

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pf}LETROZOLE

(létrozole)

Comprimés de létrozole, USP

2,5 mg

Inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase ; inhibiteur de la biosynthèse des œstrogènes ; agent antinéoplasique

LETROZOLE (létrozole), indiqué pour :

- le traitement d'appoint des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs, et
- le traitement d'appoint prolongé des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs ayant déjà reçu un traitement d'appoint standard par le tamoxifène pendant une durée approximative de 5 ans,

a reçu une autorisation de commercialisation avec conditions jusqu'à l'obtention des résultats des études ayant pour but d'évaluer ses bienfaits cliniques. Il faut informer les patientes du caractère de l'autorisation de commercialisation accordée.

LETROZOLE, indiqué pour :

- le traitement de première intention des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade avancé;
- l'hormonothérapie du cancer du sein avancé ou métastatique chez les femmes ménopausées naturellement ou artificiellement, chez qui le cancer progresse après l'administration d'anti-œstrogènes,

a reçu une autorisation de commercialisation sans condition.

LETROZOLE doit être administré sous la surveillance d'un médecin qualifié expérimenté dans l'utilisation des agents anticancéreux.

Teva Canada Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de révision :
10 février 2010

Numéro de contrôle de la présentation : 137039

**Ce produit a été approuvé en vertu de la politique
sur les avis de conformité avec conditions (AC-C)
pour une ou toutes ses utilisations indiquées.**

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C) ?

Un AC-C est une autorisation de commercialisation décernée à un produit sur la base de données cliniques **prometteuses**, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits approuvés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic de maladies graves, fatales ou extrêmement débilitantes. Il s'agit d'agents de grande qualité dont les avantages sont prometteurs et qui, d'après une évaluation des risques et des bienfaits, possèdent un profil d'innocuité acceptable. En outre, soit ils comblent un besoin médical important pour lequel le Canada ne dispose pas de solution, soit ils possèdent un profil avantage/risque significativement supérieur à celui des médicaments déjà approuvés. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patientes, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques additionnels, afin de vérifier les bienfaits escomptés, dans les délais convenus.

En quoi cette monographie de produit diffère-t-elle des autres ?

La monographie du produit suivant contient des encadrés au début de chacune de ses principales sections, qui précisent en termes clairs le caractère de l'autorisation de commercialisation dont il bénéficie. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont identifiées par le symbole AC-C dans la marge gauche. La liste non exhaustive de ces sections est la suivante :

- Indications et usage clinique;
- Mode d'action;
- Mises en garde et précautions;
- Effets indésirables;
- Posologie et administration; et
- Essais cliniques.

Signalement des effets indésirables du médicament et reformulation de la monographie de produit

Les professionnels de la santé sont invités à signaler tous les effets indésirables associés à l'utilisation normale de tous les produits à la Division d'information de la sécurité des produits de santé au 1-866-234-2345. La monographie du produit sera reformulée en cas de préoccupations nouvelles graves liées à l'innocuité du produit, ou lorsque le fabricant fournira les données nécessaires à l'appui du bénéfice escompté du produit. Ce n'est qu'à partir de ce moment, et conformément à la politique sur les avis de conformité avec conditions, que les conditions relatives à l'approbation du produit seront retirées de l'AC par Santé Canada.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	4
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	5
CONTRE-INDICATIONS.....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
AC-C EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
AC-C POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSAGE.....	25
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	28
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	29
ESSAIS CLINIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	42
TOXICOLOGIE.....	45
RÉFÉRENCES.....	48
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	50

Pr **LETROZOLE**

(létrozole)

Comprimés de létrozole, USP

2,5 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

LETROZOLE (létrozole), indiqué pour :

- le traitement d'appoint des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs, et
- le traitement d'appoint prolongé des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs ayant déjà reçu un traitement d'appoint standard par le tamoxifène pendant une durée approximative de 5 ans,

a reçu une autorisation de commercialisation avec conditions jusqu'à l'obtention des résultats des études ayant pour but d'évaluer ses bienfaits cliniques. Il faut informer les patientes du caractère de l'autorisation de commercialisation accordée.

LETROZOLE, indiqué pour :

- le traitement de première intention des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade avancé;
- l'hormonothérapie du cancer du sein avancé ou métastatique chez les femmes ménopausées naturellement ou artificiellement, chez qui le cancer progresse après l'administration d'anti-œstrogènes,

a reçu une autorisation de commercialisation sans condition.

LETROZOLE doit être administré sous la surveillance d'un médecin qualifié expérimenté dans l'utilisation des agents anticancéreux.

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimé à 2,5 mg	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

AC-C LETROZOLE (létrozole) est indiqué pour le traitement d'appoint des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs.

L'approbation a été accordée en raison d'une survie sans maladie supérieure à celle obtenue par l'emploi du tamoxifène dans l'ensemble de la population de l'étude, après un suivi médian de 26 mois. Toutefois, sur le plan de la survie sans maladie, la supériorité du létrozole sur le tamoxifène n'a pas été observée dans le sous-groupe de patientes ne présentant pas d'atteinte des ganglions (vois **ESSAIS CLINIQUES**).

AC-C LETROZOLE (létrozole) est aussi indiqué pour le traitement d'appoint prolongé des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs ayant déjà reçu un traitement d'appoint standard par le tamoxifène pendant une durée approximative de 5 ans.

Bien que la durée prévue du traitement d'appoint prolongé par le létrozole soit de 5 ans, les données sur l'efficacité, tirées d'un essai à double insu avec répartition aléatoire, se limitent à un suivi médian de 28 mois. Au terme de cette période, l'insu a été levé et les patientes qui recevaient un placebo ont eu la possibilité de passer de façon non aléatoire au létrozole. Après un suivi médian de 30 mois, on a relevé une augmentation non significative des cas de mortalité ($p = 0,749$) chez les patientes du groupe létrozole dont les ganglions n'étaient pas atteints (risque relatif [RR] : 1,1 [IC : 0,62 – 1,96] : 24/1298 dans le groupe létrozole comparativement à 22/1301 dans le groupe placebo). Les données cliniques recueillies jusqu'à maintenant témoignent d'une augmentation statistiquement significative de la survie sans maladie. Cependant, aucun bienfait supérieur n'a été systématiquement démontré sur le plan de la survie globale.

AC-C LETROZOLE (létrozole) est indiqué pour le traitement de première intention des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade avancé.

AC-C LETROZOLE (létrozole) est aussi indiqué pour l'hormonothérapie du cancer du sein avancé ou métastatique chez les femmes ménopausées naturellement ou artificiellement, chez qui le cancer progresse après l'administration d'anti-œstrogènes.

CONTRE-INDICATIONS

- État endocrinien préménopausique, grossesse et allaitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Hypersensibilité au létrozole, à d'autres inhibiteurs de l'aromatase ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Compte tenu de l'absence d'expérience clinique sur l'emploi du létrozole chez les enfants et

les adolescentes (âgées de moins de 18 ans), LETROZOLE ne doit pas être employé chez de telles patientes.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

LETROZOLE (létrozole) doit être administré sous la surveillance d'un médecin qualifié, expérimenté dans l'utilisation des agents anticancéreux.

- Ostéoporose (vois **Appareil locomoteur** ci-après)

Généralités

Les données cliniques (suivi médian d'une durée de 26 mois dans le cadre du traitement d'appoint, de 49 mois dans celui du traitement d'appoint prolongé) sont insuffisantes pour qu'il soit possible d'évaluer les effets indésirables associés à l'administration à long terme du létrozole durant 5 ans.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : Étant donné que de la fatigue et des étourdissements ont été observés pendant le traitement par LETROZOLE, et compte tenu que de rares cas de somnolence ont été signalés, il est conseillé d'être prudent lors de la conduite d'un véhicule ou lors de l'utilisation de machines.

Appareil cardiovasculaire

Dans le cadre d'un traitement d'appoint, l'emploi de certains inhibiteurs de l'aromatase, y compris LETROZOLE, peut accroître le risque d'accidents cardiovasculaires comparativement au tamoxifène. Lors de l'étude BIG 1-98, la fréquence globale des accidents cardiovasculaires a été de 9,7 % et de 10,5 % dans les groupes traités respectivement par le létrozole et le tamoxifène. Toutefois, on a observé une fréquence plus élevée des manifestations suivantes dans le groupe létrozole comparativement au groupe tamoxifène : insuffisance cardiaque (0,9 % c. 0,4 %, respectivement), infarctus du myocarde (0,8 % c. 0,4 %, respectivement) et accidents cardiaques mortels (0,6 % c. 0,3 %, respectivement); le nombre d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) a été plus élevé (0,15 %, 6 cas c. 0,03 %, 1 cas, respectivement), mais celui des manifestations thrombo-emboliques a été moindre (1,4 % c. 3,0 %, respectivement). Les patientes atteintes d'affections générales non malignes (maladie cardiovasculaire, rénale ou hépatique, embolie pulmonaire, etc.) pouvant nuire à un suivi à long terme, n'étaient pas admissibles à cette étude (voir **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**).

Dans le cadre d'un traitement d'appoint prolongé, dans un essai de phase III d'une durée de 5 ans, la fréquence des accidents cardiovasculaires après la répartition aléatoire était comparable dans les 2 groupes de traitement après un suivi médian de 28 mois; elle s'élevait à 6,8 % dans le

groupe létrozole comparativement à 6,5 % dans le groupe placebo. Les manifestations cardiovasculaires les plus fréquentes ont été les suivantes : apparition ou aggravation de l'angine (1,4 % c. 1,0 %, respectivement), infarctus du myocarde (0,6 % c. 0,7 %, respectivement) et AVC ou accident ischémique transitoire (AIT) (0,9 % c. 0,9 %, respectivement). Ces résultats ont été obtenus avant la levée de l'insu.

Une fois l'insu levé, les patientes qui avaient été désignées au hasard pour recevoir le placebo se sont vu offrir la possibilité de passer au létrozole ou d'abandonner le traitement.

Les résultats de l'essai de phase III consécutifs à la levée de l'insu montrent qu'après un suivi médian d'environ 49 mois, la fréquence des accidents cardiovasculaires était plus élevée dans le groupe létrozole que dans le groupe placebo avant le passage au létrozole (11,1 % c. 8,6 %, respectivement). Les manifestations cardiovasculaires les plus fréquentes incluaient l'arythmie (4,0 % c. 3,3 %, respectivement), l'apparition ou l'aggravation de l'angine (1,7 % c. 1,2 %, respectivement) et l'AVC ou l'AIT (1,7 % c. 1,3 %, respectivement).

Après un suivi médian d'environ 49 mois, le nombre de décès d'origine cardiovasculaire survenus en cours de traitement ou dans les 30 jours ayant suivi l'arrêt de ce dernier était légèrement plus élevé dans le groupe placebo (16/2577 [0,6 %]) que dans le groupe létrozole (10/2566 [0,4 %]), mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Parmi les 16 cas de mortalité d'origine cardiovasculaire observés dans le groupe placebo, 12 sont survenus dans le groupe des 1129 patientes qui n'avaient pas fait le passage au létrozole après la levée de l'insu, et 4 dans le groupe des 1448 patientes qui étaient passées au létrozole. L'augmentation de la fréquence des AVC mortels dans le groupe létrozole (5/2566 [0,2 %]), par comparaison avec le groupe placebo (0/2577), s'est révélée statistiquement significative ($p < 0,0001$). (Voir aussi **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques.**)

Appareil locomoteur

Densité minérale osseuse : Le létrozole réduit la quantité d'œstrogènes circulants. Les agents qui diminuent la concentration d'œstrogènes, létrozole compris, peuvent entraîner une réduction de la densité minérale osseuse (DMO), ce qui a comme conséquence possible une augmentation du risque d'ostéoporose et de fracture. Des cas d'ostéoporose et de fractures survenus durant l'emploi de létrozole ont été signalés (voir aussi **Populations et cas particuliers, Personnes âgées et Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**). Les médecins doivent donc surveiller l'état général du système osseux de leurs patientes lors d'un traitement par létrozole. Le risque d'ostéoporose doit donc être évalué, et les patientes doivent être prises en charge conformément aux lignes directrices cliniques en vigueur.

Après un suivi médian de 28 mois dans le cadre de l'essai de phase III d'une durée de 5 ans du traitement d'appoint prolongé, la fréquence des cas d'ostéoporose rapportés par les patientes elles-mêmes après la répartition aléatoire était plus élevée dans le groupe létrozole (6,9 %) que dans le groupe placebo (5,5 %) ($p = 0,042$). La fréquence des fractures cliniques subies après la répartition aléatoire était légèrement supérieure chez les patientes qui avaient reçu le létrozole, par comparaison avec celles qui étaient sous placebo (5,9 % c. 5,5 %, respectivement [$p = 0,548$]), mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Chez les patientes qui avaient des antécédents d'ostéoporose, le taux de fractures après la répartition aléatoire a atteint

10,6 % dans le groupe létrozole comparativement à 7,3 % dans le groupe placebo, mais la différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,161$). Chez les patientes qui avaient déjà subi une fracture, le taux s'est établi à 12,2 % dans le groupe létrozole et à 8,7 % dans le groupe placebo; la différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,177$). Ces résultats ont été obtenus avant la levée de l'insu.

Une fois l'insu levé, les patientes qui avaient été désignées au hasard pour recevoir le placebo se sont vu offrir la possibilité de passer au létrozole ou d'abandonner le traitement.

Les résultats de l'essai de phase III qui ont été obtenus après la levée de l'insu montrent qu'après un suivi médian d'environ 49 mois, la fréquence des cas d'ostéoporose après la répartition aléatoire a été plus élevée dans le groupe létrozole (12,3 %) que dans les groupes placebo avant et après le passage au létrozole (7,4 % et 3,6 %, respectivement).

Le taux de fractures après la répartition aléatoire chez les patientes qui avaient des antécédents d'ostéoporose s'élevait à 17,7 % (55/311) dans le groupe létrozole comparativement à 10,9 % (33/304) dans le groupe placebo avant le passage au létrozole et à 5,6 % (9/162) dans le groupe étant passé au létrozole. Chez les patientes qui avaient déjà subi une fracture, le taux s'est établi à 18,1 % (52/287), 12,2 % (37/304) et 10,2 % (17/167), respectivement.

L'interprétation des résultats mis à jour est complexe du fait qu'une fois l'insu levé, 56 % des patientes désignées au hasard pour recevoir le placebo ont choisi de passer au létrozole, ce qui a donné lieu à des durées d'exposition médianes différentes (47 mois pour le groupe létrozole, 28 mois pour le groupe placebo avant le passage au létrozole et 20 mois pour le groupe étant passé au létrozole). (Voir aussi **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques.**) L'essai est toujours en cours.

Fonction sexuelle/reproduction

Toxicité pour la reproduction : On a évalué la toxicité du létrozole envers la mère ainsi que le potentiel embryotoxique, fœtotoxique et tératogène de cette substance en administrant à des rates, par voie orale, des doses quotidiennes de 0,003, de 0,01 ou de 0,03 mg/kg, du 6^e au 17^e jour de la gestation. L'administration de létrozole par voie orale à des rates gravides s'est révélée tératogène et toxique envers la mère à une dose de 0,03 mg/kg. On a relevé des effets embryotoxiques et fœtotoxiques à des doses $\geq 0,003$ mg/kg de même qu'une hausse de la fréquence des malformations fœtales chez les animaux traités. Toutefois, on ne sait pas s'il s'agit là d'une conséquence indirecte de l'activité pharmacologique du létrozole (inhibition de la biosynthèse des œstrogènes) ou d'un effet direct du médicament.

Populations particulières

Insuffisance hépatique : Lors d'un essai portant sur une dose unique de 2,5 mg de létrozole, mené chez des volontaires atteints d'insuffisance hépatique, les valeurs moyennes de l'ASC ont été de 37 % plus élevées chez les sujets présentant une insuffisance hépatique de gravité modérée que chez les sujets sains. Néanmoins, les valeurs sont demeurées dans la zone correspondant à une fonction hépatique normale. Lors d'une étude visant à comparer la pharmacocinétique du létrozole observée après l'administration d'une dose orale unique de 2,5 mg chez huit sujets

atteints de cirrhose du foie et d'insuffisance hépatique non métastatique grave (cote C selon l'échelle de Child-Pugh) avec celle observée chez des volontaires sains (N = 8), on a constaté une augmentation de 95 % et de 187 % de l'ASC et de la demi-vie respectivement. On doit donc s'attendre à ce que les patientes atteintes d'un cancer du sein et présentant une insuffisance hépatique grave soient exposées à des concentrations plus élevées de létrozole que les patientes qui ne présentent pas de dysfonctionnement hépatique grave. Les effets à long terme de cette exposition accrue n'ont pas été étudiés.

Ces résultats indiquent qu'il n'y a pas lieu de modifier la dose chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et présentant un dysfonctionnement hépatique léger ou modéré. Toutefois, comme l'élimination du létrozole dépend principalement de la clairance métabolique intrinsèque, la prudence est de rigueur. On ne dispose pas de données suffisantes pour recommander un ajustement posologique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et présentant une insuffisance hépatique non métastatique grave. Par conséquent, ces patientes doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, afin que l'apparition d'effets indésirables puisse être décelée.

Insuffisance rénale : On n'a observé aucune modification des paramètres pharmacocinétiques du létrozole lors de l'administration d'une dose unique de 2,5 mg à des femmes ménopausées présentant une fonction rénale d'efficacité variable (Cl_{Cr24h} : 9 à 116 mL/min). En outre, dans un essai réunissant 364 patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé, on n'a pas établi de lien significatif entre la concentration plasmatique de létrozole et la Cl_{cr} (plage : 22,9 – 211,9 mL/min). Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les sujets dont la Cl_{cr} est ≥ 10 mL/min. On ne possède aucune donnée concernant les personnes dont la Cl_{cr} est ≤ 9 mL/min. Il convient de soupeser soigneusement les risques et les bienfaits du traitement chez ces patientes.

Grossesse : Le létrozole ne doit pas être administré aux femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Femmes en âge de procréer : Des cas d'avortements spontanés et d'anomalies congénitales ont été signalés après la commercialisation du produit chez des nourrissons dont la mère avait reçu du létrozole. Le létrozole ne doit pas être administré aux femmes en préménopause (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Les femmes qui ne sont pas en préménopause, mais qui pourraient devenir enceintes, y compris les femmes en périménopause ou ménopausées depuis peu, doivent utiliser une méthode de contraception appropriée pendant leur traitement par LETROZOLE (voir **Fonction sexuelle/reproduction, Toxicité pour la reproduction**).

Allaitement : Le létrozole ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Personnes âgées : On n'a observé aucun effet lié à l'âge des sujets sur la pharmacocinétique du létrozole.

Plus de 8000 femmes ménopausées ont été admises dans une étude clinique portant sur le traitement d'appoint (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Au moment de l'admission, 36 % des patientes étaient âgées de 65 ans ou plus, tandis que 12 % d'entre elles avaient au moins 75 ans. Bien que les effets indésirables aient été en général plus fréquents chez les patientes âgées

indépendamment du groupe de traitement auquel elles avaient été affectées, la différence entre les deux groupes de traitement a été semblable à celle observée chez les patientes plus jeunes.

Après un suivi médian de 28 mois effectué dans le cadre d'un essai clinique de phase III portant sur le traitement d'appoint prolongé d'une durée de 5 ans, les taux de fractures relevés après la répartition aléatoire chez les patientes de 65 ans ou plus étaient de 7,1 % (77/1090) dans le groupe létrozole comparativement à 7,5 % (77/1033) dans le groupe placebo; la différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,738$). Ces résultats ont été obtenus avant la levée de l'insu.

Une fois l'insu levé, les patientes qui avaient été désignées au hasard pour recevoir le placebo se sont vu offrir la possibilité de passer au létrozole ou d'abandonner le traitement.

Les résultats de l'essai de phase III obtenus après la levée de l'insu montrent qu'après un suivi médian d'environ 49 mois, les taux de fractures observés après la répartition aléatoire chez les patientes de 65 ans ou plus étaient de 12,2 % (133/1090) dans le groupe létrozole, de 10,2 % (105/1032) dans le groupe placebo avant le passage à létrozol et de 6,9 % (34/495) dans le groupe ayant passé à létrozole.

L'interprétation des résultats actualisés est complexe du fait qu'une fois l'insu levé, 56 % des patientes désignées au hasard pour recevoir le placebo ont choisi de passer au létrozole, ce qui a donné lieu à des durées d'exposition médianes différentes (47 mois pour le groupe létrozole, 28 mois pour le groupe placebo avant le passage au létrozole et 20 mois pour le groupe après passage au létrozole). (Voir aussi **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**.) L'essai est toujours en cours.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Lipidémie : Dans le cadre d'un traitement d'appoint, l'emploi d'inhibiteurs de l'aromatase, y compris LETROZOLE, peut accroître la lipidémie (voir **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**). Les médecins devraient donc mesurer le taux de cholestérol de leurs patientes et les traiter conformément à la pratique et aux lignes directrices cliniques en vigueur.

AC-C EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Effets indésirables observés durant l'étude BIG 1-98 sur le traitement d'appoint

Après examen des résultats de l'analyse initiale de l'étude BIG 1-98, le Comité des données et de l'innocuité (*Data and Safety Monitoring Committee*) a observé une différence quant à la fréquence d'infarctus du myocarde de stade 5 dans le groupe létrozole (9 cas) et le groupe tamoxifène (2 cas), aussi a-t-il recommandé que cette manifestation cardiaque, ainsi que d'autres paramètres relatifs à l'innocuité, soient examinés de nouveau. On a donc, pour faire suite à l'analyse initiale de l'étude BIG 1-98 sur le traitement d'appoint, réexaminé à l'insu le dossier

médical de plus de 2000 patientes ayant présenté un effet indésirable prédéterminé (événement cardiovasculaire, fracture, arthrite/arthralgie, myalgie, effet indésirable ayant entraîné l'interruption du traitement ou décès sans antécédents de cancer), ce qui a mené les examinateurs à reconsidérer la cause de 25 décès, dont 19, jugés d'abord comme d'origine cardiaque, ont été classés comme des « morts subites, de cause inconnue » (9 cas dans le groupe létrozole et 7 dans le groupe tamoxifène) ou des « morts relevant d'une autre cause » (3 cas dans le groupe létrozole). Certains effets secondaires signalés dans la première analyse (arthrite/arthralgie et œdème par exemple) ne cadraient pas avec la définition d'effet survenu au cours du traitement, car il s'agissait de manifestations présentes au départ qui ne se sont pas aggravées durant le traitement. L'étude BIG 1-98 se poursuit et les données recueillies sont constamment examinées ; les prochains résultats concernant l'efficacité et l'innocuité seront disponibles une fois échu la période médiane de traitement (5 ans). Fait important, ces nouvelles données sur l'innocuité ne pourront pas être comparées avec celles de la première analyse. Il n'est pas possible d'extrapoler avec fiabilité le risque absolu de telles manifestations prédéterminées.

Le létrozole a été généralement bien toléré lorsqu'il était administré en tant que traitement d'appoint du cancer du sein au stade précoce. Dans le cadre du traitement d'appoint (suivi médian de 26 mois), des effets indésirables se sont manifestés chez environ 91 % des patientes ayant reçu le létrozole et chez environ 86 % de celles ayant reçu le tamoxifène. En général, ces effets indésirables ont été d'intensité légère ou modérée, et la plupart d'entre eux étaient associés à l'inhibition de la biosynthèse des œstrogènes. Les effets indésirables les plus fréquents lors du traitement d'appoint ont été les bouffées de chaleur (létrozole : 33,7 %, tamoxifène : 38,0 %), l'arthralgie ou l'arthrite (létrozole : 21,2 %, tamoxifène : 13,5 %) et les sueurs nocturnes (létrozole : 14,1 %, tamoxifène : 16,4 %).

Effets indésirables observés durant l'étude MA-17 sur le traitement d'appoint prolongé

Les effets indésirables dont il est fait mention ci-après ont été analysés sans égard à leur lien avec le traitement à l'étude.

Le létrozole a été généralement bien toléré comme traitement d'appoint prolongé chez les femmes qui avaient déjà bénéficié d'un traitement d'appoint standard par le tamoxifène. Après un suivi médian de 28 mois dans le cadre de l'essai de phase III sur le traitement d'appoint prolongé, des effets indésirables s'étaient manifestés chez 87,2 % des patientes sous létrozole et 84,5 % des patientes sous placebo. Les plus fréquents ont été les bouffées de chaleur (létrozole : 49,7 %, placebo : 43,3 %), la fatigue (léthargie, asthénie, malaises) (létrozole : 33,8 %, placebo : 32,2 %), l'arthralgie ou l'arthrite (létrozole : 27,7 %, placebo 22,2 %) et la transpiration (diaphorèse) (létrozole : 24,3 %, placebo : 22,5 %).

Une fois l'insu levé, les patientes qui avaient été désignées au hasard pour recevoir le placebo se sont vu offrir la possibilité de passer au létrozole. Les résultats associés au placebo au-delà de la période de suivi médiane de 28 mois sont complexes du fait que 56 % des patientes affectées, après répartition aléatoire, au groupe placebo ont choisi de passer au létrozole et que les dates de survenue des effets indésirables généraux (déclarés par les patientes elles-mêmes) n'ont pas été consignées. Par conséquent, il est impossible de déterminer, dans la plupart des cas, si les effets indésirables observés dans le groupe placebo sont survenus avant ou après le passage au

létrozole. Les données relatives aux effets indésirables généraux consignés après la levée de l'insu doivent donc être interprétées avec prudence.

Après la levée de l'insu et une période de suivi médiane d'environ 49 mois dans le cadre de l'essai sur le traitement d'appoint prolongé, la fréquence globale des effets indésirables signalés en cours de traitement ou dans les 30 jours qui ont suivi, sans égard à leur lien de causalité avec le médicament à l'étude, s'élevait à 94,2 % dans le groupe létrozole, à 91,1 % dans le groupe placebo avant le passage au létrozole et à 94,1 % parmi les patientes sous placebo qui sont passées au létrozole. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les bouffées de chaleur (létrozole : 60,3 %, placebo [avant le passage au létrozole] : 52,6 %), la fatigue (léthargie, malaises et asthénie) (létrozole : 45,0 % ; placebo [avant le passage au létrozole] : 44,8 %), l'arthralgie ou l'arthrite (létrozole : 37,9 %, placebo [avant le passage au létrozole] : 26,8 %) et la transpiration (diaphorèse) (létrozole : 34,0 %, placebo [avant le passage au létrozole] : 29,8 %).

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment lors des essais cliniques ayant porté sur le traitement d'appoint et le traitement d'appoint prolongé sont résumés dans les tableaux 1, 2 et 3.

Effets indésirables observés au cours du traitement de première ou de seconde intention du cancer du sein au stade avancé

Quelle que soit l'étude que l'on considère, le létrozole a généralement été bien toléré comme traitement de première ou de deuxième intentions du cancer du sein au stade avancé. On peut cependant s'attendre à ce qu'environ un tiers des patientes subissent des effets secondaires, les plus fréquents étant, d'après les essais cliniques, les bouffées de chaleur, les nausées et la fatigue. De nombreux effets indésirables peuvent être attribuables aux conséquences physiologiques naturelles du manque d'œstrogènes (p. ex., bouffées de chaleur, alopecie et saignements vaginaux). Les effets indésirables du létrozole observés dans les essais cliniques sur le traitement de première ou de deuxième intentions sont présentés dans les tableaux 5 et 6.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Effets indésirables observés dans le cadre du traitement d'appoint du cancer du sein au stade précoce chez les femmes ménopausées

La durée médiane du traitement d'appoint a été de 24 mois, et la durée médiane du suivi sur le plan de l'innocuité a été de 26 mois chez les patientes ayant reçu le létrozole ou le tamoxifène.

Certains effets indésirables ont été spécifiés à l'avance, afin d'être analysés, compte tenu des caractéristiques pharmacologiques et du profil d'innocuité connus des deux médicaments.

La plupart des effets indésirables signalés (82 %) étaient de degré 1 ou 2 selon la version 2.0 des *Common Toxicity Criteria*. Les effets indésirables graves qu'on soupçonnait être liés au traitement à l'étude ont été significativement moins fréquents avec létrozole (177 patientes, 4,5 %) qu'avec le tamoxifène (276 patientes, 6,9 %). Le tableau 1 décrit les effets indésirables les plus fréquents signalés lors de l'essai BIG 1-98, peu importe le lien avec le traitement à l'étude (pendant le traitement ou dans les 30 jours ayant suivi la fin du traitement chez la population à l'étude).

Lors du traitement d'appoint, les taux de cholestérol total sont demeurés stables pendant 5 ans (baisse médiane de 1 % à 3 %) dans le groupe traité par le létrozole, tandis qu'une légère baisse prévue (baisse médiane de 10 % à 15 %) a été observée dans le groupe traité par le tamoxifène. L'hypercholestérolémie signalée au moins une fois comme effet indésirable a été plus fréquente chez les patientes traitées par létrozole (43 %) que chez celles traitées par le tamoxifène (19 %). L'hypercholestérolémie confirmée par les analyses de laboratoire de sujets non à jeun avait été définie comme une augmentation du taux sérique de cholestérol total chez les patientes dont les valeurs de départ se situaient dans la plage des valeurs normales et qui, par la suite, ont obtenu au moins une fois une valeur se chiffrant à 1,5 fois la limite supérieure de la normale. L'hypercholestérolémie confirmée par les analyses de laboratoire a été plus fréquente chez les patientes traitées par le létrozole (5,6 %) que chez celles traitées par le tamoxifène (1,3 %) (voir le tableau 1).

Dans l'ensemble, la fréquence des accidents cardiovasculaires a été semblable dans les groupes ayant reçu le létrozole ou le tamoxifène (9,7 % c. 10,5 %, respectivement), quoique les effets suivants aient été signalés chez un plus grand nombre de patientes du groupe létrozole comparativement au tamoxifène : insuffisance cardiaque (0,9 % c. 0,4 %, respectivement), infarctus du myocarde (0,8 % c. 0,4 %, respectivement), accidents cardiaques mortels (0,6 % c. 0,3 %, respectivement) et AVC mortels (0,15 %, 6 cas c. 0,03 %, 1 cas, respectivement). Tel que prévu, les manifestations thromboemboliques ont été plus fréquentes chez les patientes ayant reçu le tamoxifène que chez celles ayant reçu le létrozole (3,0 % c. 1,4 %, respectivement).

Les patientes présentant d'autres affections générales non malignes (maladie cardiovasculaire, rénale ou hépatique, embolie pulmonaire, etc.) qui auraient pu nuire au suivi à long terme n'ont pas été admises dans l'essai BIG 1-98. Les patientes qui avaient des antécédents de thrombose veineuse profonde ont été admises seulement si cela était approprié sur le plan médical.

Voir **Effets indésirables observés dans le cadre du traitement d'appoint prolongé du cancer du sein au stade précoce (durée médiane du traitement : 24 mois)**, ci-après, pour obtenir des données sur le traitement par placebo.

Le traitement par létrozole a été associé à un risque significativement plus élevé d'ostéoporose (2,0 % c. 1,1 % pour le tamoxifène). En effet, la fréquence des fractures a été significativement plus élevée dans le groupe létrozole que dans le groupe du tamoxifène (5,7 % c. 4,0 %, respectivement).

Tableau 1 — Effets indésirables les plus fréquents, peu importe le lien avec le médicament à l'étude, lors de l'essai BIG 1-98 sur le traitement d'appoint.

Terme privilégié	Létrozole n = 3975 n (%)	Tamoxifène n = 3988 n (%)
Bouffées de chaleur/vasomotrices	1338 (33,7)	1515 (38,0)
Arthralgie/arthrite	841 (21,2)	537 (13,5)
Sueurs nocturnes	561 (14,1)	654 (16,4)
Nausées	378 (9,5)	418 (10,5)
Fatigue (léthargie, malaise, asthénie)	333 (8,4)	345 (8,7)

Œdème	286 (7,2)	288 (7,2)
Myalgie	256 (6,4)	243 (6,1)
Fractures	226 (5,7)	161 (4,0)
Hypercholestérolémie ^{1,2}	173 (5,6)	40 (1,3)
Saignements vaginaux	177 (4,5)	413 (10,4)
Dépression	144 (3,6)	155 (3,9)
Céphalées	143 (3,6)	126 (3,2)
Irritation vaginale	139 (3,5)	122 (3,1)
Vomissements	109 (2,7)	107 (2,7)
Étourdissements/sensation ébrieuse	97 (2,4)	112 (2,8)
Ostéoporose	80 (2,0)	44 (1,1)
Constipation	59 (1,5)	95 (2,4)
Cataracte	48 (1,2)	39 (1,0)
Douleurs mammaires	40 (1,0)	47 (1,2)
Insuffisance cardiaque	36 (0,9)	15 (0,4)
Anorexie	33 (0,8)	31 (0,8)
Infarctus du myocarde	31 (0,8)	17 (0,4)
Angine de poitrine	27 (0,7)	24 (0,6)
Kyste ovarien	17 (0,4)	14 (0,4)
Troubles de la prolifération de l'endomètre	10 (0,3)	73 (1,8)
Autres troubles de l'endomètre	3 (<0,1)	4 (0,1)

¹ Selon le nombre de patientes dont le taux sérique de cholestérol était normal au début de l'étude et dont au moins une des valeurs de laboratoire s'est révélée 1,5 fois plus élevée que la limite supérieure de la normale. Approximativement 90 % des valeurs mesurées l'ont été lorsque les sujets n'étaient pas à jeun.

² Le dénominateur commun est le nombre de patientes pour lesquelles les taux sériques de cholestérol total étaient connus au départ — létrozole, n = 3105; tamoxifène, n = 3129.

Effets indésirables observés dans le cadre du traitement d'appoint prolongé du cancer du sein au stade précoce (durée médiane du traitement : 24 mois)

Le tableau 2 présente les effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 2 % dans n'importe quel groupe de traitement dans le cadre d'une étude clinique bien contrôlée où plus de 5100 patientes ménopausées, atteintes d'un cancer primitif du sein avec récepteurs hormonaux positifs ou dont l'état des récepteurs était inconnu, étaient en rémission depuis la fin d'un traitement d'appoint par le tamoxifène et ont été affectées de façon aléatoire au groupe létrozole ou au groupe placebo. La durée médiane du traitement d'appoint prolongé a été de 24 mois, alors que la durée médiane du suivi sur le plan de l'innocuité a été de 28 mois chez les patientes recevant le létrozole ou le placebo. La plupart des effets indésirables étaient de degré 1 ou 2 selon la version 2.0 des *Common Toxicity Criteria*.

Tableau 2 — Effets indésirables les plus fréquents, peu importe le lien avec le médicament à l'étude, lors de l'étude MA-17 sur le traitement d'appoint.

	Létrozole n = 2 563 n (%)	Tamoxifène n = 2 573 n (%)
Ensemble des effets indésirables	2234 (87,2)	2174 (84,5)
Troubles cardiaques	90 (3,5)	113 (4,4)
Troubles de la vue	91 (3,6)	79 (3,1)
Troubles gastro-intestinaux	725 (28,3)	731 (28,4)
Constipation	290 (11,3)	304 (11,8)
Nausées	221 (8,6)	212 (8,2)

Diarrhée non spécifiée	128 (5,0)	143 (5,6)
Douleur abdominale non spécifiée	74 (2,9)	86 (3,3)
Vomissements non spécifiés	75 (2,9)	83 (3,2)
Dyspepsie	72 (2,8)	82 (3,2)
Troubles généraux	1155 (45,1)	1090 (42,4)
Asthénie	862 (33,6)	826 (32,1)
Œdème non spécifié	471 (18,4)	416 (16,2)
Douleur thoracique	59 (2,3)	69 (2,7)
Douleur non spécifiée	56 (2,2)	47 (1,8)
Infections et infestations	166 (6,5)	163 (6,3)
Examen physique et épreuves de laboratoire	184 (7,2)	147 (5,7)
Gain pondéral	55 (2,1)	51 (2,0)
Perte pondérale	52 (2,0)	38 (1,5)
Troubles métaboliques et nutritionnels	551 (21,5)	537 (20,9)
Hypercholestérolémie	401 (15,6)	398 (15,5)
Anorexie	119 (4,6)	96 (3,7)
Troubles locomoteurs	978 (38,2)	836 (32,5)
Arthralgie	565 (22,0)	465 (18,1)
Arthrite non spécifiée	173 (6,7)	124 (4,8)
Myalgie	171 (6,7)	122 (4,7)
Fractures	152 (5,9)	142 (5,5)
Dorsalgie	129 (5,0)	112 (4,4)
Douleur osseuse	70 (2,7)	81 (3,1)
Douleur aux extrémités	70 (2,7)	62 (2,4)
Néoplasies bénignes, malignes et non spécifiées	51 (2,0)	48 (1,9)
Troubles du système nerveux	865 (33,7)	819 (31,8)
Maux de tête/céphalées	516 (20,1)	508 (19,7)
Étourdissements	363 (14,2)	342 (13,3)
Troubles psychiatriques	320 (12,5)	276 (10,7)
Insomnie	149 (5,8)	120 (4,7)
Dépression	115 (4,5)	104 (4,0)
Anxiété	78 (3,0)	73 (2,8)
Troubles rénaux	130 (5,1)	100 (3,9)
Troubles de l'appareil reproducteur	303 (11,8)	357 (13,9)
Sécheresse vulvo-vaginale	137 (5,3)	127 (4,9)
Hémorragie vaginale	123 (4,8)	171 (6,6)
Troubles respiratoires	280 (10,9)	261 (10,1)
Dyspnée	140 (5,5)	137 (5,5)
Toux	96 (3,7)	94 (3,7)
Troubles cutanés	830 (32,4)	787 (30,6)
Sudation accrue	619 (24,2)	577 (22,4)
Alopécie	112 (4,4)	83 (3,2)
Éruption cutanée non spécifiée	41 (1,6)	53 (2,1)
Troubles vasculaires	1376 (53,7)	1230 (47,8)
Bouffées de chaleur ¹	1273 (49,7)	1114 (43,3)
Hypertension non spécifiée	122 (4,8)	110 (4,3)
Lymphœdème non spécifié	68 (2,7)	79 (3,1)

¹Incluant les termes : chaleurs/rougeurs.

La fréquence d'ostéoporose signalée par les patientes dans le cadre du volet principal de l'étude MA-17 a été significativement plus élevée chez les patientes traitées par le létrozole [6,9 %; (176)] que chez celles qui ont reçu le placebo [5,5 %; (141)] ($p = 0,042$). La fréquence des fractures d'importance clinique était de 5,9 % (152) chez les patientes qui ont reçu létrozole

comparativement à 5,5 % (142) chez les patientes qui ont reçu le placebo; la différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,548$).

Les résultats de la sous-étude MA-17 sur les os (durée médiane du suivi : 20 mois) ont révélé qu'après 2 ans, par rapport aux valeurs de départ, les patientes ayant reçu du létrozole avaient présenté une réduction moyenne de la densité minérale osseuse de la hanche de 3 % comparativement à 0,4 % ($p = 0,048$) au sein du groupe placebo. On n'a constaté aucune différence significative sur le plan de la densité minérale osseuse de la colonne lombaire.

La fréquence d'accidents cardiovasculaires ischémiques observés dans le cadre du volet principal de l'étude MA-17 a été comparable chez les patientes des groupes létrozole 6,8 %; (175) et placebo 6,5 %; (167) ($p = \text{NS}$).

Les résultats de la sous-étude MA-17 sur les lipides (durée médiane du suivi : 36 mois) n'ont révélé aucune différence significative entre les groupes létrozole et placebo. Les patientes n'avaient pas d'antécédents d'hyperlipidémie. Les études continuent d'explorer l'effet à long terme du létrozole sur les taux de lipides. Les médecins doivent continuer de surveiller régulièrement la lipidémie de leurs patientes, conformément à la pratique et aux recommandations cliniques courantes s'appliquant aux femmes ménopausées.

Effets indésirables observés dans le cadre du traitement d'appoint prolongé du cancer du sein au stade précoce (durée médiane du traitement : 47 mois; durée médiane du suivi : 49 mois)

Les effets indésirables dont il est fait mention ci-après ont été analysés sans égard à leur lien avec le traitement à l'étude.

Le tableau 3 présente les effets indésirables signalés, peu importe leur lien avec le médicament à l'étude, par les patientes désignées au hasard pour recevoir létrozole, et ce, après un traitement d'une durée médiane de 24 et de 47 mois. Ces effets indésirables sont survenus au sein de la population retenue aux fins d'évaluation de l'innocuité à une fréquence d'au moins 2 %. La plupart d'entre eux étaient de degré 1 ou 2 selon la version 2.0 des *Common Toxicity Criteria*. On ne peut effectuer de comparaison fiable avec le groupe placebo une fois l'insu levé, car 56 % des patientes qui avaient été initialement exposées au placebo ont choisi de passer au létrozole et les dates de survenue des effets indésirables généraux (déclarés par les patientes elles-mêmes) n'ont pas été consignées. Par conséquent, il est impossible de déterminer, dans la plupart des cas, si les effets indésirables observés dans le groupe placebo sont survenus avant ou après le passage au létrozole. La population retenue aux fins d'évaluation de l'innocuité après la levée de l'insu se composait de 2566 patientes sous létrozole, de 1129 patientes qui ne sont pas passées au létrozole et de 1448 patientes passées du placebo au létrozole. La mise en parallèle des périodes médianes de traitement de 24 et de 47 mois permet d'apprécier l'évolution, au fil du temps, des effets indésirables dans le groupe létrozole.

Tableau 3 — Effets indésirables signalés le plus souvent, peu importe leur lien avec le médicament à l'étude, lors de l'étude MA-17 sur le traitement d'appoint prolongé.

	Létrozole (durée médiane du traitement : 24 mois) n = 2563 n (%)	Létrozole (durée médiane du traitement : 47 mois) n = 2566 n (%)
Ensemble des effets indésirables	2 234 (87,2)	2 418 (94,2)
Troubles cardiaques	90 (3,5)	135 (5,3)
Troubles de la vue	91 (3,6)	138 (5,4)
Troubles gastro-intestinaux	725 (28,3)	1 030 (40,1)
Constipation	290 (11,3)	432 (16,8)
Nausées	221 (8,6)	355 (13,8)
Diarrhée non spécifiés	128 (5,0)	199 (7,8)
Vomissements	75 (2,9)	116 (4,5)
Douleur abdominale non spécifiée	74 (2,9)	112 (4,4)
Dyspepsie	72 (2,8)	122 (4,8)
Flatulence	47 (1,8)	55 (2,1)
Troubles généraux	1155 (45,1)	1462 (57,0)
Asthénie	862 (33,6)	1139 (44,4)
Œdème non spécifié	471 (18,4)	632 (24,6)
Douleur thoracique	59 (2,3)	83 (3,2)
Douleur non spécifiée	56 (2,2)	68 (2,7)
Œdème périphérique	41 (1,6)	59 (2,3)
Fatigue	9 (0,4)	51 (2,0)
Infections et infestations	166 (6,5)	251 (9,8)
Examen physique et épreuves de laboratoire	184 (7,2)	251 (9,8)
Gain pondéral	55 (2,1)	69 (2,7)
Perte pondérale	52 (2,0)	74 (2,9)
Troubles métaboliques et nutritionnels	551 (21,5)	811 (31,6)
Hypercholestérolémie	401 (15,6)	582 (22,7)
Anorexie	119 (4,6)	178 (6,9)
Hyperglycémie non spécifiée	48 (1,9)	78 (3,0)
Troubles locomoteurs	978 (38,2)	1 288 (50,2)
Arthralgie	565 (22,0)	806 (31,4)
Arthrite non spécifiée	173 (6,7)	349 (13,6)
Myalgie	171 (6,7)	318 (12,4)
Fractures	152 (5,9)	279 (10,9)
Dorsalgie	129 (5,0)	162 (6,3)
Douleur osseuse	70 (2,7)	157 (6,1)
Douleur aux extrémités	70 (2,7)	90 (3,5)
Crampes musculaires	39 (1,5)	52 (2,0)
Néoplasies bénignes, malignes et non spécifiées	51 (2,0)	83 (3,2)
Troubles du système nerveux	865 (33,7)	1 200 (46,8)
Céphalées	516 (20,1)	792 (30,9)
Étourdissements	363 (14,2)	547 (21,3)
Trouble sensoriel non spécifié	41 (1,6)	65 (2,5)
Hypoesthésie	41 (1,6)	60 (2,3)
Troubles de la mémoire	35 (1,4)	52 (2,0)
Troubles psychiatriques	320 (12,5)	425 (16,6)
Insomnie	149 (5,8)	204 (8,0)
Dépression	115 (4,5)	158 (6,2)
Anxiété	78 (3,0)	103 (4,0)

Troubles rénaux	130 (5,1)	172 (6,7)
Pollakiurie	47 (1,8)	65 (2,5)
Incontinence non spécifiée	45 (1,8)	56 (2,2)
Troubles de l'appareil reproducteur	303 (11,8)	412 (16,1)
Sécheresse vulvo-vaginale	137 (5,3)	184 (7,2)
Hémorragie vaginale	123 (4,8)	157 (6,1)
Troubles respiratoires	280 (10,9)	396 (15,4)
Dyspnée	140 (5,5)	208 (8,1)
Toux	96 (3,7)	141 (5,5)
Troubles cutanés	830 (32,4)	1 117 (43,5)
Sudation accrue	619 (24,2)	867 (33,8)
Alopécie	112 (4,4)	147 (5,7)
Sécheresse de la peau	42 (1,6)	59 (2,3)
Éruption cutanée non spécifiée	41 (1,6)	58 (2,3)
Dermatite exfoliative non spécifiée	34 (1,3)	54 (2,1)
Troubles vasculaires	1 376 (53,7)	1 662 (64,8)
Bouffées de chaleur ¹	1 273 (49,7)	1 548 (60,3)
Hypertension non spécifiée	122 (4,8)	178 (6,9)
Lymphœdème non spécifié	68 (2,7)	91 (3,5)

¹Incluant les termes : chaleurs/rougeurs.

Les effets indésirables les plus signalés au terme de 5 années de traitement, sans égard à leur lien avec le médicament à l'étude, et ce, à une fréquence d'au moins 2 % chez 604 des 2566 patientes (23,5 %) désignées au hasard pour recevoir le létrozole ont été les bouffées de chaleur (384; 64 %), l'asthénie (288; 47,4 %), la sudation accrue (241; 40 %), les céphalées (221; 37 %), l'arthralgie (220; 36 %), l'hypercholestérolémie (187; 31 %), l'œdème non spécifié (160; 26,5 %) et les étourdissements (145; 24 %).

Les dates de survenue des effets indésirables graves et de certains effets ciblés (fractures, ostéoporose et accidents cardiovasculaires) ont été consignées, contrairement à celles des effets indésirables généraux signalés par les patientes elles-mêmes et recensés dans le tableau précédent. La comparaison entre le groupe létrozole et le groupe placebo (antérieurement à la substitution) est davantage pertinente pour ces effets.

Ostéoporose et fractures

Une fois l'insu levé, les patientes qui avaient été désignées au hasard pour recevoir le placebo se sont vu offrir la possibilité de passer au létrozole ou d'abandonner le traitement.

Les résultats obtenus par suite de la levée de l'insu de l'étude MA-17 au sein de la population retenue aux fins de l'évaluation de l'innocuité montrent qu'après un suivi médian de 49 mois, l'incidence d'ostéoporose après la répartition aléatoire était plus élevée chez les patientes initialement exposées au létrozole que chez celles qui avaient reçu un placebo avant de passer à ce dernier (12,3 % c. 7,4 %, respectivement [$p < 0,001$]).

Après la répartition aléatoire, la fréquence des fractures était significativement plus élevée chez les patientes sous létrozole que chez celles qui étaient sous placebo avant de passer au létrozole (10,9 % c. 7,2 %, respectivement). De nouveaux cas d'ostéoporose ont été diagnostiqués et des

fractures ont été signalées après le passage au létrozole chez 3,6 % et 5,1 % des patientes qui recevaient un placebo avant de passer au létrozole.

Dans le groupe désigné au hasard pour recevoir le létrozole, 1,9 % des patientes ont subi plus d'une fracture, comparativement à 1,1 % dans le groupe placebo avant le passage au létrozole et à 1,0 % dans le groupe létrozole auparavant sous placebo. Parmi les 74 patientes victimes d'une fracture sur les 1448 qui avaient délaissé le placebo pour le létrozole, 12 avaient déjà subi une fracture alors qu'elles étaient sous placebo (et trois d'entre elles en avaient subi plus d'une).

L'interprétation des plus récents résultats de l'étude principale est complexe du fait qu'une fois l'insu levé, 56 % des patientes désignées au hasard pour recevoir le placebo ont choisi de passer au létrozole, ce qui a donné lieu à des durées d'exposition médianes différentes (47 mois pour le groupe létrozole, 28 mois pour le groupe placebo avant le passage au létrozole et 20 mois pour le groupe après le passage au létrozole).

Les résultats mis à jour (durée médiane du suivi : 40 mois) de la sous-étude sur la densité minérale osseuse (DMO) menée auprès d'un sous-groupe de 219 patientes (117 sous létrozole [dont 77 recevaient antérieurement le placebo] et 102 sous placebo) ont révélé qu'après 2 ans, les patientes ayant reçu le létrozole avaient connu une réduction médiane de la DMO de la hanche de 3,8 % par rapport aux valeurs de départ, comparativement à 2,0 % dans le groupe placebo avant le passage au létrozole ($p = 0,018$). À aucun autre point de vérification le pourcentage médian de variation de la DMO de la hanche ne s'est révélé statistiquement significatif par rapport aux valeurs initiales. Il n'y a pas eu de variation statistiquement significative de la DMO de la colonne lombaire dans les groupes létrozole et placebo avant le passage au létrozole. Chez les 77 patientes qui sont passées du placebo au létrozole, la DMO de la hanche et de la colonne lombaire témoignait d'une réduction médiane d'environ 1 % à 2 % par rapport au départ lors de la première, de la deuxième et de la troisième visites annuelles ayant suivi le passage au létrozole. La durée médiane du traitement a été de 38 mois pour le létrozole, de 22 mois pour le groupe placebo avant le passage au létrozole, et de 22 mois pour le groupe après le passage au létrozole. (Voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur et Populations particulières, Personnes âgées.**)

Accidents cardiovasculaires

Comme l'indique le tableau 4, la fréquence des accidents cardiovasculaires au terme d'un suivi médian de 49 mois s'élevait, après la répartition aléatoire, à 11,1 % dans le groupe létrozole contre 8,6 % dans le groupe placebo avant le passage au létrozole. Ces taux sont supérieurs à ceux qui avaient été observés après 28 mois de suivi (6,8 % dans le groupe létrozole c. 6,5 % dans le groupe placebo). (Voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire.**)

Tableau 4 — Troubles cardiovasculaires observés après la répartition aléatoire dans l'étude MA-17 (population retenue aux fins d'évaluation de l'innocuité), durée médiane du suivi : 49 mois.

	Létrozole	Placebo avant le passage ¹	Létrozole après le
--	-----------	---------------------------------------	--------------------

	n = 2566 n (%)	n = 2577 n (%)	passage² n = 1448 n (%)
Troubles cardiovasculaires			
Non	2 280 (88,9)	2355 (91,4)	1392 (96,1)
Oui	286 (11,1)	222 (8,6)	56 (3,9)
Type de trouble cardiovasculaire			
Angine nécessitant un pontage coronarien	12 (0,5)	13 (0,5)	2 (0,1)
Infarctus du myocarde	34 (1,3)	24 (0,9)	4 (0,3)
Apparition ou aggravation de l'angine	44 (1,7)	32 (1,2)	6 (0,4)
Angine nécessitant une ACTP	14 (0,5)	11 (0,4)	
Manifestation thromboembolique	25 (1,0)	16 (0,6)	7 (0,5)
AVC/accident ischémique transitoire	43 (1,7)	33 (1,3)	6 (0,4)
Autre	179 (7,0)	140 (5,4)	35 (2,4)
Arythmie	103 (4,0)	85 (3,3)	16 (1,1)
Manifestation cardiaque	66 (2,6)	51 (2,0)	11 (0,8)
Manifestation vasculaire	28 (1,1)	21 (0,8)	4 (0,3)
Manifestation valvulaire	9 (0,4)	5 (0,2)	3 (0,2)
Manifestation vasculaire Manifestation cérébrale ou du SNC	7 (0,3)	3 (0,1)	0
Autre	8 (0,3)	11 (0,4)	7 (0,5)

^a. De la répartition aléatoire jusqu'au passage au létrozole, le cas échéant, ou jusqu'à la dernière visite.

^b. De la substitution jusqu'à la date de la dernière visite.

Pendant le traitement et dans les 30 jours qui ont suivi l'arrêt de ce dernier, la cause de mortalité la plus fréquente, mis à part le cancer, était d'origine cardiovasculaire (peu importe le groupe de traitement). (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**).

La fréquence des effets indésirables graves (de degré 1 à 5), sans égard à leur lien de causalité avec le médicament à l'étude, a été de 0,5 % dans le groupe létrozole, de 1,3 % dans le groupe placebo avant le passage au létrozole et de 0,3 % dans le groupe après son passage au létrozole. La proportion des patientes décédées des suites du cancer du sein pendant le traitement ou dans les 30 jours qui ont suivi l'arrêt de ce dernier s'est établie à 0,5 % dans le groupe létrozole, à 0,8 % dans le groupe placebo avant le passage au létrozole et à 0,3 % dans le groupe après son passage au létrozole. Pendant la même période, la proportion des patientes dont la mort n'était pas liée au cancer du sein a atteint 1,7 %, 2,6 % et 0,5 %, respectivement.

Lipides

Les résultats actualisés (durée médiane du suivi : environ 50 mois) de la sous-étude sur la lipidémie n'ont révélé aucune différence significative entre les groupes létrozole et placebo.

L'étude MA-17 se poursuit. Les résultats finaux sont à venir.

Effets indésirables observés au cours du traitement de première intention

Dans l'ensemble, 455 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique ont reçu du létrozole pendant une durée médiane de 11 mois lors d'un essai clinique bien contrôlé. La fréquence des effets indésirables était semblable dans le groupe létrozole et le groupe tamoxifène. Ceux qui ont été signalés le plus souvent sont les douleurs osseuses, les bouffées de chaleur, les maux de dos, les nausées, l'arthralgie et la dyspnée. Parmi les 455 patientes, dix sous létrozole (2 %) et quinze (3 %) sous tamoxifène ont interrompu le traitement en raison d'un autre effet secondaire que la progression de la tumeur.

Le tableau 5 présente la fréquence des effets indésirables possiblement associés au médicament létrozole ou tamoxifène), survenus chez plus de 2,0 % des patientes dans une étude clinique bien contrôlée où elles ont reçu soit du létrozole (2,5 mg une fois par jour), soit du tamoxifène (20 mg une fois par jour).

Tableau 5 — Effets indésirables survenus chez plus de 2,0 % des patientes sous létrozole ou tamoxifène dans une étude clinique bien contrôlée (traitement de première intention).

Effets indésirables classés par système ou appareil (terme préconisé)	Létrozole n = 455 (%)	Tamoxifène n = 455 (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	6,6	6,4
Constipation	2,4	1,3
Vomissements	2,2	1,5
Troubles généraux et problèmes au point d'administration		
Fatigue	2,6	2,4
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Diminution de l'appétit	1,6	3,3
Augmentation de l'appétit	1,8	2,0
Troubles du système nerveux		
Céphalées	2,2	2,4
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Alopécie	5,5	3,3
Transpiration accrue	2,0	2,9
Troubles vasculaires		
Bouffées de chaleur	16,7	14,3
Accidents thrombo-emboliques	1,5	1,9

Effets indésirables observés au cours du traitement de deuxième intention

Le tableau 6 présente en ordre de fréquence décroissante les effets indésirables considérés par le chercheur comme possiblement associés au traitement, signalés chez plus de 1,0 % des femmes sous létrozole lors d'une étude clinique contrôlée au cours de laquelle les patientes ont reçu soit du létrozole (2,5 mg par jour), soit de l'acétate de mégésterol (160 mg par jour), dans le cadre d'un traitement d'une durée maximale de 33 mois.

Tableau 6 — Effets indésirables observés dans une étude contrôlée sur le traitement de deuxième intention du cancer du sein.

Effet indésirable	Létrozole n = 174	Acétate de mégésterol n = 189

	(%)	(%)
Céphalées	6,9	4,8
Nausées	6,3	4,2
Œdème périphérique	6,3	3,7
Fatigue	5,2	6,3
Bouffées de chaleur	5,2	3,7
Amincissement des cheveux	3,4	1,1
Éruptions cutanées ¹	3,4	0,5
Vomissements	2,9	1,6
Dyspepsie	2,9	1,6
Gain pondéral	2,3	8,5
Douleurs musculosquelettiques ²	2,3	1,1
Anorexie	2,3	1,1
Saignements vaginaux	1,7	3,2
Leucorrhée	1,7	2,6
Constipation	1,7	2,1
Étourdissements	1,1	3,7
Augmentation de l'appétit	1,1	3,7
Transpiration accrue	1,1	2,1

1. Comprenant les éruptions érythémateuses et maculopapuleuses.

2. Comprenant la douleur aux bras, au dos, aux jambes et aux os.

On n'a constaté aucune différence entre la fréquence et la gravité des effets indésirables observées chez les patientes de ≤ 55 ans, et celles observées chez les patientes de 55 à 69 ans et de ≥ 70 ans.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les réactions indésirables signalées de façon spontanée sont présentées ci-dessous. Considérant que ces événements sont signalés volontairement par une population d'une taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer avec fiabilité leur fréquence ou d'établir clairement un lien de causalité avec l'exposition au létrozole.

Affections du système lymphatique ou sanguin

leucopénie.

Troubles cardiaques

palpitations, tachycardie, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, insuffisance cardiaque.

Troubles oculaires

cataracte, irritation des yeux et vue brouillée.

Troubles gastro-intestinaux

dyspepsie, douleur abdominale, stomatite, sécheresse de la bouche.

Troubles d'ordre général et au point d'administration

hyperthermie, sécheresse des muqueuses et soif.

Troubles hépatobiliaires

hausse des enzymes hépatiques, hépatite.

Troubles du système immunitaire

réaction anaphylactique.

Infections et infestations

infection urinaire.

Examens physiques et épreuves de laboratoire

gain de poids, perte de poids, élévation du taux des aminotransférases.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

myalgie, ostéoporose, fractures.

Néoplasies bénignes, malignes et non spécifiées (y compris kystes et polypes)

douleurs tumorales.

Troubles du système nerveux

altération de la mémoire, dysesthésie¹, altération du goût, accident vasculaire cérébral.

Troubles psychiatriques

Anxiété²

Troubles rénaux et urinaires

pollakiurie.

Troubles de l'appareil reproducteur et du sein

pertes vaginales.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

toux.

Troubles cutanés et troubles des tissus sous-cutanés

éruptions cutanées³, prurit, sécheresse de la peau, urticaire, œdème de Quincke, érythème polymorphe, nécrolyse épidermique toxique.

Troubles vasculaires

Thrombophlébite⁴, hypertension, embolie pulmonaire, thrombose artérielle, infarctus cérébrovasculaire, cardiopathie ischémique.

¹ Incluant les paresthésies et l'hypoesthésie.

² Incluant la nervosité et l'irritabilité.

³ Incluant les éruptions érythémateuses, maculopapuleuses, psoriasiformes et vésiculeuses.

⁴ Incluant les thrombophlébites superficielles ou profondes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

On a réalisé des essais cliniques sur l'utilisation concomitante de létrozole et de cimétidine ou de warfarine. Aucune interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique n'a été notée.

Un examen de la base de données des essais cliniques n'a révélé aucun autre signe d'interaction cliniquement pertinente avec d'autres agents fréquemment prescrits.

Le létrozole inhibe, *in vitro*, les isoformes 2A6 et, dans une moindre mesure, 2C19 du cytochrome P₄₅₀. L'isoenzyme 2A6 ne contribue pas de façon importante au métabolisme du médicament. Dans le cadre d'études *in vitro*, le létrozole n'a pu inhiber de façon substantielle le métabolisme du diazépam (un substrat de l'isoenzyme 2C19) à des concentrations environ 100 fois supérieures aux concentrations plasmatiques observées à l'état d'équilibre. Aussi, il est peu probable que des interactions pertinentes sur le plan clinique aient lieu avec l'isoenzyme 2C19. Toutefois, la prudence s'impose lors de l'administration concomitante de substances dont le devenir repose essentiellement sur ces isoenzymes et dont la marge thérapeutique est étroite.

Emploi concomitant d'autres anticancéreux : L'administration concomitante quotidienne de létrozole et de 20 mg de tamoxifène a donné lieu à une réduction de 38 % en moyenne des concentrations plasmatiques de létrozole. La portée clinique d'une telle réduction n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais cliniques prospectifs.

À l'heure actuelle, on ne possède aucune expérience clinique sur l'emploi du létrozole en association avec d'autres anticancéreux.

Interactions médicament-aliments

Les aliments ralentissent quelque peu l'absorption du médicament (t_{\max} médian : 1 heure [à jeun] c. 2 heures [non à jeun] et C_{\max} moyenne : $129,0 \pm 20,3$ nmol/L [à jeun] c. $98,7 \pm 18,6$ nmol/L [non à jeun]), mais la quantité de médicament absorbée (aire sous la courbe [ASC]) demeure la même. Ce léger effet sur la vitesse d'absorption n'étant pas considéré comme cliniquement pertinent, le létrozole peut être pris avec ou sans aliments.

Interactions avec les épreuves de laboratoire

On n'a observé aucun changement significatif sur le plan clinique en ce qui a trait aux résultats des épreuves de laboratoire.

AC-C POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

On ne peut, faute de données suffisantes, établir de recommandations concernant l'ajustement posologique chez les patientes atteintes d'une insuffisance hépatique grave (voir **Personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale**).

Dose recommandée et ajustement posologique

Adultes et personnes âgées

La posologie recommandée est de 1 comprimé à 2,5 mg, 1 fois par jour. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes âgées.

Dans le cadre d'un traitement d'appoint, la durée prévue du traitement est de 5 ans, bien que les données recueillies se limitent à un suivi médian de 26 mois.

Dans le cadre d'un traitement d'appoint prolongé, le traitement par LETROZOLE (létrazole) est prévu durant 5 ans, bien que les données scientifiques recueillies jusqu'à présent couvrent un suivi médian de 49 mois.

Dans le cadre du traitement de première ou de deuxième intentions du cancer du sein avancé, il faut poursuivre l'administration de LETROZOLE (létrazole) jusqu'à l'apparition de signes d'évolution tumorale.

Personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine ≥ 10 mL/min) ou hépatique de gravité modérée. On ne dispose pas de données suffisantes pour recommander un ajustement posologique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et présentant une insuffisance hépatique non métastatique grave. Par conséquent, les patientes présentant une insuffisance hépatique grave (cote C selon l'échelle de Child-Pugh) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite destinée à détecter l'apparition d'effets indésirables (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, LETROZOLE doit être pris dès que l'oubli est constaté. Cependant, s'il est bientôt l'heure de la prochaine dose, la dose oubliée doit être omise et la patiente doit reprendre son horaire de traitement habituel. La dose ne doit pas être doublée.

SURDOSAGE

On a signalé des cas isolés de surdosage par le létrazole, cas dans lesquels la plus forte dose ingérée en une même occasion a été de 62,5 mg, soit 25 comprimés. Bien que l'on n'ait pas fait mention de manifestations indésirables graves dans ces cas, on ne peut faire de recommandation précise quant au traitement requis en cas de surdosage en raison de l'insuffisance des données disponibles. Lors des essais portant sur l'administration d'une dose unique, la plus forte dose administrée (30 mg) a été bien tolérée; lors des essais portant sur l'administration de doses multiples, la plus forte dose administrée (10 mg) a été bien tolérée.

En cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le Centre antipoison de sa région pour connaître les mesures à prendre. En règle générale, un surdosage de létrozole requiert un traitement de soutien symptomatique. Surveiller les signes vitaux chez tous les patients. En présence de symptômes, demander une NFS. Surveiller le bilan hydro-électrolytique des victimes qui vomissent beaucoup ou qui ont des diarrhées abondantes. L'administration de charbon activé peut être appropriée dans certains cas.

En cas de surdosage présumé, communiquez avec le Centre antipoison de votre région pour connaître les mesures à prendre.

C-C MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

LETROZOLE (létrozole) est un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase à la fois puissant et hautement spécifique. Cet agent inhibe l'aromatase en se liant de manière compétitive à l'hème du cytochrome P₄₅₀, sous-unité de cette enzyme, provoquant ainsi une diminution de la biosynthèse des œstrogènes dans tous les tissus.

Pharmacodynamie

Le létrozole exerce son effet antinéoplasique en privant les cellules cancéreuses mammaires hormonodépendantes de l'un de leurs stimulus de croissance. Chez la femme ménopausée, la synthèse des œstrogènes s'effectue essentiellement grâce à l'aromatase, enzyme transformant les androgènes surrénaliens — principalement l'androstènedione et la testostérone — en œstrone (E1) et en œstradiol (E2). On peut entraver la biosynthèse des œstrogènes, tant dans les tissus périphériques que dans le tissu cancéreux, par une inhibition spécifique de l'aromatase.

Chez la femme ménopausée saine, l'administration par voie orale d'une dose unique de 0,1, de 0,5 et de 2,5 mg de létrozole a provoqué une diminution du taux sérique d'œstrone de 75 % à 78 % et du taux sérique d'œstradiol de 78 %, par rapport à la valeur de départ dans les deux cas. L'effet inhibiteur maximal est atteint en 48 à 78 heures.

L'administration de doses quotidiennes de 0,1 à 5 mg de létrozole à des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé amène une réduction de 75 % à 95 %, comparativement à la valeur de départ, du taux plasmatique d'œstradiol, d'œstrone et du sulfate d'œstrone, et ce, chez toutes les patientes traitées. À des doses de 0,5 mg ou plus, les taux plasmatiques d'œstrone et de son sulfate sont souvent inférieurs au seuil de détection des méthodes de dosage, ce qui témoigne d'une action inhibitrice plus marquée sur la production d'œstrogènes à ces doses. L'inhibition œstrogénique s'est maintenue tout au long du traitement chez la totalité des sujets.

Le létrozole inhibe l'aromatase de manière très spécifique. Aucune altération de la corticostéroïdogénèse n'a été observée. En effet, on n'a constaté aucune modification cliniquement pertinente du taux plasmatique de cortisol, d'aldostérone, de 11-désoxycortisol, de 17-hydroxyprogesterone et d'ACTH (hormone corticotrope) ni de l'activité de la rénine plasmatique chez des femmes ménopausées traitées par du létrozole à raison de 0,1 à 5 mg par

jour. L'épreuve de stimulation par l'ACTH, réalisée après 6 et 12 semaines de traitement par des doses quotidiennes de 0,1 à 5 mg de létrozole, n'a révélé aucune baisse de la production d'aldostérone et de cortisol. Aussi n'y a-t-il pas lieu de recourir à un apport complémentaire de glucocorticoïdes et de minéralocorticoïdes.

Le létrozole n'a eu aucun effet sur le taux plasmatique d'androgènes (androstènedione et testostérone) chez des femmes ménopausées saines ayant reçu une dose unique de 0,1, de 0,5 ou de 2,5 mg, ni sur le taux plasmatique d'androstènedione chez des patientes ménopausées traitées par des doses quotidiennes de 0,1 à 5 mg. Ces résultats indiquent qu'il n'y a pas d'accumulation des précurseurs androgéniques. Le létrozole n'influe pas sur le taux plasmatique de LH et de FSH ni sur la fonction thyroïdienne, à en juger par la captation de la TSH, de la T₄ et de la T₃.

Pharmacocinétique

Absorption : Le létrozole est absorbé rapidement et complètement dans le tube digestif (biodisponibilité absolue : 99,9 %). Les aliments ralentissent quelque peu l'absorption (t_{\max} médian : 1 heure [à jeun] c. 2 heures [non à jeun] et C_{\max} moyenne : $129 \pm 20,3$ nmol/L [à jeun] c. $98,7 \pm 18,6$ nmol/L [non à jeun]), mais la quantité de médicament absorbée (aire sous la courbe [ASC]) demeure la même. Cet effet mineur sur la vitesse d'absorption n'étant pas considéré comme cliniquement pertinent, le létrozole peut être pris avec ou sans aliments.

Distribution : La distribution tissulaire du létrozole est rapide et étendue ($Vd_{\text{éq}}$: $1,87 \pm 0,47$ L/kg). Le taux de liaison aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine, est d'approximativement 60 %. La concentration du létrozole dans les érythrocytes équivaut à environ 80 % de sa concentration plasmatique. À la suite de l'administration d'une dose de 2,5 mg de létrozole marqué au ¹⁴C, environ 82 % de la radioactivité plasmatique provenait du médicament inchangé. L'exposition générale aux métabolites est donc faible.

Métabolisme : La principale voie d'élimination du létrozole ($Cl_m = 2,1$ L/h) est la clairance métabolique, qui transforme le médicament en CGP 44645, carbinol inactif sur le plan pharmacologique. Cette clairance est lente si on la compare au débit sanguin hépatique (environ 90 L/h). On a découvert que les isoformes 3A4 et 2A6 du cytochrome P₄₅₀ pouvaient opérer la transformation du létrozole en ce métabolite. La formation de métabolites secondaires inconnus ainsi que l'excrétion directe par voies rénale et fécale ne jouent qu'un rôle négligeable dans l'élimination du létrozole. Dans un délai de deux semaines suivant l'administration, à des volontaires ménopausées saines, d'une dose de 2,5 mg de létrozole marqué au ¹⁴C, $88,2 \pm 7,6$ % de la radioactivité se retrouvait dans les urines et $3,8 \pm 0,9$ %, dans les fèces. Au moins 75 % de la radioactivité retrouvée dans les urines au terme d'un délai pouvant atteindre 216 heures ($84,7 \pm 7,8$ % de la dose) provenait du carbinol glucuronoconjugué, environ 9 % provenait de 2 métabolites inconnus et 6 %, du létrozole sous forme inchangée.

Excrétion : La demi-vie d'élimination terminale apparente dans le plasma est d'environ 2 jours. Lors d'une administration à raison de 2,5 mg par jour, l'état d'équilibre est atteint en 2 à 6 semaines. La concentration plasmatique à l'état d'équilibre est environ 7 fois plus élevée que la concentration obtenue à la suite de l'administration d'une dose unique de 2,5 mg; notons, par ailleurs, qu'elle est de 1,5 à 2 fois plus élevée que la valeur à l'état d'équilibre prévue d'après la concentration obtenue à la suite de l'administration d'une dose unique. Cette constatation révèle

que la pharmacocinétique du létrozole utilisé à raison de 2,5 mg par jour n'est pas tout à fait linéaire. Cependant, comme la concentration à l'état d'équilibre demeure stable avec le temps, on peut conclure qu'il n'y a pas d'accumulation soutenue de létrozole.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Garder le médicament à l'abri de la chaleur (le conserver à la température ambiante entre 15 °C et 30 °C) et de l'humidité.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé pelliculé rond, biconvexe, uni d'un côté et portant l'inscription « 2.5 » en relief de l'autre renferme 2,5 mg de létrozole ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, alcool polyvinylique, cellulose microcristalline silicifiée, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium et talc.

Offert en plaquettes alvéolées de 28 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

LETROZOLE (létrozole), indiqué pour :

- le traitement d'appoint des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs, et
- le traitement d'appoint prolongé des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs ayant déjà reçu un traitement d'appoint standard par le tamoxifène pendant une durée approximative de 5 ans,

a reçu une autorisation de commercialisation avec conditions jusqu'à l'obtention des résultats des études ayant pour but d'évaluer ses bienfaits cliniques. Il faut informer les patientes du caractère de l'autorisation de commercialisation accordée.

LETROZOLE, indiqué pour :

- le traitement de première intention des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade avancé;
- l'hormonothérapie du cancer du sein avancé ou métastatique chez les femmes ménopausées naturellement ou artificiellement, chez qui le cancer progresse après l'administration d'anti-œstrogènes,

a reçu une autorisation de commercialisation sans condition.

LETROZOLE doit être administré sous la surveillance d'un médecin qualifié expérimenté dans l'utilisation des agents anticancéreux.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

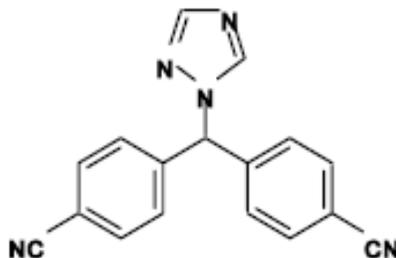
Dénomination commune : Létrozole

Dénomination systématique : 4,4'-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthylène]bisbenzonitrile

Formule moléculaire: $C_{17}H_{11}N_5$

Masse moléculaire : 285,3

Formule développée :



Solubilité :

Solvant	Température (°C)	Solubilité (mmol/L)
Eau	25	0,144
Eau	37	0,235
HCl (0,1 N)	25	0,26
HCl (0,1 N)	37	0,428
Tampon phosphate (0,067 M)	25	0,123
Fluide intestinal artificiel	37	0,218
Dichlorométhane	25	410 – 440
Éthanol (96 %)	25	21 – 23
Méthanol	25	40 – 50
Toluène	25	6 – 7

Point de fusion : 184-185°C

pK : 0,7 ± 0,2 dans l'eau, à 22°C (triazole)

ESSAIS CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparative

Le tableau 7 présente les résultats d'une étude comparative croisée, menée à double insu chez 12 femmes à jeun, ménopausées et en bonne santé, qui ont reçu une dose unique des produits à l'étude.

Tableau 7 — Étude de biodisponibilité comparative.

Comprimés de létrozole 1 x 2,5 mg D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance				
Paramètre [†]	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
	Produit testé LETROZOLE (létrozole) Comprimé à 2,5 mg	Produit de référence FEMARA [®] (létrozole) Comprimé à 2,5 mg [‡]		
ASC ₇₂ (ng•h/mL)	915,88 929,11 (17,53)	906,18 916,96 (15,79)	101,07	98,55 – 103,65
C _{max} (ng/mL)	38,99 40,02 (23,78)	37,83 38,38 (17,11)	103,05	95,16 – 111,60
t _{max} [§] (h)	1,00 (0,75 – 1,75)	1,13 (0,75 – 5,00)		

[§] Médiane et intervalle.

[‡] Comprimés fabriqués par Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.

[†] Les paramètres ASC₁ et t_{1/2} ne sont pas indiqués, car compte tenu de la longue demi-vie de l'ingrédient actif et de la méthodologie de l'étude, ils n'ont pas pu être évalués avec précision.

AC-C Traitement d'appoint du cancer du sein au stade précoce chez les femmes ménopausées

Lors d'une étude multicentrique à double insu, plus de 8000 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs ayant subi une résection ont été affectées, après répartition aléatoire, à l'un des groupes suivants :

- A. traitement de 5 ans par le tamoxifène ;
- B. traitement de 5 ans par le létrozole ;
- C. traitement de 2 ans par le tamoxifène suivi d'un traitement de 3 ans par le létrozole ;
- D. traitement de 2 ans par le létrozole suivi d'un traitement de 3 ans par le tamoxifène.

Les caractéristiques de départ de la population de l'étude sont présentées dans le tableau 8.

Tableau 8 — Démographie de la population à l'étude soumise à un traitement d'appoint (population en intention de traiter).

Caractéristiques de départ	Létrozole n = 4003	Tamoxifène n = 4007
Âge (median, ans)	61	61
Plage d'âges (ans)	38-89	39-90
État des récepteurs hormonaux (%)		
RO + et/ou RP +	99,7	99,7
Inconnu	0,3	0,3
Atteinte ganglionnaire (%)		
Aucune atteinte ganglionnaire	52	52
Atteinte ganglionnaire	41	41
Inconnue	7	7
Chimiothérapie adjuvante antérieure (%)	25	25

Les patientes ont été suivies pendant une période médiane de 26 mois; 76 % d'entre elles l'ont été pendant plus de 2 ans et 15 % (1197 patientes), pendant 5 ans ou plus.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était la survie sans maladie, soit la période entre la répartition aléatoire et la survenue d'une des manifestations suivantes : récurrence locorégionale ou récurrence à distance (métastases) du cancer primitif, apparition d'un cancer du sein controlatéral invasif, apparition d'une deuxième tumeur primitive autre qu'un cancer du sein ou le décès toutes causes confondues. Sur l'ensemble de la population de l'étude, le traitement par le létrozole s'est traduit par une réduction du risque de récurrence de 19 % comparativement au traitement par le tamoxifène (RR : 0,81; $p = 0,003$). Les taux de survie sans maladie au bout de 5 ans étaient de 84,0 % pour le létrozole et de 81,4 % pour le tamoxifène (différence absolue : 2,6 %). Le traitement par le létrozole a aussi permis de réduire significativement le risque de récurrence comparativement au traitement par le tamoxifène, que celui-ci ait été administré antérieurement comme chimiothérapie adjuvante (RR : 0,72; $p = 0,018$) ou non (RR : 0,84; $p = 0,044$).

Toutefois, une analyse préplanifiée d'un sous-groupe, mais non conçue statistiquement à cette fin, a révélé que le létrozole produisait un bienfait sur le plan de la survie sans maladie par rapport au tamoxifène chez les patients présentant un cancer avec atteinte ganglionnaire (RR : 0,71; IC_{95 %} : 0,59-0,85; $p = 0,0002$), bienfait qui n'a pas été observé chez les patients présentant un cancer sans envahissement des ganglions (RR : 0,98; IC_{95 %} : 0,77-1,25; $p = 0,89$), indiquant une interaction significative entre le traitement et l'atteinte ganglionnaire.

Le paramètre d'évaluation secondaire de l'efficacité était la survie globale : 358 patientes sont décédées (166 sous létrozole et 193 sous tamoxifène). On n'a constaté aucune différence significative entre les traitements quant à la survie globale (RR : 0,86; $p = 0,15$).

Dans l'ensemble, la survie sans apparition de métastases à distance, un paramètre de substitution à la survie globale, a varié de façon significative. La réduction du risque a été de 27 % dans le groupe recevant le létrozole (RR : 0,73; $p = 0,001$).

Le létrozole a permis de réduire le risque de cancer du sein controlatéral invasif de près de 40 % (19 % c. 31 % pour le létrozole et le tamoxifène, respectivement), mais, probablement en raison du faible nombre de cas, ce résultat n'est pas statistiquement significatif. Chez les patientes ayant reçu le létrozole, plutôt que le tamoxifène, le nombre de deuxièmes tumeurs malignes a été moins élevé (1,9 % c. 2,4 %). Plus particulièrement, la fréquence du cancer de l'endomètre associée au létrozole a été moindre que celle associée au tamoxifène (0,1 % c. 0,4 %).

Les données du tableau 9 et des figures 1 et 2 illustrent les résultats des groupes n'ayant pas changé de traitement (groupes A et B) ainsi que les données partielles 30 jours après la substitution dans les groupes ayant changé de traitement (groupes C et D). L'analyse des résultats de la monothérapie par rapport à l'endocrinothérapie par alternance sera réalisée lorsque le nombre nécessaire d'événements aura été atteint.

Tableau 9 — Survie sans maladie et survie globale (population en intention de traiter).

	Létrozole n = 4003	Tamoxifène n = 4007	Risque relatif (IC_{95%})	Valeur de p
Survie sans maladie ¹	351	428	0,81 (0,70, 0,93)	0,003
• Atteinte ganglionnaire			0,71 (0,59, 0,85)	0,0002
• Aucune atteinte ganglionnaire			0,98 (0,77, 1,25)	0,888
• Chimiothérapie adjuvante antérieure			0,72 (0,55, 0,95)	0,018
• Aucune chimiothérapie			0,84 (0,71, 1,00)	0,044
Survie sans métastases à distance ²	184	249	0,73 (0,60, 0,88)	0,001
• Atteinte ganglionnaire			0,67 (0,54, 0,84)	0,0005
• Aucune atteinte ganglionnaire			0,90 (0,60, 1,34)	0,597
• Chimiothérapie adjuvante antérieure			0,69 (0,50, 0,95)	0,024
• Aucune chimiothérapie			0,75 (0,60, 0,95)	0,018
Survie sans maladie généralisée ³	323	383	0,83 (0,72, 0,97)	0,016
Cancer su sein controlatéral	19	31	0,61 (0,35, 1,08)	0,091
Survie globale	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	0,155
• Atteinte ganglionnaire			0,81 (0,63, 1,05)	0,113
• Aucune atteinte ganglionnaire			0,88 (0,59, 1,30)	0,507
• Chimiothérapie adjuvante antérieure			0,76 (0,51, 1,14)	0,185
• Aucune chimiothérapie			0,90 (0,71, 1,15)	0,395

¹Survie sans maladie : intervalle entre la répartition aléatoire et la survenue d'une récurrence locorégionale invasive, de métastases à distance, d'un cancer invasif du sein controlatéral ou d'un décès, quelle qu'en soit la cause.

²Survie sans métastases à distance : intervalle entre la répartition aléatoire et la survenue de métastases à distance.

³Survie sans maladie généralisée : intervalle entre la répartition aléatoire et la survenue d'une récurrence régionale invasive, de métastases à distance ou d'un décès, quelle qu'en soit la cause.

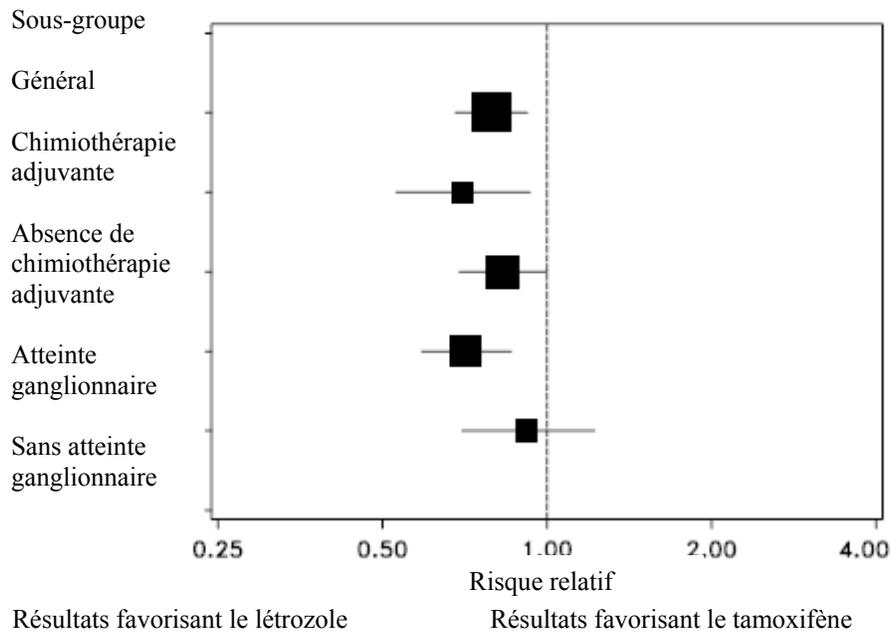


Figure 1. Diagramme illustrant la survie sans maladie par sous-groupe.

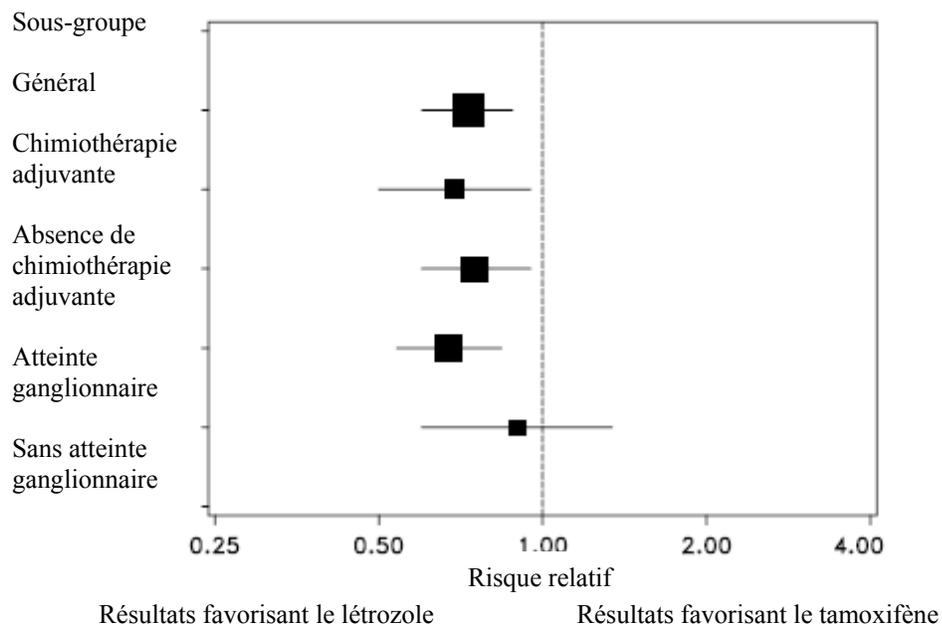


Figure 2. Diagramme illustrant la survie par sous-groupe avant la survenue de métastases à distance.

Les carrés noirs indiquent le risque relatif, tandis que les lignes traversant les carrés représentent l'intervalle de confiance à 95 %. La taille des carrés est proportionnelle au nombre de manifestations.

AC-C Traitement d'appoint prolongé du cancer du sein au stade précoce (durée médiane du traitement : 24 mois; durée médiane du suivi : 28 mois)

L'étude MA-17 était un essai multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo, mené chez plus de 5100 femmes ménopausées atteintes d'un cancer primitif du sein avec récepteurs hormonaux positifs ou dont l'état des récepteurs était inconnu. Les patientes dont le cancer était toujours en rémission à la suite du traitement antérieur adjuvant par le tamoxifène (4,5-6 ans) ont été affectées de façon aléatoire au groupe létrozole ou au groupe de soins standard (placebo).

La durée prévue du traitement des patientes admises à l'étude MA-17 était de 5 ans. Au moment de l'analyse principale de l'efficacité, la durée médiane du suivi était de 28 mois. Environ 25% des patientes avaient terminé 3 années ou plus de traitement. Lorsque le paramètre d'efficacité principal de l'étude a été atteint selon le plan statistique prospectif prédéterminé, le Comité indépendant de surveillance des données et de l'innocuité (*Independent Data Safety Monitoring Committee*) a recommandé la levée de l'insu, et les patientes du groupe placebo se sont vu offrir un traitement par le létrozole. L'étude MA-17 se poursuit sans insu et comporte un suivi régulier de l'innocuité ainsi que des analyses de l'efficacité jusqu'à la fin de l'étude.

La survie sans maladie constituait le paramètre principal d'efficacité, qui était défini dans le protocole comme la période allant de la répartition aléatoire à la survenue de la première récurrence du cancer primitif ou à la survenue d'un cancer du sein controlatéral. (La définition du protocole excluait la mort.) Les paramètres secondaires d'évaluation comportaient les éléments suivants : survie globale, taux de cancer du sein controlatéral, ainsi que d'autres paramètres d'innocuité cliniques ou biochimiques.

Le létrozole a été associé à une réduction du risque récurrence de 42 % comparativement au placebo (RR : 0,58; $p = 0,00003$). L'analyse de sensibilité a confirmé la solidité des résultats obtenus. L'avantage statistiquement significatif sur la SSM en faveur du létrozole a été observé tant dans les sous-groupes sans atteinte ganglionnaire que dans les groupes avec atteinte ganglionnaire (sans atteinte ganglionnaire : RR : 0,48; $p = 0,002$; avec atteinte ganglionnaire : RR : 0,61; $p = 0,002$).

Le risque de métastases à distance était significativement plus bas avec le létrozole qu'avec le placebo; RR : 0,61 (risque 39% plus bas; [IC₉₅ % : 0,44-0,84]; $p = 0,003$).

La survie globale constituait un paramètre secondaire d'évaluation et, comme une analyse des données obtenues à ce jour est prématurée, il n'est pas possible de tirer des conclusions définitives au sujet de ce critère.

Au moment où l'insu a été levé et où les sujets du groupe placebo ont eu l'option de prendre du létrozole (suivi médian de 28 mois), 113 décès avaient été recensés (51 dans le groupe létrozole et 62 dans le groupe placebo). Dans la population globale, il n'y a pas eu de différence

significative au chapitre de la SG entre les groupes de traitement (RR : 0,82 [IC : 0,56-1,19]; $p = 0,291$).

Chez les patientes dont les ganglions étaient atteints (suivi médian de 28 mois), le létrozole a significativement réduit le risque mortalité d'environ 40 % (RR : 0,61 [IC : 0,38-0,97]; $p = 0,035$). Lors d'une analyse d'innocuité ultérieure (suivi médian de 30 mois), la réduction de la mortalité n'était plus significative sur le plan statistique : 36/1184 (3,0 %) dans le groupe létrozole comparativement à 53/1187 (4,5 %) dans le groupe placebo (RR : 0,67 [IC : 0,44-1,02]; $p = 0,058$).

Chez les patientes dont les ganglions n'étaient pas atteints (suivi médian de 28 mois), on a relevé une augmentation non significative du nombre de décès dans le groupe létrozole (19/1298, soit 1,5%) comparativement au groupe placebo (14/1301, soit 1,1%) (RR : 1,36 [IC : 0,68-2,71]; $p = 0,385$, non significatif). Lors d'une analyse d'innocuité ultérieure (suivi médian de 30 mois), le nombre total de décès chez les patientes dont les ganglions n'étaient pas atteints était semblable dans le groupe létrozole (24/1298, soit 1,8%) et dans le groupe placebo (22/1301, soit 1,7%) (RR : 1,1 [IC 0,62-1,96]; $p = 0,749$).

Le tableau 10 montre les caractéristiques de départ chez la population de l'étude. Les tableaux 11 et 12 décrivent la survie sans maladie et la survie globale, et comprennent une analyse de sous-groupes tenant compte de l'état des récepteurs, de l'atteinte ganglionnaire et des antécédents de chimiothérapie. La figure 3 illustre le délai avant la récurrence ou la rechute.

Tableau 10 — Données démographiques déterminées de la population à l'étude (population en intention de traiter)¹.

Caractéristiques de départ	Létrozole n = 2583	Placebo n = 2587
État des récepteurs hormonaux (%)		
RO + et (ou) RP +	98	98
Inconnu	2	2
Atteinte ganglionnaire (%)		
Aucune atteinte ganglionnaire	50	50
Atteinte ganglionnaire	46	46
Inconnue	4	4
Chimiothérapie	46	46

¹Traitement antérieur par le tamoxifène dans les 2 groupes variant de 4,5 à 6 ans.

Tableau 11 — Survie sans maladie et survie globale (population en intention de traiter modifiée).

	Létrozole n = 2582	Placebo n = 2586	Risque relatif (IC ₉₅ %)	Valeur de p
Survie sans maladie (paramètre principal)				
manifestations (totales, première survenue)	92 (3,6 %)	155 (6,0 %)	0,58 (0,45, 0,76) ¹	0,00003
récidives (totales)	73 (2,8 %)	126 (4,9 %)		
sein	9	22		
paroi thoracique	2	8		
locorégionales	7	4		

métastases à distance (totales, première survenue)	55	92		
métastases à distance (occurrences totales)	57	93	0,61 (0,44, 0,84)	0,003
Cancer du sein controlatéral (paramètre secondaire)				
y compris CCIS/CLIS	19	30	0,63 (0,60, 1,13) ²	0,120
cancer invasif	15	25	0,60 (0,31, 1,14) ²	0,117
Survie globale (paramètre secondaire)				
nombre de décès (total)	51	62	0,82 (0,56, 1,19) ¹	0,291
Cause de mortalité				
cancer du sein ³	17	23		
deuxième cancer	9	11		
mort d'origine cardiovasculaire	9	13		
accident vasculaire cérébral	2	4		
autre, divers	13	11		
cause inconnue	1	0		

IC = intervalle de confiance; CCIS = carcinome intracanalair *in situ*; CLIS = carcinome lobulaire *in situ*. Un risque relatif inférieur à 1,0 indique une différence en faveur du létrozole (risque de récurrence moindre); un risque relatif supérieur à 1,0 indique une différence en faveur du placebo (risque de récurrence plus élevé avec le létrozole).

¹Analyse stratifiée en fonction de l'état des récepteurs hormonaux, de l'atteinte ganglionnaire et des antécédents de chimiothérapie adjuvante (facteurs de stratification déterminés au moment de la répartition aléatoire). Valeur de *p* établie selon le test de Mantel-Haenzel stratifié.

²Rapport des cotes (RC) (*odds ratio*)

³Inclus 1 patiente de chaque groupe de traitement atteinte à la fois d'un cancer du sein et de complications non attribuables au traitement à l'étude.

Tableau 12 — Survie sans maladie et survie globale en fonction de l'état des récepteurs, de l'atteinte ganglionnaire et des antécédents de chimiothérapie (population en intention de traiter modifiée).

	Létrozole n = 2582	Placebo n = 2586	Risque relatif (IC_{95%})	Valeur de <i>p</i>
Survie sans maladie (tous événements)	92	155	0,58 (0,45; 0,76)	0,00003
État des récepteurs - R+	89/2527	152/2530	0,57 (0,44; 0,75)	0,00003
Atteinte ganglionnaire - Oui	25/1298	51/1301	0,48 (0,30; 0,78)	0,002
- Non	62/1184	100/1187	0,61 (0,44; 0,83)	0,002
Antécédents de chimiothérapie - Positifs	44/1385	75/1387	0,58 (0,40; 0,84)	0,003
- Négatifs	48/1197	80/1199	0,59 (0,41; 0,84)	0,003
Survie globale (tous événements)	51	62	0,82 (0,56; 1,19)	0,291
Atteinte ganglionnaire - Oui	28/1184	45/1187	0,61 (0,38; 0,97)	0,035
- Non	19/1298	14/1301	1,36 (0,68; 2,71)	0,385

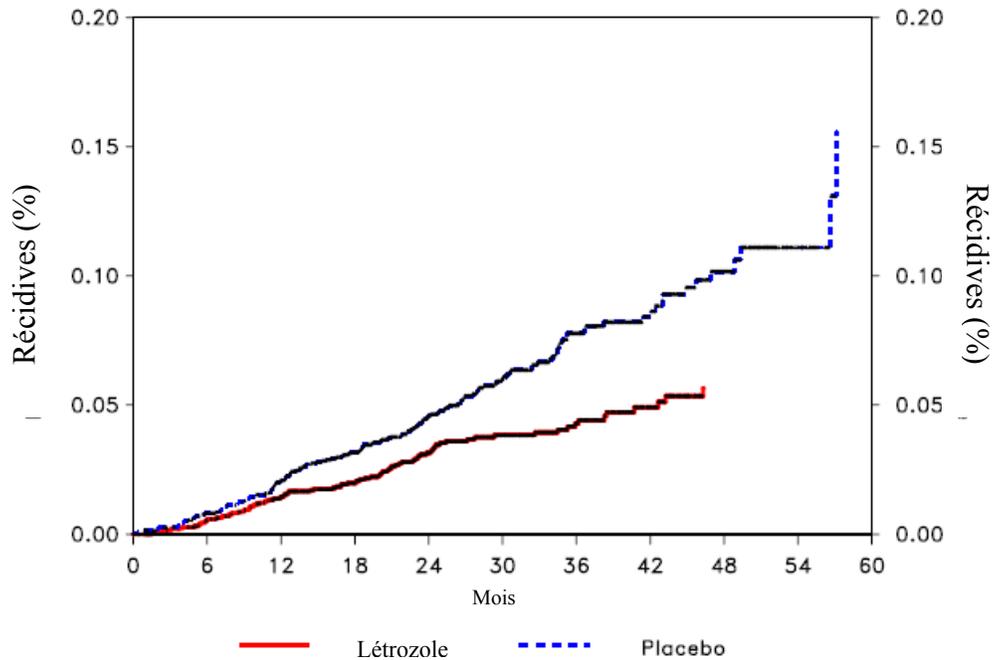


Figure 3 : Délai avant la récurrence (population en intention de traiter modifiée).

La figure 4 illustre le risque relatif (carrés noirs) proportionnel au nombre de récurrences et à la taille de chaque sous-groupe. La ligne traversant chaque carré noir correspond à l'intervalle de confiance (IC) à 95 %. La ligne pointillée indique un risque relatif de 1,0 (il n'y a aucune différence entre les groupes de traitement si l'IC traverse cette ligne). Les facteurs de stratification dont le risque relatif et l'IC_{95%} sont situés complètement à gauche de la ligne pointillée relèvent une différence statistiquement significative en faveur du létrozole.

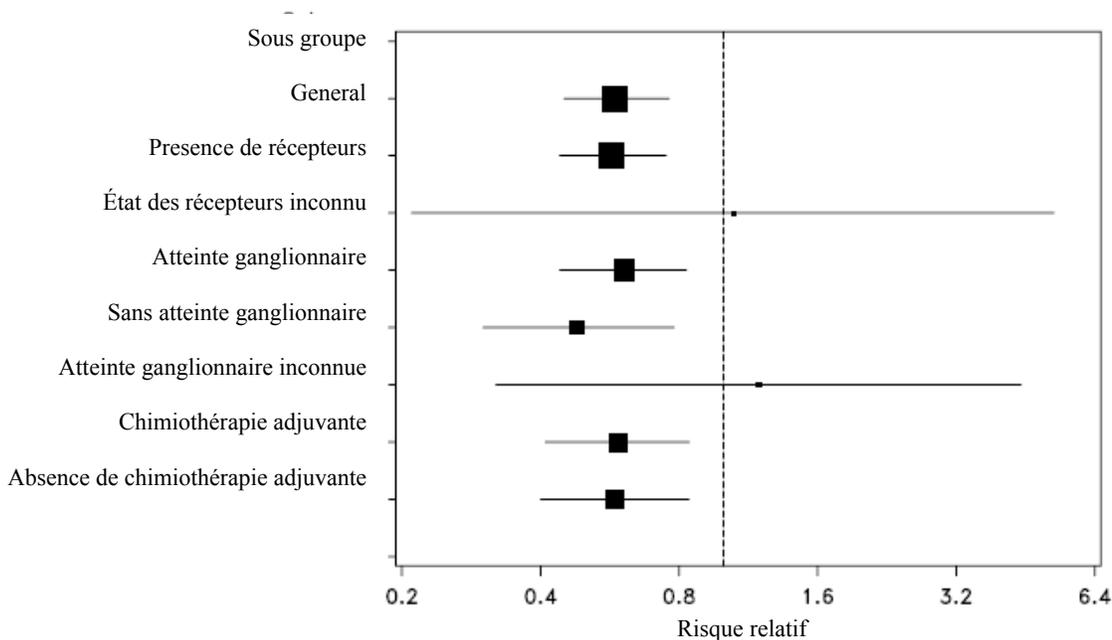


Figure 4. Diagramme illustrant la survie sans maladie (population en intention de traiter modifiée)

La qualité de la vie liée à la santé a également été évaluée dans le cadre de l'étude MA-17, au moyen du questionnaire SF-36 (*Health Survey Questionnaire*). Cet instrument comporte 36 questions permettant de dégager 2 scores globaux : santé physique et santé mentale. À ce chapitre, aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée entre les groupes létrozole et placebo.

AC-C Traitement d'appoint prolongé du cancer du sein au stade précoce (durée médiane du traitement : 47 mois; durée médiane du suivi : 49 mois).

De nouvelles analyses ont été effectuées après un suivi médian de 49 mois. Les résultats ainsi obtenus, qui faisaient suite à la levée de l'insu, sont considérés comme des données d'observation et doivent par conséquent être interprétés avec prudence.

Au moment de l'analyse actualisée, 31,2 % des patientes du groupe létrozole et 30,4 % des patientes du groupe placebo avaient abandonné le traitement. Les motifs d'abandon incluaient entre autres la mortalité, une maladie intercurrente, le refus de la patiente, une récurrence du cancer et la toxicité découlant du protocole de traitement.

Les nouvelles analyses d'efficacité sont fondées sur la population en intention de traiter modifiée (c'est-à-dire les patientes telles qu'elles ont été initialement affectées aux différents groupes de traitement, sans égard à leur éventuel passage au létrozole). Une fois l'insu levé, 1448 (56 %) patientes du groupe placebo ont en effet choisi de passer au létrozole alors que 1138 (44 %) ont préféré interrompre le traitement en cessant la prise du placebo. Parmi les patientes du groupe létrozole, 30 % ont été suivies pendant 5 ans et 59 %, pendant au moins 4 ans.

L'interprétation clinique des résultats de ces analyses doit tenir compte du fait que les patientes

affectées au hasard au groupe létrozole se devaient d'amorcer le traitement par ce dernier dans les 3 mois suivant l'arrêt du tamoxifène, conformément au protocole. *A contrario*, les patientes qui sont passées du placebo au létrozole après la levée de l'insu ne prenaient plus de tamoxifène depuis 31 mois (période médiane; plage de 14 à 79 mois).

Après un suivi médian de 49 mois, le cancer du sein était réapparu chez 6,4 % des patientes sous létrozole contre 9,1 % des patientes sous placebo (RR : 0,68; IC_{95%} : 0,55-0,83; $p = 0,0001$). Cela dit, le létrozole a aussi réduit de façon significative, soit de 41 %, le risque d'apparition d'un cancer invasif du sein controlatéral, par comparaison avec le placebo (RC : 0,59; IC_{95%} : 0,36-0,96; $p = 0,03$). Il n'y a pas eu de différence significative au chapitre de la survie sans apparition de métastases à distance et de la survie globale. La mortalité a connu une hausse non significative sur le plan statistique ($p = 0,526$) chez les patientes du groupe létrozole dont les ganglions n'étaient pas atteints (53/129 pour létrozole c. 48/1301 pour le placebo). Ces derniers résultats concordent avec ceux qui avaient été obtenus après un suivi médian de 30 mois. (Voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**). Par comparaison avec les analyses effectuées après un suivi médian de 28 mois, on n'a pas relevé d'avantage relativement à la survie globale chez les patientes sous létrozole dont les ganglions étaient atteints (RR : 0,84; IC_{95%} : 0,63-1,11; $p = 0,219$).

Traitement de première intention

Dans le cadre d'un vaste essai multinational de phase III, bien contrôlé et mené à double insu, 907 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique ont été réparties aléatoirement dans deux groupes, l'un devant recevoir 2,5 mg de létrozole une fois par jour, l'autre, 20 mg de tamoxifène une fois par jour.

Le principal critère d'évaluation de l'essai était le délai écoulé avant que la maladie ne progresse (DP). À cet égard, le létrozole s'est révélé supérieur ($p < 0,0001$) au tamoxifène chez les 907 patientes. En effet, le DP médian a été de 9,4 mois avec le létrozole, tandis qu'avec le tamoxifène, il s'est chiffré à 6 mois. Le létrozole s'est également avéré supérieur au tamoxifène pour ce qui est des critères d'évaluation secondaires, à savoir la réponse tumorale globale objective [réponse complète (RC) + réponse partielle (RP)], le délai écoulé avant l'échec du traitement (DÉT) et les bienfaits cliniques (RC + RP + ØC \geq 24 semaines). Par comparaison avec celui obtenu avec le tamoxifène, le taux de réponse objective (TRO) obtenu avec le létrozole était statistiquement significatif ($p = 0,0002$) : 32 % des patientes sous létrozole ont eu une réponse complète confirmée (RC : 9 % ; RP : 23 % ; IC_{95%} pour le TRO : 28 % – 36 %), comparativement à 21 % chez les patientes sous tamoxifène (RC : 3 % ; RP : 18 % ; IC_{95%} pour le TRO : 17 % – 25 %). La durée médiane de la réponse objective a été de 25 mois avec le létrozole (IC_{95%} : 21 – 36 mois), comparativement à 23 mois avec le tamoxifène (IC_{95%} : 20 – 26 mois). Même si la différence entre les deux traitements n'est pas statistiquement significative ($p = 0,0578$), elle penche en faveur du létrozole. Le risque relatif, soit le risque ultérieur de progression chez les patientes ayant répondu au létrozole comparé au risque chez les patientes traitées par le tamoxifène, est de 0,74 (IC_{95%} : 0,54 – 1,01) ($p = 0,0578$). Outre le fait que le taux de réponse, le cas échéant, ait été significativement plus élevé avec le létrozole, par rapport au tamoxifène, le létrozole a réduit de 26 % le risque ultérieur de progression (RR : 0,74 ; IC_{95%} pour le RR : réduction de 46 % du risque ultérieur de progression avec le létrozole, par comparaison avec le tamoxifène chez les patientes ayant répondu aux traitements).

Le DÉT observé avec le létrozole était statistiquement significatif ($p < 0,0001$) par rapport à celui observé avec le tamoxifène. En effet, le DÉT médian a été de 9,0 mois avec le létrozole, comparativement à 5,7 mois avec le tamoxifène. Les bienfaits cliniques du létrozole (50 %) étaient eux aussi statistiquement significatifs ($p = 0,0004$) par rapport à ceux du tamoxifène (38 %).

En vue d'évaluer les effets d'un traitement d'appoint antérieur par le tamoxifène sur le DP, on a procédé à une analyse complémentaire des données de cet essai. Cet examen a permis de constater la supériorité du létrozole chez le sous-groupe de patientes qui n'avaient pas reçu de traitement d'appoint par le tamoxifène auparavant. Le DP médian chez les patientes traitées par le létrozole s'élevait à 9,5 mois ($n = 369$), alors que chez celles ayant reçu le tamoxifène, il n'était que de 6,0 mois ($n = 371$) ($p = 0,0003$). Des résultats semblables ont été obtenus chez les patientes qui avaient antérieurement reçu un traitement d'appoint par le tamoxifène. Le DP médian était significativement ($p = 0,0033$) plus long (8,9 mois) chez les patientes sous létrozole ($n = 84$) que chez celles ($n = 83$) sous tamoxifène (5,9 mois). Que les patientes aient reçu ou non un traitement d'appoint par le tamoxifène antérieurement, le DP a été significativement plus long avec le létrozole qu'avec le tamoxifène.

Une analyse du taux de réponse objective (RC + RP) a également été effectuée chez un sous-groupe de patientes. Le TRO observé chez les patientes qui n'avaient pas reçu de traitement d'appoint par le tamoxifène auparavant s'élevait à 33 % ($n = 369$) dans le cas du létrozole, comparativement à 24 % dans le cas du tamoxifène ($n = 371$) ($p = 0,0039$). Parmi les patientes ayant reçu un traitement d'appoint par le tamoxifène auparavant, le TRO était significativement plus élevé chez celles qui ont reçu le létrozole (26 %) que chez celles qui ont reçu le tamoxifène (8 %) ($p = 0,0038$). Ces résultats montrent que le TRO obtenu avec le létrozole est supérieur à celui observé avec le tamoxifène, peu importe si les patientes ont reçu ou non un traitement d'appoint plus tôt.

Dans le traitement de première intention du cancer du sein au stade avancé, le létrozole est plus avantageux que le tamoxifène eu égard au taux de survie en début de traitement. En effet, bien que la différence entre la durée de survie globale avec l'un et l'autre agents ne soit pas statistiquement significative (durée médiane de la survie : 34 mois avec le létrozole comparativement à 30 mois avec le tamoxifène), dans les 2 années suivant début du traitement, le taux de survie observé chez les patientes sous létrozole est, comme le montre une première analyse (test de Kolmogorov-Smirnov, $p = 0,005$), significativement supérieur à celui observé chez les patientes sous tamoxifène. D'autres analyses (tests de Mantel-Haenzel répétés) ont confirmé l'avantage du létrozole eu égard au taux de survie en début de traitement (figure 5). La durée totale du traitement endocrinien (temps écoulé avant le début de la chimiothérapie) a été significativement plus longue avec le létrozole (médiane de 16 mois, $IC_{95\%}$: 15 – 18 mois) qu'avec le tamoxifène [(médiane de 9 mois, $IC_{95\%}$: 8 – 12 mois) (test de Mantel-Haenzel $p = 0,0047$)].

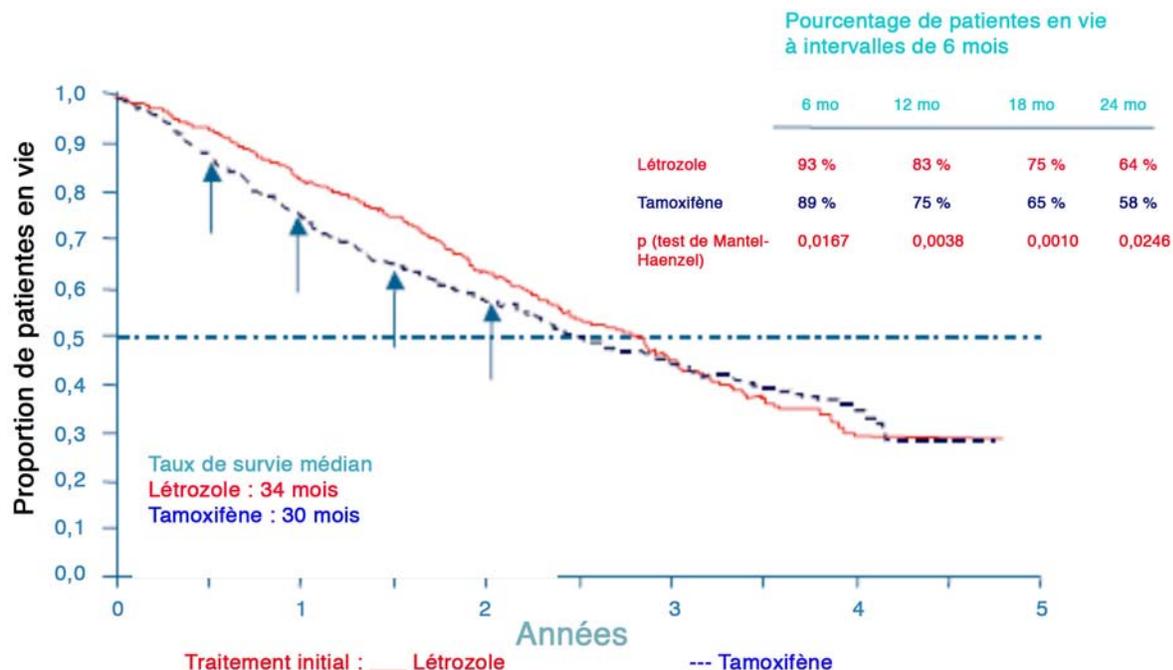


Figure 5. Analyse de la survie : létrozole c. tamoxifène.

En conclusion, dans l'essai susmentionné, les femmes ayant reçu le létrozole ont eu de meilleurs résultats que celles sous tamoxifène eu égard aux critères d'évaluation primaire et secondaire (DP, DÉT, TRO et bienfaits cliniques).

AC Traitement de deuxième intention

Dans un essai clinique contrôlé à double insu, le taux de réponse objective globale (réponses complète et partielle) été de 23,6 % chez les patientes sous létrozole, comparativement à 16,4 % chez celles qui prenaient de l'acétate de mégestrol (160 mg). L'analyse statistique du taux de réponse a fait ressortir une différence significative ($p = 0,04$) en faveur du létrozole (2,5 mg).

Dans un essai clinique ouvert avec répartition aléatoire des sujets, le taux de survie après 2 ans a été de 55,1 % chez les patientes sous létrozole, comparativement à 38,8 % chez celles qui recevaient 500 mg d'aminoglutéthimide. L'analyse statistique du taux de survie global a montré que la prolongation de la survie est significativement plus élevée avec le létrozole (régression de Cox ajustée, RR : 0,68 ; IC_{95%} : 0,52 – 0,87 ; $p = 0,003$).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Chez l'animal

Pharmacodynamie

Le létrozole est un inhibiteur de l'aromatase à la fois plus puissant et plus sélectif que l'aminoglutéthimide (AG). En effet, des études *in vitro* réalisées avec des microsomes placentaires humains ont montré que le pouvoir inhibiteur du létrozole sur l'aromatase était de 150 à 250 fois supérieur à celui de l'AG. On a établi la sélectivité du létrozole en étudiant, *in vitro*, l'inhibition de la synthèse de l'œstradiol et de la progestérone dans des coupes d'ovaire de hamster, et l'inhibition de la corticostéroïdogénèse dans des fragments de glande surrénale de rat (tableau 13).

Tableau 13 — Inhibition *in vitro* de la production de stéroïdes.

	AG	Létrozole	Anastrozole	Formestane
CI ₅₀ nM (puissance rel.)*	1900 (1)	11,5 (165)	15 (127)	62 (31)
K _i nM (puissance rel.)	530 (1)	2,1 (250)	-	20 (26,5)

* Concentration inhibant à 50 % la production de stéroïdes.

Les résultats montrent que, par comparaison avec la CI₅₀ relativement à la production d'œstradiol, le létrozole n'inhibe pas la corticostéroïdogénèse en concentrations 17 000 fois supérieures à celles nécessaires à l'inhibition de la production d'œstrogènes, mais qu'en concentrations 10 000 fois supérieures, il inhibe la production d'aldostérone. *A contrario*, l'AG inhibe la production d'œstradiol, de corticostérone et d'aldostérone à des concentrations voisines d'un ordre de grandeur ou moins.

Le létrozole est un inhibiteur de la production d'œstradiol > 650 fois plus puissant que l'AG, alors que le formestane l'est environ 30 fois plus et l'anastrozole, environ 127 fois plus. En outre, l'AG a inhibé la corticostéroïdogénèse (corticostérone et aldostérone), alors que le létrozole n'a pas eu pareil effet, et ce, même à des concentrations plus élevées de 3 ordres de grandeur par rapport à celles qui provoquent l'inhibition de la production d'œstradiol.

Une étude *in vivo* sur l'inhibition de la corticostéroïdogénèse a été menée chez des rats mâles stimulés par l'ACTH, en guise de complément aux études *in vitro* réalisées au moyen de fragments de glande surrénale de rat. À la dose de 4 mg/kg, le létrozole, administré par voie orale, n'a pas eu effet significatif sur les taux plasmatiques de corticostérone et d'aldostérone chez les rats stimulés par l'ACTH. Or, cette dose est environ 500 fois plus élevée que la dose s'étant révélée la plus efficace en vue de l'inhibition *in vivo* de l'aromatase, et 4 fois plus élevée que la dose s'étant montrée aussi efficace que l'ovariectomie en vue de la réduction du poids utérin chez des rates adultes. Dans les mêmes conditions expérimentales, l'administration par voie orale d'une dose de 100 mg/kg d'AG a provoqué une baisse significative du taux plasmatique de corticostérone et d'aldostérone.

À la suite d'une administration par voie orale à des rates prépubères traitées par l'androstènedione, le létrozole a contrecarré l'hypertrophie utérine liée à l'aromatase, la DE₅₀ se situant entre 1 et 3 µg/kg et la dose minimale efficace, à 0,3 µg/kg. Dans les mêmes conditions, la DE₅₀ de l'AG, relativement à l'inhibition de l'effet utéro-trophique de l'androstènedione, s'élevait à 30 mg/kg. Ainsi, dans cet essai, le létrozole est > 1000 fois plus puissant que l'AG.

Chez des rates adultes, l'administration orale de 0,03, 0,1 ou 1 mg/kg de létrozole pendant 14 jours a provoqué non seulement une augmentation dose-dépendante du poids corporel et de la

LH, mais également une perturbation dose-dépendante fortement marquée et significative du cycle ovarien (toutes sont demeurées en diœstrus à 1 mg/kg), ainsi qu'une réduction du poids relatif de l'utérus. À raison de 1 mg/kg, le létrozole induit ces modifications œstrogéno-dépendantes aussi efficacement que l'ovariectomie.

Dans une étude au cours de laquelle on a comparé les effets du létrozole à ceux de l'anastrozole, l'administration de 1 mg/kg de létrozole pendant 14 jours à des rates adultes cycliques a ici aussi entraîné une réduction du poids de l'utérus comparable à celle obtenue avec l'ovariectomie. Au contraire, par rapport à ce que l'on a observé chez un groupe témoin non traité, l'administration de 1 ou 10 mg/kg d'anastrozole n'a pas produit de diminution significative du poids de l'utérus. Conclusion, la puissance du létrozole est plus de 10 fois supérieure à celle de l'anastrozole en ce qui a trait à la diminution du poids de cet organe.

Des rates adultes atteintes d'un carcinome mammaire hormonodépendant provoqué par le DMBA ou la NMU ont fait l'objet, pendant 6 semaines, d'un traitement quotidien par le létrozole, administré par voie orale. Celui-ci a entraîné un effet dose-dépendant sur le volume tumoral moyen, la DE_{50} s'établissant à environ 0,03 mg/kg. Chez les deux modèles, l'efficacité maximale du traitement a été obtenue avec une dose de 0,3 mg/kg. À cette dose, le létrozole a prévenu l'apparition d'autres tumeurs.

Dans le cadre d'une comparaison directe entre le létrozole (0,1-1 mg/kg) et l'anastrozole (1-10 mg/kg), faite chez des rates porteuses d'un carcinome mammaire causé par du DMBA, la dose de 0,1 mg/kg de létrozole a entraîné une diminution plus marquée du volume tumoral moyen que la dose de 10 mg/kg d'anastrozole. Ainsi, chez ce modèle DMBA, le pouvoir antinéoplasique du létrozole s'est révélé plus de 100 fois supérieur à celui de l'anastrozole.

On a effectué une étude de 104 semaines chez le rat afin d'évaluer la cancérogénicité du létrozole. On a noté une diminution dose-dépendante de la fréquence des tumeurs mammaires spontanées, tant bénignes que malignes, chez les femelles de tous les groupes posologiques (de 0 à 10 mg/kg) par rapport aux animaux témoins. L'apparition de tumeurs spontanées bénignes ou malignes a été complètement supprimée chez les animaux traités par la dose la plus forte.

Pharmacocinétique

L'absorption perorale de doses uniques de létrozole a été presque complète chez toutes les espèces étudiées (souris, rat, chien). Quant à la biodisponibilité perorale, elle était élevée chez les trois espèces, ce qui témoigne d'un faible métabolisme de premier passage.

Chez la souris, le rat et le chien, la forme prédominante circulant dans le plasma est le létrozole intact. En effet, l'exposition aux métabolites du létrozole est tout au plus très faible chez les trois espèces, comme en témoigne d'ailleurs le fait qu'après administration de létrozole marqué au ^{14}C , la concentration de la radioactivité totale avoisine celle du létrozole inchangé.

Si l'on classe les animaux en ordre décroissant selon la clairance plasmatique de la molécule mère, on obtient la distribution suivante : souris > rat > rate > chien. Après l'administration d'une dose unique, la demi-vie d'élimination terminale apparente dans le plasma est d'environ 4-5 heures chez la souris, 7-10 heures chez le rat, 20-50 heures chez la rate et 60-90 heures chez

le chien. On a constaté que le comportement pharmacocinétique variait en fonction du temps et de la dose administrée chez le rat.

La radioactivité provenant de l'administration de létrozole marqué au ^{14}C s'est distribuée rapidement dans l'organisme entier de souris, de rats et de chiens. Les concentrations étaient particulièrement élevées dans les glandes surrénales et dans le foie. Chez le rat pigmenté, on a observé une affinité marquée mais réversible du létrozole pour les structures des yeux et du pelage contenant de la mélanine. La radioactivité a chuté au cours des 14 jours ayant suivi l'administration du médicament, après quoi l'élimination des faibles taux résiduels de radioactivité s'est poursuivie très lentement.

Le fait que le profil métabolique soit similaire entre les diverses espèces animales (l'être humain compris) et les deux sexes donne à penser que les mêmes voies sont impliquées, mais que la vitesse et le taux de métabolisme varie d'une espèce à l'autre en raison de différences dans la quantité d'enzymes et la clairance rénale. Ainsi chez le rat et l'être humain, l'élimination procède principalement de la clairance métabolique — à l'issue de laquelle le létrozole est transformé en CGP 44645, un carbinol —, tandis que chez la souris, le produit est surtout excrété par voie rénale, sans subir de modification aucune.

TOXICOLOGIE

Les diverses études précliniques sur l'innocuité de la substance, menées chez les espèces animales habituelles, n'ont mis en évidence aucune toxicité pour l'organisme entier ou certains organes cibles.

Chez les rongeurs, la toxicité aiguë de doses de létrozole pouvant atteindre 2000 mg/kg s'est révélée faible. Chez le chien, le létrozole s'est montré modérément toxique à la dose de 100 mg/kg (tableau 14).

Lors d'études de toxicologie d'une durée maximale de 12 mois, on a administré des doses répétées de létrozole de 0,3, de 3 et de 30 mg/kg à des rats, et des doses de 0,03, de 0,3 et de 3 mg/kg à des chiens. Les principales constatations relèvent de l'activité pharmacologique du composé. On a observé des effets sur le foie (gain pondéral, hypertrophie hépatocellulaire, infiltration graisseuse), surtout chez les animaux traités par la dose plus élevée. La dose sans effet indésirable s'est établie à 0,3 mg/kg chez les deux espèces (tableau 15). Une incidence accrue de vacuolisation (chez les deux sexes, à forte dose) et de nécrose hépatiques (femelles recevant les doses moyenne et forte) a également été notée chez des rats traités pendant 104 semaines dans le cadre d'une étude sur la cancérogénicité. Ces manifestations pourraient s'expliquer par les effets du létrozole sur la fonction endocrinienne et par l'induction des enzymes hépatiques produite par cet agent. Cela dit, on ne saurait exclure la possibilité qu'un effet direct de la substance soit en cause.

Tableau 14 — Toxicité aiguë.

Espèce	Dose (mg/kg)	Voie d'administration	Observations
Souris	200; 2000	orale	DL ₅₀ : > 2000 mg/kg
Rat	2000	orale	DL ₅₀ : > 2000 mg/kg
Chien	100; 200	orale	100 mg/kg : signes de toxicité générale; 12 jours après le traitement : asymptomatique 200 mg/kg : mort dans un délai de 48 heures
Rat	50; 500	intrapéritonéale	DL ₅₀ : > 500 mg/kg

Tableau 15 — Toxicité à long terme.

Durée du traitement	Espèce	Dose (mg/kg) / Voie d'administration	Observations principales
13 semaines	Souris	0,6; 6; 60 / orale	Effets pharmacologiques sur l'appareil reproducteur 60 mg/kg : ↑ poids du foie
28 jours (pilote)	Rat	0,5; 5; 50 / orale	Effets pharmacologiques sur l'appareil reproducteur 50 mg/kg : ↑ poids du foie
3 mois	Rat	0,3; 3; 30 / orale	Effets pharmacologiques sur l'appareil reproducteur 3 et 30 mg/kg : ↑ poids du foie 30 mg/kg : signes d'activation thyroïdienne Dose sans effet indésirable : 0,3 mg/kg
6 / 12 mois	Rat	0,3; 3; 30 / orale	Effets pharmacologiques sur l'appareil reproducteur 30 mg/kg : fractures des os longs (5/40 f); ↑ poids du foie (m) Dose sans effet indésirable : 0,3 mg/kg
28 jours (pilote)	Chien	5 / orale	Effets pharmacologiques sur l'appareil reproducteur
3 mois	Chien	0,3; 3; 30 / orale	Effets pharmacologiques sur l'appareil reproducteur Hypertrophie des cellules de Leydig, altération de la spermatogenèse à la dose de 0,03 mg/kg
6/12 mois	Chien	0,3; 3; 30 / orale	Effets pharmacologiques sur l'appareil reproducteur 3 mg/kg : hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires (f) Dose sans effet indésirable : 0,3 mg/kg

On a évalué la toxicité du létrozole pour la mère ainsi que son potentiel embryotoxique, fœtotoxique et tératogène en administrant à des rates, par voie orale, des doses quotidiennes de 0,003, de 0,01 ou de 0,03 mg/kg, du 6^e au 17^e jour de la gestation. L'administration de létrozole par voie orale à des rates gravides s'est révélée tératogène et toxique pour la mère à une dose de 0,03 mg/kg. On a relevé des effets embryotoxiques et fœtotoxiques à des doses \geq 0,003 mg/kg, de même qu'une hausse du nombre de malformations fœtales chez les animaux traités. Toutefois, on ne sait pas s'il s'agit là d'une conséquence indirecte de l'activité pharmacologique du létrozole (inhibition de la biosynthèse des œstrogènes) ou d'un effet direct du médicament.

Deux études de 104 semaines sur la cancérogénicité du composé ont été réalisées. Dans l'une, des rats ont reçu du létrozole par voie orale, à raison de 0,1, de 1,0 et de 10 mg/kg/jour; dans l'autre, des souris ont fait l'objet d'un traitement oral par des doses de létrozole de 0,6, de 6 et de

60 mg/kg/jour. Aucune tumeur liée au traitement n'a été observée chez les mâles. Chez les femelles, on a noté des modifications touchant les tumeurs de l'appareil génital (chez les rates, quelle que soit la dose : baisse de la fréquence des tumeurs mammaires bénignes et malignes; chez les souris : hausse de la fréquence des tumeurs bénignes du stroma de l'ovaire); il s'agit là de changements liés à l'effet pharmacologique du composé. Lors de l'étude sur la cancérogénicité réalisée chez la souris, une inflammation dermique et systémique s'est manifestée, surtout dans le groupe traité par la dose la plus élevée, lequel a, de ce fait, affiché un taux de mortalité plus élevé. On ne sait pas si ces observations constituent une conséquence indirecte de l'activité pharmacologique du létrozole (inhibition prolongée de la biosynthèse des œstrogènes) ou un effet direct du médicament.

Tableau 16 — Études sur la mutagénicité.

Étude	Matériel d'étude	Souches / cellules cibles	Concentration / Dose	Observations
<i>in vitro</i>				
Ames	<i>Salmonella typhimurium</i>	TA 98, 100, 1535, 1537	313- 5000 µg/plaque*	Aucun signe de mutagénicité
Mutation génique	Cellules de hamster chinois	Cellules V 79	60-1800 µg/mL*	Aucun signe de mutagénicité
Aberrations chromosomiques	Cellules de hamster chinois	Lignée cellulaire ovarienne CCL 61	Étude sur les chromosomes : 50 / 800 µg/mL* Épreuve cytogénétique : 145-1160 µg/mL*	Aucun effet mutagène ni clastogène
<i>in vivo</i>				
Micronoyaux	Rat		40; 80; 160 mg/kg/voie orale	Aucun effet clastogène ni aneugène

*Avec ou sans activation métabolique par une fraction de microsomes hépatiques de rat (mélange S-9).

RÉFÉRENCES

1. BHATNAGAR AS, NADJAFI C, and STEINER R. Aromatase inhibitors in cancer treatment. IN: Stoll BA (ed). Endocrine management of cancer. Karger Verlag, Basel 1988; 2: 30-42.
2. BHATNAGAR AS, HÄUSLER A, SCHIEWECK K, LANG M, and BOWMAN R. Highly selective inhibition of estrogen biosynthesis by CGS 20267, a new non-steroidal aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1990; 37: 1021-1027.
3. BHATNAGAR AS, BATZL C, HÄUSLER A, and NOGUES V. The role of estrogen in the feedback regulation of follicle-stimulating hormone secretion in the female rat. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1993; 47: 161-166.
4. BIG 1-98 COLLABORATIVE GROUP. A comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. *NEJM* 2005; 353: 2747-2757.
5. GERSHANOVICH M, CHAUDRI HA, CAMPOS D et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: Randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Annals of Oncology* 1998;9:639-645.
6. GOSS PE, INGLE JN, MARTINO DP, et. al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(19): 1793-1802.
7. GRODIN JM, SIITERI PK, and MacDONALD PC. Source of estrogen production in the postmenopausal woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36: 207-214.
8. HÄUSLER A, MONNET G, BORER C, and BHATNAGAR AS. Evidence that corticosterone is not an obligatory intermediate in aldosterone biosynthesis in the rat adrenal. *J Steroid Biochem* 1989; 34: 567-570.
9. IVESON TJ, SMITH IE, AHERN J, SMITHERS DA, TRUNET PF, and DOWSETT M. Phase I study of the oral nonsteroidal aromatase inhibitor CGS 20267 in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 324-331.
10. IVESON TJ, SMITH IE, AHERN J, SMITHERS DA, TRUNET PF, and DOWSETT M. Phase I study of the oral nonsteroidal aromatase inhibitor CGS 20267 in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 266-270.
11. JENSEN EV, GREENE GL, CLOSS LE, DeSOMBRE ER, and NADJI M. Receptors reconsidered - A 20-year perspective. *Recent Prog Horm Res* 1982; 38: 1-34.
12. KNUDSEN JF, and MAHESH VB. Initiation of precocious sexual maturation in the immature rat treated with dehydroepiandrosterone. *Endocrinology* 1975; 97: 458-468.

13. KRAULIS I, TRAIKOV H, SHARPE M, RUF KB, and NAFTOLIN F. Steroid induction of gonadotropin surges in the immature rat. I. Priming effects of androgens. *Endocrinology* 1978; 103: 1822-1828.
14. McGUIRE WL. Steroid hormone receptors in breast cancer treatment strategy. *Recent Prog Horm Res* 1980; 36: 135-146.
15. SCHIEWECK K, BHATNAGAR AS, and MATTER A. CGS 16949A, a new nonsteroidal aromatase inhibitor: Effects on hormone-dependent and --independent tumors in vivo. *Cancer Res* 1988; 48: 834-838.
16. WINER EP, HUDIS C, BURSTEIN HJ, et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: Status Report 2004. *JCO* 2005; 23(3): 1-11.
17. Monographie de FEMARA* (létrozole), Comprimés à 2,5 mg, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Date de révision: 29 septembre 2008. Numéro de contrôle: 123512.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

LETROZOLE, indiqué pour le traitement d'appoint chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs et pour le traitement d'appoint prolongé chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs ayant déjà reçu un traitement d'appoint standard par le tamoxifène pendant une durée approximative de 5 ans, a été approuvé avec conditions dans l'attente des résultats des études ayant pour but d'évaluer ses bienfaits cliniques. Consultez votre médecin pour obtenir de plus amples renseignements.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une autorisation de commercialisation décernée à un produit sur la base de données cliniques **prometteuses**, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits approuvés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic de maladies graves, fatales ou extrêmement débilitantes. Il s'agit d'agents de grande qualité dont les avantages sont prometteurs et qui, d'après une évaluation des risques et des bienfaits, possèdent un profil d'innocuité acceptable. En outre, soit ils comblent un besoin médical important pour lequel le Canada ne dispose pas de solution, soit ils possèdent un profil avantage/risque significativement supérieur à celui des médicaments déjà approuvés. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patientes, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques additionnels, afin de vérifier les bienfaits escomptés, dans les délais convenus.

Pr LETROZOLE (létrozole)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de LETROZOLE et s'adresse tout particulièrement aux consommatrices. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de LETROZOLE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Ce médicament est indiqué pour :

- le traitement d'appoint des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs ;
- le traitement d'appoint prolongé des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs ayant déjà reçu un traitement d'appoint standard par le tamoxifène pendant une durée approximative de 5 ans ;
- le traitement de première intention des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade avancé ;
- l'hormonothérapie du cancer du sein avancé ou métastatique chez les femmes ménopausées naturellement ou artificiellement, chez qui le cancer progresse après l'administration d'anti-œstrogènes.

Les effets de ce médicament :

Les œstrogènes sont des hormones sexuelles féminines produites normalement par le corps ; ces hormones stimulent la croissance du tissu mammaire, mais elles favorisent aussi l'évolution de certains types de cancers du sein. LETROZOLE est un inhibiteur de l'aromatase, une substance nécessaire à la production des œstrogènes. En se liant à l'aromatase, LETROZOLE freine la production des œstrogènes et, par conséquent, la progression du cancer du sein.

Qu'est-ce qu'un traitement d'appoint ?

Dans le cancer du sein, le traitement d'appoint s'inscrit immédiatement après la chirurgie mammaire (traitement principal ou initial) et vise à réduire le risque de récurrences. Le traitement d'appoint par LETROZOLE vise à réduire le risque de récurrences chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs qui ont déjà subi une intervention chirurgicale.

Qu'est-ce qu'un traitement d'appoint prolongé ?

Le traitement d'appoint prolongé est destiné à prévenir les récurrences de cancer chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce avec récepteurs positifs ayant déjà fait l'objet d'un traitement d'appoint standard par le tamoxifène pendant une durée approximative de 5 ans. L'expression « traitement d'appoint prolongé » signifie que le traitement est administré au-delà des 5 années de traitement hormonal standard.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

LETROZOLE ne doit pas être administré aux enfants ou aux adolescentes de moins de 18 ans.

Vous ne devez pas prendre LETROZOLE dans les cas suivants :

- vous avez déjà eu une réaction inhabituelle ou allergique au létrozole ou à tout autre ingrédient de LETROZOLE ;
- vous avez encore vos règles ;
- vous êtes enceinte ou allaitez votre enfant, car LETROZOLE peut nuire à votre bébé.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le létrozole.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les ingrédients non médicinaux ci-après entrent également dans la formulation des comprimés LETROZOLE : AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, alcool polyvinylique, cellulose microcristalline silicifiée, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium et talc.

Les formes posologiques sont :

Comprimés LETROZOLE (létrozole) à 2,5 mg.

LETROZOLE (létrozole) est offert sous forme de comprimés pelliculés jaunes, ronds et biconvexes, unis d'un côté et portant l'inscription « 2.5 » en relief de l'autre. Offerts en plaquettes alvéolées de 28 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

LETROZOLE doit être utilisé sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents anticancéreux.

LETROZOLE réduit les taux d'œstrogènes circulants, ce qui peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse et augmenter le risque de perte osseuse (ostéoporose) et de fractures.

Par rapport au tamoxifène, l'emploi des inhibiteurs de l'aromatase, y compris LETROZOLE, peut accroître le risque d'accidents cardiovasculaires, comme les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Les femmes exposées à un risque de maladie cardiaque doivent donc être suivies de près par leur médecin.

Vous **ne devez pas** utiliser LETROZOLE si vous risquez de devenir enceinte, si vous l'êtes ou encore si vous allaitez. En effet, LETROZOLE peut non seulement nuire à la santé de la mère et du fœtus, mais il comporte notamment un risque de malformations fœtales. Si vous êtes en mesure de procréer (et même si vous êtes en période de péréménopause ou ménopausée depuis peu), discutez avec votre médecin du besoin de contraception efficace.

Si vous avez pris LETROZOLE durant votre grossesse, vous devez en parler immédiatement à votre médecin traitant, afin de discuter des risques potentiels pour le fœtus et des risques potentiels d'interruption spontanée de la grossesse.

LETROZOLE ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescentes de moins de 18 ans.

Précautions à prendre avant d'amorcer le traitement :

Indiquez à votre médecin si :

- vous souffrez d'une grave maladie du rein ou du foie ;
- vous suivez une hormonothérapie substitutive ;
- vous recevez un autre traitement contre le cancer ;

- vous avez des antécédents personnels ou familiaux d'ostéoporose, vous avez déjà reçu un diagnostic de faible densité minérale osseuse ou encore vous avez récemment subi une fracture (ceci pour permettre à votre médecin d'évaluer régulièrement la santé de vos os) ;
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux d'hypercholestérolémie ou d'hyperlipidémie, car LETROZOLE peut faire augmenter le taux de lipides ;
- vous avez ou vous avez déjà eu une maladie cardiaque ou vasculaire, par exemple une crise cardiaque, un AVC ou une hypertension non maîtrisée, car LETROZOLE peut accroître le risque de maladie cardiovasculaire ou cardiaque.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines :

Il est peu probable que les comprimés LETROZOLE affectent vos aptitudes à conduire un véhicule ou à vous servir de machines. Cependant, certaines patientes peuvent occasionnellement se sentir fatiguées, étourdies, somnolentes ou souffrir de troubles de la vue. Si cela vous arrive, vous ne devez pas conduire ni vous servir de machines jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Veillez aviser votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament d'ordonnance, un médicament en vente libre, des vitamines ou des produits naturels pendant votre traitement par LETROZOLE.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La posologie habituelle est de 1 comprimé de LETROZOLE 1 fois par jour. Vous devez avaler le comprimé entier avec un peu d'eau. LETROZOLE peut être pris avec ou sans aliments. LETROZOLE doit être pris de préférence à la même heure chaque jour.

Surdosage :

Si vous avez pris une dose excessive ou craignez que ce ne soit le cas, communiquez immédiatement avec votre médecin ou avec le centre antipoison le plus près. Montrez votre emballage de comprimés. Un traitement médical pourrait être nécessaire.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de LETROZOLE, ne vous inquiétez pas : prenez votre comprimé dès que vous constatez votre oubli. Cependant, si l'heure de la prochaine dose approche, sautez la dose oubliée et revenez à votre horaire de traitement habituel. Ne doublez pas la dose pour rattraper celle que vous avez oubliée de prendre.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, LETROZOLE peut entraîner des effets secondaires. La plupart des effets secondaires qui ont été observés étaient faibles ou modérés. Si ces effets sont inconfortables ou ne disparaissent pas au cours du traitement, veuillez le signaler à votre médecin.

Certains effets secondaires, tels que les bouffées de chaleur, la perte de cheveux ou les saignements vaginaux, peuvent être attribuables à un manque d'œstrogènes dans l'organisme.

Effets secondaires très fréquents (affectant plus de 10 patientes sur 100) :

- bouffées de chaleur
- sueurs nocturnes
- douleurs osseuses et articulaires

Effets secondaires fréquents (affectant de 1 à 10 patientes sur 100) :

- maux de tête
- éruptions cutanées
- étourdissements
- sentiment de malaise général
- troubles gastro-intestinaux (tels que nausées, vomissements, indigestion, constipation, diarrhée)
- augmentation ou perte de l'appétit
- augmentation du taux de sucre sanguin (hyperglycémie)
- incontinence urinaire
- douleur musculaire
- perte osseuse
- fractures
- dépression
- gain de poids
- troubles de la mémoire
- anxiété
- insomnie
- perte de cheveux
- fatigue
- augmentation de la transpiration
- taux de cholestérol élevé (hypercholestérolémie)

Effets secondaires peu fréquents (affectant de 1 à 10 patientes sur 1000) :

- troubles nerveux (tels que nervosité, irritabilité, somnolence)
- sensibilité réduite au toucher (dysesthésie)
- irritation des yeux
- palpitations, fréquence cardiaque rapide
- élévation de la tension artérielle (hypertension)
- peau sèche, éruptions cutanées avec démangeaisons (urticair), gonflement rapide du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge (œdème de Quincke)
- réaction allergique grave (anaphylaxie)
- problèmes vaginaux (tels que saignements, pertes ou sécheresse vaginales)
- douleur abdominale
- raideurs articulaires (arthrite)
- douleur mammaire
- fièvre
- soif, altération du goût, sécheresse de la bouche
- sécheresse des membranes muqueuses
- perte de poids
- infection urinaire, augmentation de la fréquence des mictions

- toux
- résultats anormaux des épreuves de la fonction hépatique (analyses sanguines).

Si vous éprouvez un effet secondaire n'apparaissant pas dans le présent feuillet, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquents			
- Douleurs musculaires, osseuses ou articulaires	√		
- Raideurs articulaires		√	
- Tristesse persistante (dépression)			
Peu fréquents			
- Sensation de serrement ou de lourdeur à la poitrine ou douleur irradiant de la poitrine vers le bras ou l'épaule, le cou, les dents ou la mâchoire, l'abdomen ou le dos (signes d'angine de poitrine ou de crise cardiaque)		√	√
- Engourdissement ou faiblesse du bras, de la jambe ou d'une autre partie du corps, perte de coordination, altération de la vue, mal de tête soudain, nausées, difficulté à parler ou à respirer (signes de maladie cérébrale comme un AVC).		√	√
- Enflure et rougeur le long d'une veine très sensible et même douloureuse au		√	√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
toucher (signes d'inflammation veineuse due à un caillot de sang, p. ex. de thrombophlébite)		√	√
- Difficulté à respirer, douleur à la poitrine, évanouissement, pouls rapide, changement de couleur de la peau (bleutée) (signes de formation de caillots dans le poumon, comme lors d'une embolie pulmonaire)		√	√
- Enflure des bras, des mains, des pieds, des chevilles ou d'autres parties du corps (signes d'œdème)		√	√
- Fièvre intense, frissons ou ulcères buccaux attribuables à une infection (signes de déplétion des globules blancs)		√	√
- Vue brouillée (signe de cataracte)		√	√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de LETROZOLE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Rangez vos comprimés dans un endroit sec, à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Ne les conservez pas dans un endroit où la température risque de s'élever au-dessus de 30 °C et gardez-les à l'abri de l'humidité.

Conservez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques.

Date de péremption :

N'utilisez pas les comprimés LETROZOLE si la date de péremption indiquée sur l'emballage est échue. Cette date fait référence au dernier jour du mois. N'oubliez pas de rapporter au pharmacien les médicaments dont vous n'avez plus besoin.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée, au :
1 (800) 268-4127, poste 5005 (**anglais**) ;
1 (877) 777-9117 (**français**)
ou en écrivant au : druginfo@tevacanada.com

Ce dépliant a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)

Canada M1B 2K9

Dernière révision : Le 10 février 2010