Femara

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Femara 2,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de létrozole.

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient 61,5 mg de lactose (monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Couleur jaune foncé, rond, légèrement biconvexe, avec des bords biseautés, présentant les impressions “FV” d’un côté et “CG” de l’autre côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce 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 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 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 Femara 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 Femara doit être poursuivi jusqu'à progression manifeste de la maladie.

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

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

En traitement néoadjuvant, le traitement par Femara 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 Femara, de programmer une intervention chirurgicale et/ou de discuter des autres options thérapeutiques avec la patiente.

Population pédiatrique
L'utilisation de Femara n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents. La sécurité et l'efficacité de Femara 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 Femara n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal si la clairance de la créatinine supérieure est ≥ 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 Femara 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
Femara doit être pris par voie orale, au cours ou en dehors des repas.
Une dose oubliée doit être prise dès que la patiente s'en rend compte. Toutefois, s'il est presque l'heure de la dose suivante (dans les deux ou trois heures), la patiente ne doit pas prendre la dose oubliée, mais poursuivre son schéma posologique normal. Il ne faut pas doubler les doses, car l'observation a démontré que des doses quotidiennes supérieures à la dose recommandée de 2,5 mg entraînent une augmentation de l'exposition systémique plus que proportionnelle à la dose (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Statut ménopausique
Chez les patientes dont le statut ménopausique 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 Femara. Seules les femmes ayant un statut endocrinien de ménopause doivent recevoir Femara.

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

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
Femara est un agent puissant de réduction des taux d'œstrogènes. Les femmes présentant des antécédents d'ostéoporose et/ou de fractures ou ayant un risque augmenté d'ostéoporose devront avoir une évaluation de la 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. Un traitement curatif ou prophylactique de l'ostéoporose devra être initié si nécessaire et associé à une surveillance adaptée. Dans le cadre du traitement adjuvant, un schéma de traitement séquentiel (létrozole pendant 2 ans suivi du tamoxifène pendant 3 ans) pourrait également être envisagé en fonction du profil de tolérance observé chez 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 Femara 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).

Femara contient du 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.

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

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

Le létrozole est métabolisé en partie par le CYP2A6 et le CYP3A4. La cimétidine, un inhibiteur faible non spécifique des isoenzymes du CYP450, n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de létrozole. L'effet des inhibiteurs puissants du CYP450 n'est pas connu.

A ce jour, il n'y a pas de données cliniques concernant l'utilisation de Femara en association avec des œstrogènes ou d'autres agents anticancéreux autres que la 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 inhibe l'isoenzyme 2A6 du cytochrome P450 ainsi que l'isoenzyme 2C19 de manière modérée, 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 période périménopausique ou en âge de procréer
Femara 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 Femara, 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), Femara 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).
Femara est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3).

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

Femara n'a qu'une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Fatigue et vertiges ont été observé en cas d'utilisation de Femara ainsi qu'une somnolence de manière peu fréquente à été rapportée, il est donc conseillé d'être prudent lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance
Les fréquences des effets indésirables observés avec Femara sont principalement basées sur les données recueillies au cours des études cliniques.

Approximativement un tiers des patientes en phase métastatique qui ont été traitées avec Femara et approximativement 80 % des patientes qui ont reçu un traitement adjuvant ainsi qu'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 dans le cadre 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 Femara sont les suivants : effets osseux tels qu'une ostéoporose et/ou des fractures osseuses et événements cardiovasculaires (y compris événements cérébrovasculaires et thromboemboliques). La catégorie de fréquence de ces effets indésirables est décrite dans le tableau 1.

Tableau des effets indésirables
Les fréquences des effets indésirables observés avec Femara 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 Femara.

Tableau 1 Effets indésirables
Les effets indésirables sont classés par organe et 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 (≥ 1/1000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10000) ; 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 : Douleurs tumorales[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 : Céphalées, vertiges

Peu fréquent : Somnolence, insomnie, troubles 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 : Bouffées de chaleur

Fréquent : Hypertension

Peu fréquent : Thrombophlébites (incluant thrombophlébites veineuses profondes et superficielles)

Rare : Embolie pulmonaire, thrombose artérielle, infarctus cérébral

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Dyspnée, toux

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Nausées, dyspepsies[1], constipation, douleur abdominale, diarrhées, vomissements

Peu fréquent : bouche sèche, stomatite[1]

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : Enzymes hépatiques augmentées, hyperbilirubinémie, jaunisse

Indéterminée Hépatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : Hyperhidrose

Fréquent :	Alopécie, rash (incluant éruptions érythémateuse, maculopapuleuse, psoriaforme et vésiculeuse), peau sèche
Peu fréquent :	Prurit, urticaire
Indéterminée	Œdème de Quincke, épidermolyse bulleuse toxique, érythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	Arthralgies
Fréquent :	Myalgies, douleurs osseuses (1), ostéoporose, fractures osseuses, arthrite
Peu fréquent :	Tendinite
Rare :	Rupture de tendon
Inconnu ;	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 du sein
Effets généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Fatigue (incluant asthénie, malaise)
Fréquent :	Œdème périphérique, douleurs thoraciques
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 Femara *versus* tamoxifène en monothérapie et lors d'un traitement séquentiel par Femara et tamoxifène :

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

	Femara, taux d'incidence		Tamoxifène, taux d'incidence	
	N=2248		N=2447	
	Durant le traitement (suivi médian 5 ans)	À tout moment après la randomisation (suivi médian 8 ans)	Durant le traitement (suivi médian 5 ans)	À tout moment après la randomisation (suivi médian 8 ans)
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* Femara en monothérapie – événements indésirables rapportés à une fréquence significativement différente

	Femara en monothérapie	Femara ->tamoxifène	Tamoxifène ->Femara
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 ans	2 ans -> 3 ans	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 Femara en monothérapie ** Significativement supérieure avec Femara 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, en plus des données présentées dans le Tableau 2, les effets indésirables suivants ont été rapportés respectivement pour Femara et pour 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, pour Femara (durée médiane du traitement : 5 ans) et pour le placebo (durée médiane du traitement : 3 ans) ont été rapportés: angor nécessitant une intervention chirurgicale (0,8 % versus 0,6 %) ; apparition *de novo* 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 statistiquement 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, significativement plus de patientes traitées par Femara ont présenté des fractures osseuses ou une ostéoporose (fractures osseuses, 10,4 % et ostéoporose, 12,2 %) par rapport aux patientes du groupe placebo (respectivement 5,8 % et 6,4 %). La durée médiane du traitement a été de 5 ans pour Femara 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 :

Belgique	Luxembourg
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	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Des cas isolés de surdosage ont été observés.
On ne connaît aucun traitement spécifique d'un tel 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 : L02B G04.

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

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

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

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

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

On n'a observé aucune modification des concentrations plasmatiques d'androgènes (androstènedione et testostérone) chez des femmes post-ménopausées en bonne santé ayant reçu des doses uniques de 0,1 mg, 0,5 mg et 2,5 mg de létrozole, ni aucune modification des concentrations

plasmatiques d'androstènedione chez des femmes post-ménopausées en bonne santé ayant reçu des doses quotidiennes de 0,1 mg à 5 mg, ce qui indique que le blocage de la biosynthèse des œstrogènes n'induit aucune accumulation des précurseurs androgéniques. Chez les patientes, le létrozole n'influençait pas les taux plasmatiques de LH et de FSH, ni la fonction thyroïdienne évaluée par un dosage de TSH, T4 et T3.

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. Femara pendant 5 ans ; C. tamoxifène pendant 2 ans suivi de Femara pendant 3 ans ; D. Femara 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 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 (groupes A et B) et les données issues des bras de traitement séquentiel (groupes 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 Femara 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**		
	Femara N = 4003	**Tamoxifène N = 4007**	**HR [1] (95 % IC) *P***	**Femara 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 de Femara en monothérapie par rapport au tamoxifène en monothérapie (durée médiane du traitement adjuvant : 5 ans) est présentée dans la 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)

	Femara N = 2463	Tamoxifène N = 2459	Hazard ratio [1] (95 % IC)	Valeur *P*
Evénements de survie sans maladie (critère principal) [2]	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Délai de survenue de métastases à distance (critère secondaire)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06
Survie globale (critère secondaire) – décès	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	0,08
Analyse censurée de la survie sans 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 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
[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) porte sur la seconde question principale de l'étude BIG 1-98, le fait de savoir si le traitement séquentiel par le tamoxifène suivi du 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 DMO au niveau de la hanche totale ont été comparables à ceux du rachis lombaire, mais moins prononcés.

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)
Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (MA-17), a été menée chez plus de 5 100 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein primitif avec des récepteurs positifs ou inconnus, et qui ayant terminé un traitement adjuvant par le tamoxifène (4,5 à 6 ans) ont été randomisées pour recevoir soit Femara 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 Femara réduisait significativement le risque de récidive du cancer du sein de 42 % par comparaison au 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 : (Femara 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 Femara 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 Femara. L'analyse finale a inclus 1 551 femmes passées du placebo à Femara après une durée médiane de 31 mois (extrêmes 12 et 106 mois) suivant la fin du traitement adjuvant par le tamoxifène. La durée médiane du traitement par Femara 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 Femara.

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

	Suivi médian 28 mois			Suivi médian 62 mois		
	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	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]	- -	- -	- -	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 groupe 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 groupe 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 Femara 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 Femara 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 néoadjuvant
Une étude en double aveugle (P024) a été menée chez 337 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein qui ont été randomisées pour recevoir Femara 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 Femara versus 36 % dans le bras tamoxifène (P < 0,001). Ce résultat a été régulièrement confirmé par l'échographie (Femara 35 % versus tamoxifène 25 %, P = 0,04) et la mammographie (Femara 34 % versus tamoxifène 16 %, P < 0,001). Au total, une chirurgie mammaire conservatrice a été pratiquée chez 45 % des patientes du bras Femara 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 Femara et 17 % des patientes traitées par le tamoxifène.

Traitement de première ligne
Un essai clinique contrôlé en double aveugle a comparé létrozole (Femara) 2,5 mg et 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, 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 du suivi médian de 32 mois

Variable	**Statistique**	**Femara N=453**	**Tamoxifène 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, ainsi que taux de réponse étaient significativement plus élevée pour létrozole quelle que soit l'administration préalable ou non d'une hormonothérapie adjuvante par anti-estrogène. La durée de survie sans progression était significativement plus longue pour létrozole quel que soit le site de la maladie. La durée de survie médiane sans progression a été de 12,1 mois pour Femara 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 Femara 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 passer en cross-over (changer de traitement pour recevoir l'autre hormonothérapie), soit de sortir de l'étude. Environ 50 % des patientes ayant participé au cross-over, ont reçu 36 mois de traitement. Le temps médian du cross-over était de 17 mois pour les patientes traitées par Femara suivi du tamoxifène et de 13 mois pour les patientes traitées par du tamoxifène suivi de Femara.

Le traitement de première ligne chez les patientes ayant un cancer du sein à un stade avancé par létrozole 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 du létrozole sur la survie pourrait s'expliquer par le design de l'étude qui proposait un cross-over.

Traitement de seconde ligne
Deux études cliniques contrôlés ont été réalisées 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-estrogènes.

La durée de survie sans progression n'était pas statistiquement différente entre 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'est pas significativement différente entre les 2 bras (p = 0,2).

Dans la seconde étude, la différence de taux de réponse entre létrozole 2,5 mg et aminoglutéthimide n'est pas statistiquement significative (p = 0,06). Létrozole 2,5 mg était statistiquement supérieur à l'aminoglutéthimide en terme 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 de Femara 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 (AUC). 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 d'environ 60 %, et concerne principalement l'albumine (55 %). Les concentrations de létrozole dans les érythrocytes valent environ 80 % de celles du plasma. Après l'administration de 2,5 mg de létrozole marqué au ^{14}C, environ 82 % de la radioactivité plasmatique correspondaient au produit inchangé. L'exposition systémique aux métabolites est donc faible. La distribution tissulaire du létrozole est rapide et importante. Son volume apparent de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 1,87 ± 0,47 l/kg.

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

Élimination
La demi-vie d'élimination terminale apparente dans le plasma est d'environ 2 à 4 jours. Après une administration quotidienne d'une dose de 2,5 mg, l'état d'équilibre est atteint dans les 2 à 6 semaines. A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques sont environ 7 fois supérieures aux concentrations mesurées après l'administration d'une dose unique de 2,5 mg, tandis qu'elles sont 1,5 à 2 fois supérieures aux valeurs à l'état d'équilibre estimées à partir des concentrations mesurées après l'administration d'une dose unique, ce qui indique une légère non linéarité de la pharmacocinétique du létrozole en cas d'administration quotidienne d'une dose de 2,5 mg. Vu que les taux à l'état d'équilibre se maintiennent avec le temps, on peut conclure à l'absence d'une accumulation continue de létrozole.

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

Populations spéciales
Patientes agées
L'âge n'avait aucun effet sur la pharmacocinétique du létrozole.

Insuffisance rénale
Lors d'une étude réalisée chez 19 volontaires présentant des degrés variables de fonction rénale (clairance de la créatinine sur 24 heures variant entre 9 et 116 ml/min), on n'a observé aucun effet sur la pharmacocinétique du létrozole après l'administration d'une dose unique de 2,5 mg. Outre l'étude susmentionnée pour évaluer l'influence de l'insuffisance rénale sur le létrozole, une analyse de covariance des données a été réalisée lors de deux études pivots (Étude AR/BC2 et Étude AR/BC3). La clairance de la créatinine calculée (CLcr) [intervalle pour l'Étude AR/BC2 : 19 à 187 ml/min ; intervalle pour l'Étude AR/BC3 : 10 à 180 ml/min] ne 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 similaire réalisée chez des sujets présentant des degrés variables de fonction hépatique, les valeurs moyennes de l'ASC des volontaires ayant une insuffisance hépatique modérée (B de Child-Pugh) étaient 37 % plus élevées que chez les sujets normaux, mais restaient dans l'intervalle des valeurs observées chez des sujets n'ayant aucune altération de la fonction hépatique. Lors d'une étude comparant la pharmacocinétique du létrozole après l'administration orale d'une dose unique chez huit sujets masculins ayant une cirrhose hépatique et une insuffisance hépatique sévère (C de Child-Pugh) à celle observée chez des volontaires sains (N=8), l'ASC et le $t_{1/2}$ augmentaient de respectivement 95 et 187 %. Ainsi Femara 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

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

Le létrozole présentait un faible degré de toxicité aiguë chez des rongeurs exposés à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg. Chez le chien, le létrozole induisait des signes de toxicité modérée à une dose de 100 mg/kg.

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

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

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

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

Une étude de carcinogénicité de 104 semaines sur des souris n'a pas permis de mettre en évidence aucune tumeur dépendante du traitement chez les mâles. Chez les souris femelles, une augmentation en général liée à la dose de l'incidence des tumeurs bénignes ovariennes à cellules de la thèque et de la granulosa a été observée 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 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 limitaient aux observations liées à l'action pharmacologique reconnue de la substance, qui constitue le seul problème de sécurité extrapolable à l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu des comprimés
Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Amidon de maïs
Glycolate d'amidon sodique
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre.

Enrobage
Hypromellose (E464)
Talc
Macrogol 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.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PE/PVDC/aluminium.
Boîtes de 10 (1x10), 14 (1x14), 28 (2x14), 30 (3x 10), 100 (10x10) comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Novartis Pharma SA
Koutervеldstraat 2
B-1831 Diegem (Machelen)

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

BE182926
LU : 2008079869

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

Date de première autorisation : 16 Juin 1997
Date de dernier renouvellement : 08 Octobre 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05/2026

Date d'approbation AFMPS: 06/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de : www.fagg-afmps.be