

été structuré conformément à la ligne directrice relative au RCP et plusieurs RI ont été déplacées vers une classe de systèmes d'organes plus appropriée. Concernant la description de certaines réactions indésirables, le CHMP a accepté de séparer les indications métastatiques, de traitement adjuvant et de traitement adjuvant prolongé. Pour la rubrique 5.1 - Propriétés pharmacodynamiques, la formulation a été sensiblement raccourcie, pour la focaliser sur des informations importantes pour les prescripteurs concernant les indications approuvées. Une phrase sur l'absence d'études relatives à l'utilisation de Femara dans le cancer du sein masculin a également été ajoutée.

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

L'objectif de la présente procédure de saisine était une harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice. Après examen des données soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, des rapports d'évaluation du rapporteur et du co-rapporteur et des discussions scientifiques menées en son sein, le CHMP a estimé que le rapport bénéfice/risque de Femara et noms associés est favorable.

Considérant que

- l'objet de la saisine était l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice;
- le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont été évalués sur la base de la documentation présentée et de la discussion scientifique menée en son sein,

le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent dans l'annexe III pour Femara et dénominations associées (voir annexe I).

Annexe III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE ET NOTICE

Note : Ces RCP, étiquetage et notice sont la version validée au moment de la décision de la Commission.

Après la décision de la Commission, les autorités compétentes de l'Etat Membre, en lien avec l'Etat Membre de Référence, mettront à jour l'information produit comme exigé. Par conséquent, ces RCP, étiquetage et notice peuvent ne pas représenter nécessairement le texte actuel

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

{Nom de fantaisie} et noms associés (voir Annexe I) dosage forme pharmaceutique
[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[A compléter au niveau national]

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

[A compléter au niveau national]

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 le 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 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 {Nom de fantaisie} 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 {Nom de fantaisie} doit être poursuivi jusqu'à progression manifeste de la maladie.

En traitement adjuvant ou en prolongation du traitement adjuvant, le traitement par {Nom de fantaisie} 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 (létrazole pendant 2 ans suivi du tamoxifène pendant 3 ans) peut également être envisagé (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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

Population pédiatrique

L'utilisation de {Nom de fantaisie} n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents. La sécurité et l'efficacité de {Nom de fantaisie} 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 {Nom de fantaisie} n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale si la clairance de la créatinine 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 {Nom de fantaisie} 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

{Nom de fantaisie} doit être pris par voie orale, au cours ou en dehors des repas.

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 {Nom de fantaisie}. Seules les femmes ayant un statut endocrinien de ménopause doivent recevoir {Nom de fantaisie}.

Insuffisance rénale

{Nom de fantaisie} 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 examiné avec précaution chez ces patientes avant l'administration de {Nom de fantaisie}.

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

{Nom de fantaisie} 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 débiter 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 (létrazole 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).

Autres mises en garde

L'administration concomitante de {Nom de fantaisie} 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).

Comme les comprimés contiennent du lactose, {Nom de fantaisie} n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie rare héréditaire telle qu'une intolérance au galactose, un déficit sévère en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose

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 {Nom de fantaisie} en association avec des œstrogènes 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 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en périménopause ou en âge de procréer

{Nom de fantaisie} 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 {Nom de fantaisie}, 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, ambiguïté des organes génitaux), {Nom de fantaisie} 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).

{Nom de fantaisie} 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.

{Nom de fantaisie} est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fécondité

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

{Nom de fantaisie} 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 {Nom de fantaisie} et des cas de somnolence ayant été peu fréquemment rapportés, la prudence est 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 {Nom de fantaisie} 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 {Nom de fantaisie} 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'hyperhidrose et les nausées.

Les effets indésirables supplémentaires importants qui peuvent se produire avec {Nom de fantaisie} sont les suivants : effets osseux tels qu'une ostéoporose et/ou des fractures osseuses et des 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 {Nom de fantaisie} 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 {Nom de fantaisie} :

Tableau 1

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence, les plus fréquents en premier, en utilisant la convention suivante : très fréquent : $\geq 10\%$; fréquent : $\geq 1\% - < 10\%$; peu fréquent : $\geq 0,1\% - < 1\%$; rare : $\geq 0,01\% - < 0,1\%$; très rare : $< 0,01\%$; 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 tumorales¹

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : Leucopénie

Affections du système immunitaire

Indéterminée : Réaction anaphylactique

Trouble du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : Hypercholestérolémie

Fréquent : Anorexie, 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, dysesthésies (incluant paresthésie, hypoesthésie), trouble du goût, accident vasculaire cérébral

Affections oculaires

Peu fréquent : Cataracte, irritation oculaire, vision trouble

Affections cardiaques

Peu fréquent : Palpitations¹, tachycardie, évènements 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 superficielles et profondes)

Rare : Embolie pulmonaire, thrombose artérielle, infarctus cérébral

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Dyspnée, toux

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Nausées, dyspepsies¹, constipation, douleur abdominale, diarrhées, vomissements

Peu fréquent : Bouche sèche, stomatite¹

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : Augmentation des enzymes hépatiques

Indéterminée : Hépatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : Hypersudation

Fréquent : Alopecie, rash (incluant éruptions érythémateuse, maculopapuleuse, psoriaforme, et vésiculeuse), peau sèche

Peu fréquent : Prurit, urticaire

Indéterminée : Angioedème, épidermolyse bulleuse toxique, érythème polymorphe

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très fréquent : Arthralgies

Fréquent : Myalgies, douleurs osseuses¹, ostéoporose, fractures osseuses

Peu fréquent : Arthrite

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : Pollakiurie

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent : Saignement vaginal

Peu fréquent : Pertes vaginales, sécheresse vaginale, douleurs mammaires

Effets généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents : Fatigue (incluant asthénie, malaise)

Fréquent : Œdème périphérique

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 {Nom de fantaisie} *versus* tamoxifène en monothérapie et lors d'un traitement séquentiel par {Nom de fantaisie} et tamoxifène :

Tableau 2 Traitement adjuvant par {Nom de fantaisie} en monothérapie versus tamoxifène en monothérapie – événements indésirables rapportés à une fréquence significativement différente

	{Nom de fantaisie}, taux d'incidence	Tamoxifène, taux d'incidence
Fracture	10,1 % (13,8 %)	7,1 % (10,5 %)
Ostéoporose	5,1 % (5,1 %)	2,7 % (2,7 %)
Événements thromboemboliques	2,1 % (2,9 %)	3,6 % (4,5 %)
Infarctus du myocarde	1,0 % (1,5 %)	0,5 % (1,0 %)
Hyperplasie de l'endomètre / cancer de l'endomètre	0,2 % (0,4 %)	2,3 % (2,9 %)

Remarque : Durée médiane de traitement : 60 mois. Événements indésirables rapportés pendant la période de traitement plus 30 jours après l'arrêt du traitement.
Les pourcentages entre parenthèses indiquent les fréquences à tout moment après la randomisation, incluant la période après le traitement à l'étude. La durée médiane de suivi a été de 73 mois.

Tableau 3 Traitement séquentiel versus {Nom de fantaisie} en monothérapie – événements indésirables rapportés à une fréquence significativement différente

	{Nom de fantaisie} en monothérapie	{Nom de fantaisie} ->tamoxifène	Tamoxifène ->{Nom de fantaisie}
Fractures	9,9 %	7,6 %*	9,6 %
Hyperplasies de l'endomètre	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
Hypercholestérolémie	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*
Bouffées de chaleur	37,7 %	41,7 %**	43,9 %**
Saignements vaginaux	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**

* Significativement inférieure avec {Nom de fantaisie} en monothérapie
** Significativement supérieure avec {Nom de fantaisie} 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 {Nom de fantaisie} 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 {Nom de fantaisie} (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 marqué 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 {Nom de fantaisie} (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 {Nom de fantaisie} contre 3 ans pour le placebo.

4.9 Surdosage

Des cas isolés de surdosage ont été observés avec {Nom de fantaisie}.

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'androstènedione 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-hydroxyprogesterone 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. {Nom de fantaisie} pendant 5 ans ; C. tamoxifène pendant 2 ans suivi de {Nom de fantaisie} pendant 3 ans ; D. {Nom de fantaisie} 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 récurrence 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 {Nom de fantaisie} 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		
	{Nom de fantaisie} N = 4003	Tamoxifène N = 4007	HR ¹ (95 % IC) P	{Nom de fantaisie} 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 Événements de survie sans maladie : récurrence 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 73 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 {Nom de fantaisie} 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 73 mois (population en intention de traiter)

	{Nom de fantaisie}	Tamoxifène N = 2459	Hazard ratio ¹ (95 % IC)	Valeur P
Evénements de survie sans maladie (critère principal) ²	509	565	0,88 (0,78, 0,99)	0,03
Délai de survenue de métastases à distance (critère secondaire)	257	298	0,85 (0,72, 1,00)	
Survie globale (critère secondaire) – décès	303	343	0,87 (0,75, 1,02)	
Analyse censurée de la survie sans maladie ³	509	543	0,85 (0,75, 0,96)	
Analyse censurée de la survie globale ³	303	338	0,82 (0,70, 0,96)	

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 : récurrence 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) 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	160	0,92	(0,72, 1,17)	0,42
Létrozole	1463	178			

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)	236	248
Hazard ratio ¹ (99 % IC)	0,96 (0,76, 1,21)	
	Létrozole → Tamoxifène	Tamoxifène²
Nombre de patientes	1540	1548
Nombre de patientes avec des événements de survie sans maladie (définition du protocole)	236	269
Hazard ratio ¹ (99 % IC)	0,87 (0,69, 1,09)	
¹	Ajusté pour l'utilisation d'une chimiothérapie (oui/non)	
²	624 (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 24^{ème} 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 {Nom de fantaisie} 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 récurrence 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 {Nom de fantaisie} avait significativement réduit le risque de récurrence 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 : ({Nom de fantaisie} 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 {Nom de fantaisie} 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 {Nom de fantaisie}. L'analyse finale a inclus 1 551 femmes passées du placebo à {Nom de fantaisie} 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 {Nom de fantaisie} 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 récurrence du cancer du sein avec {Nom de fantaisie}.

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						
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, 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 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 : récurrence 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 {Nom de fantaisie} 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 {Nom de fantaisie} 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 {Nom de fantaisie} 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 {Nom de fantaisie} *versus* 36 % dans le bras tamoxifène ($P < 0,001$). Ce résultat a été régulièrement confirmé par l'échographie ({Nom de fantaisie} 35 % *versus* tamoxifène 25 %, $P = 0,04$) et la mammographie ({Nom de fantaisie} 34 % *versus* tamoxifène 16 %, $P < 0,001$). Au total, une chirurgie mammaire conservatrice a été pratiquée chez 45 % des patientes du bras {Nom de fantaisie} *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 {Nom de fantaisie} et 17 % des patientes traitées par le tamoxifène.

Traitement de première intention

Un essai clinique contrôlé en double aveugle a comparé {Nom de fantaisie} (létrazole) 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 létrazole a été 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	{Nom de fantaisie} 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		0,78
	(95 % IC pour le Hazard ratio)		(0,62 ; 0,83)
	<i>P</i>		<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)
	<i>P</i>		0,0002

La durée de survie sans progression a été significativement plus longue et le taux de réponse significativement plus élevé pour le létrazole 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 létrazole quel que soit le site de la maladie. La durée de survie médiane sans progression a été de 12,1 mois pour {Nom de fantaisie} 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 {Nom de fantaisie} 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 {Nom de fantaisie} suivi du tamoxifène et de 13 mois pour les patientes traitées par du tamoxifène suivi de {Nom de fantaisie}.

Le traitement de première ligne par {Nom de fantaisie} 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 {Nom de fantaisie} 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 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 {Nom de fantaisie} 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 : $129 \pm 20,3$ nmol/l à jeun versus $98,7 \pm 18,6$ 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 $1,87 \pm 0,47$ 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, $88,2 \pm 7,6$ % de la radioactivité ont été retrouvés dans les urines et $3,8 \pm 0,9$ % dans les fèces. Au moins 75 % de la radioactivité retrouvés dans les urines sur 216 heures ($84,7 \pm 7,8$ % de la dose) ont été attribués au glucuroconjugué du métabolite carbinol, environ 9 % à deux métabolites non identifiés et 6 % au létrozole inchangé.

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.

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.

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 (Child-Pugh score B) 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 (Child-Pugh score C), à des volontaires sains (N=8), l'ASC et la demi-vie ont augmenté respectivement de 95 % et 187 %. Ainsi {Nom de fantaisie} 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 cibles.

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 répétée 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.

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.

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

[A compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[A compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[A compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[A compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[A compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

[A compléter au niveau national]

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

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter au niveau national]

NOTICE

Notice : information del'utilisateur

{Nom de fantaisie} et noms associés (voir Annexe I) dosage forme pharmaceutique
[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

Létrozole

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que {Nom de fantaisie} et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre {Nom de fantaisie}
3. Comment prendre {Nom de fantaisie}
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver {Nom de fantaisie}
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que {Nom de fantaisie} et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que {Nom de fantaisie} et comment agit-il

{Nom de fantaisie} contient une substance active appelée létrozole. Il appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de l'aromatase. C'est un traitement hormonal (ou « endocrinien ») du cancer du sein. La prolifération du cancer du sein est souvent stimulée par les œstrogènes, qui sont des hormones sexuelles féminines. {Nom de fantaisie} diminue le taux d'œstrogènes en inhibant une enzyme (« aromatase ») impliquée dans la synthèse d'œstrogènes et pourrait ainsi empêcher la croissance des cancers du sein qui ont besoin d'œstrogènes pour se développer. En conséquence, la prolifération et/ou l'extension des cellules tumorales à d'autres parties de l'organisme est ralentie ou arrêtée.

Dans quel cas {Nom de fantaisie} est-il utilisé

{Nom de fantaisie} est utilisé pour traiter le cancer du sein chez les femmes ménopausées, c'est-à-dire qui n'ont plus de règles.

{Nom de fantaisie} est utilisé pour prévenir les récurrences de cancer du sein. Il peut être utilisé en traitement de première intention lorsqu'une chirurgie immédiate n'est pas adéquate ou il peut être utilisé en traitement de première intention après une chirurgie mammaire ou après cinq ans de traitement par le tamoxifène. {Nom de fantaisie} est également utilisé pour empêcher la tumeur de s'étendre à d'autres parties du corps chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé.

Si vous avez des questions sur la manière dont {Nom de fantaisie} agit ou sur la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, demandez plus d'informations à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre {Nom de fantaisie}

Respectez attentivement l'intégralité des instructions du médecin. Celles-ci peuvent être différentes des informations générales présentées dans cette notice.

Ne prenez jamais {Nom de fantaisie} :

- si vous êtes allergique au létrozole ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),
- si vous avez toujours vos règles, c'est-à-dire si vous n'êtes pas encore ménopausée,
- si vous êtes enceinte,
- si vous allaitez.

Si vous présentez l'une de ces conditions, ne prenez pas ce médicament et parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre {Nom de fantaisie}

- si vous présentez une maladie rénale sévère,
- si vous présentez une maladie hépatique sévère,
- si vous présentez des antécédents d'ostéoporose ou de fractures osseuses (voir également rubrique 3 « Surveillance du traitement par {Nom de fantaisie} »).

Si vous présentez l'une de ces conditions, **parlez-en à votre médecin**. Votre médecin la prendra en compte pendant votre traitement par {Nom de fantaisie}.

Enfants et adolescents (en dessous de 18 ans)

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant ou l'adolescente.

Personnes âgées (65 ans et plus)

Ce médicament peut être utilisé chez les patientes âgées de 65 ans et plus, à la même dose que pour les autres adultes.

Autres médicaments et {Nom de fantaisie}

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Grossesse, allaitement et fécondité

- Vous ne pouvez prendre {Nom de fantaisie} que si vous êtes ménopausée. Toutefois, votre médecin pourra discuter avec vous de la nécessité d'utiliser une contraception efficace, sachant que vous pourriez encore être en âge de procréer pendant le traitement par {Nom de fantaisie}.
- {Nom de fantaisie} est contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement, car cela pourrait être nocif pour votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous ressentez des vertiges, une fatigue, une somnolence ou une sensation de malaise général, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines jusqu'à ce que vous sentiez de nouveau bien.

{Invented Name} contient du lactose

{Nom de fantaisie} contient du lactose (sucre du lait). Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre {Nom de fantaisie}

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose habituelle est un comprimé de {Nom de fantaisie} par jour. Prendre {Nom de fantaisie} à la même heure chaque jour vous aidera à ne pas oublier de prendre votre comprimé.

Le comprimé doit être avalé entier avec un verre d'eau ou un autre liquide, au cours ou en dehors des repas.

Combien de temps prendre {Nom de fantaisie}

Continuez à prendre {Nom de fantaisie} chaque jour aussi longtemps que votre médecin l'a prescrit. Vous pourrez peut-être le prendre pendant plusieurs mois ou même plusieurs années. Si vous avez des questions sur la durée de votre traitement par {Nom de fantaisie}, parlez-en à votre médecin

Surveillance pendant le traitement par {Nom de fantaisie}

Vous ne devez prendre ce médicament que sous surveillance médicale stricte. Votre médecin surveillera régulièrement votre état de santé pour déterminer si le traitement a l'effet attendu.

{Nom de fantaisie} peut provoquer un amincissement des os ou une perte osseuse (ostéoporose) du fait de la diminution des œstrogènes dans l'organisme. Votre médecin pourra décider de mesurer votre densité osseuse (une façon de surveiller l'ostéoporose) avant, pendant et après le traitement.

Si vous avez pris plus de {Nom de fantaisie} que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de {Nom de fantaisie}, ou si une autre personne a pris accidentellement vos comprimés, demandez immédiatement conseil à votre médecin ou dans un hôpital. Montrez-leur la plaquette de comprimés. Un traitement médical pourrait être nécessaire.

Si vous oubliez de prendre {Nom de fantaisie}

- Si vous vous rendez compte de votre oubli à un intervalle proche de la prise de votre dose suivante (par exemple 2 ou 3 heures avant celle-ci), ne prenez pas la dose que vous avez oubliée et prenez la dose suivante au moment habituel.
- Sinon, prenez la dose dès que vous vous rendez compte de votre oubli et prenez ensuite le prochain comprimé comme d'habitude.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre {Nom de fantaisie}

Vous ne devez pas arrêter de prendre {Nom de fantaisie}, sauf si votre médecin vous le demande. Voir également la rubrique ci-dessus « Combien de temps prendre {Nom de fantaisie} ? ».

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La plupart des effets indésirables sont d'intensité légère à modérée et disparaissent généralement après quelques jours à quelques semaines de traitement.

Certains d'entre eux, tels que les bouffées de chaleur, la perte de cheveux ou les saignements vaginaux, peuvent être dus au manque d'œstrogènes dans l'organisme.

Ne soyez pas alarmée par cette liste d'effets indésirables éventuels. Il est possible que vous n'en présentiez aucun.

Certains effets indésirables peuvent être graves :

Rares ou peu fréquents (*c'est-à-dire qu'ils peuvent concerner 1 à 100 patientes sur 10 000*).

- Faiblesse, paralysie ou perte de sensibilité dans toute partie du corps (plus particulièrement les bras ou les jambes), perte de coordination, nausées ou difficultés d'élocution ou à respirer (signes de troubles cérébraux, par exemple d'accident vasculaire cérébral)
- Douleur thoracique oppressante soudaine (signe de troubles cardiaques)
- Difficultés à respirer, douleur thoracique, évanouissements, accélération du rythme cardiaque, coloration bleuâtre de la peau ou douleur soudaine dans un bras, une jambe ou un pied (signes d'une possible formation d'un caillot sanguin)
- Gonflement et rougeur le long d'une veine qui est très sensible et éventuellement douloureuse au toucher
- Forte fièvre, frissons ou aphtes buccaux dus à des infections (manque de globules blancs)

- Troubles de vision sévères persistants.

Si vous présentez l'un des effets ci-dessus, informez immédiatement votre médecin.

Vous devez informer immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables au cours de votre traitement par {Nom de fantaisie} :

- Gonflement du visage et du cou (signes d'une réaction allergique)
- Yeux et peau jaune, nausées, perte d'appétit, urines foncées (signes d'hépatite)
- Eruption, rougeur de la peau, cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, peau qui pèle, fièvre (signes de troubles de la peau).

Certains effets indésirables sont très fréquents. *Ces effets indésirables peuvent concerner plus de 10 patientes sur 100.*

- Bouffées de chaleur
- Augmentation du taux de cholestérol (hypercholestérolémie)
- Fatigue
- Transpiration excessive
- Douleurs osseuses et articulaires (arthralgies)

Si vous ressentez un des effets mentionnés et qu'il vous paraît grave, veuillez-en informer votre médecin.

Certains effets indésirables sont fréquents. *Ces effets indésirables peuvent concerner 1 à 10 patientes sur 100.*

- Eruption cutanée
- Maux de tête
- Vertiges
- Malaise (sensation générale de ne pas se sentir bien)
- Troubles digestifs, tels que nausées, vomissements, indigestion, constipation, diarrhées
- Augmentation ou perte de l'appétit
- Douleurs musculaires
- Amincissement des os ou fragilisation osseuse (ostéoporose) pouvant entraîner dans certains cas des fractures osseuses (voir également rubrique 3 «Surveillance du traitement par {Nom de fantaisie}»)
- Gonflement des bras, des mains, des pieds ou des chevilles (œdème)
- Dépression
- Prise de poids
- Perte de cheveux
- Augmentation de la pression artérielle (hypertension)
- Douleurs abdominales
- Peau sèche
- Saignement vaginal

Si vous ressentez un des effets mentionnés et qu'il vous paraît grave, veuillez-en informer votre médecin.

D'autres effets indésirables sont peu fréquents. *Ces effets indésirables peuvent concerner 1 à 10 patientes sur 1 000.*

- Troubles nerveux, tels qu'anxiété, nervosité, irritabilité, assoupissement, troubles de la mémoire, somnolence, insomnie
- Altération des sensations, notamment du toucher
- Troubles oculaires, tels que vision trouble, irritation oculaire
- Palpitations, accélération du rythme cardiaque
- Troubles cutanés, tels que démangeaisons (urticaire)
- Pertes ou sécheresse vaginale
- Raideur articulaire (arthrite)
- Douleurs du sein
- Fièvre
- Soif, altération du goût, bouche sèche
- Sécheresse des muqueuses

- Perte de poids
- Infection urinaire, augmentation de la fréquence des émissions d'urines
- Toux
- Augmentation du taux des enzymes hépatiques

Si vous ressentez un des effets mentionnés et qu'il vous paraît grave, veuillez-en informer votre médecin.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

5. Comment conserver {Nom de fantaisie}

[A compléter au niveau national]

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient {Nom de fantaisie}

- La substance active est le létrozole. Chaque comprimé pelliculé contient 2.5 mg de létrozole.
- Les autres composants sont [A compléter au niveau national]

Aspect de {Nom de fantaisie} et contenu de l'emballage extérieur

[A compléter au niveau national]

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

[A compléter au niveau national]