

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

Pr **TEVA-LETROZOLE**

Comprimés de létrozole

Comprimés de 2,5 mg, destinés à la voie orale

Norme Teva

Inhibiteur de l'aromatase

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevanada.com

Date d'autorisation initiale :
Le 28 avril 2010

Date de révision :
Le 26 juillet 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 272279

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil locomoteur	07/2023
---	---------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Cas particuliers	12
7.1.1 Grossesse.....	12
7.1.2 Allaitement	12
7.1.3 Enfants (< 18 ans) :	13
7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans).....	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des effets indésirables	14
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	18
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	31
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	33
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	33
9.4 Interactions médicament-médicament	33
9.5 Interactions médicament-aliments	34
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	35
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	35
10.1 Mode d'action	35
10.2 Pharmacodynamie	35
10.3 Pharmacocinétique	41

11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	44
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	44
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		45
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	45
14	ESSAIS CLINIQUES	46
14.1	Essais cliniques, par indication	46
14.2	Études de biodisponibilité comparatives	68
15	MICROBIOLOGIE	68
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	68
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	72
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS.....		73

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TEVA-LETROZOLE (létrozole) est indiqué :

- comme traitement adjuvant chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein invasif au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs.

L'efficacité clinique a été établie en raison d'une survie sans maladie supérieure à celle obtenue par le tamoxifène. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative sur le plan de la survie globale entre les deux traitements (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

- comme traitement adjuvant prolongé chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein invasif au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs ayant déjà reçu un traitement adjuvant standard par le tamoxifène pendant une durée approximative de 5 ans.

L'efficacité clinique a été établie en raison d'une survie sans maladie supérieure à celle obtenue par placebo dans l'ensemble de la population de l'étude, après un suivi médian de 28 mois. Toutefois, la survie globale observée dans l'ensemble de la population n'était pas significativement différente entre les deux traitements, et on a observé davantage de décès chez les patientes sans atteinte ganglionnaire du groupe létrozole que chez celles du groupe placebo (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

- pour le traitement de première intention du cancer du sein avancé chez la femme ménopausée.
- pour l'hormonothérapie du cancer du sein avancé ou métastatique, après une récurrence ou une évolution de la maladie, chez la femme dont la ménopause est survenue naturellement ou après une stimulation artificielle de l'état endocrinien et qui a déjà reçu un traitement antiœstrogénique.

TEVA-LETROZOLE n'est pas indiqué dans les cas de maladie avec récepteurs hormonaux négatifs.

Hommes

L'emploi du létrozole chez les hommes atteints d'un cancer du sein n'a pas été étudié (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes](#)).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : TEVA-LETROZOLE est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents. L'innocuité et l'efficacité du létrozole chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas été établies.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucun effet pharmacologique lié à l'âge n'a été observé avec l'emploi du létrozole. Aucune différence majeure n'a été observée entre les patients de < 65 ans et les patients de ≥ 65 ans relativement à l'efficacité et à l'innocuité générale du produit (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

TEVA-LETROZOLE est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- 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, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Femmes en préménopause (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Femmes enceintes (voir [7.1.1 Grossesse](#)).
- Femmes qui allaitent (voir [7.1.2 Allaitement](#)).
- Chez les enfants et les adolescentes (de moins de 18 ans).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par TEVA-LETROZOLE (létrozole) devrait être prescrit et pris en charge par un médecin qualifié expérimenté dans l'utilisation des agents anticancéreux.

TEVA-LETROZOLE augmente le risque d'ostéoporose et de fractures osseuses (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil locomoteur).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Adultes : La posologie recommandée est de 1 comprimé de 2,5 mg, 1 fois par jour.

Dans le cadre d'un traitement adjuvant, la durée prévue du traitement est de 5 ans.

Dans le cadre d'un traitement adjuvant prolongé, le traitement par TEVA-LETROZOLE est prévu pour 5 ans et devrait être amorcé dans les 3 mois qui suivent la fin d'un traitement adjuvant standard par le tamoxifène d'une durée approximative de 5 ans.

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

Populations particulières

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique légère ou modérée (cote A ou B selon l'échelle de Child-Pugh). On ne dispose pas de données suffisantes pour recommander un ajustement posologique chez les patientes atteintes du cancer du sein et présentant une insuffisance hépatique grave (cote C selon l'échelle de Child-Pugh). Par conséquent, on doit exercer une surveillance étroite des patientes atteintes d'insuffisance hépatique grave afin de déceler l'apparition d'effets indésirables (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine ≥ 10 mL/min) On ne dispose pas de données suffisantes chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale et dont la clairance de la créatinine est inférieure à 10 mL/min (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Enfants (< 18 ans) : TEVA-LETROZOLE est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents. L'innocuité et l'efficacité du létrozole chez les enfants et les adolescents (de moins de 18 ans) n'ont pas été établies.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes âgées.

4.4 Administration

TEVA-LETROZOLE doit être pris par voie orale, avec ou sans nourriture (voir [9.5 Interactions médicament-aliments](#) et [10.3 Pharmacocinétique – Absorption](#)).

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de TEVA-LETROZOLE, celle-ci doit être prise 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, car on a observé qu'à des doses quotidiennes supérieures ou égales à 2,5 mg, l'exposition générale n'est plus proportionnelle à la dose et dépasse la valeur qu'elle atteindrait si tel n'était pas le cas (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

5 SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 2,5 mg	AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n° 5 sur substrat d'aluminium, alcool polyvinylique, amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique (type A), lactose monohydraté (séché par pulvérisation), macrogol, oxyde de fer jaune, silice colloïdale anhydre (Aerosil 200), stéarate de magnésium et talc

Description

Chaque comprimé pelliculé jaune foncé, rond et biconvexe, portant l'inscription « 93 » en relief sur un côté et « B1 » de l'autre renferme 2,5 mg de létrozole.

Offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés (3 × 10).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter la section [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

On doit éviter d'administrer TEVA-LETROZOLE en concomitance avec du tamoxifène, d'autres antiœstrogènes ou des traitements contenant des œstrogènes, car ces substances peuvent nuire à l'efficacité du létrozole (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Il faut soupeser soigneusement les bienfaits et les risques de TEVA-LETROZOLE avant de le prescrire comme traitement adjuvant prolongé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce présentant un faible risque de récurrence. Au cours de l'étude MA-17, le risque de décès dans le sous-groupe de patientes dont les ganglions n'étaient pas atteints était environ 35 % plus élevé chez les patientes traitées par le létrozole que chez les patientes sous placebo après un suivi médian de 28 mois (rapport des risques instantanés [RRI] : 1,36; IC à 95 % : 0,68, 1,81) et de 62 mois (RRI : 1,34; IC à 95 % : 0,99, 1,81) (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Appareil cardiovasculaire

L'emploi de certains inhibiteurs de l'aromatase, y compris TEVA-LETROZOLE, peut accroître le risque d'accident cardiovasculaire (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Après une durée médiane de traitement de 25 mois au cours de l'étude BIG 1-98, la fréquence globale des accidents cardiovasculaires s'établissait à 10,1 % pour le létrozole et à 11,4 % pour le tamoxifène. La fréquence de l'insuffisance cardiaque était significativement plus élevée chez les patientes sous létrozole (0,8 % p/r à 0,3 % pour le tamoxifène) alors que la fréquence des manifestations thromboemboliques était significativement supérieure chez les patientes sous tamoxifène (3,0 % p/r à 1,2 % pour le létrozole). Un nombre plus élevé (écart non significatif) de cas d'infarctus du myocarde a été observé lors du traitement par le létrozole (20, 0,5 %) comparativement au tamoxifène (15, 0,4 %). C'est également le cas de l'hypertension (151, 3,8 % p/r à 137, 3,4 %), des accidents cardiovasculaires ischémiques (60, 1,5 % p/r à 55, 1,4 %) et des manifestations vasculaires cérébrales (55, 1,4 % p/r à 50, 1,3 %), ainsi que des accidents cardiaques mortels (18, 0,4 % p/r à 7, 0,2 %) et des accidents vasculaires cérébraux mortels (7, 0,2 % p/r à 5, 0,2 %), ces deux derniers ayant été signalés à n'importe quel moment après la répartition aléatoire, au terme d'un suivi médian de 30 mois (sans égard au traitement administré et à la survenue d'un événement cancéreux).

La fréquence globale des accidents cardiovasculaires (comprenant les manifestations vasculaires cérébrales et thromboemboliques) survenus durant l'étude BIG 1-98 après un traitement par le létrozole ou le tamoxifène d'une durée médiane de 60 mois et au cours d'un suivi médian de 96 mois s'établissait à 15,2 % et à 16,3 %, respectivement (différence non significative). En cours de traitement ou dans les 30 jours qui ont suivi l'arrêt de celui-ci, on a relevé un risque

significativement plus élevé d'infarctus du myocarde chez les patientes sous létrozole que chez celles recevant le tamoxifène (1,0 p/r à 0,5 %; RRI : 2,00; IC à 95 % : 1,00, 3,99) et un risque significativement moindre de manifestations thromboemboliques chez les patientes traitées par létrozole que chez celles sous tamoxifène (2,1 % p/r à 3,6 %; RRI : 0,57; IC à 95 % : 0,41, 0,80). Davantage de cas d'insuffisance cardiaque (augmentation non significative) ont été observés lors du traitement par létrozole que durant le traitement par le tamoxifène (1,1 % p/r à 0,6 %; RRI : 1,80; IC à 95 % : 0,96, 3,37).

Selon l'analyse actualisée des résultats de l'étude MA-17 sur le traitement adjuvant prolongé, la fréquence globale des accidents cardiovasculaires (comprenant les manifestations vasculaires cérébrales et thromboemboliques) durant le traitement ou au cours des 30 jours suivant l'arrêt de celui-ci (durée médiane du traitement de 60 mois) était significativement plus élevée avec le létrozole (9,8 %) qu'avec le placebo (7,0 %) (RRI : 1,39; IC à 95 % : 1,16, 1,67). Le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire était plus élevé avec le létrozole (1,5 %) qu'avec le placebo (0,8 %) (RRI : 1,86; IC à 95 % : 1,10, 3,16); il en était de même dans le cas des manifestations thromboemboliques, le risque signalé s'établissant à 0,9 % avec le létrozole et à 0,3 % pour le placebo (RRI : 2,57; IC à 95 % : 1,19, 5,53) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Après un traitement d'une durée médiane de 60 mois, le nombre de décès survenus durant le traitement ou au cours des 30 jours suivant l'arrêt de celui-ci était légèrement plus élevé dans le groupe placebo (82/2577 [3,2 %]) que dans le groupe létrozole (77/2567 [3,0 %]), mais cette différence n'était pas significative sur le plan statistique. Parmi les 19 cas de mortalité d'origine cardiovasculaire observés dans le groupe placebo, 12 sont survenus dans le groupe des 1026 patientes qui n'avaient pas fait le passage au létrozole après la levée de l'insu, et 7 dans le groupe des 1551 patientes qui étaient passées au létrozole. Au total, 7 patientes sont mortes d'un AVC – 6 du groupe létrozole et 1 à la suite du passage du placebo au létrozole après la levée de l'insu.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Les effets du létrozole sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, comme de la fatigue, des étourdissements et, peu fréquemment, de la somnolence ont été observés pendant le traitement avec le létrozole, il est conseillé d'être prudent lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines tant que ces symptômes sont présents.

Système endocrinien et métabolisme

Hyperlipidémie : L'emploi d'inhibiteurs de l'aromatase, y compris TEVA-LETROZOLE, peut accroître la lipidémie. Au cours de l'étude sur le traitement adjuvant (BIG 1-98) d'une durée médiane de 60 mois, une hypercholestérolémie a été signalée chez 52,3 % des patientes traitées par le létrozole comparativement à 28,6 % des patientes sous tamoxifène. Au cours d'une étude de plus faible envergure (D2407) visant à comparer le létrozole et le tamoxifène comme

traitement adjuvant pendant 2 ans, des différences significatives en faveur du tamoxifène ont été observées entre les traitements à toutes les évaluations en ce qui concerne les taux de cholestérol total et de cholestérol LDL et le rapport C-HDL: C-LDL. Des variations cliniquement significatives du taux de cholestérol total après 2 ans sont survenues plus souvent chez les patientes traitées par létrozole (17 %) que chez celles recevant le tamoxifène (5 %). Il est recommandé d'exercer une surveillance de la cholestérolémie chez les patientes qui reçoivent TEVA-LETROZOLE (voir aussi [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Lipides plasmatiques : Les médecins devraient mesurer le taux de cholestérol de leurs patientes et les traiter conformément à la pratique et aux lignes directrices cliniques en vigueur (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme](#)).

Densité minérale osseuse : On recommande de surveiller l'état général du système osseux lors d'un traitement par TEVA-LETROZOLE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil locomoteur](#)). Chez les patientes dont le statut ménopausique est incertain ou qui souffrent d'aménorrhée après la chimiothérapie, on doit mesurer les taux d'hormone lutéinisante (LH), d'hormone folliculostimulante (FSH) et d'estradiol avant d'amorcer le traitement par TEVA-LETROZOLE et régulièrement durant les 6 premiers mois de traitement.

Appareil locomoteur

Densité minérale osseuse : Les agents diminuant la concentration d'œstrogènes, y compris TEVA-LETROZOLE, peuvent entraîner une réduction de la densité minérale osseuse (DMO) ayant comme conséquence une possible augmentation du risque d'ostéoporose et de fracture(s).

Lors de l'étude BIG 1-98 (durée médiane du traitement de 60 mois et suivi médian de 96 mois), la fréquence de l'ostéoporose apparue pendant le traitement ou dans les 30 jours suivant l'arrêt de celui-ci était significativement plus élevée chez les patientes traitées par le létrozole (5,1 %) que chez celles traitées par le tamoxifène (2,7 %). De même, un nombre significativement plus élevé de patientes ayant reçu le létrozole ont subi une fracture osseuse (10,2 %) par rapport aux femmes traitées par le tamoxifène (7,2 %). Par ailleurs, au cours d'une autre étude, MA-17 (durée médiane du traitement de 60 mois), l'ostéoporose est apparue durant le traitement ou les 30 jours suivant l'arrêt de celui-ci à une fréquence significativement plus élevée chez les patientes du groupe létrozole (12,2 %) que chez celles du groupe placebo (6,4 %). Aussi, un nombre significativement plus élevé de patientes traitées par le létrozole que de femmes recevant le placebo ont subi une fracture osseuse (10,4 % p/r à 5,8 %). Les médecins doivent donc surveiller l'état général du système osseux de leurs patientes lors d'un traitement par le létrozole. Les patientes devraient donc avoir une évaluation de leur risque d'ostéoporose avec les mesures thérapeutiques nécessaires, conformément aux lignes directrices cliniques en vigueur (voir aussi [7.1.4 Personnes âgées](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [14 ESSAIS CLINIQUES](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Arthralgie/arthrite : On a signalé une hausse significative du risque d'arthralgie ou d'arthrite avec le létrozole (25,4 %) comparativement au tamoxifène (20,6 %) dans le cadre d'un traitement adjuvant d'une durée médiane de 60 mois. Lors d'une étude de plus petite envergure sur un traitement adjuvant de 2 ans (D2407), l'arthralgie ou l'arthrite a été signalée chez 26 % des patientes traitées par le létrozole alors que ces troubles ont touché 15 % des patientes qui ont reçu le tamoxifène (différence significative).

Dans le cadre du traitement adjuvant prolongé, l'analyse originale des résultats de l'étude à double insu a révélé que significativement plus de patientes sous létrozole (28 %) que de patientes sous placebo (22 %) ont présenté une arthralgie ou de l'arthrite (durée médiane de traitement de 24 mois).

Myalgie : Dans le cadre de l'étude BIG 1-98 sur le traitement adjuvant, le risque de myalgie n'était pas significativement plus élevé chez les patientes sous létrozole (9,0 %) que chez celles sous tamoxifène (8,7 %). Lors d'une étude de faible envergure (D2407), on a signalé après 2 ans de traitement adjuvant des cas de myalgie chez 3,8 % des patientes traitées par le létrozole et chez 0,8 % des patientes traitées par le tamoxifène (différence non significative sur le plan statistique).

Au cours du traitement adjuvant prolongé, la myalgie a été observée à une fréquence significativement plus élevée avec le létrozole (9,5 %) qu'avec le placebo (6,7 %) (durée médiane du traitement de 24 mois).

Troubles tendineux : Une association a été observée, dans les essais cliniques à répartition aléatoire, entre l'utilisation d'inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération — dont le létrozole — et la survenue de tendinites et de ténosynovites. La rupture tendineuse s'est avérée être un risque potentiel. La tendinite et la ténosynovite ont été estimées comme peu fréquentes, et la rupture tendineuse, comme une manifestation rare. Le médecin traitant doit surveiller la survenue de ces effets indésirables chez ses patients.

Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes

Fertilité : Le létrozole a pour effet pharmacologique de réduire la production d'œstrogènes par l'inhibition de l'aromatase. Chez les femmes en préménopause, l'inhibition de la synthèse des œstrogènes entraîne, par un mécanisme de rétroaction, une augmentation du taux de gonadotropines (LH, FSH), la stimulation de la croissance folliculaire et le déclenchement de l'ovulation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire](#)). Chez les femmes en préménopause, ce mécanisme de rétroaction accroît le risque de développement du syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

D'après les études menées chez l'animal, le létrozole peut altérer la fertilité chez les hommes aptes à procréer (voir [16 TOXICITÉ NON PHARMACOLOGIQUES – Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#)).

Risque tératogène : Des cas d'avortements spontanés et de malformations congénitales ont été signalés chez des nourrissons nés de femmes exposées au létrozole durant la grossesse.

Le létrozole a eu des effets maternotoxiques, embryotoxiques et tératogènes dans les études sur la toxicité pour la reproduction menées chez l'animal (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#)).

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

TEVA-LETROZOLE est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Des cas isolés de malformations congénitales (fusion des petites lèvres, ambiguïtés génitales) ont été signalés chez des nourrissons nés de mères exposées au létrozole durant la grossesse.

TEVA-LETROZOLE est contre-indiqué chez les femmes préménopausées (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Les femmes qui ne sont pas en préménopause, mais qui pourraient devenir enceintes, y compris les femmes en péri-ménopause ou ménopausées depuis peu, doivent utiliser une méthode de contraception appropriée (méthodes entraînant un risque de grossesse inférieur à 1 %) pendant leur traitement par le létrozole et pendant les 20 jours qui suivent l'arrêt du traitement par le létrozole (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes](#)).

Femmes dont le statut ménopausique est incertain : Les femmes traitées par le létrozole dont le statut ménopausique n'a pas été confirmé sont exposées à un risque accru de tomber enceinte et de connaître un avortement spontané ou de voir leur nourrisson atteint d'une malformation congénitale (voir aussi [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes](#)). Chez les patientes dont le statut ménopausique est incertain ou qui souffrent d'aménorrhée après la chimiothérapie, on doit mesurer les taux d'hormone lutéinisante (LH), d'hormone folliculostimulante (FSH) et d'œstradiol avant d'amorcer le traitement par TEVA-LETROZOLE, et régulièrement durant les 6 premiers mois de traitement. On doit aviser les patientes d'utiliser un moyen de contraception approprié pour éviter la grossesse. Seules les femmes dont la ménopause est confirmée peuvent recevoir TEVA-LETROZOLE.

7.1.2 Allaitement

Femmes qui allaitent : TEVA-LETROZOLE est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). On ignore si le létrozole est excrété dans le lait maternel

humain. Il n'existe pas de données sur les effets du létrozole sur l'enfant allaité, ni sur ses effets sur la production de lait; toutefois, l'exposition au létrozole de rates en période d'allaitement a entraîné une altération de la fertilité chez les rats allaités de sexe masculin (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#)).

7.1.3 Enfants (< 18 ans) :

TEVA-LETROZOLE est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents. L'innocuité et l'efficacité du létrozole n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents (de moins de 18 ans).

7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

On n'a observé aucun effet lié à l'âge des sujets sur les propriétés pharmacocinétiques du létrozole. Aucune différence importante n'a été signalée entre les sujets de moins de 65 ans et ceux de 65 ans et plus quant à l'innocuité générale du médicament. Cependant, les sujets de 65 ans et plus ont présenté davantage de fractures osseuses et d'ostéoporose, sans égard au traitement reçu.

Plus de 8000 femmes ménopausées ont été admises à une étude clinique portant sur le traitement adjuvant (voir [14 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 les plus 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.

Dans le cadre d'un traitement adjuvant prolongé, plus de 5000 femmes ménopausées ont été admises à l'étude clinique; 41 % des patientes étaient âgées de 65 ans ou plus, tandis que 12 % d'entre elles avaient au moins 75 ans.

Après un suivi médian de 28 mois effectué dans le cadre d'un traitement adjuvant prolongé, les taux de fractures relevés après la répartition aléatoire chez les patientes qui avaient 65 ans et plus lors de leur admission à l'étude 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 ($p = 0,74$). Ces résultats ont été obtenus avant la levée de l'insu.

Dans le cadre d'un traitement adjuvant prolongé dont la durée médiane était de 60 mois pour le létrozole, le taux de fractures observé durant le traitement ou au cours des 30 jours suivant l'arrêt de celui-ci chez les patientes qui étaient âgées de 65 ans et plus au moment de l'admission s'établissait à 11,4 % (124/1091) pour le létrozole, à 7,7 % (79/1032) pour le placebo jusqu'au moment du passage au létrozole et à 11,2 % (59/528) après le passage au létrozole. Au terme d'un suivi médian de 62 mois dans le groupe létrozole, le taux de fractures survenues à n'importe quel moment après la répartition aléatoire chez les patientes âgées de 65 ans et plus

au moment de l'admission s'établissait à 15,7 % (171/1091) pour le létrozole, à 11,5 % (119/1032) pour le placebo et à 11,9 % (63/528) après le passage au létrozole.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans toutes les études, le létrozole a été généralement bien toléré comme traitement de première ou de deuxième intention du cancer du sein au stade avancé, comme traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce et comme traitement adjuvant prolongé chez les femmes qui avaient déjà reçu un traitement adjuvant standard par le tamoxifène. Près du tiers des patientes présentant des métastases traitées par le létrozole et environ 80 % des patientes recevant un traitement adjuvant (des groupes létrozole et tamoxifène, après un traitement d'une durée médiane de 60 mois) ou un traitement adjuvant prolongé (des groupes létrozole et placebo, après un traitement d'une durée médiane de 60 mois) ont présenté des effets indésirables (« Effet indésirable » était défini comme tout effet indésirable soupçonné être lié au traitement à l'étude (y compris les effets indésirables dont le lien causal n'a pu être établi)). Les effets indésirables qui ont été observés étaient principalement d'intensité légère ou modérée et bon nombre d'entre eux étaient associés à la carence en œstrogènes. Le profil d'innocuité du létrozole mis à jour en tenant compte des traitements adjuvant (suivi médian de 96 mois, durée médiane de traitement de 60 mois) et adjuvant prolongé (suivi médian de 62 mois, durée médiane de traitement de 60 mois) n'a révélé aucun nouvel effet indésirable et était comparable au profil décrit dans les analyses précédentes.

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

À l'examen des résultats de l'analyse principale, après un traitement d'une durée médiane de 25 mois, le Comité indépendant de surveillance des données et de l'innocuité a observé un écart de fréquence des infarctus du myocarde de grade 5 (9 et 2 cas dans les groupes recevant respectivement le létrozole et le tamoxifène) et a recommandé l'examen de ces manifestations cardiaques et d'autres données sur l'innocuité. On a donc mené l'examen médical en aveugle de plus de 2000 patientes ayant éprouvé des effets indésirables prédéterminés (grades 3 à 5 selon les *Common Toxicity Criteria* : accidents cardiovasculaires, fractures, arthrite ou arthralgie, myalgie et tout effet indésirable exigeant l'abandon du traitement) ou dont le décès n'avait pas été précédé d'un événement cancéreux. À la suite de cet examen médical, on a modifié la cause du décès de 25 patientes : 19 décès imputés à un accident cardiaque ont été reclassés dans les catégories « mort subite de cause inconnue » (9 sujets recevant le létrozole, 7 sujets, le tamoxifène) ou « autre » (3 sujets recevant le létrozole). Certains effets indésirables rapportés à l'analyse principale (comme l'arthrite ou l'arthralgie et l'œdème) ne satisfaisaient pas à la définition d'effet indésirable lié au traitement, car ils avaient été observés au début de l'étude et ne s'étaient pas aggravés durant le traitement. Les patientes de l'étude BIG 1-98 ont continué de faire l'objet, par examens médicaux effectués en aveugle, d'un suivi axé sur les manifestations touchant l'appareil cardiovasculaire, l'appareil locomoteur ou l'endomètre, la

survie et l'évolution du cancer du sein, de même que sur les événements menant à l'abandon du traitement à l'essai, tout au long de l'étude (traitement d'une durée médiane de 60 mois et suivi d'une durée médiane de 96 mois).

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 ont été exclues de 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.

Le létrozole a été généralement bien toléré lorsqu'il était administré en tant que traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce. Selon l'analyse principale (traitement médian de 25 mois), des effets indésirables se sont manifestés chez environ 92 % des patientes ayant reçu le létrozole et 87 % de celles ayant reçu le tamoxifène, sans égard à leur lien de causalité avec le médicament à l'étude. Les effets indésirables les plus fréquents lors du traitement adjuvant ont été les bouffées de chaleur (létrozole : 34 %, tamoxifène : 38 %), l'arthralgie ou l'arthrite (létrozole : 21 %, tamoxifène 13 %), les sueurs nocturnes (létrozole : 14 %, tamoxifène : 16 %) et le gain pondéral (létrozole : 11 %, tamoxifène : 13 %). La plupart des effets indésirables signalés (81 %) étaient de grade 1 ou 2 selon la version 2.0 des *Common Toxicity Criteria*.

Après une durée médiane de traitement de 60 mois et un suivi médian de 96 mois, plus de 90 % des patientes de chaque groupe de traitement avaient présenté des effets indésirables, qu'on soupçonne qu'ils ont été liés ou non au médicament à l'étude. Les effets indésirables observés étaient principalement d'intensité légère ou modérée (le quart des patientes de chacun des groupes a signalé des effets indésirables de grade 3 ou 4 selon les *Common Toxicity Criteria*) et nombre d'entre eux étaient associés à une carence en œstrogènes (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Tableau 2](#)).

Après un traitement d'une durée médiane de 60 mois, le risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre s'est révélé significativement plus faible lors du traitement par le létrozole (0,2 %) que durant celui par le tamoxifène (2,3 %) (RRI : 0,11; IC à 95 % : 0,05, 0,24). Après un suivi d'une durée médiane de 96 mois, le risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre est demeuré significativement plus faible lors du traitement par le létrozole (0,4 %) que durant celui par le tamoxifène (2,9 %) (RRI : 0,15; IC à 95 % : 0,08, 0,29). Hormis l'apparition de cancers de l'endomètre, aucune différence importante n'a été relevée quant à la fréquence d'apparition de deuxièmes tumeurs primitives autres qu'un cancer du sein (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Effets indésirables observés durant l'étude MA-17 sur le traitement adjuvant 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 adjuvant prolongé chez les femmes qui avaient déjà bénéficié d'un traitement adjuvant standard par le tamoxifène. Après

un traitement d'une durée médiane de 24 mois, des effets indésirables s'étaient manifestés chez 87 % des patientes sous létrozole et 84 % des patientes sous placebo.

Les effets indésirables observés le plus fréquemment (grades 1 à 4 selon les *Common Toxicity Criteria*) durant le traitement sans égard à leur lien de causalité avec le médicament à l'étude, soit chez au moins 2 % des patientes de l'un ou l'autre des groupes de traitement, sont présentés dans le [tableau 3](#). Les résultats initiaux relatifs à l'innocuité signalés après 24 mois de traitement (durée médiane) sont les suivants : bouffées de chaleur (létrozole 50 % p/r au placebo 43 %), fatigue (léthargie, asthénie, malaise) (létrozole 34 % p/r au placebo 32 %), arthralgie/arthritis (létrozole 28 % p/r au placebo 22 %) et transpiration (diaphorèse) (létrozole 24 % p/r au placebo 22 %). La plupart des effets indésirables étaient de grade 1 ou 2 selon la version 2.0 des *Common Toxicity Criteria*. Après un traitement par le létrozole d'une durée médiane de 60 mois, plus de 90 % des patientes de chacun des groupes de traitement avaient signalé des effets indésirables.

Après la levée de l'insu (suivi médian de 28 mois), les patientes qui faisaient partie du groupe placebo se sont fait offrir de passer au traitement par le létrozole. Les résultats associés au placebo au-delà de la période de suivi médiane de 28 mois sont complexes du fait que 60 % des patientes affectées au placebo ont choisi de passer au létrozole, ce qui a donné lieu à des durées d'exposition médianes différentes (60 mois pour le létrozole, 28 mois en général pour le groupe placebo avant le passage au létrozole et 40 mois pour le groupe après le passage au létrozole); dans le cas des accidents cardiovasculaires et des manifestations touchant le squelette, l'exposition médiane au placebo ou aux soins standard était de 37 mois. Les dates de survenue ont été consignées dans le cas d'effets indésirables ciblés, soit les fractures, l'ostéoporose et les accidents cardiovasculaires (y compris les manifestations vasculaires cérébrales et thromboemboliques). Bon nombre d'effets indésirables généraux ont été consignés à l'aide de listes de vérification, mais sans qu'on note leur date de survenue. Il est impossible de déterminer, dans bien 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. Cependant, on sait que la majorité de ces effets ont été observés durant la première année de traitement (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Tableau 3, résultats actualisés](#)).

Selon les résultats actualisés, les bouffées de chaleur ont été signalées significativement plus souvent lors du traitement par le létrozole (61 %) qu'avec le placebo (58 %). L'arthralgie ou l'arthrite et la myalgie ont eu tendance à survenir plus fréquemment chez les patientes sous le létrozole (y compris celles qui sont passées du placebo au létrozole) que chez celles recevant le placebo (voir aussi [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Le risque d'apparition d'ostéoporose durant le traitement ou au cours des 30 jours suivant l'arrêt de celui-ci était significativement plus élevé avec le létrozole (12,2 %) qu'avec le placebo avant le passage au létrozole (6,4 %) (RRI : 1,90; IC à 95 % : 1,59, 2,27). Des fractures cliniques ont été signalées plus souvent chez les femmes traitées par le létrozole (10,4 %) que chez celles

recevant le placebo, avant le passage au létrozole (5,8 %) (RRI : 1,79; IC à 95 % : 1,48, 2,17). On a signalé une ostéoporose chez 5,4 % des patientes qui sont passées au létrozole, et des fractures chez 7,7 % d'entre elles.

Les patientes âgées de 65 ans et plus au moment de l'admission à l'étude ont présenté davantage de fractures osseuses et d'ostéoporose que les femmes plus jeunes, quel que soit le traitement reçu.

Les résultats actualisés (durée médiane du suivi : 61 mois) de la sous-étude sur la densité minérale osseuse (DMO) menée auprès d'un sous-groupe de 219 patientes (117 sous le 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 ($p = 0,02$). Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les traitements en ce qui concerne la DMO de la colonne lombaire (voir le [tableau 8](#)). Toutes les patientes devaient avoir reçu des suppléments de vitamine D et de calcium. La prise de vitamine D n'a pas été consignée alors qu'une supplémentation en calcium a été relevée chez 44 à 66 % des patientes. Environ le tiers des patientes traitées par le létrozole ont reçu des bisphosphonates comparativement à un quart ou moins des patientes du groupe placebo.

Les résultats actualisés (durée médiane du suivi de 62 mois) de la sous-étude sur les lipides n'ont révélé aucune différence significative entre les traitements pour ce qui est du taux de cholestérol total ou de toute autre fraction lipidique. Cette sous-étude comptait 309 participantes : 168 recevant le létrozole et 141, le placebo. Au total, 94 (67 %) patientes du groupe placebo sont passées au létrozole après la levée de l'insu. Aucune des patientes ne recevait d'hypolipémiants au moment de l'admission à la sous-étude. Ces agents ont été ajoutés durant le traitement chez 22 % (37/168) des patientes du groupe létrozole, 21 % (29/141) des patientes du groupe placebo avant le passage au létrozole et 15 % (14/94) des patientes passées du placebo au létrozole (voir le [tableau 10](#)).

Selon l'analyse actualisée portant sur les accidents cardiovasculaires (y compris les manifestations vasculaires cérébrales et thromboemboliques), la fréquence globale de ces manifestations survenues durant le traitement ou au cours des 30 jours suivant l'arrêt de ce dernier était significativement plus élevée dans le groupe létrozole (9,8 %) que dans le groupe placebo avant le passage au létrozole (7,8 %). La fréquence des manifestations thromboemboliques était significativement plus élevée chez les patientes sous létrozole (0,9 %) que chez celles sous placebo avant le passage au létrozole (0,3 %). La fréquence des AVC et des accidents ischémiques transitoires était également significativement supérieure avec le létrozole (1,5 %) par rapport au placebo avant le passage au létrozole (0,8 %).

Effets indésirables observés durant le traitement de première et de deuxième intention du cancer du sein avancé

Le létrozole a été généralement bien toléré durant toutes les études portant sur le traitement de première et de deuxième intention du cancer du sein avancé. Le tiers environ des patientes recevant le létrozole peuvent s'attendre à la survenue d'effets indésirables. Les effets indésirables les plus souvent rapportés durant les essais cliniques ont été les bouffées de chaleur, les nausées et la fatigue. Les effets indésirables observés durant les essais cliniques concernent le traitement de première intention et de deuxième intention par le létrozole (voir les [tableaux 5](#) et [6](#)).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Effets indésirables observés dans le cadre du traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce chez les femmes ménopausées (durée médiane de traitement : 25 mois)

Après un traitement d'une durée médiane de 25 mois, les effets indésirables graves qu'on soupçonnait être liés au traitement à l'étude ont été significativement moins fréquents avec le létrozole (204 patientes sur 3975, 5,1 %) qu'avec le tamoxifène (319 patientes sur 3988, 8,0 %). Les effets indésirables survenus durant le traitement (durée médiane du traitement de 25 mois; suivi médian de 28 mois) sont résumés dans le [tableau 2](#). Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient les suivants : manifestation thromboembolique (létrozole 0,6 %, tamoxifène 1,7 %); fracture (létrozole 1,2 %, tamoxifène 0,9 %); accident ischémique transitoire (létrozole 0,6 %, tamoxifène 0,8 %); polype utérin (létrozole < 0,1 %, tamoxifène 0,8 %); hémorragie vaginale (létrozole 0,1 %, tamoxifène 0,7 %); infarctus du myocarde (létrozole 0,3 %, tamoxifène 0,3 %); hyperplasie endométriale (létrozole 0 %, tamoxifène 0,6 %) et angine de poitrine (létrozole 0,3 %, tamoxifène 0,3 %).

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 dépassant de 1,5* 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 (1,1 %) (voir le [tableau 1](#)).

Le traitement par le létrozole a été associé à un risque significativement plus élevé d'ostéoporose (2,2 % p/r à 1,2 % pour le tamoxifène). En effet, la fréquence des fractures a été significativement plus élevée dans le groupe létrozole que dans le groupe tamoxifène (6,3 p/r à 4,7 %, respectivement) (voir le [tableau 2](#)).

Effets indésirables observés dans le cadre du traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce chez les femmes ménopausées (durée médiane de traitement : 60 mois)

Au cours de l'étude BIG 1-98, après un traitement d'une durée médiane de 60 mois et un suivi médian de 96 mois visant à signaler les manifestations touchant l'appareil cardiovasculaire, le squelette, les voies urogénitales et l'endomètre chez les patientes recevant le létrozole et le

tamoxifène, les effets indésirables étaient comparables à ceux qui composaient les profils d'innocuité connus des médicaments.

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

La majorité des effets indésirables qui ont été signalés (75 %) étaient de grades 1 et 2 selon la version 2.0 des *Common Toxicity Criteria* (CTC) ou la version 3.0 des *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Les effets indésirables survenus durant le traitement (durée médiane du traitement de 60 mois; suivi médian de 96 mois) sont résumés au tableau 1.

Après un suivi médian de 96 mois, les effets indésirables suivants ont été rapportés pour le létrozole et le tamoxifène, respectivement : fracture osseuse (14,7 % p/r à 11,4 %), ostéoporose (5,1 % p/r à 2,7 %), événements thromboemboliques (3,2 % p/r à 4,6 %), infarctus du myocarde (1,7 % p/r à 1,1 %), hyperplasie/cancer de l'endomètre (0,4 % p/r à 2,9 %).

Après un traitement d'une durée médiane de 96 mois, les effets indésirables graves qu'on soupçonnait être liés au traitement à l'étude ont été significativement moins fréquents avec le létrozole (199 patientes sur 2448, 8,2 %) qu'avec le tamoxifène (270 patientes sur 2447, 11 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient les suivants : fracture (létrozole 2,2 %, tamoxifène 1,6 %); manifestation thromboembolique (létrozole 0,8 %, tamoxifène 1,6 %); accident ischémique transitoire (létrozole 1,0 %, tamoxifène 1,0 %); polype utérin (létrozole < 0,1 %, tamoxifène 1,2 %); infarctus du myocarde (létrozole 0,6 %, tamoxifène 0,4 %); angine de poitrine (létrozole 0,5 %, tamoxifène 0,4 %); hyperplasie endométriale (létrozole 0 %, tamoxifène 0,9 %); hémorragie vaginale (létrozole 0,2 %, tamoxifène 0,9 %); cataracte (létrozole 0,4 %, tamoxifène 0,3 %); kyste ovarien (létrozole 0,1 %, tamoxifène 0,4 %) et hypertrophie endométriale (létrozole 0 %, tamoxifène 0,3 %).

Tableau 2 – Effets indésirables, sans égard au lien avec le médicament à l'étude, signalés lors de l'essai BIG 1-98 sur le traitement adjuvant, chez au moins 2 % des patientes de l'un ou l'autre des groupes de traitement (population retenue aux fins d'évaluation de l'innocuité)

Durée médiane du traitement	25 mois (AP)¹		60 mois (AGM)	
Durée médiane du suivi	26 mois (AP)		96 mois (AGM)	
	Létrozole	Tamoxifène	Létrozole	Tamoxifène
	N = 3975	N = 3988	N = 2448	N = 2447
Terme privilégié	(%)	(%)	(%)	(%)
Nombre de patientes présentant ≥ EI de grades 1 à 5	92,1 %	86,8 %	94,4 %	90,5 %
Nombre de patientes présentant ≥ EI de grades 1 à	92,0 %	86,8 %	94,3 %	90,4 %

4				
Nombre de patientes présentant ≥ EI de grades 3 ou 4	18,9 %	18,9 %	26,0 %	24,8 %
Troubles vasculaires				
Bouffées de chaleur*	34,4 %	38,5 %	33,5 %	38,0 %
Hypertension* ²	3,3 %	3,0 %	5,6 %	5,7 %
Hypertension* ³	3,8 %	3,4 %	6,5 %	7,2 %
Manifestation thromboembolique* ²	1,2 %	3,0 %	2,1 %	3,6 %
Manifestation thromboembolique* ³	1,5 %	3,2 %	3,2 %	4,6 %
Troubles généraux				
Fatigue (léthargie, malaise, asthénie) *	8,8 %	8,8 %	9,6 %	10,2 %
Œdème*	5,9 %	5,8 %	6,7 %	6,5 %
Examen physique et épreuves de laboratoire				
Gain pondéral	11,2 %	13,5 %	12,9 %	15,4 %
Perte pondérale	4,7 %	4,2 %	5,7 %	5,3 %
Troubles locomoteurs et troubles des tissus conjonctifs				
Arthralgie/arthritis*	20,2 %	13,0 %	25,4 %	20,6 %
Myalgie*	6,7 %	5,9 %	9,0 %	8,7 %
Dorsalgie	3,4 %	3,7 %	5,1 %	5,6 %
Douleur osseuse	4,2 %	3,2 %	5,0 %	4,5 %
Douleur aux extrémités	3,8 %	2,9 %	4,2 %	3,2 %
Ostéopénie	1,0 %	0,7 %	3,6 %	3,1 %
Ostéoporose* ^{2,3}	2,2 %	1,2 %	5,1 %	2,7 %
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Sueurs nocturnes*	14,5 %	16,6 %	14,5 %	17,4 %
Alopécie	3,0 %	2,8 %	3,4 %	3,4 %
Troubles du système nerveux				
Céphalées*	3,7 %	3,5 %	4,3 %	3,8 %
Vertiges/sensation ébrieuse*	2,5 %	3,0 %	3,4 %	3,4 %

AVC/accident ischémique transitoire* ²	1,2 %	1,2 %	2,1 %	1,9 %
AVC/accident ischémique transitoire* ³	1,4 %	1,4 %	3,4 %	2,8 %
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Hypercholestérolémie*	45,9 %	19,9 %	52,3 %	28,6 %
Taux de cholestérol total > 1,5 fois la LSN ⁵	5,6 %	1,1 %	8,4 %	3,9 %
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées*	9,9 %	10,6 %	11,6 %	11,3 %
Constipation*	1,6 %	2,6 %	2,0 %	2,9 %
Diarrhée non spécifiée	2,1	1,4 %	2,6 %	1,6 %
Vomissements*	2,8	2,7 %	3,3 %	3,3 %
Douleur abdominale haute	1,5	1,3 %	2,4 %	1,8 %
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dyspnée	2,2	2,3 %	2,8 %	3,1 %
Toux	1,6 %	2,1 %	2,0 %	2,5 %
Hyperplasie/cancer de l'endomètre ^{2,4}	0,3 %	2,0 %	0,3 %	2,9 %
Hyperplasie/cancer de l'endomètre ^{3,4}	0,4 %	2,2 %	0,6 %	3,6 %
Troubles psychiatriques				
Insomnie	1,8 %	1,5 %	2,2 %	1,9 %
Dépression	3,9 %	4,1 %	4,9 %	4,7 %
Troubles de l'appareil reproducteur et du sein				
États prolifératifs endométriaux			0,6 %	3,5 %
Hémorragie vaginale*	4,8 %	10,9 %	5,3 %	13,1 %
Irritation vaginale	3,6 %	3,1 %	4,6 %	3,1 %
Sécheresse vulvo-vaginale	2,8 %	1,8 %	3,6 %	1,7 %
Troubles oculaires				
Cataracte	1,2 %	1,0 %	2,0 %	2,2 %
Blessures, empoisonnements, complications interventionnelles				
Fracture* ²	6,3 %	4,7 %	10,2 %	7,2 %

Fracture* ³	7,1 %	5,7 %	14,7 %	11,4 %
Néoplasies bénignes, malignes et non spécifiées (y compris kystes et polypes)				
Deuxièmes cancers* ²	--	--	2,2 %	3,2 %
Deuxièmes cancers* ^{3,6}	1,9 %	2,4 %	5,3 %	6,1 %
<p>El : effets indésirables; AP = analyse principale; AGM = analyse des groupes recevant la monothérapie; LSN = limite supérieure de la normale.</p> <p>Les effets indésirables suivis d'un astérisque (*) sont des effets précis ciblés définis par plusieurs termes du MedDRA.</p> <p>Remarque : les manifestations touchant l'appareil cardiovasculaire, le squelette et l'endomètre ainsi que les deuxièmes cancers ont été recueillis durant toute la vie des patientes.</p> <p>¹Selon les résultats actualisés de l'analyse principale sur les données d'innocuité obtenues sur 120 jours.</p> <p>²Au cours du traitement à l'étude + 30 jours. Durée médiane du traitement de 25 mois dans la mise à jour de l'analyse principale sur les données d'innocuité obtenues sur 120 jours; durée médiane de 60 mois dans l'analyse des groupes ayant reçu une monothérapie.</p> <p>³À n'importe quel moment après la répartition aléatoire. Suivi médian de 28 mois dans la mise à jour de l'analyse principale sur les données d'innocuité obtenues sur 120 jours; durée médiane de 73 mois dans l'analyse des groupes recevant la monothérapie.</p> <p>⁴Sauf les femmes ayant subi une hystérectomie avant l'admission à l'étude.</p> <p>⁵Dénominateur : patientes qui avaient un taux de cholestérol total ≤ 1,5 fois la LSN au début de l'étude.</p> <p>⁶Les deuxièmes cancers étaient comptabilisés en tant que manifestations touchant la survie sans maladie (SSM) – d'après l'analyse principale originale, durée médiane du suivi de 26 mois; la distribution des manifestations touchant la SSM n'a pas été réalisée dans la mise à jour de l'analyse des données d'innocuité sur 120 jours.</p>				

Durant le traitement ou au cours des 30 jours suivant l'arrêt de celui-ci, des décès, toutes causes confondues, sont survenus chez 2,2 % des patientes de chacun des groupes de traitement. Les décès imputés à des causes cardiaques étaient peu fréquents dans les deux groupes de traitement (9 patientes dans le groupe létrozole par rapport à 7 patientes dans le groupe tamoxifène). L'infarctus du myocarde a été désigné comme cause de décès chez 4 patientes (0,2 %) traitées par le létrozole comparativement à 1 patiente (< 0,1 %) sous tamoxifène. L'insuffisance cardiaque a été signalée comme cause de mortalité chez 3 patientes traitées par le létrozole et 3 patientes traitées par le tamoxifène. Des décès associés à un AVC ont été relevés chez 9 patientes (5 pour le létrozole, 4 pour le tamoxifène). Aucune différence importante n'a été observée quant aux manifestations thromboemboliques mortelles et aux décès liés à un deuxième cancer autre qu'un cancer du sein.

Lors du traitement adjuvant, les taux de cholestérol total sont demeurés relativement stables pendant 6 ans (baisse médiane de 0 à 5,5 %) dans le groupe létrozole, tandis qu'une baisse escomptée (baisse médiane de 10 à 14 %) a été observée sur une période de 5 ans dans le groupe tamoxifène. L'hypercholestérolémie signalée au moins une fois comme effet indésirable, à l'aide de listes de vérification, a été plus fréquente chez les patientes traitées par le létrozole (52 %) que chez celles traitées par le tamoxifène (29 %). 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 dépassant de 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 (8,4 %) que chez celles traitées par le tamoxifène (3,9 %) (voir le [tableau 2](#)).

Voir **Effets indésirables observés dans le cadre du traitement adjuvant prolongé**, ci-après, pour obtenir des données sur le traitement placebo.

Effets indésirables observés dans le cadre du traitement adjuvant prolongé du cancer du sein au stade précoce chez les femmes ménopausées (durée médiane du traitement : 24 mois)

Après un suivi médian de 28 mois, la fréquence des accidents cardiovasculaires observés dans le cadre du volet principal de l'étude MA-17 n'était pas significativement différente entre les patientes des groupes létrozole 6,8 % (175) et placebo 6,5 %; (167). Les manifestations cardiovasculaires les plus fréquentes ont été les suivantes : apparition ou aggravation de l'angine (1,4 % p/r à 1,0 %, respectivement), infarctus du myocarde (0,6 % p/r à 0,7 %, respectivement) et AVC ou accident ischémique transitoire (0,9 % p/r à 0,9 %, respectivement). Ces résultats ont été obtenus avant la levée de l'insu.

Après un suivi médian de 28 mois, la fréquence des cas d'ostéoporose rapportés après la répartition aléatoire était plus élevée dans le groupe létrozole (6,9 %) que dans le groupe placebo (5,5 %) ($p = 0,04$). La fréquence des fractures cliniques subies après la répartition aléatoire était légèrement supérieure (mais la différence n'était pas statistiquement significative) parmi les patientes qui avaient reçu le létrozole, par comparaison avec celles qui étaient sous placebo (5,9 % p/r à 5,5 %, respectivement). 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. 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. Ces résultats ont été obtenus avant la levée de l'insu.

Effets indésirables observés dans le cadre du traitement adjuvant prolongé du cancer du sein au stade précoce chez les femmes ménopausées (durée médiane du traitement : 60 mois)

Le [tableau 3](#) ci-dessous décrit les effets indésirables généraux observés chez au moins 2 % des patientes de l'un ou l'autre des groupes (recueillis durant le traitement) (durée médiane de traitement de 24 mois pour le létrozole et le placebo et de 60 mois pour le létrozole). Le [tableau 4](#) offre un résumé des manifestations cardiovasculaires et des manifestations touchant le squelette consignées durant toute la vie des patientes (y compris après l'abandon ou la fin du traitement à l'étude), au cours et à la suite de l'étude comparant le traitement adjuvant prolongé par le létrozole et le placebo. La durée médiane du traitement adjuvant prolongé était de 60 mois chez les patientes recevant le létrozole et de 28 mois pour celles sous placebo.

La durée médiane du traitement par le létrozole s'établissait à 60 mois (suivi médian de 62 mois), tandis que la durée médiane du traitement par le placebo ou des soins standard jusqu'au passage au létrozole était de 37 mois (suivi de même durée médiane). Après le passage au létrozole, la durée médiane du traitement était de 40 mois (suivi médian de 42 mois). La plupart des effets indésirables étaient de grade 1 ou 2 selon la version 2.0 des *Common Toxicity Criteria*.

Tableau 3 – Effets indésirables, sans égard au lien avec le médicament à l'étude, signalés chez au moins 2 % des patientes de l'un ou l'autre des groupes de traitement de l'étude MA-17 (population retenue aux fins d'évaluation de l'innocuité)

Durée médiane du traitement	24 mois ¹		60 mois
	Létrozole	Placebo	Létrozole
	N = 2563	N = 2573	N = 2567 ²
Terme privilégié	(%)	(%)	(%)
N ^{bre} de patientes présentant ≥ 1 EI de grades 1 à 5	87,2 %	84,5 %	93,7 %
N ^{bre} de patientes présentant ≥ 1 EI de grades 1 à 4	87,0 %	84,3 %	94,6 %
N ^{bre} de patientes présentant ≥ 1 EI de grades 3 ou 4	16,3 %	15,1 %	26,2 %
Troubles vasculaires			
Bouffées de chaleur*	49,7 %	43,3 %	60,9 %
Hypertension non spécifiée	4,8 %	4,3 %	8,0 %
Troubles généraux			
Fatigue (léthargie, malaise, asthénie)*	33,8 %	32,3 %	46,8 %
Œdème*	20,9 %	18,9 %	27,9 %
Douleur thoracique	2,3 %	2,7 %	3,4 %
Examen physique et épreuves de laboratoire			
Gain pondéral	2,0 %	1,5 %	3,3 %
Perte pondérale	2,1 %	2,0 %	2,9 %
Troubles locomoteurs et troubles des tissus conjonctifs			
Arthralgie/arthrite*	27,7 %	22,2 %	41,5 %
Myalgie*	9,5 %	6,7 %	17,7 %
Douleur osseuse	2,7 %	3,1 %	7,7 %
Dorsalgie	5,0 %	4,4 %	6,6 %
Douleur aux extrémités	2,7 %	2,4 %	3,6 %
Ostéopénie	0,5 %	0,3 %	2,1 %
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés			
Sudation (diaphorèse)*	24,3 %	22,5 %	34,7 %
Alopécie	4,4 %	3,2 %	6,3 %
Dermatite exfoliative non spécifiée	1,3 %	1,7 %	2,3 %
Éruption cutanée	1,6 %	2,1 %	2,3 %
Sécheresse de la peau	1,6 %	1,9	2,4 %
Troubles du système nerveux			

Céphalées*	20,5 %	19,9	31,6 %
Vertiges/sensation ébrieuse*	14,2 %	13,4	22,1 %
Troubles de la mémoire	1,4 %	1,3	2,2 %
Troubles métaboliques et nutritionnels			
Hypercholestérolémie*	15,6 %	15,5	23,3 %
Hyperglycémie non spécifiée	1,9 %	1,6	3,3 %
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées*	10,7 %	10,8 %	18,1 %
Constipation*	11,3 %	11,8 %	17,5 %
Diarrhée non spécifiée	5,0 %	5,3 %	8,1 %
Anorexie*	4,6 %	3,7 %	7,6 %
Dyspepsie	2,8 %	3,2 %	5,3 %
Vomissements*	2,9 %	3,2 %	4,9 %
Douleur abdominale non spécifiée	2,9 %	3,3 %	4,5 %
Flatulence	1,8 %	1,9 %	2,2 %
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Dyspnée	5,5 %	5,3 %	8,9 %
Toux	3,7 %	3,7 %	6,1 %
Troubles psychiatriques			
Insomnie	5,8 %	4,7 %	9,0 %
Dépression	4,5 %	4,0 %	6,8 %
Anxiété	3,0 %	2,8 %	4,3 %
Troubles de l'appareil reproducteur et du sein			
Hémorragie vaginale*	5,7 %	7,9 %	7,6 %
Sécheresse vulvo-vaginale	5,3 %	4,9 %	7,8 %
Troubles rénaux et urinaires			
Pollakiurie	1,8 %	1,5 %	2,7 %
Incontinence non spécifiée	1,8 %	1,2 %	2,4 %
Infections et infestations			
Infection non spécifiée	1,6 %	1,2 %	2,4 %
El : effets indésirables			
¹ Effets indésirables signalés après le premier mois de traitement,			
² Selon les dossiers, d'autres patientes avaient pris le traitement pendant au moins 1 jour,			
* Effets précis ciblés pouvant être définis par plusieurs termes du MdRA,			

Tableau 4 – Manifestations cardiovasculaires et manifestations touchant le squelette lors de l'étude MA-17 sur le traitement adjuvant prolongé (population retenue aux fins d'évaluation de l'innocuité)

	Analyse initiale		Mise à jour
	Létrozole	Placebo	Létrozole
	N = 2563	N = 2573	N = 2567 ¹
Période de déclaration / manifestation	(%)	(%)	(%)
En cours de traitement ou dans les 30 jours ayant suivi l'arrêt de ce dernier			
Durée médiane du traitement	24 mois	24 mois	60 mois
Manifestations cardiovasculaires	5,6 %	5,4 %	9,8 %
Infarctus du myocarde	0,4 %	0,5 %	1,0 %
Apparition ou aggravation de l'angine	1,2 %	0,9 %	1,4 %
Angine nécessitant une chirurgie	0,2 %	0,5 %	0,8 %
Manifestation thromboembolique	0,4 %	0,2 %	0,9 %
AVC/accident ischémique transitoire	0,7 %	0,6 %	1,5 %
Autre	3,7 %	3,2 %	6,1 %
Trouble du SNC/cérébrovasculaire	0,1 %	0,1 %	0,3 %
Manifestation cardiaque	0,9 %	0,8 %	2,1 %
Arythmie	1,6 %	1,9 %	2,7 %
Manifestation vasculaire	0,5 %	0,2 %	0,9 %
Manifestation valvulaire	0,2 %	0,1 %	0,3 %
Autre	0,6 %	0,4 %	0,3 %
Manifestations touchant le squelette			
Fracture (clinique)	5,2 %	4,5 %	10,4 %
Patientes ayant subi 1 fracture	4,5 %	4,0 %	8,6 %
Patientes ayant subi > 1 fracture	0,7 %	0,5 %	1,7 %
Ostéoporose	6,4 %	4,9 %	12,2 %
Après la répartition aléatoire			
Durée médiane du suivi	28 mois	28 mois	62 mois
Manifestations cardiovasculaires	6,8 %	6,5 %	14,4 %
Infarctus du myocarde	0,6 %	0,7 %	1,7 %
Apparition ou aggravation de l'angine	1,4 %	1,0 %	2,0 %
Angine nécessitant une chirurgie	0,5 %	0,7 %	1,2 %

	Analyse initiale		Mise à jour
	Létrozole	Placebo	Létrozole
	N = 2563	N = 2573	N = 2567 ¹
Période de déclaration / manifestation	(%)	(%)	(%)
Manifestation thromboembolique	0,5 %	0,4 %	1,3 %
AVC/accident ischémique transitoire	0,9 %	0,9 %	2,6 %
Autre	4,3 %	4,1 %	8,8 %
Trouble du SNC/cérébrovasculaire	0,1 %	0,1 %	0,4 %
Manifestation cardiaque	1,2 %	1,0 %	3,0 %
Arythmie	2,0 %	2,3 %	4,1 %
Manifestation vasculaire	0,5 %	0,3 %	1,2 %
Manifestation valvulaire	0,2 %	0,1 %	0,4 %
Autre	0,6%	0,5 %	0,8 %
Manifestations touchant le squelette			
Fracture (clinique)	5,9 %	5,5 %	13,3 %
Patientes ayant subi 1 fracture	5,0 %	4,7 %	10,8 %
Patientes ayant subi > 1 fracture	0,9 %	0,8 %	2,5 %
Ostéoporose	6,9 %	5,5 %	14,5 %
¹ Selon les dossiers, d'autres patientes avaient pris le traitement à l'étude. Remarque : Les patientes ne sont comptabilisées qu'une seule fois dans chaque colonne, mais elles peuvent avoir présenté plus d'une manifestation; les nombres ne peuvent donc pas être additionnés.			

Les effets indésirables le plus souvent signalés (fréquence d'au moins 2 % à la date limite de collecte des données) au terme de 5 années de traitement, sans égard à leur lien avec le médicament à l'étude, chez les patientes affectées au groupe létrozole (1251/2567, 49 %) étaient les bouffées de chaleur (823; 66 %), l'asthénie (610; 49 %), l'arthralgie (514; 41 %), la sudation accrue (490; 39 %), les céphalées (425; 34 %), l'hypercholestérolémie (367; 29 %), l'œdème non spécifié (337; 27 %), les étourdissements (294; 23 %) et la myalgie (236, 19 %).

Durant l'étude sur le traitement adjuvant prolongé, la fréquence de l'ostéoporose a été significativement plus élevée chez les patientes traitées par le létrozole (en cours de traitement : 12,2 %; après la répartition aléatoire : 14,5 %) que chez celles qui ont reçu le placebo/aucun traitement (en cours de traitement : 6,4 %; après la répartition aléatoire : 7,8 %). Parmi les femmes qui sont passées du placebo au létrozole, des cas d'ostéoporose ont été signalés à une fréquence de 5,4 % durant le traitement (durée médiane du traitement de 40 mois après le passage au létrozole) et de 5,9 % à n'importe quel moment après la répartition aléatoire. Au cours du traitement, la fréquence des fractures d'importance clinique était de 10,4 % avec le létrozole comparativement à 5,8 % avec le placebo. Lorsqu'on tient compte de l'ensemble de la

période suivant la répartition au hasard, cette fréquence est passée à 13,3 % chez les patientes du groupe létrozole et à 7,8 % chez les patientes du groupe placebo. Parmi les patientes qui sont passées du placebo au létrozole, la fréquence des fractures cliniques signalées a été de 7,7 % durant le traitement (durée médiane du traitement par le létrozole après le passage à ce médicament : 40 mois), et atteignait 8,3 % lorsqu'on incluait le suivi réalisé après la fin du traitement.

Quel que soit le traitement reçu, les patientes qui présentaient des antécédents d'ostéoporose ont subi plus de fractures que celles qui n'avaient pas de tels antécédents, tout comme les patientes présentant des antécédents de fractures osseuses – par exemple, des fractures ont été signalées au cours du traitement par le létrozole ou durant les 30 jours qui ont suivi l'arrêt de celui-ci chez 16 % des patientes ayant des antécédents d'ostéoporose et 17 % des patientes présentant des antécédents de fractures comparativement à une fréquence de 9,5 % (antécédents d'ostéoporose) et de 9,9 % (antécédents de fractures) chez les patientes sous placebo; létrozole 9,6 %, placebo 5,3 % (aucun antécédent d'ostéoporose); létrozole 9,5 %, placebo 5,2 % (aucun antécédent de fractures). Dans le groupe de patientes qui sont passées du placebo à au létrozole, on a observé des fractures chez 10 % des patientes ayant des antécédents d'ostéoporose, 7,4 % des patientes n'ayant pas de tels antécédents et chez 14,7 % des patientes qui avaient déjà subi des fractures par rapport à 6,8 % des patientes n'ayant jamais subi une fracture.

Les résultats (durée médiane du traitement par le létrozole : 60 mois) de la sous-étude MA-17 sur les os ont révélé qu'après 2 ans, par rapport aux valeurs de départ, les patientes ayant reçu le létrozole avaient présenté une réduction médiane de la densité minérale osseuse de la hanche totale de 3,8 % comparativement à 2,0 % ($p = 0,022$) dans le groupe placebo. Bien qu'on ait observé une réduction similaire de la densité minérale osseuse de la colonne lombaire (L2-L4) après 2 ans (diminution médiane de 3,8 % avec le létrozole p/r à 2,0 % avec le placebo), la différence entre les deux traitements n'était pas significative sur le plan statistique.

De façon générale lors de l'étude MA-17, la fréquence des manifestations cardiovasculaires survenue durant le traitement à l'étude ou au cours des 30 jours suivant l'arrêt de celui-ci (durée médiane du traitement de 60 mois pour le létrozole et de 28 mois pour le placebo) était significativement plus élevée dans le groupe létrozole (9,8 %) que dans le groupe placebo (7,0 %). La différence tenait surtout aux manifestations cérébrovasculaires (létrozole : 1,5 % p/r au placebo : 0,8 %), aux manifestations thromboemboliques (létrozole : 0,9 % p/r au placebo : 0,3 %) et aux « autres » manifestations cardiovasculaires (létrozole : 6,1 % p/r au placebo : 4,2 %). La fréquence globale des manifestations cardiovasculaires survenues à n'importe quel moment après la répartition aléatoire (y compris durant le suivi après l'arrêt du traitement; durée médiane du suivi de 62 mois pour le létrozole et de 37 mois pour le placebo) était plus élevée dans le groupe létrozole (14,4 %) que dans le groupe placebo (9,8 %). On a observé dans le groupe létrozole une fréquence significativement supérieure d'infarctus du myocarde (létrozole : 1,7 % p/r au placebo : 1,0 %), de manifestations thromboemboliques (létrozole : 1,3 % p/r au placebo : 0,7 %) et d'AVC/accidents ischémiques transitoires (létrozole : 8,8 % p/r au placebo : 6,3 %) (voir le [tableau 4](#)).

Aucune différence significative n'a été relevée entre les traitements en ce qui concerne le nombre global de décès au cours du traitement ou des 30 jours suivant l'arrêt de celui-ci (létrazole : 3,0 % p/r au placebo : 3,2 %; placebo sans passage au létrazole : 4,5 %; après le passage au létrazole : 2,3 %). Toutefois, on a noté des différences quant à la cause des décès : près de 2 fois plus de patientes ayant reçu le placebo sont décédées d'un cancer du sein sous-jacent (placebo sans passage au létrazole : 1,3 % p/r au létrazole : 0,7 % et après le passage au létrazole : 0,6 %); des AVC mortels sont survenus chez 6 patientes (0,2 %) du groupe létrazole et 1 patiente (0,1 %) après son passage du placebo au létrazole (0 cas avec le placebo).

Dans le groupe létrazole, 1,7 % des patientes ont subi plus de 1 fracture durant le traitement ou dans les 30 jours suivant l'arrêt de celui-ci (durée médiane du traitement de 60 mois), comparativement à 1,3 % des patientes du groupe placebo avant leur passage au létrazole et à 2,3 % des patientes qui étaient passées du groupe placebo au groupe létrazole. Des 120 patientes victimes d'une fracture sur les 1551 qui avaient délaissé le placebo au profit du létrazole, 76 avaient déjà subi une fracture alors qu'elles étaient sous placebo (et 7 d'entre elles en avaient subi plus d'une).

Chez les 77 patientes qui sont passées du placebo au létrazole, la DMO de la hanche et de la colonne lombaire témoignait d'une réduction médiane d'environ 1 à 3 % par rapport au départ lors des première, deuxième, troisième et quatrième visites annuelles ayant suivi le passage au létrazole. La durée médiane du traitement a été de 60 mois pour le létrazole, de 22 mois pour le groupe placebo avant le passage au létrazole et de 43 mois pour le groupe placebo après le passage au létrazole.

Les résultats de la sous-étude MA-17 sur les lipides (durée médiane du traitement par le létrazole de 60 mois) n'ont révélé aucune différence significative entre les groupes létrazole et placebo. Les participantes à cette sous-étude ne présentaient aucun antécédent d'hyperlipidémie. Les médecins doivent continuer de surveiller régulièrement la lipidémie de leurs patientes, conformément à la pratique et aux recommandations cliniques courantes destinées aux femmes ménopausées.

Effets indésirables observés au cours du traitement de première intention

Dans l'ensemble, 455 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique ont reçu du létrazole pendant une durée médiane de 11 mois lors d'un essai clinique rigoureusement contrôlé. La fréquence des effets indésirables était semblable dans le groupe létrazole 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 létrazole (2 %) et quinze (3 %) sous tamoxifène ont interrompu le traitement en raison d'un autre effet indésirable que la progression de la tumeur.

Le [tableau 5](#) présente la fréquence des réactions indésirables possiblement associées au médicament à l'étude (létrazole ou tamoxifène), survenues chez plus de 2,0 % des patientes

dans une étude clinique rigoureusement 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

Réaction indésirable Système, appareil ou organe / terme privilégié	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
Hyperhidrose	2,0	2,9
Troubles vasculaires		
Bouffées de chaleur	16,7	14,3
Accidents thromboemboliques	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

Effet indésirable	Létrozole N = 174 (%)	Acétate de mégésterol N = 189 (%)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	6,9	4,8
Étourdissements	1,1	3,7
Troubles digestifs		

Effet indésirable	Létrozole N = 174 (%)	Acétate de mégestrol N = 189 (%)
Nausées	6,3	4,2
Vomissements	2,9	1,6
Dyspepsie	2,9	1,6
Constipation	1,7	2,1
Troubles généraux et problèmes au point d'administration		
Œdème périphérique	6,3	3,7
Fatigue	5,2	6,3
Anorexie	2,3	1,1
Troubles vasculaires		
Bouffées de chaleur	5,2	3,7
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Amincissement des cheveux	3,4	1,1
Éruptions cutanées ¹	3,4	0,5
Hyperhidrose	1,1	2,1
Examen physique et épreuves de laboratoire		
Gain pondéral	2,3	8,5
Troubles locomoteurs et troubles des tissus sous-cutanés		
Douleurs musculosquelettiques ²	2,3	1,1
Troubles de l'appareil reproducteur et du sein		
Hémorragie vaginale	1,7	3,2
Leucorrhée	1,7	2,6
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Augmentation de l'appétit	1,1	3,7

1. Y compris les éruptions érythémateuses et maculopapuleuses.

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

On n'a constaté aucune différence pour ce qui est de la fréquence et de la gravité des effets indésirables entre les patientes de < 55 ans, les patientes de 55 à 69 ans et les patientes de ≥ 70 ans.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

D'autres réactions indésirables sont présentées ci-dessous ([tableau 7](#)), dont certaines qui ont été signalées de façon spontanée. Considérant que les événements spontanés 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.

Tableau 7 – Autres réactions indésirables signalées après la commercialisation chez les patientes recevant le létrozole

Affections du système lymphatique ou sanguin	Leucopénie.
Troubles cardiaques	Palpitations, tachycardie, événements cardiaques ischémiques (y compris un nouveau diagnostic d'angine ou l'aggravation d'une angine existante, une angine nécessitant une chirurgie, un infarctus du myocarde ou une ischémie myocardique), 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 généraux et problèmes au point d'administration	Hyperthermie, sécheresse des muqueuses et soif.
Troubles hépatobiliaires	Hausse des enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie, ictère, hépatite.
Troubles du système immunitaire	Réaction anaphylactique.
Infections et infestations	Infection urinaire.
Lésions, empoisonnement et complications interventionnelles	Chute ¹
Examen physique et épreuves de laboratoire	Gain de poids, baisse de poids, élévation du taux des transaminases.
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	Myalgie, ostéoporose, fractures osseuses, ténosynovite du fléchisseur (« doigt gâchette »), tendinite et rupture tendineuse.
Néoplasies bénignes, malignes et non spécifiées (y compris kystes et polypes)	Douleurs tumorales ² .
Troubles du système nerveux	Somnolence, altération de la mémoire, dysesthésie (incluant les paresthésies et l'hypoesthésie), dysgueusie, accident vasculaire cérébral, syndrome du canal carpien.
Troubles psychiatriques	Anxiété (incluant la nervosité), irritabilité.

Troubles rénaux et urinaires	Pollakiurie.
Troubles de l'appareil reproducteur et du sein	Pertes vaginales, douleur aux seins.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux.
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruptions cutanées (incluant les éruptions érythémateuses, maculopapuleuses, psoriasiformes et vésiculeuses), prurit, sécheresse de la peau, urticaire, œdème de Quincke, érythème polymorphe, nécrolyse épidermique toxique.
Troubles vasculaires	Thrombophlébite (incluant les thrombophlébites superficielles ou profondes), hypertension, embolie pulmonaire, thrombose artérielle, infarctus cérébral.

¹ Dans certains cas signalés après la commercialisation, une chute a été rapportée comme étant la conséquence d'autres effets indésirables tels que les étourdissements et le vertige.

² Les douleurs tumorales ont été rapportées seulement dans le contexte métastatique.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le létrozole est principalement métabolisé par le foie, et les isoenzymes CYP3A4 et CYP2A6 du cytochrome P₄₅₀ assurent la médiation de la clairance métabolique du létrozole. Par conséquent, l'élimination générale du létrozole peut être influencée par des médicaments connus pour affecter les isoenzymes CYP3A4 et CYP2A6 (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Médicaments pouvant altérer les concentrations sériques de létrozole

Une étude d'interaction clinique avec la cimétidine (un inhibiteur non spécifique des isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4) a indiqué que l'administration concomitante de ce produit avec le létrozole ne s'est pas traduite par une interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique.

Médicaments pouvant augmenter les concentrations sériques de létrozole

Les inhibiteurs de l'activité des isoenzymes CYP3A4 et CYP2A6 pourraient réduire le métabolisme du létrozole et, de ce fait, en augmenter les concentrations plasmatiques. L'administration concomitante de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex. le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le ritonavir, la clarithromycine et la télithromycine) ou de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2A6 (p. ex. le méthoxsalène) peut accroître l'exposition au létrozole. Par conséquent, la prudence est de mise chez les patientes qui reçoivent de puissants inhibiteurs des isoenzymes CYP3A4 et CYP2A6.

Médicaments pouvant réduire les concentrations sériques de létrozole

Les inducteurs de l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 pourraient augmenter le métabolisme du létrozole et, de ce fait, en diminuer les concentrations plasmatiques. L'administration concomitante de médicaments qui induisent l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex. la phénytoïne, la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital et le millepertuis) peut réduire l'exposition au létrozole. Par conséquent, la prudence est de mise chez les patientes qui reçoivent de puissants inducteurs de l'isoenzymes CYP3A4. On ne connaît pas de médicament inducteur de l'isoenzyme CYP2A6.

L'administration concomitante de létrozole et de 20 mg de tamoxifène par jour a entraîné une réduction moyenne des concentrations plasmatiques de létrozole de 37,6 %. Le mécanisme de cette interaction est inconnu (voir [Emploi concomitant d'autres anticancéreux](#)).

Médicaments dont les concentrations sériques générales peuvent être altérées par le létrozole : *In vitro*, le létrozole inhibe l'isoenzyme CYP2A6 du cytochrome P₄₅₀ et, modérément, l'isoenzyme CYP2C19, mais la pertinence clinique de cette constatation est inconnue. Les produits médicaux ayant un indice thérapeutique étroit et qui sont des substrats de l'isoenzyme CYP2C19 (p. ex. la phénytoïne et le clopidogrel) doivent être employés avec prudence lorsqu'ils sont utilisés en concomitance avec le létrozole. Aucun substrat doté d'un indice thérapeutique étroit n'est connu pour l'isoenzyme CYP2A6.

Une étude d'interaction clinique avec la warfarine (un substrat de l'isoenzyme CYP2C9) a indiqué que l'administration concomitante de ce produit avec le létrozole ne s'est pas traduite par une interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique.

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.

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.

9.5 Interactions médicament-aliments

La consommation d'aliments diminue légèrement l'absorption de TEVA-LETROZOLE (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

9.7 Interactions médicament-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.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

TEVA-LETROZOLE 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.

10.2 Pharmacodynamie

TEVA-LETROZOLE exerce son effet antinéoplasique en privant les cellules cancéreuses mammaires hormonodépendantes de l'un de leurs stimuli 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-hydroxyprogestérone 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.

L'effet des inhibiteurs de l'aromatase, y compris TEVA-LETROZOLE, sur l'inhibition œstrogénique peut se solder par une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) et une hausse des taux de fractures osseuses et d'ostéoporose. Tant au cours du traitement adjuvant que du traitement adjuvant prolongé, on a observé, après une durée médiane de traitement de 60 mois, un risque significativement plus élevé d'ostéoporose et de fractures cliniques chez les patientes traitées par le létrozole que chez celles recevant le tamoxifène (traitement adjuvant) ou le placebo (traitement adjuvant prolongé) (voir aussi [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Une sous-étude sur les os (suivi médian de 61 mois) portant sur le traitement adjuvant prolongé a révélé une diminution significativement plus importante de la DMO médiane de la hanche totale par rapport au début de l'étude chez les femmes prenant le létrozole que chez celles sous placebo, après 2 ans de traitement. Cependant, aucune variation significative de la DMO de la colonne lombaire n'a été recensée (voir aussi [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Dans une étude visant à comparer le traitement adjuvant par le létrozole et le tamoxifène sur une durée de 2 ans (D2407), des différences significatives en faveur du tamoxifène ont été observées tout au long des 2 années de traitement dans la variation de la DMO par rapport aux valeurs initiales (voir aussi [14 ESSAIS CLINIQUES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Dans le cadre d'une sous-étude sur les lipides (suivi médian : 62 mois) portant sur le traitement adjuvant prolongé, aucune différence significative n'a été observée entre le létrozole et le placebo en ce qui concerne le taux de cholestérol total ou de toute autre fraction lipidique (voir aussi [14 ESSAIS CLINIQUES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Durant l'étude visant à comparer le létrozole et le tamoxifène administrés comme traitement adjuvant pendant 2 ans, les taux médians de cholestérol total et de cholestérol LDL sont demeurés stables chez les femmes sous létrozole, mais ont baissé chez celles recevant le tamoxifène. Par conséquent, les taux de cholestérol total et de cholestérol LDL, ainsi que le rapport C-HDL:C-LDL, montraient une différence significative entre les traitements en faveur du tamoxifène (voir aussi [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Traitement adjuvant et traitement adjuvant prolongé

Les résultats actualisés obtenus dans la sous-étude sur les os menée dans le cadre de l'étude sur le traitement adjuvant prolongé (suivi médian de 61 mois) montraient une diminution significativement supérieure de la DMO de la hanche à 24 mois par rapport aux valeurs de départ ([tableau 8](#)).

Tableau 8 – Pourcentage de variation de la densité minérale osseuse (DMO) de la hanche totale et de la colonne lombaire par rapport aux valeurs initiales dans la sous-étude sur les os portant sur le traitement adjuvant prolongé (population de la sous-étude sur les os traitée selon le protocole)

Sous-étude sur les os MA-17		Colonne lombaire (L2-L4) ¹		Hanche totale ²	
Mois	Statistiques	Létrozole	Placebo ³	Létrozole	Placebo ³
12	N	99	87	98	88
	Médiane	-2,4	-2,4	-2,2	-2,3
24	N	94	44	94	45
	Médiane	-3,7	-2,0	-3,8 ⁴	-2,0
36	N	81	12	80	11
	Médiane	-2,9	-0,4	-3,7	-1,7
48	N	78	2	76	2
	Médiane	-2,8	-4,0	-4,2	-5,0
60	N	73	2	71	2
	Médiane	-3,0	-5,3	-3,6	-6,7

¹ Critère de jugement de la sous-étude sur les os.

² Critère de jugement secondaire

³ Placebo jusqu'au passage au létrozole (en cas de changement de traitement).

⁴ Différence statistiquement significative par rapport au placebo selon le test de Wilcoxon (corrigé en fonction de l'usage de bisphosphonates).

Remarque : Toutes les patientes devraient avoir reçu des suppléments de vitamine D et de calcium. La prise de vitamine D n'a pas été consignée alors qu'une supplémentation en calcium a été relevée chez 44 % à 66 % des patientes. Environ le tiers des patientes traitées par le létrozole ont reçu des bisphosphonates comparativement à un quart ou moins des patientes du groupe placebo.

Le [tableau 9](#) présente un résumé des variations pertinentes sur le plan clinique observées au cours de l'étude D2407 après 2 ans de traitement adjuvant par le létrozole ou le tamoxifène.

Tableau 9 – Variations de la DMO de la colonne lombaire et de la hanche totale pertinentes sur le plan clinique après 2 ans de traitement dans le cadre de l'étude sur le traitement adjuvant (population traitée selon le protocole)

Étude D2407	Colonne lombaire (L2-L4)		Hanche totale	
	Létrozole	Tamoxifène	Létrozole	Tamoxifène
Variation cliniquement pertinente par rapport aux valeurs initiales	N = 103	N = 97	N = 103	N = 97
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N ^{bre} de patientes ayant présenté ≥ 1 variation	34 (33,0)	22 (22,7)	25 (24,3)	25 (25,8)
Réduction de 6 % en 1 an	21 (20,4)	2 (2,1)	9 (8,7)	4 (4,1)
Réduction cumulative de 8 %	16 (15,5)	1 (1,0)	8 (7,8)	3 (3,1)
Score T de -2,5 ou moins	1 (1,0)	-	-	-
Fracture clinique	4 (3,9)	6 (6,2)	4 (3,9)	6 (6,2)
Fracture imminente	11 (10,7)	15 (15,5)	11 (10,7)	15 (15,5)
<p>Il n'y avait aucune différence significative entre les traitements quant au nombre de patientes chez qui on a observé au moins 1 variation cliniquement pertinente de la DMO sur une période de 2 ans (rapport de cotes).</p> <p>Remarque : Toutes les patientes devraient avoir reçu des suppléments de vitamine D et de calcium. Un traitement par des bisphosphonates a été amorcé après le début de l'étude chez 14 % des patientes recevant le létrozole et 5 % des patientes sous tamoxifène.</p>				

Le [tableau 10](#) présente un résumé des variations pertinentes sur le plan clinique observées au cours de l'étude D2407, après 5 ans de traitement adjuvant par le létrozole.

Tableau 10 – Variations de la DMO de la colonne lombaire (L2-L4) et de la hanche totale pertinentes sur le plan clinique après 5 ans, selon l'évaluation centralisée (population retenue aux fins de l'analyse d'innocuité)

	Létrozole	
	Colonne lombaire	Hanche totale
		N = 133
	n (%)	n (%)
N ^{bre} de patientes ayant présenté ≥ 1 des variations suivantes :	68 (51,1)	60 (45,1)

	Létrozole	
	Colonne lombaire	Hanche totale
	N = 133	N = 130
	n (%)	n (%)
Réduction de 6 % en 1 an	32 (24,1)	14 (10,5)
Réduction de 8 % à n'importe quel moment en 5 ans	33 (24,8)	26 (19,5)
Score T ≤ -2,5 à n'importe quel moment en 5 ans ¹	9 (6,8)	
Fracture à 5 ans ou avant 5 ans ²	17 (12,8)	
Fracture imminente à 5 ans ou avant 5 ans ³	19 (14,3)	
¹	D'après l'évaluation centralisée des résultats d'examens DXA, les 9 patientes présentaient au départ un score T de la colonne lombaire ou de la hanche totale inférieur à -2,5.	
²	Fractures cliniques dépistées par évaluation centralisée des résultats d'examens DXA et/ou de radiographies. Les fractures cliniques comprennent les fractures survenant à n'importe quel site.	
³	Évaluation centralisée seulement des fractures imminentes, visibles sur les clichés de radiographie.	

Le [tableau 11](#) présente un résumé des résultats actualisés de la sous-étude sur l'effet du traitement adjuvant prolongé sur les lipides (durée médiane de suivi de 62 mois). Aucune différence significative n'a été observée entre le létrozole et le placebo relativement à la variation des taux de cholestérol total ou de toute autre fraction lipidique par rapport aux taux initiaux.

Tableau 11 – Pourcentage de variation des taux de cholestérol total et de cholestérol LDL au cours de la sous-étude sur les lipides, menée dans le cadre du traitement adjuvant prolongé (population de la sous-étude sur les lipides traitée selon le protocole)

Sous-étude sur les lipides MA-17		Cholestérol total		Cholestérol LDL	
Mois	Statistiques	Létrozole	Placebo ¹	Létrozole	Placebo ¹
6	N	140	115	140	114
	Médiane	13,70	11,79	21,31	21,28
12	N	137	114	136	113
	Médiane	16,81	11,71	28,14	23,13
24	N	128	84	128	84
	Médiane	14,40	12,18	22,11	24,94
36	N	120	50	120	49
	Médiane	9,69	11,06	19,18	21,60
48	N	12	19	102	19
	Médiane	6,16	7,92	13,02	12,21
60	N	85	8	85	8
	Médiane	9,29	11,40	15,74	9,93

¹ Placebo jusqu'au passage au létrozole (en cas de changement de traitement).

Au cours de l'étude D2407 sur le traitement adjuvant, les taux de cholestérol total et de cholestérol LDL sont demeurés stables durant les 2 ans de l'étude dans le groupe létrozole, alors qu'on a observé une diminution médiane d'environ 16 % du cholestérol total et de près de 20 % du cholestérol LDL après 6 mois dans le groupe tamoxifène. Lors des dosages subséquents, la baisse a été maintenue, ce qui a entraîné une différence significative entre les traitements à toutes les évaluations en ce qui a trait aux taux de cholestérol total et de cholestérol LDL et au rapport C-HDL:C-LDL. Aucune différence significative n'a été relevée entre les traitements sur 2 ans quant aux taux de triglycérides.

Dans l'étude de grande envergure BIG 1-98 sur le traitement adjuvant, les taux de cholestérol total (généralement dosés alors que les patientes n'étaient pas à jeun) sont demeurés stables durant les 5 années de traitement dans le groupe létrozole. Dans le groupe tamoxifène, on a observé une diminution immédiate d'environ 14 % après 6 mois et des réductions médianes subséquentes allant de 10 % à 14 % durant les 5 années de traitement. Un an après la fin du traitement, les taux étaient revenus aux taux mesurés au début de l'étude ([figure 1](#)).

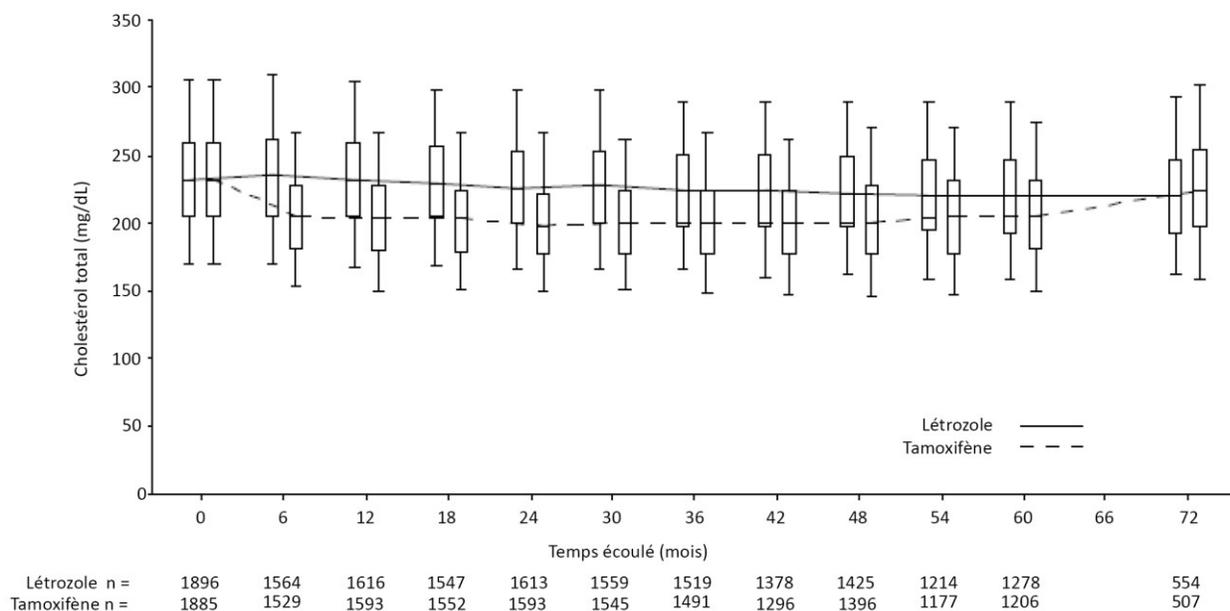


Figure 1. Taux de cholestérol total au fil du temps au cours de l'étude BIG 1-98 sur le traitement adjuvant (population retenue aux fins d'évaluation de l'innocuité)

De façon globale dans l'étude BIG-98 de grande envergure sur le traitement adjuvant, on a noté un risque significativement plus élevé d'hypercholestérolémie chez les patientes sous létrozole que chez celles sous tamoxifène (RRI : 1,83; IC à 95 % : 1,70, 1,97), mais les manifestations ont été de faible grade selon les *Common Toxicity Criteria* (seulement 0,4 % des patientes recevant le létrozole ont présenté une hypercholestérolémie de grade 3 ou 4). Un traitement hypolipidémiant a été amorcé en cours d'étude chez approximativement 25 % des patientes traitées par le létrozole comparativement à environ 16 % des patientes recevant le tamoxifène.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption : Le létrozole est absorbé rapidement et complètement dans le tube digestif (biodisponibilité absolue : 99,9 %).

Tableau 12 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du létrozole

	C_{max}	t_{max}	t_½ (h)	CL	V_d
Moyenne, dose unique	129 ± 20,3 nmol/L à jeun c./à 98,7 ± 18,6 nmol/L non à jeun	1 h à jeun c./à 2 h non à jeun	2 – 5 jours	2,1 L/h	1,87 ± 0,47 L/kg

Effets des aliments

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 ($V_{d_{\text{eq}}}$: $1,87 \pm 0,47$ 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 ^{14}C , 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 P_{450} pouvaient opérer la transformation du létrozole en ce métabolite. Dans le cas de l'isoenzyme 3A4, le métabolisme du létrozole n'était pas saturable jusqu'à des concentrations égales à 100 mcmol/L, tandis qu'avec l'isoenzyme 2A6, il a été possible d'observer une saturation apparente à des concentrations supérieures à 12,5 mcmol/L. 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 2 semaines suivant l'administration, à des volontaires ménopausées saines, d'une dose de 2,5 mg de létrozole marqué au ^{14}C , $88,2 \pm 7,6$ % 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 glucuroconjugué, environ 9 % provenaient de deux métabolites inconnus et 6 %, du létrozole sous forme inchangée.

Élimination : La demi-vie apparente moyenne de la phase terminale d'élimination dans le plasma varie d'environ 2 à 5 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.

Linéarité et non-linéarité de la pharmacocinétique

La pharmacocinétique du létrozole s'est montrée proportionnelle à la dose après l'administration de doses uniques par voie orale pouvant atteindre 10 mg (éventail posologique : de 0,01 à 30 mg) et après l'administration de doses quotidiennes pouvant atteindre 1,0 mg (plage posologique : de 0,1 à 5 mg). Après l'administration d'une dose unique de 30 mg par voie orale, on a observé une augmentation de la valeur de l'ASC pouvant dépasser jusqu'à 7,5 fois la dose proportionnelle. Après l'administration de doses quotidiennes égales à 2,5 et 5 mg, les valeurs de l'ASC ont augmenté d'environ 3,8 et 12 fois, au lieu de 2,5 et 5 fois, respectivement, comparativement à la dose de 1,0 mg/jour. La dose recommandée de 2,5 mg/jour peut donc être une dose limite à laquelle on commence à observer un dépassement de proportionnalité, tandis qu'à partir de 5 mg/jour, ce dépassement est plus prononcé. Le phénomène de dépassement de la proportionnalité peut être le résultat d'une saturation des processus métaboliques d'élimination.

Populations et cas particuliers

Insuffisance hépatique : Lors d'un essai portant sur une dose unique de 2,5 mg de létrozole, mené chez des volontaires atteints d'une dysfonction hépatique, les valeurs moyennes de l'ASC ont été de 37 % plus élevées chez les volontaires présentant une insuffisance hépatique de gravité modérée (cote B selon l'échelle de Child-Pugh) que chez les volontaires 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 volontaires atteints de cirrhose et d'insuffisance hépatique non métastatique grave (cote C selon l'échelle de Child-Pugh) avec celle observée chez des volontaires saines (N = 8), les valeurs de l'ASC et de la demi-vie ont augmenté de 95 % et de 187 %, 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.

Insuffisance rénale : On n'a observé aucune modification de la pharmacocinétique 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 (clairance de la créatinine en 24 h : 9-116 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).

Personnes âgées : La pharmacocinétique du létrozole est indépendante de l'âge.

Enfants : TEVA-LETROZOLE est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents. Aucune étude n'a évalué la pharmacocinétique du médicament chez les enfants de moins de 18 ans.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à température ambiante entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité.

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

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

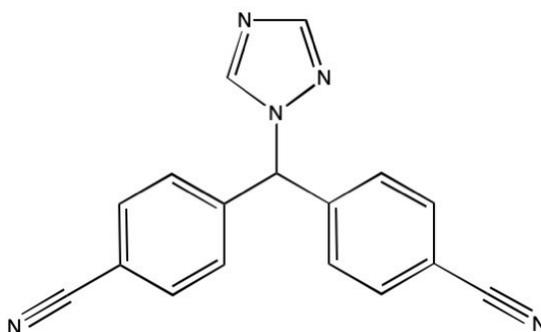
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Létrozole

Dénomination systématique : 4,4'-[(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)méthylène]bisbenzonnitrile

Formule et masse moléculaires : $C_{17}H_{11}N_5$; 285,3 g/mol

Formule de structure :



Solubilité : Quasi insoluble dans l'eau, entièrement soluble dans le chlorure de méthylène et légèrement soluble dans le méthanol.

Point de fusion : 184 °C – 185 °C

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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques, par indication

Traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce chez la femme ménopausée (étude BIG-98)

Tableau 13 – Résumé des caractéristiques démographiques des patientes ayant participé aux essais cliniques sur le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce chez la femme ménopausée

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujet (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
BIG 1-98	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu (BIG 1-98) sur le traitement adjuvant	A. Tamoxifène – 5 ans B. Létrozole – 5 ans C. Tamoxifène pendant 2 ans, puis létrozole pendant 3 ans D. Létrozole pendant 2 ans, puis tamoxifène pendant 3 ans	8000 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+ au stade précoce ayant été réévalué	—	Femmes

Dans une étude multicentrique à double insu (BIG 1-98) portant sur le traitement adjuvant, 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 traitements 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.

Le paramètre d'évaluation principal était la survie sans maladie (période entre la répartition aléatoire et la survenue d'une des manifestations suivantes : récurrence locorégionale ou récurrence à distance du cancer primitif, apparition d'un cancer du sein controlatéral invasif, apparition d'une deuxième tumeur primitive ou décès toutes causes confondues). Les paramètres d'évaluation secondaires étaient la survie globale, la survie sans maladie généralisée, l'apparition d'un cancer

du sein controlatéral invasif, la survie sans apparition de métastases à distance, le temps écoulé avant la récurrence du cancer du sein et le temps écoulé avant l'apparition de métastases à distance.

L'analyse principale (AP) comprenait des données sur les patientes faisant partie de tous les groupes de traitement, mais le suivi auprès des deux groupes de patientes ayant pris les deux traitements consécutivement a été tronqué 30 jours après la substitution. L'AP originale a été menée après un traitement d'une durée médiane de 24 mois et un suivi médian de 26 mois ([Tableau 13](#) et [Figures 1](#) et [2](#)). En 2005, à la lumière de données de l'AP originale démontrant un avantage significatif du létrozole sur la survie sans maladie comparativement au tamoxifène (RRI : 0,81; IC à 95 % : 0,70, 0,93; $p = 0,003$) ([Tableau 13](#)) et des recommandations du Comité indépendant de surveillance des données, le protocole de l'étude a été amendé : l'insu a été levé dans les groupes recevant le tamoxifène, et les patientes qui avaient reçu cet agent durant 2 à 4,5 ans ont eu la possibilité de passer au létrozole, soit pour terminer leur traitement adjuvant ou encore, pour celles qui avaient reçu le tamoxifène durant au moins 4,5 ans, pour entreprendre un traitement adjuvant prolongé. Au total, 632 (26 %) patientes ont choisi de passer au traitement par le létrozole, dont 448 afin de terminer leur traitement adjuvant et 184, afin d'entreprendre le traitement adjuvant prolongé (de ces 184 patientes, 12 sont passées à un autre inhibiteur de l'aromatase).

L'analyse principale n'est pas conçue de manière optimale pour évaluer l'effet du létrozole après une plus longue période car, dans deux groupes de traitement, le suivi a été tronqué après environ 25 mois. En dépit de la confusion créée par le passage sélectif au traitement par le létrozole dans le groupe du traitement de référence par le tamoxifène, l'analyse des groupes ayant reçu une monothérapie offre des données comparatives sur 5 ans entre la monothérapie par le létrozole et la monothérapie par le tamoxifène ([Tableau 14](#)). Environ 7 % du nombre total d'années-patients représentant le suivi des groupes traités par le tamoxifène seul ont été influencés par la permutation sélective dans l'analyse des groupes ayant reçu une monothérapie.

Les caractéristiques de départ de la population de l'étude sont présentées dans le [tableau 14](#).

Tableau 14 – Données démographiques choisies concernant la population dans l'étude sur le traitement adjuvant (population en intention de traiter)

Caractéristiques	Analyse principale (AP)		Analyse des groupes sous monothérapie (AGM)	
	Létrozole N = 4003 (%)	Tamoxifène N = 4007 (%)	Létrozole N = 2463 (%)	Tamoxifène N = 2459 (%)
Âge (médian, années)	61	61	61	61
Plage d'âges (années)	38 – 89	39 – 90	38 – 88	39 – 90
Statut des récepteurs hormonaux (%)				

	Analyse principale (AP)		Analyse des groupes sous monothérapie (AGM)	
	Létrozole N = 4003 (%)	Tamoxifène N = 4007 (%)	Létrozole N = 2463 (%)	Tamoxifène N = 2459 (%)
Caractéristiques				
RE+ et/ou PR+	99,7	99,7	99,7	99,7
Inconnu	0,3	0,3	0,3	0,3
Statut nodal (%)				
Négatif	52	52	50	52
Positif	41	41	43	41
Inconnu	7	7	7	7
Antécédents de chimiothérapie adjuvante	24	24	24	24
Race				
Blanche	97,4	97,6	97,6	98,2
Noire	0,3	0,1	0,2	<0,1
Asiatique	0,4	0,4	0,5	0,4
Autre / Données manquantes	1,9	1,8	1,6	1,3

Résultats sur l'efficacité de l'analyse principale

Les données du [tableau 15](#) et celles des [figures 2](#) et [3](#) illustrent les résultats de l'analyse principale comprenant les données 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). Les données du [tableau 15](#) sont les résultats de l'analyse principale après 26 et 60 mois de suivi (durée médiane).

Dans l'analyse initiale, menée après un suivi médian de 26 mois, les taux estimés de survie sans maladie à 5 ans étaient de 84,0 % pour le létrozole et de 81,4 % pour le tamoxifène.

Tableau 15 – Survie sans maladie et survie globale (population en intention de traiter de l'analyse principale) : durée médiane du suivi : 26 mois et 60 mois

	Analyse principale originale	Analyse principale actualisée
		Durée médiane du suivi : 26 mois Durée médiane du traitement : 24 mois
Critère de jugement	RRI (IC₉₅ %)	RRI (IC₉₅ %)
Survie sans maladie ¹	0,81 (0,70,0,93); $p = 0,003$	0,86 (0,77, 0,96); $p = 0,008$

	Analyse principale originale	Analyse principale actualisée
	Durée médiane du suivi : 26 mois Durée médiane du traitement : 24 mois	Durée médiane du suivi : 60 mois* Durée médiane du traitement : 32 mois
Critère de jugement	RRI (IC ₉₅ %)	RRI (IC ₉₅ %)
Survie sans maladie excluant les deuxièmes tumeurs primitives	0,79 (0,68, 0,92); $p = 0,002$	0,85 (0,76, 0,96); $p = 0,008$
Temps écoulé avant la survenue de métastases à distance ²	0,73 (0,60,0,88)	0,79 (0,68, 0,92)
Survie sans métastases à distance ³	0,82 (0,70, 0,97)	0,84 (0,74, 0,95)
Survie sans maladie généralisée ⁴	0,83 (0,72,0,97)	0,87 (0,77, 0,98)
Cancer du sein controlatéral (invasif)	0,61 (0,35, 1,08)	0,76 (0,50, 1,15)
Survie globale	0,86 (0,70, 1,06)	0,87 (0,75, 1,01)
<p>¹ Manifestations touchant la survie sans maladie : récurrence locorégionale, apparition de métastases à distance, apparition d'un cancer du sein controlatéral invasif, apparition d'une deuxième tumeur primitive autre qu'un cancer du sein ou décès sans apparition antérieure d'une manifestation cancéreuse, toutes causes confondues.</p> <p>² Risque de métastases à distance seulement.</p> <p>³ Manifestation touchant la survie sans métastases à distance : métastase à distance ou décès toutes causes confondues, selon ce qui se produit en premier.</p> <p>⁴ Manifestations touchant la survie sans maladie généralisée : même définition que celle du protocole, à l'exclusion de l'ensemble des manifestations touchant le sein.</p> <p>* <i>Remarque</i> : Dans l'analyse originale, la durée médiane du traitement était de 24 mois. Pour l'analyse actualisée, la durée de traitement dans les deux groupes ayant reçu les médicaments de façon consécutive a été tronquée 30 jours après la substitution des traitements (à environ 2 ans), alors que dans les groupes ayant reçu une monothérapie, la durée médiane de traitement était de 60 mois. La troncation effectuée dans deux groupes a donné une durée médiane globale de traitement d'environ 32 mois.</p>		

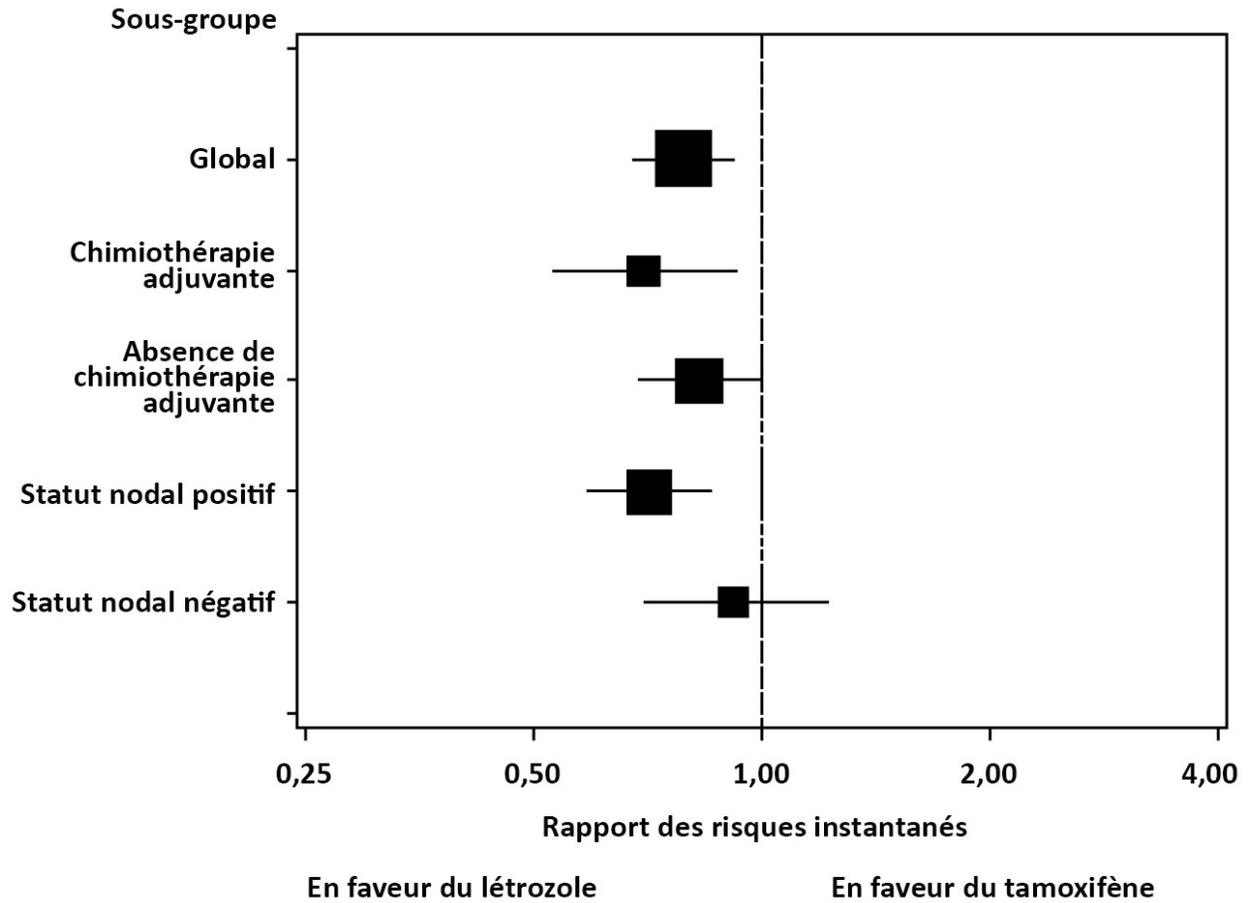


Figure 2. Diagramme illustrant la survie sans maladie par sous-groupe (durée médiane du suivi : 26 mois)

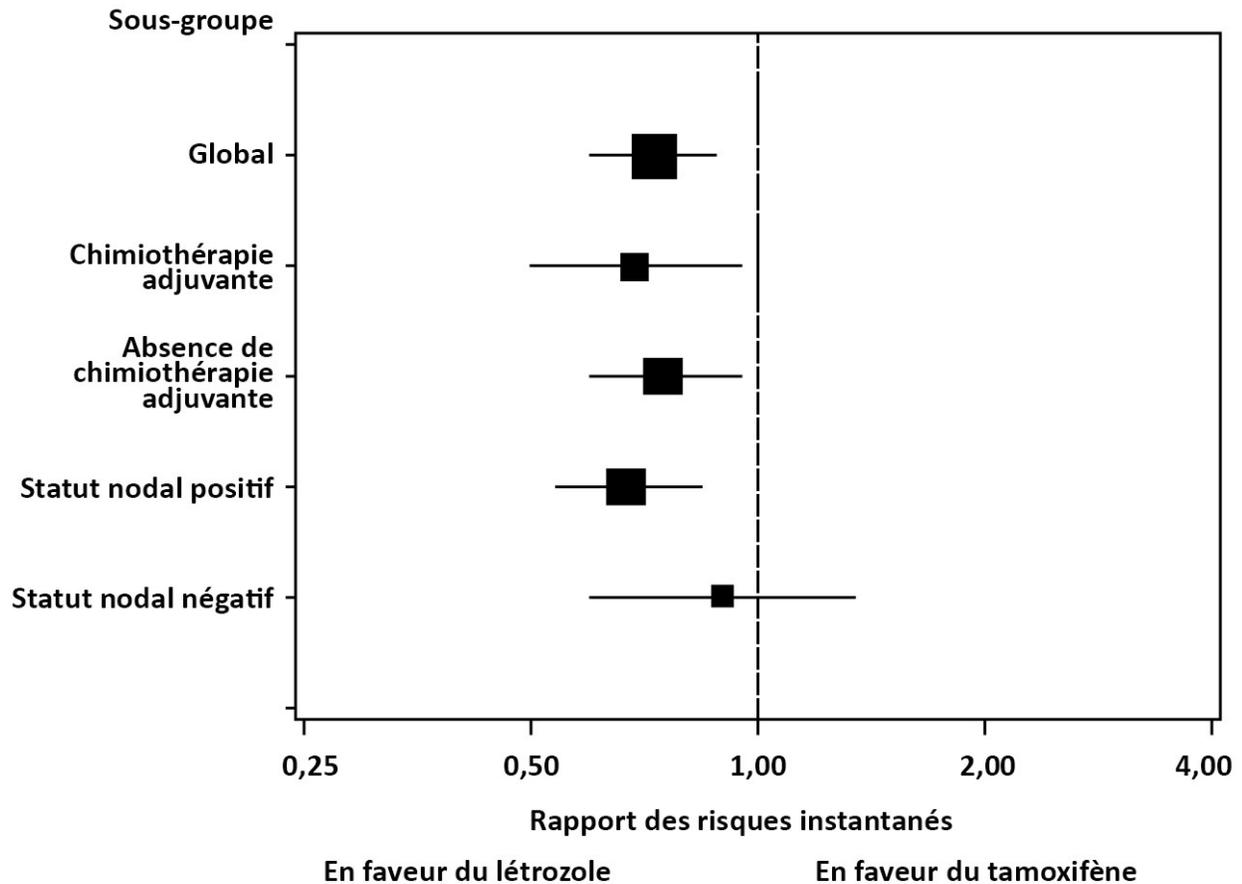


Figure 3. Diagramme illustrant le temps écoulé avant la survenue de métastases à distance par sous-groupe (durée médiane du suivi : 26 mois)

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

Résultats d'efficacité de l'analyse des groupes ayant reçu une monothérapie

Les résultats de l'analyse des groupes ayant reçu une monothérapie, durant laquelle on a comparé l'efficacité du létrozole en monothérapie avec celle du tamoxifène en monothérapie après un traitement d'une durée médiane de 5 ans et un suivi d'une durée médiane de 96 mois, sont présentés dans le [tableau 16](#).

Tableau 16 – Principaux résultats d’efficacité après un traitement d’une durée médiane de 60 mois et un suivi d’une durée médiane de 96 mois (population en intention de traiter de l’analyse des groupes ayant reçu une monothérapie)

	Létrozole N = 2463	Tamoxifène N = 2459	RRI (IC₉₅ %)	Valeur p¹
Survie sans maladie (critère de jugement primaire)				
Manifestations (définition du protocole) ²	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Taux de survie sans maladie à 5 ans (%)	85,5	82,5		
Manifestations (à l’exclusion de l’apparition d’une deuxième tumeur primitive autre qu’un cancer du sein)	552	619	0,87 (0,77, 0,97)	0,01
Taux de survie sans maladie à 5 ans (%)	87,4	84,7		
Survie sans maladie (critère de jugement secondaire)				
Nombre de décès	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	
Métastases à distance (critère de jugement secondaire)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	
Survie sans métastases à distance (critère de jugement secondaire)	477	525	0,89 (0,78, 1,01)	
Survie sans maladie généralisée (critère de jugement secondaire)				
Définition du protocole	571	625	0,89 (0,80, 1,00)	
À l’exclusion de l’apparition d’une deuxième tumeur primitive autre qu’un cancer du sein)	496	544	0,89 (0,79, 1,01)	
Cancer du sein controlatéral (invasif) (critère de jugement secondaire)	45	71	0,62 (0,43, 0,90)	
¹ Test de Mantel-Haenszel, avec stratification en fonction de l’option de répartition aléatoire et de l’administration d’une chimiothérapie antérieure. ² Manifestations touchant la survie sans maladie : récurrence locorégionale, apparition de métastases à distance, apparition d’un cancer du sein controlatéral invasif, apparition d’une deuxième tumeur primitive autre qu’un cancer du sein ou décès sans apparition antérieure d’une manifestation cancéreuse, toutes causes confondues.				

Traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce chez la femme ménopausée, étude D2407 (voir aussi [10.2 Pharmacodynamie](#))

Tableau 17 – Résumé des caractéristiques démographiques des patientes ayant participé aux essais cliniques sur le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce chez la femme ménopausée

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujet (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
D2407	Essai multicentrique ouvert de phase III à répartition aléatoire destiné à évaluer comment les effets du traitement adjuvant par le létrozole sur la densité minérale osseuse (DMO), sur les marqueurs osseux et sur le bilan lipidique sérique se comparent à ceux du traitement adjuvant par le tamoxifène.	Après répartition aléatoire, les sujets ont reçu soit du létrozole à raison de 2,5 mg par jour pendant 5 ans, soit du tamoxifène, à raison de 20 mg par jour pendant 2 ans suivi de létrozole une fois par jour pendant 3 ans.	263 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+ au stade précoce ayant été réséqué	—	Femmes

L'étude D2407 était un essai multicentrique de phase III, mené en mode ouvert après répartition aléatoire visant à comparer les effets sur la densité minérale osseuse (DMO), les marqueurs osseux et le bilan lipidique sérique à jeun de deux traitements adjuvants, le létrozole et le tamoxifène. En tout, 263 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein primitif avec

récepteurs hormonaux positifs ayant subi une résection ont été assignées aléatoirement à l'un des deux groupes suivants : létrozole à raison de 2,5 mg par jour pendant 5 ans, ou tamoxifène à raison de 20 mg par jour durant 2 ans (133 femmes ménopausées), puis létrozole chaque jour durant 3 ans (130 patientes).

Le principal objectif de l'étude était de comparer les effets des 2 traitements sur la DMO de la colonne lombaire (L2-L4), évalués en fonction du pourcentage de variation entre le début de l'étude et la 2^e année de traitement (évaluation centralisée fondée sur l'absorptiométrie biphotonique à rayons X [DXA]).

Après 24 mois, la DMO de la colonne lombaire (L2-L4) montrait une diminution médiane de 4,1 % dans le groupe létrozole comparativement à une augmentation médiane de 0,3 % dans le groupe tamoxifène (différence = 4,4 %), ce qui représente une différence statistiquement significative en faveur du tamoxifène ($p < 0,0001$). Des différences significatives en faveur du tamoxifène ont été signalées quelle que soit la catégorie de score T initial.

À 24 mois, la DMO de la hanche totale avait diminué de 3,0 % (médiane) par rapport aux valeurs initiales dans le groupe létrozole alors qu'elle avait augmenté de 1,2 % (médiane) dans le groupe tamoxifène (différence significative de 4,2 %). Des différences significatives en faveur du tamoxifène ont été signalées, quelle que soit la catégorie de score T initial.

L'évaluation centralisée a révélé une diminution d'au moins 8 % de la DMO de la colonne lombaire ou de la hanche totale entre le début de l'étude et la 2^e année de traitement chez un nombre significativement plus important de patientes recevant le létrozole que de patientes traitées par le tamoxifène (colonne lombaire : létrozole 15,5 %; tamoxifène 1,0 % et hanche totale : létrozole 7,8 %; tamoxifène 3,1 %).

Au cours des 2 années de traitement, des fractures ont été signalées (selon l'évaluation centralisée, réalisée à l'insu) chez 20 patientes (15 %) du groupe létrozole et chez 22 patientes (17 %) du groupe tamoxifène. De celles-ci, 7 patientes (5 %) de chaque groupe avaient subi des fractures cliniques. Le taux de fracture n'était pas significativement différent d'un traitement à l'autre. Toutes les patientes devaient avoir reçu des suppléments de vitamine D et de calcium. Un traitement par des bisphosphonates a été amorcé après le début de l'étude chez 14 % des patientes sous létrozole et 5 % des patientes sous tamoxifène.

Après 5 ans, chez les patientes du groupe létrozole, on a relevé en comparaison des valeurs initiales une baisse médiane de 5,66 % de la DMO de la colonne lombaire ($n = 56$) et une baisse médiane de 5,77 % de la DMO de la hanche totale ($n = 62$). Par ailleurs, une tendance générale à la baisse a été observée pour le score T sur cette période de 5 ans. Parmi les patientes dont les résultats à l'examen DXA ont fait l'objet d'une évaluation centralisée et qui avaient reçu un traitement par des bisphosphonates, des scores T normaux ($> 1,0$) pour la colonne lombaire et la hanche totale ont été relevés chez 51 patientes à chacun des deux sites au début de l'étude, et chez 39 et 47 patientes, respectivement, après 5 ans. Pour ce qui est des scores T de la colonne lombaire et de la hanche totale chez les femmes ostéopéniques ($\leq -1,0$ et $> -2,5$), 5 et

11 patientes, respectivement, présentaient ces valeurs initialement, tandis que le nombre de ces patientes a augmenté à 17 et à 15, respectivement, après 5 ans. Aucune des femmes ayant présenté une DMO normale (score T normal) au début de l'étude n'est devenue ostéoporotique durant cette période de 5 ans, selon l'évaluation centralisée. Une patiente chez qui une ostéopénie a été relevée au départ (score T de -1,9) a reçu un diagnostic d'ostéoporose (posé à l'issue d'une évaluation centralisée) au cours de la période de traitement, malgré l'impossibilité d'évaluer les scores T de la colonne lombaire (L2-L4) (en raison d'une discopathie dégénérative grave) et le maintien en tout temps de scores T de la hanche supérieurs à -2,5. Au cours de la période d'étude de 5 ans, 37 % des patientes traitées par le létrozole ont reçu des bisphosphonates; 18 % d'entre elles ont entrepris ce traitement après avoir commencé à prendre du létrozole.

On sait que le tamoxifène abaisse le taux de cholestérol total, plus particulièrement le cholestérol LDL. Au cours des 2 premières années de l'étude, les taux médians de cholestérol LDL sont demeurés stables dans le groupe létrozole, mais ont diminué dans une proportion pouvant atteindre 28 % dans le groupe tamoxifène. Les taux médians de cholestérol HDL sont demeurés relativement stables tout au long de cette période dans les deux groupes de traitement, ce qui a donné lieu à des différences significatives à l'avantage du tamoxifène quant au rapport C-HDL : C-LDL. Il n'y avait aucune différence significative entre les traitements pour ce qui est des taux de triglycérides. À 2 ans, des variations du taux de cholestérol total pertinentes sur le plan clinique ont été observées significativement plus souvent chez les patientes traitées par le létrozole (17 %) que chez celles traitées par le tamoxifène (5 %). Un nombre significativement plus élevé de patientes traitées par le létrozole (20 %) ont reçu des hypolipidémiant par rapport aux patientes sous tamoxifène (8 %). Des mesures diététiques visant à réduire la lipidémie ont été adoptées aussi souvent dans un groupe de traitement que dans l'autre (4 %). En 5 ans, 23 % des patientes du groupe létrozole ont présenté des variations de leur taux de cholestérol total pertinentes sur le plan clinique.

À 2 ans, un nombre significativement plus élevé de patientes traitées par le létrozole ont reçu des hypolipidémiant (20 %) par rapport aux patientes sous tamoxifène (8 %). La maîtrise du bilan lipidique grâce à des modifications à l'alimentation a été mise en œuvre aussi souvent dans un groupe de traitement que dans l'autre (4 %). De façon générale, le traitement hypolipidémiant a été amorcé lorsque les taux de cholestérol total dépassaient 6 mmol/L. En 5 ans, 32 % des patientes du groupe létrozole ont reçu un traitement hypolipidémiant.

Traitement adjuvant prolongé du cancer du sein au stade précoce chez la femme ménopausée

Tableau 18 – Résumé des caractéristiques démographiques des patientes ayant participé aux essais cliniques sur le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujet (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
MA 17 (CFEM345G MA-17)	Essai clinique multicentrique de phase III contrôlé par placebo, mené à double insu après répartition aléatoire des sujets	Après répartition aléatoire, les patientes dont le cancer était toujours en rémission à la fin du traitement adjuvant par le tamoxifène (4,5 – 6 ans) ont reçu soit du létrozole à raison de 2,5 mg par jour, soit un placebo, les deux pendant 5 ans.	5100 femmes ménopausées atteintes d'un cancer primitif du sein RH+ (ou de statut inconnu).	—	Femmes

L'étude MA-17 (CFEM345G MA-17) était un essai multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo de phase III, mené chez plus de 5100 femmes ménopausées atteintes d'un cancer primitif du sein avec récepteurs hormonaux positifs ou dont le statut des récepteurs était inconnu. Les patientes dont le cancer était toujours en rémission après avoir terminé un traitement adjuvant par le tamoxifène (4,5 à 6 ans) ont été affectées de façon aléatoire au groupe létrozole à 2,5 mg par jour ou au groupe placebo pendant 5 ans.

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 (c'est-à-dire une récurrence locorégionale ou l'apparition de métastases à distance) ou à la survenue d'un cancer du sein controlatéral (c'est-à-dire une récurrence du cancer du sein). (La définition du protocole excluait la mort.) Les paramètres secondaires d'évaluation comportaient les éléments suivants : survie globale, temps écoulé avant l'apparition de métastases à distance, cancer du sein controlatéral, ainsi que d'autres paramètres d'innocuité cliniques ou biochimiques.

Après l'examen des résultats de la première analyse provisoire planifiée, réalisée après un suivi médian de 28 mois et un traitement d'une durée médiane de 24 mois, et à la lumière d'un bienfait statistiquement significatif relatif à la survie sans maladie en faveur de du létrozole,

l'insu a été levé et les femmes du groupe placebo dont le cancer était toujours en rémission ont pu passer au létrozole pour une période pouvant atteindre 5 ans. L'étude MA-17 a été convertie en une étude d'observation sans répartition aléatoire menée en mode ouvert, ce qui a eu des répercussions importantes sur les résultats d'innocuité et d'efficacité obtenus par après.

Des analyses actualisées ont été effectuées après un suivi médian global de 62 mois et un traitement d'une durée médiane de 60 mois dans le groupe affecté au hasard au létrozole. Au total, 48,7 % des patientes du groupe ayant, à l'origine, été affectées aléatoirement au létrozole ont mené à terme un traitement adjuvant de 5 ans par cet agent. À la suite de la levée de l'insu, 1551 femmes (60 % de celles qui avaient la possibilité de changer de traitement) sont passées du placebo au létrozole après un traitement adjuvant d'une durée médiane de 31 mois par le tamoxifène (plage de 12 à 106 mois). Chez les patientes qui sont passées au létrozole, les années-patientes de suivi subséquentes comptaient pour 64 % du nombre total d'années de suivi consignées chez les femmes qui avaient été affectées aléatoirement au placebo. Après le changement de traitement, la durée médiane du suivi dans le groupe de patientes étant passées au létrozole s'établissait à 42 mois, et la durée médiane du traitement par le létrozole après la substitution était de 40 mois. Une fois l'insu levé, le traitement par le létrozole a été poursuivi en mode ouvert dans le groupe affecté au hasard au létrozole et chez les femmes qui ont choisi de passer du placebo au létrozole. On a arrêté de délivrer le placebo aux patientes qui ont décidé de ne pas changer de traitement – ces femmes ont alors reçu les soins standard (c'est-à-dire l'observation). La durée médiane du traitement par le placebo ou les soins standard (jusqu'au moment du passage au létrozole) était de 37 mois.

Le [tableau 19](#) montre les caractéristiques de départ chez la population de l'étude.

Tableau 19 – Données démographiques déterminées de la population à l'étude (population en intention de traiter)

Caractéristiques initiales	Létrozole	Placebo
	N = 2583	N = 2587
Âge : médian (ans) au moment de l'admission	62	62
Minimum-maximum (ans)	32 – 90	34 – 94
< 65 ans au moment de l'admission (%)	58	60
≥ 65 ans au moment de l'admission (%)	42	40
Race (%)		
blanche	88	90
noire	3.2	3.5
orientale	1.8	0.9
Autre	6.5	5.2
Statut des récepteurs hormonaux (%)		
Négatif	50	50

Caractéristiques initiales	Létrozole	Placebo
	N = 2583	N = 2587
Positif	46	46
Inconnu	4	4
Chimiothérapie (%)	46	46
Remarque : Traitement préalable par le tamoxifène dans les deux groupes d'une durée variant de 4,5 à 6 ans (durée médiane du traitement : 5 ans).		

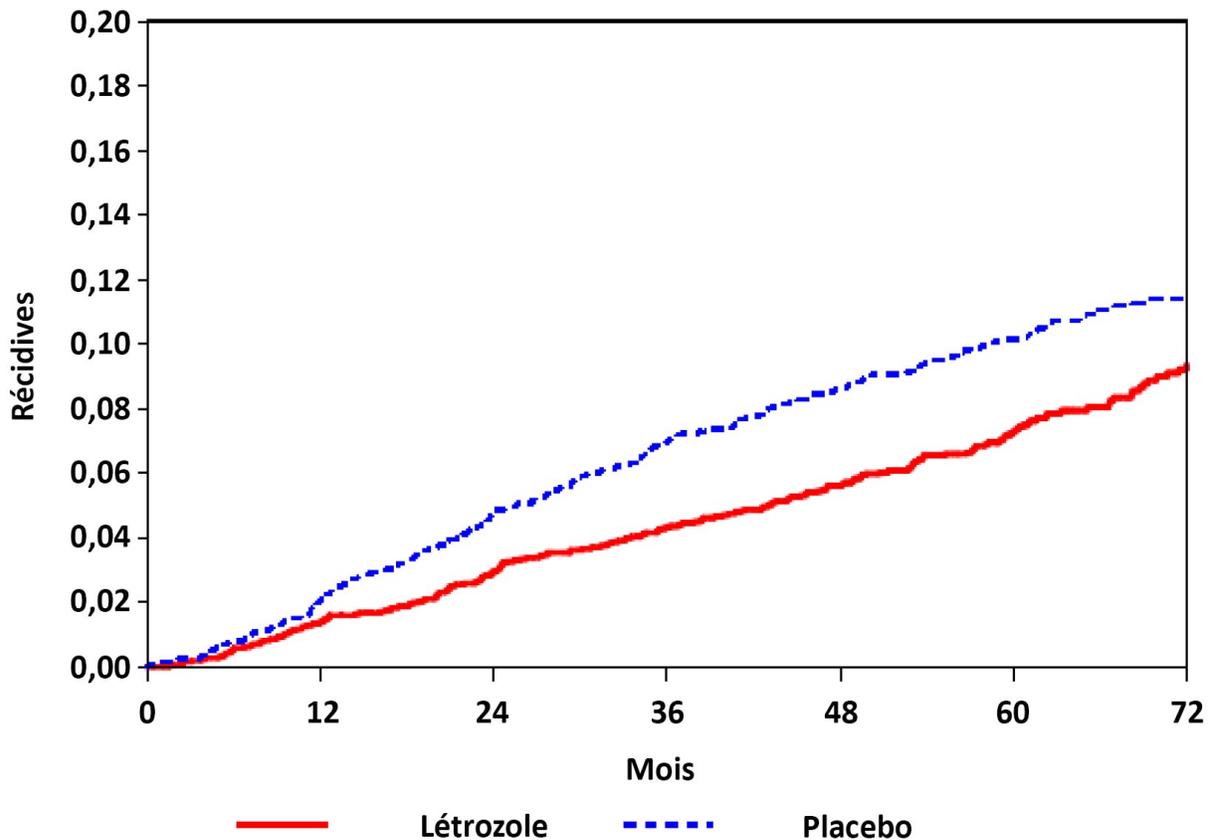


Figure 4. Délai avant la récurrence du cancer du sein (définition d'une manifestation touchant la SSM du protocole de l'étude MA-17) selon l'analyse actualisée.

Remarque : Le graphique ne tient pas compte des patientes sous placebo qui sont passées au létrozole.

Les [tableaux 20](#) et [21](#) décrivent la survie sans maladie et la survie globale, et comprennent une analyse de sous-groupes tenant compte du statut des récepteurs, du statut nodal et des antécédents de chimiothérapie après un suivi d'une durée médiane de 28 mois et de 62 mois.

Selon l'analyse principale (réalisée après un suivi médian de 28 mois), le létrozole a été associé à une réduction du risque de récurrence du cancer du sein (définition de la survie sans maladie du protocole) de 42 % comparativement au placebo (RR de 0,58; IC à 95 % : 0,45, 0,76; $p = 0,00003$). L'analyse de sensibilité des sous-groupes a confirmé la robustesse des résultats obtenus. L'avantage statistiquement significatif du létrozole quant à la SSM a été observé tant dans les sous-groupes sans atteinte ganglionnaire qu'avec atteinte ganglionnaire (sans atteinte ganglionnaire : RR : 0,48; IC à 95 % : 0,30, 0,78; $p = 0,002$; avec atteinte ganglionnaire : RR : 0,61; IC à 95 % : 0,44, 0,83; $p = 0,002$).

Le risque de métastases à distance était significativement plus bas avec le létrozole qu'avec le placebo (RR : 0,61; IC à 95 % : 0,44, 0,83; $p = 0,003$).

Le risque de survenue d'un cancer du sein controlatéral était réduit de façon substantielle avec le traitement par le létrozole comparativement au placebo (réduction du risque de 40 %), mais la différence entre les traitements n'était pas significative sur le plan statistique ($p = 0,12$).

On n'a constaté aucune différence significative entre les traitements pour ce qui est de la survie globale; relativement peu de décès étaient survenus au moment de l'analyse. L'analyse des sous-groupes a révélé un bienfait accru chez les patientes présentant une atteinte ganglionnaire (RR : 0,61; IC à 95 % : 0,38, 0,97). Chez les patientes dont les ganglions n'étaient pas touchés, on a observé un nombre de décès plus élevé dans le groupe létrozole (19/1298, 1,5 %) que dans le groupe placebo (14/1301, 1,1 %) (RR : 1,36; IC à 95 % : 0,68, 2,71).

L'analyse actualisée finale, menée après un suivi médian de 62 mois, a permis de confirmer une réduction significative du risque de récurrence du cancer primitif chez les patientes traitées par le létrozole comparativement à celles qui ont reçu le placebo. Cependant, on n'a relevé aucune différence entre les traitements quant au temps écoulé avant l'apparition de métastases à distance et à la survie globale. De plus, on a signalé dans le sous-groupe de patientes sans atteinte ganglionnaire un plus grand nombre de décès chez les femmes du groupe létrozole (90/1298, 6,9 %) que chez celles du groupe placebo (79/1301, 6,1 %) (RR : 1,34; IC à 95 % : 0,99, 1,81). Le risque de mortalité chez les patientes avec atteinte ganglionnaire n'était pas différent d'un groupe à l'autre (létrozole 128/1184, 10,8 %; placebo 145/1187, 12,2 %; RR : 0,96; IC à 95 % : 0,75, 1,29). Les figures 4 et 5 illustrent les courbes de Kaplan-Meier relatives à la population entière des sous-groupes de patientes sans atteinte et avec atteinte ganglionnaire. Un facteur confusionnel a eu des répercussions sur toutes les analyses actualisées : près de 60 % des patientes du groupe placebo sont passées au létrozole au moment de la levée de l'insu.

Tableau 20 – Survie sans maladie, temps écoulé avant l'apparition de métastases à distance, cancer du sein controlatéral et survie globale (population en intention de traiter modifiée)

	Analyse principale de 2004 – durée médiane du suivi : 28 mois			Analyse actualisée de 2008 ¹ – durée médiane du suivi : 62 mois		
	Létrozole	Placebo	RRI (IC ₉₅ %) ²	Létrozole	Placebo	RRI (IC ₉₅ %) ²
	N = 2582	N = 2586	Valeur p	N = 2582	N = 2586	Valeur p
Survie sans maladie (définition du protocole)³						
Manifestations	92 (3,6 %)	155 (6,0 %)	0,58 (0,45, 0,76) 0,00003	209 (8,1 %)	286 (11,1 %)	0,75 (0,63, 0,89) 0,001
Taux de SSM à 4 ans	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4 %	
Survie sans maladie, incluant les décès toutes causes confondues						
Manifestations	122 (4,7 %)	193 (7,5 %)	0,62 (0,49, 0,78) 0,00003	344 (13,3 %)	402 (15,5 %)	0,89 (0,77, 1,03) 0,120
Taux de SSM à 5 ans	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
Temps écoulé avant l'apparition de métastases à distance						
Manifestations	57 (2,2 %)	93 (3,6 %)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (5,5 %)	169 (6,5 %)	0,88 (0,70, 1,10) -
Survie globale						
Décès	51 (2,0 %)	62 (2,4 %)	0,82 (0,56, 1,19) -	236 (9,1 %)	232 (9,0 %)	1,13 (0,95, 1,36) -
Cancer du sein controlatéral						
Invasif	15 (0,6 %)	25 (1,0 %)	0,60 (0,31, 1,14) -	33 (1,3 %)	51 (2,0 %)	0,644 (0,41, 1,00) -

	Analyse principale de 2004 – durée médiane du suivi : 28 mois			Analyse actualisée de 2008 ¹ – durée médiane du suivi : 62 mois		
	Létrozole	Placebo	RRI (IC ₉₅ %) ²	Létrozole	Placebo	RRI (IC ₉₅ %) ²
	N = 2582	N = 2586	Valeur p	N = 2582	N = 2586	Valeur p
RRI = rapport des risques instantanés; IC = intervalle de confiance.						
¹ Au moment de la levée de l'insu en 2003, 1551 patientes ayant été affectées au hasard au groupe placebo (60 % des patientes qui avaient la possibilité de changer de traitement – c'est-à-dire celles dont le cancer était en rémission) sont passées au létrozole 31 mois après la répartition aléatoire (délai médian). En raison de l'application du principe de l'intention de traiter, les analyses présentées ici ne tiennent pas compte du changement de traitement.						
² Stratification en fonction du statut des récepteurs, du statut nodal et des antécédents de chimiothérapie d'appointe.						
³ Définition selon le protocole de « manifestation touchant la survie sans maladie » : récurrence locorégionale, apparition de métastases à distance ou cancer du sein controlatéral.						
⁴ Rapport de cotes et IC à 95 % du rapport de cotes.						

Tableau 21 – Survie sans maladie et survie globale par statut des récepteurs, statut nodal et traitement antérieur de chimiothérapie (population en intention de traiter modifiée)

	Analyse principale de 2004 – durée médiane du suivi : 28 mois		Analyse actualisée de 2008 – durée médiane du suivi : 62 mois ¹	
	RRI (IC ₉₅ %) ²	Valeur p	RRI (IC ₉₅ %) ²	Valeur p
Survie sans maladie (définition du protocole)				
Statut positif des récepteurs	0,57 (0,44, 0,75)	0,00003	0,74 (0,62, 0,89)	0,001
Statut nodal				
Négatif	0,48 (0,30, 0,78)	0,002	0,67 (0,49, 0,93)	0,015
Positif	0,61 (0,44, 0,83)	0,002	0,78 (0,62, 0,97)	0,027
Chimiothérapie				
Aucun traitement antérieur	0,58 (0,40, 0,84)	0,003	0,71 (0,54, 0,92)	0,010
Traitement antérieur	0,59 (0,41, 0,84)	0,003	0,79 (0,62, 1,01)	0,055
Survie globale				

	Analyse principale de 2004 – durée médiane du suivi : 28 mois		Analyse actualisée de 2008 – durée médiane du suivi : 62 mois ¹	
	RRI (IC _{95 %}) ²	Valeur <i>p</i>	RRI (IC _{95 %}) ²	Valeur <i>p</i>
Statut nodal				-
Négatif	1,36 (0,68, 2,71)	-	1,34 (0,99, 1,81)	
Positif	0,61 (0,38, 0,97)	-	0,96 (0,75, 1,21)	-

RRI = rapport des risques instantanés; IC = intervalle de confiance.
¹ Comprend 60 % de patientes admissibles qui sont passées du placebo au létrozole après la levée de l'insu en 2003.
² D'après des modèles de régression de Cox.

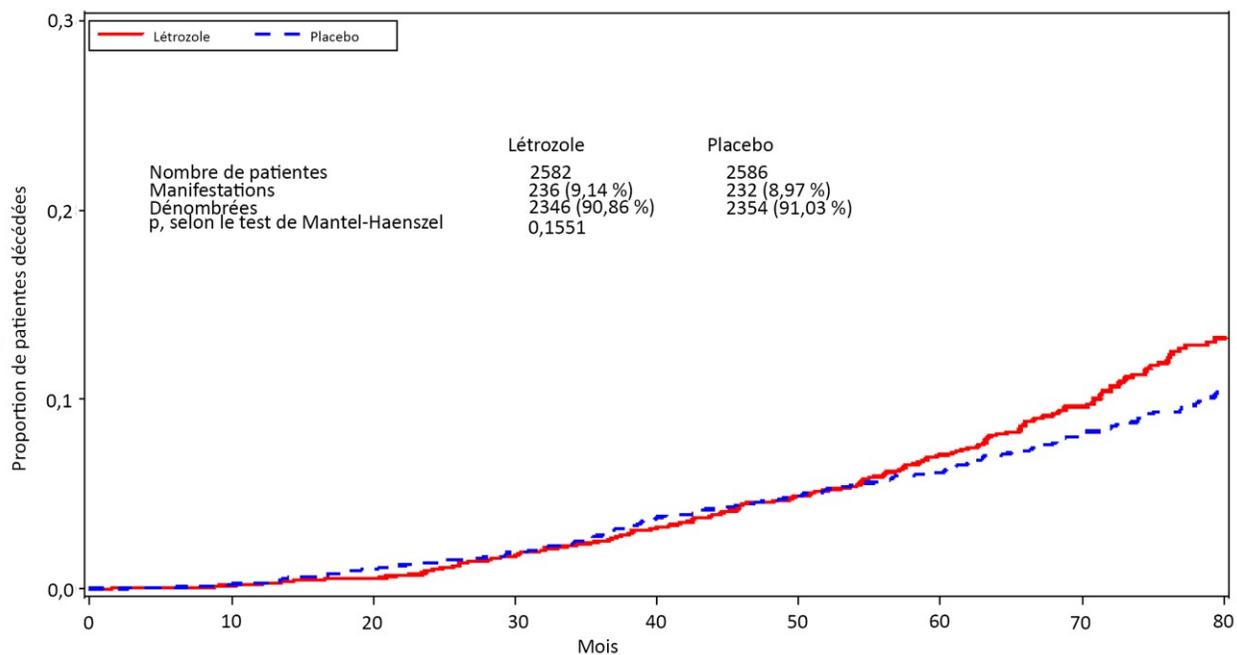


Figure 5. Survie globale (temps écoulé avant le décès) – groupe affecté au hasard à un traitement, sans égard au changement de traitement (population en intention de traiter modifiée).

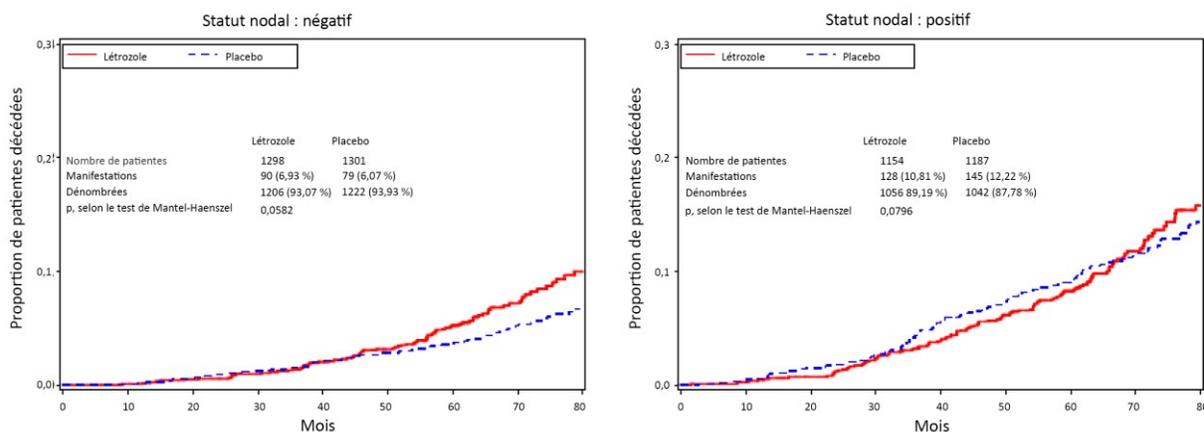


Figure 6. Survie globale (temps écoulé avant le décès) par statut nodal – groupe affecté au hasard à un traitement, sans égard au changement de traitement (population en intention de traiter modifiée).

La qualité de 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*) et d'une échelle d'évaluation de la qualité de vie portant tout particulièrement sur les symptômes de la ménopause, le questionnaire MENQOL (*Menopause-specific Quality of Life Questionnaire*). Le questionnaire SF-36 comporte 36 questions permettant de dégager deux scores globaux : santé physique et santé mentale. À ce chapitre, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes selon l'analyse initiale. Des différences entre les traitements en faveur du placebo ont été relevées dans les évaluations réalisées par les patientes elles-mêmes, particulièrement en ce qui concerne le fonctionnement physique, la douleur corporelle, la vitalité, la fonction sexuelle et les symptômes vasomoteurs.

Selon l'analyse actualisée de la qualité de vie, dans laquelle on n'a tenu compte que des femmes qui avaient reçu le létrozole ou le placebo/aucun traitement pendant au moins 3 ans, aucune différence significative entre les traitements n'a été notée quant aux scores globaux du volet physique et du volet mental ni à l'un ou l'autre des scores des autres domaines (santé physique; réalisation des fonctions – physique; douleur corporelle; santé en général; vitalité; fonctionnement social; réalisation des fonctions – émotionnel; santé mentale – tous les domaines évalués dans l'échelle SF-36). De façon semblable, aucune différence significative par rapport aux scores de départ n'a été observée entre les traitements dans aucun des volets de l'échelle MENQOL (symptômes vasomoteurs; psychologiques; physiques ou sexuels).

Si on prend en considération toutes les femmes incluses dans la sous-étude et chacun des symptômes abordés dans l'échelle MENQOL, un nombre significativement plus élevé de femmes qui recevaient le létrozole que de femmes ayant reçu le placebo/aucun traitement étaient surtout incommodées (généralement au cours de la 1^{re} année de traitement) par les symptômes secondaires à la carence en œstrogènes – bouffées de chaleur et sécheresse vaginale. Le symptôme qui gênait la majorité des patientes dans les deux groupes (mais significativement plus dans le groupe létrozole que dans le groupe placebo) était la douleur musculaire.

Traitement de première intention – Cancer du sein avancé

Tableau 22 – Résumé des caractéristiques démographiques des patientes ayant participé aux essais cliniques sur le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujet (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
CFEM345C P025	Essai clinique de phase III bien contrôlé, à répartition aléatoire et à double insu	Létrozole à raison de 2,5 mg par jour ou tamoxifène à raison de 20 mg par jour	907 femmes ménopausées	—	Femmes

Dans le cadre d'un vaste essai multinational de phase III, rigoureusement contrôlé et mené à double insu (CFEM345C P025), 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 + stabilisation ≥ 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 % à 36 %), comparativement à 21 % chez les patientes sous tamoxifène (RC : 3 %; RP : 18 %; IC_{95 %} pour le TRO : 17 % à 25 %). La durée médiane de la réponse objective a été de 25 mois avec le létrozole (IC_{95 %} : 21 à 36 mois), comparativement à 23 mois avec le tamoxifène (IC_{95 %} : 20 à 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 rapport des risques instantanés, soit le risque ultérieur de progression chez les patientes ayant répondu au létrozole comparativement au risque chez les patientes traitées par le tamoxifène, est de 0,74 (IC_{95 %} : 0,54 à 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 % à hausse de 1 % 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 adjuvant 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 adjuvant 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 adjuvant 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 adjuvant 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 adjuvant 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 adjuvant 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 adjuvant plus tôt.

Dans le traitement de première intention du cancer du sein avancé, l'emploi du létrozole est plus avantageux que celui du tamoxifène pour ce qui est de la survie à court terme. La survie globale médiane s'est établie à 34 et 30 mois respectivement chez les femmes qui recevaient le létrozole et le tamoxifène. Malgré l'absence de différence significative sur le plan de la survie globale (test de Mantel-Haenzel; $p = 0,53$), le létrozole s'est révélé significativement plus avantageux que le tamoxifène en ce qui a trait à la survie à court terme durant les 2 premières années de traitement, comme en témoignent les résultats de l'analyse principale (test de type Kolmogorov-Smirnov, $p = 0,005$). 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 6). 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 à 18 mois) qu'avec le tamoxifène [(médiane de 9 mois, IC_{95 %} : 8 à– 12 mois) (test de Mantel-Haenzel $p = 0,0047$)].

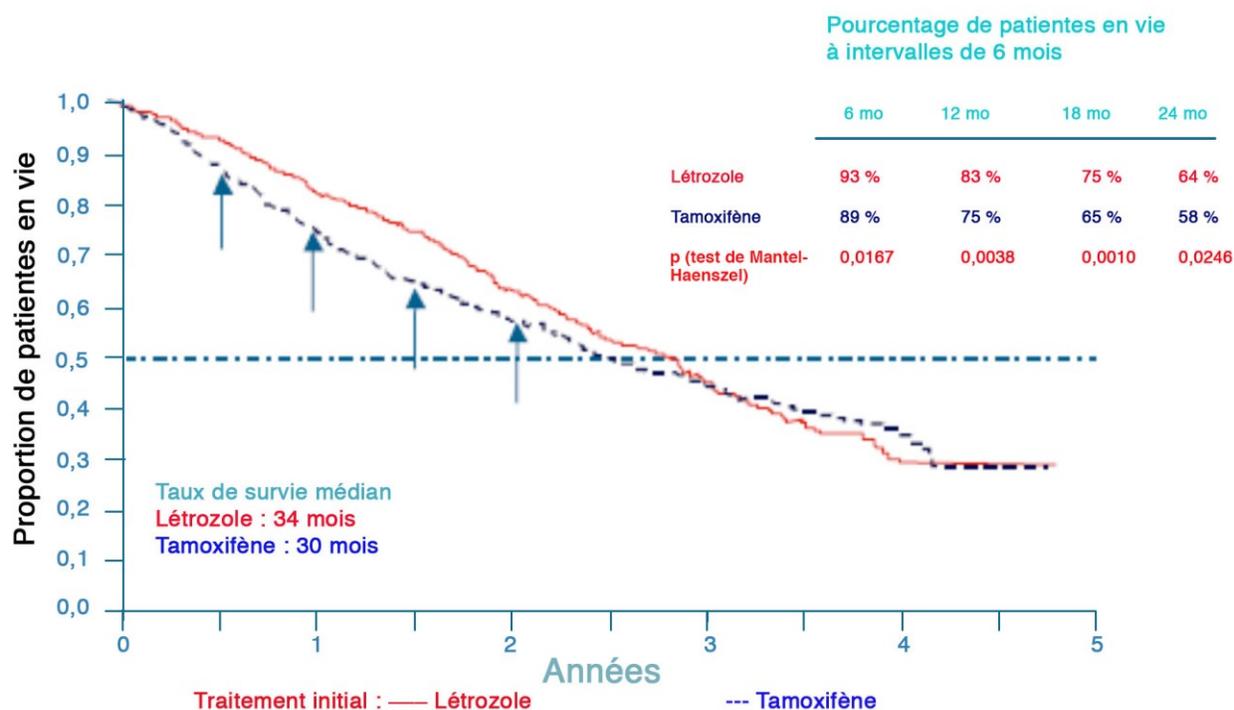


Figure 7. Analyse de la survie : létrozole p/r au tamoxifène.

Traitement de deuxième intention – Cancer du sein avancé

Tableau 23 – Résumé des caractéristiques démographiques des patientes ayant participé aux essais cliniques sur le traitement de deuxième intention du cancer du sein avancé – Étude AR/BC2

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujet (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
AR/BC2	Essai clinique contrôlé à double insu	Létrozole à raison de 2,5 mg ou 0,5 mg une fois par jour, ou acétate de mégésterol, 160 mg une fois par jour	Létrozole 2,5 mg (n = 174) Létrozole 0,5 mg (n = 188) Acétate de mégésterol (n = 189)	Létrozole 2,5 mg : 63,6 ± 9,1ans Létrozole 0,5 mg : 64,6 ± 10,5 ans Acétate de mégésterol : 64 ± 9,5 ans	Femmes

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).

Tableau 24 – Résumé des caractéristiques démographiques des patientes ayant participé aux essais cliniques sur le traitement de deuxième intention du cancer du sein avancé – Étude AR/BC3

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujet (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
AR/BC3	Essai clinique ouvert à répartition aléatoire	Létrozole à raison de 2,5 mg ou 0,5 mg une fois par jour, ou amino-gluthéthimide, 250 mg deux fois par jour	Létrozole 2,5 mg (n = 185) Létrozole 0,5 mg (n = 192) Amino-gluthéthimide (n = 178)	Létrozole 2,5 mg : 66 ans Létrozole 0,5 mg : 64 ans Amino-gluthéthimide : 65 ans	Femmes

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, RRI : 0,68; IC₉₅ % : 0,52 – 0,87; $p = 0,003$).

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Étude de bioéquivalence

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de létrozole de 2,5 mg — Teva-Letrozole (Teva Canada Limitée) et FEMARA^{MD} (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative croisée, menée à l'insu chez 18 adultes (hommes et femmes non en mesure de procréer) de 18 à 55 ans à jeun, répartis aléatoirement dans deux groupes devant recevoir tour à tour une dose unique (2,5 mg) de chacun des deux traitements au cours de deux périodes distinctes. Les données de biodisponibilité comparative présentées dans le tableau ci-dessous portent sur les 17 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Létrozole (1 x 2,5 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
AUC _{0-72h} (ng•h/mL)	871,15 876,93 (14,43)	850,16 858,55 (18,15)	102,5	99,7 – 105,3
C _{max} (ng/mL)	29,67 30,11 (18,32)	27,37 28,15 (26,27)	108,4	100,0 – 117,5
t _{max} ³ (h)	2,04 (61,34)	2,93 (54,18)		

¹ Comprimés TEVA-LETROZOLE (létrozole) de 2,5 mg (Teva Canada Limitée).

² Comprimés Femara^{MD} (létrozole) de 2,5 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada, Inc.).

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Remarque : Compte tenu de la longue demi-vie d'élimination du létrozole, les paramètres ASC_t et t_½ n'ont pas pu être calculés avec exactitude à partir des données obtenues.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

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.

Études sur la toxicité aiguë

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.

Études sur la toxicité à long terme

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. Une fréquence 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.

Une étude menée sur de jeunes rats a révélé que les effets pharmacologiques du létrozole administré à des doses variant de 0,003 mg/kg/jour à 0,3 mg/kg/jour ont entraîné des altérations squelettiques, neuroendocriniennes et de la fonction reproductrice. La croissance et la maturation osseuse ont diminué à partir de l'administration de la dose la plus faible (0,003 mg/kg/jour) chez les mâles et ont augmenté à partir de la dose la plus faible (0,003 mg/kg) chez les femelles. La densité minérale osseuse (DMO) était également diminuée chez les femelles à cette dose. Dans la même étude, la baisse de la fertilité observée à toutes les doses était accompagnée d'une hypertrophie de l'hypophyse, de modifications testiculaires comprenant une dégénérescence de l'épithélium des canalicules séminifères, d'un œdème et de kystes ovariens ainsi que d'une atrophie de l'appareil reproducteur des rates. Les effets observés sur la taille des os à la dose de 0,3 mg/kg/jour chez les femelles et de 0,03 mg/kg/jour chez les mâles ainsi que les modifications morphologiques des testicules étaient irréversibles. Tous les autres effets étaient réversibles, au moins en partie, aux doses de 0,003 mg/kg/jour et de 0,03 mg/kg/jour.

Carcinogénicité

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 de la granulosa et de la thèque de l'ovaire à toutes les doses); il s'agit là de changements liés à l'effet pharmacologique du composé. Lors de l'étude sur la cancérogénicité réalisée chez la souris, des inflammations dermiques et généralisées se sont manifestées, 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.

Génotoxicité

Les études *in vitro* et *in vivo* sur le potentiel génotoxique du létrozole n'ont révélé aucun signe de mutagénicité, d'aneugénicité ou de clastogénicité.

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

On a évalué la toxicité du létrozole envers la mère ainsi que son potentiel embryotoxique, fœtotoxique et tératogène chez des rates et lapines. L'administration de létrozole par voie orale à des rates Sprague-Dawley gravides s'est révélée tératogène et toxique envers la mère à une dose de 0,03 mg/kg (soit environ 1/10 de la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain), ainsi que pour l'embryon et le fœtus à des doses $\geq 0,003$ mg/kg (soit environ 1/100 de la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain). Les effets tératogènes observés comprenaient le bombement de la tête et une fusion des vertèbres cervicales et du corps vertébral chez le fœtus. Les effets embryotoxiques et fœtotoxiques comprenaient la mortalité intra-utérine, une augmentation du taux de résorption, une hausse des pertes après implantation, une diminution du nombre de fœtus vivants et la présence d'anomalies fœtales, notamment l'absence ou le raccourcissement de la médullaire rénale, une dilation de l'uretère, de même qu'un œdème et une ossification incomplète de l'os frontal et des métatarsiens. Chez le lapin blanc de Nouvelle-Zélande, le létrozole s'est révélé embryotoxique à des doses $\geq 0,002$ mg/kg et fœtotoxique à une dose de 0,02 mg/kg (soit environ 1/100 000 et 1/10 000 de la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain, respectivement). Les anomalies fœtales comprenaient une ossification incomplète du crâne, des sternèbres et des pattes avant et arrière des animaux. 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.

L'administration orale de létrozole à des rates s'est traduite, à la dose de 0,03 mg/kg, par une diminution du taux d'accouplement. Aucun animal ne s'est accouplé à la dose de 0,3 mg/kg. On

a observé une diminution du taux de grossesse à des doses d'à peine 0,003 mg/kg et une augmentation de la mortalité préimplantatoire aux doses de 0,003 et de 0,03 mg/kg.

L'administration orale de létrozole à des rats mâles s'est traduite, aux doses de 0, 0,03, 0,3 ou 3 mg/kg/jour, par des effets indésirables sur la fertilité des mâles à toutes les doses, lesquels comprenaient des modifications des paramètres spermatiques (diminution du nombre et de la motilité) et des altérations testiculaires (poids réduit, pâleur et atrophie tubulaire). Une réduction marquée du nombre de femelles chez qui la présence de sperme a été décelée et de femelles gravides, manifeste dans l'ensemble des groupes de traitement, a été observée à la suite de ces effets.

L'exposition au létrozole de rates en lactation a été associée à une altération de la capacité reproductrice des petits de sexe masculin, à des doses de létrozole d'à peine 0,003 mg/kg/jour. On n'a pas relevé d'effet sur la capacité reproductrice des petits de sexe féminin.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de ^PrFEMARA^{MD} (comprimé de 2,5 mg). Numéro de contrôle de la présentation : 263091. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Date de révision : 18 novembre 2022.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTEVA-LETROZOLE

(comprimés de létrozole)

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-LETROZOLE**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-LETROZOLE**.

Mises en garde et précautions importantes

- TEVA-LETROZOLE doit être utilisé sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents anticancéreux.
- TEVA-LETROZOLE peut causer de l'ostéoporose (faiblesse des os) et/ou des fractures osseuses.

À quoi TEVA-LETROZOLE sert-il?

TEVA-LETROZOLE s'emploie pour traiter le cancer du sein chez les femmes ménopausées (qui n'ont plus leurs règles). Il est utilisé pour traiter :

- le cancer du sein invasif au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs après une chirurgie;
- le cancer du sein invasif au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs après 5 ans de traitement par le tamoxifène;
- le cancer du sein avancé, comme premier traitement;
- un cancer du sein qui s'est propagé à d'autres régions du corps (cancer métastatique) après :
 - une progression de la maladie (c'est-à-dire lorsque les traitements antérieurs n'ont pas été suffisamment efficaces et que le cancer s'est aggravé); ou après :
 - une récurrence (c'est-à-dire lorsque le cancer est réapparu après avoir été traité), après un traitement anti-œstrogénique.

Comment TEVA-LETROZOLE agit-il?

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.

TEVA-LETROZOLE est un inhibiteur de l'aromatase. Ce médicament se lie à l'aromatase, laquelle est une substance nécessaire à la production des œstrogènes. Ce faisant, il freine la production des œstrogènes et, par conséquent, la progression de certains types de cancer du sein.

Quels sont les ingrédients de TEVA-LETROZOLE?

Ingrédient médicamenteux : Létrozole

Ingrédients non médicamenteux : AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n° 5 sur substrat d'aluminium, alcool polyvinylique, amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique (type A), lactose monohydraté (séché par pulvérisation), macrogol, oxyde de fer jaune, silice colloïdale anhydre (Aerosil 200), stéarate de magnésium et talc.

TEVA-LETROZOLE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés de 2,5 mg.

Vous ne devez pas prendre TEVA-LETROZOLE si :

- vous avez déjà eu une réaction inhabituelle ou allergique au létrozole ou à tout autre ingrédient de TEVA-LETROZOLE;
- vous avez encore vos règles;
- vous êtes enceinte ou vous pouvez encore le devenir, car le létrozole peut nuire à votre bébé ou provoquer une fausse-couche;
- vous allaitez;
- vous avez moins de 18 ans;
- vous êtes atteinte d'un cancer du sein avec récepteurs hormonaux négatifs.

Avant de prendre TEVA-LETROZOLE, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie du rein ou du foie;
- vous suivez ou avez déjà suivi une hormonothérapie substitutive;
- vous recevez ou avez déjà reçu 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;
- vous avez ou vous avez déjà eu une maladie cardiaque ou vasculaire, par exemple :

crise cardiaque, AVC ou hypertension non maîtrisée.

Autres mises en garde pertinentes

Grossesse

- Si vous êtes en période de pérимénopause, ou si vous êtes ménopausée depuis peu, vous pourriez encore devenir enceinte. Si tel est votre cas, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace durant votre traitement par TEVA-LETROZOLE ainsi que pendant une période d'au moins 20 jours après que vous aurez cessé le traitement. Pour connaître quelles sont les méthodes de contraception efficace, adressez-vous à votre médecin.
- Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par TEVA-LETROZOLE, communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement.

Fertilité : TEVA-LETROZOLE peut réduire la fertilité chez les hommes, ce qui signifie que vous pourriez avoir de la difficulté à devenir père.

Bilans et tests : Afin de vérifier vos taux de cholestérol et d'hormones, des tests de sang seront effectués avant que vous ne commenciez à prendre TEVA-LETROZOLE, et ceux-ci seront répétés régulièrement au cours des 6 premiers mois du traitement. Votre professionnel de la santé surveillera également votre santé osseuse pendant le traitement.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

TEVA-LETROZOLE peut causer de la fatigue, des étourdissements ou de la somnolence. Si cela vous arrive, vous ne devez pas conduire ni vous servir de machines jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-LETROZOLE:

- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, fongiques, à levure ou virales (y compris le VIH), comme la clarithromycine, la rifampicine, la télithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le ritonavir
- Méthoxalène, médicament utilisé pour le traitement du lymphome
- Tamoxifène, médicament utilisé pour le traitement du cancer du sein
- Médicaments utilisés pour traiter les crises d'épilepsie, comme la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital
- Millepertuis, plante médicinale employée pour traiter la dépression
- Autres anti-œstrogènes ou traitements contenant des œstrogènes

Utilisation du médicament

- Prendre 1 comprimé une fois par jour avec ou sans aliments, à peu près à la même heure chaque jour.
- Avaler le comprimé entier avec un peu d'eau.

Dose habituelle : 1 comprimé (2,5 mg) par jour

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-LETROZOLE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose de TEVA-LETROZOLE, prenez-la dès que vous constatez votre oubli. Si l'heure de la prochaine dose approche (p. ex. s'il ne reste que 2 ou 3 heures), sautez la dose oubliée et reprenez le traitement selon votre horaire habituel. Ne prenez pas deux doses à la fois pour rattraper celle que vous avez omis de prendre.

Effets secondaires possibles de TEVA-LETROZOLE

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-LETROZOLE. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec 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.

- bouffées de chaleur
- sudation accrue
- sueurs nocturnes
- fatigue (y compris faiblesse et malaise généralisé)
- maux de tête
- éruptions cutanées
- étourdissements, vertige
- nausées, vomissements, indigestion, constipation, diarrhée
- augmentation ou perte de l'appétit
- fuite accidentelle d'urine (incontinence urinaire)
- gain de poids
- anxiété
- insomnie

- perte de cheveux
- saignements vaginaux
- sécheresse de la peau
- douleur abdominale
- maux de dos
- chutes
- palpitations (fréquence cardiaque rapide)
- troubles nerveux (tels que nervosité, irritabilité, somnolence)
- douleur ou sensation de brûlure dans les mains ou les poignets (syndrome du canal carpien)
- sensibilité réduite au toucher
- irritation des yeux
- problèmes vaginaux (tels que pertes ou sécheresse vaginales)
- douleur mammaire
- fièvre
- soif, altération du goût, sécheresse de la bouche
- sécheresse des membranes muqueuses
- perte de poids
- toux
- ténosynovite du fléchisseur ou « doigt gâchette », trouble dans lequel l'un de vos doigts ou de vos pouces demeure bloqué en position repliée.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Hypercholestérolémie: Augmentation des taux de cholestérol.		√	
Fréquent			
Myalgie : Douleur musculaire et Arthralgie : Douleur articulaire.	√		
Arthrite : Raideurs articulaires.	√		
Dépression : Humeur triste persistante.		√	
Hyperglycémie : Augmentation du taux de		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
sucre dans le sang.			
Hypertension : Augmentation de la tension artérielle.		✓	
Ostéoporose (perte osseuse) et Fractures osseuses		✓	
Peu fréquent			
Angine de poitrine (douleur à la poitrine en cas d'oxygénation insuffisante du cœur) ou Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : 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.			✓
Accident vasculaire cérébral (apport de sang insuffisant dans le cerveau) : Engourdissement ou faiblesse du bras, de la jambe ou de toute autre partie du corps, perte de coordination, altération de la vue, mal de tête soudain, nausées, difficulté à parler ou à respirer.			✓
Thrombophlébite (inflammation d'une veine causée par un caillot sanguin) : Enflure et rougeur le long d'une veine très sensible et même douloureuse au toucher.			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans les poumons) : Difficulté à respirer, douleur à la poitrine, évanouissement, pouls rapide, changement de couleur de la peau (bleutée).			√
Œdème : Enflure des bras, des mains, des pieds, des chevilles ou d'une autre partie du corps.			√
Œdème de Quincke : Enflure prononcée du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge.		√	√
Réaction allergique : Enflure, principalement du visage et de la gorge.			√
Anaphylaxie : Réaction allergique grave.		√	√
Neutropénie (faible taux de globules blancs) : Fièvre intense, frissons ou ulcères buccaux attribuables à une infection.			√
Cataracte (opacification du cristallin) : Vue brouillée.			√
Hépatite et autres problèmes touchant le foie (inflammation du foie) : Jaunissement de la peau et des yeux, nausées, perte d'appétit, urine foncée (augmentation des taux de bilirubine).			√
Résultats anormaux des tests de sang : Anomalies de l'exploration fonctionnelle			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
hépatique.			
Infection des voies urinaires : Pollakiurie (augmentation de l'envie d'uriner).			√
Troubles cutanés : Éruption cutanée, rougeur de la peau, vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, peau qui pèle et fièvre.			√
Troubles tendineux, y compris la tendinite (inflammation d'un tendon) et Ténosynovite (inflammation du tissu entourant les tendons) : Douleur, enflure et sensibilité près d'une articulation.		√	
RARE			
Rupture d'un tendon : Sensation de claquement ou bruit sec lorsque la déchirure du tendon se produit, douleur intense, enflure.		√	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

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.

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 TEVA-LETROZOLE si la date de péremption indiquée sur l'emballage est échuë. 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 au sujet de TEVA-LETROZOLE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9 Canada.

Dernière révision : 26 juillet 2023