 6 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/ Aluminium).
- 34009 580 264 9 2 : 98 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/ Aluminium).
- 34009 579 424 6 5 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/ Aluminium).
- 34009 579 425 2 6 : 112 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/ Aluminium).
- 34009 579 426 9 4 : 120 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/ Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I