

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**Zinda-LÉTROZOLE**
comprimés de létrozole USP
2,5 mg

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

Stason Pharmaceuticals, Inc.
11 Morgan
Irvine, CA 92618 USA

Date de révision :
Le 10 janvier 2014

Zinda Pharma Ltée
8250, boulevard Décarie, Bureau 110
Montréal (Québec) H4P 2P5

Numéro de contrôle de la présentation : 171882

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	28
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	29
SURDOSAGE	30
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	31
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	34
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	34
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	35
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	35
ESSAIS CLINIQUES	36
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	52
TOXICOLOGIE	58
RÉFÉRENCES	62
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	64

Pr Zinda- LETROZOLE
comprimés de létrozole
2,5 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimés dosés à 2,5 mg	cellulose microcristalline lactose monohydraté, amidon pré-gélatinisé, stéarate de magnésium Ingrédients d'enrobage : alcool polyvinylique, macrogol/polyéthylène glycol 3350, dioxyde de titane, talc et oxyde de fer jaune

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les comprimés de Zinda-LÉTROZOLE (létrozole) sont indiqués pour le 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 **ESSAIS CLINIQUES**).

Les comprimés de Zinda-LÉTROZOLE sont indiqués pour le 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 2 traitements, et on a observé davantage de décès chez les patientes sans atteinte ganglionnaire du groupe létrozole que chez celles du groupe placebo (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ET ESSAIS CLINIQUES**).

Les comprimés de Zinda-LÉTROZOLE sont indiqués pour le traitement de première intention du cancer du sein avancé chez la femme ménopausée.

Les comprimés de Zinda-LÉTROZOLE sont indiqués également 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.

Les comprimés de Zinda-LÉTROZOLE ne sont pas indiqués dans les cas de maladie avec récepteurs hormonaux négatifs.

CONTRE-INDICATIONS

- État endocrinien préménopausique, grossesse et allaitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Hypersensibilité confirmée ou soupçonnée au létrozole, à d'autres inhibiteurs de l'aromatase ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- En l'absence d'expérience clinique sur l'emploi de létrozole chez les enfants et les adolescentes (âgées de moins de 18 ans), Zinda-LÉTROZOLE ne doit pas être employé chez de telles patientes.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

Le traitement par les comprimés de Zinda-LÉTROZOLE USP devrait être prescrit et pris en charge par un médecin qualifié expérimenté dans l'utilisation des agents anticancéreux.

La maladie suivante est une manifestation clinique importante sur le plan clinique :

- Ostéoporose (voir la section sur l'appareil musculo-squelettique ci-dessous)

Généralités

Les effets de 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.

On doit éviter l'administration concomitante du létrozole avec du tamoxifène, d'autres antiœstrogènes ou des traitements contenant des œstrogènes, car ces substances peuvent nuire à l'efficacité du létrozole (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Il faut évaluer avec soin les bienfaits et les risques avant de prescrire le létrozole 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 (risque relatif [RR] : 1,36; IC à 95 % : 0,68, 1,81) et de 62 mois (RR : 1,34; IC à 95 % : 0,99, 1,81) (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Système cardiovasculaire

L'emploi de certains inhibiteurs de l'aromatase, y compris le létrozole, peut accroître le risque d'accidents cardiovasculaires (voir **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 % vs 0,3 % pour le tamoxifène) alors que la fréquence des manifestations thromboemboliques était significativement supérieure chez les patientes sous tamoxifène (3,0 % vs 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 % vs 137, 3,4 %), des accidents cardiovasculaires ischémiques (60, 1,5 % vs 55, 1,4 %) et des manifestations vasculaires cérébrales (55, 1,4 % vs 50, 1,3 %), ainsi que des accidents cardiaques mortels (18, 0,4 % vs 7, 0,2 %) et des accidents vasculaires cérébraux mortels (7, 0,2 % vs 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 60 mois s'établissait à 15,3 % et à 16,3 %, respectivement (écart non significatif). 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 vs 0,5 %; RR : 2,00; IC à 95 % : 1,00, 3,99) et un risque significativement moindre de manifestations thromboemboliques chez les patientes traitées par le létrozole que chez celles sous tamoxifène (2,1 % vs 3,6 %; RR : 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 le létrozole que durant le traitement par le tamoxifène (1,1 % vs 0,6 %; RR : 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 %) (RR : 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 %) (RR : 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 (RR : 2,57; IC à 95 % : 1,19, 5,53) (voir **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.

Système endocrinien/métabolisme

Hyperlipidémie : 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 le létrozole (17 %) que chez celles recevant le tamoxifène (5 %). (voir aussi **SURVEILLANCE ET ÉPREUVES DE LABORATOIRE**).

Appareil locomoteur

Densité minérale osseuse : Les agents diminuant la concentration d'œstrogènes, y compris le létrozole, 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), 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 % vs 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 **Populations particulières – Gériatrie, EFFETS INDÉSIRABLES, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, ESSAIS CLINIQUES et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Arthralgie/arthritis : 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 (8,9 %) 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 lors de l'administration du létrozole (9,5 %) qu'avec le placebo (6,7 %) (durée médiane du traitement de 24 mois).

Fonction sexuelle/reproduction

Toxicité pour la reproduction : On a évalué la toxicité du létrozole envers la mère ainsi que le potentiel embryotoxique, fœtotoxique et tératogène de cette substance chez des rates et lapines. L'administration du 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.

Fertilité : L'effet pharmacologique du létrozole consiste à 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 **Surveillance et épreuves de laboratoire**). Chez les femmes en préménopause, ce mécanisme de rétroaction accroît le risque de développement du syndrome d'hyperstimulation ovarienne. En outre, des cas d'avortements spontanés et de malformations congénitales ont été rapportés chez des nourrissons nés de femmes exposées à Zinda-LÉTROZOLE durant la grossesse. Par conséquent, le létrozole est contre-indiqué chez les femmes en préménopause (voir **CONTRE- INDICATIONS**).

Populations particulières

Insuffisance hépatique : Lors d'un essai portant sur une dose unique de 2,5 mg de létrozole, mené chez des volontaires atteints d'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 les propriétés pharmacocinétiques du létrozole après l'administration d'une dose orale unique de 2,5 mg chez huit volontaires atteints de cirrhose du foie et d'insuffisance hépatique non métastatique grave (cote C selon l'échelle de Child-Pugh) à celles de volontaires sains (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.

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

Insuffisance rénale : On n'a observé aucune modification du comportement 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 Clcr (plage : 22,9-211,9 mL/min).

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les sujets dont la Clcr est 10 mL/min. On ne possède aucune donnée concernant les personnes dont la Clcr est 9 mL/min. Il convient de soupeser soigneusement les risques et les bienfaits du traitement chez ces patientes.

Femmes enceintes : Le létrozole ne doit pas être administré aux femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**). On a rapporté des cas isolés de malformations congénitales (fusion des petites lèvres, ambiguïtés génitales) chez des nourrissons nés de mères exposées au létrozole durant leur grossesse (voir **Fonction sexuelle/reproduction, Toxicité pour la reproduction**).

Femmes en âge de procréer : Des cas d'avortements spontanés et d'anomalies congénitales ont été rapportés post-commercialisation, chez des nourrissons dont les mères ont utilisé le létrozole. Le létrozole ne doit pas être administré aux femmes en préménopause (voir aussi **CONTRE-INDICATIONS**). Les femmes qui ne sont pas en préménopause, mais qui pourraient envisager une grossesse, y compris les femmes en péri-ménopause ou ménopausées depuis peu, doivent utiliser une méthode de contraception appropriée pendant leur traitement par le létrozole (voir **Fonction sexuelle/reproduction, Toxicité pour la reproduction**).

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

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 **Fonction sexuelle/reproduction, Toxicité pour la reproduction**). 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 le létrozole 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 doivent recevoir le létrozole.

Gériatrie : 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 **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 2 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 de 65 ans et plus étaient de 7,1 % (77/1090) dans le groupe létrozole comparativement à 7,5 % (77/1033) dans le groupe placebo; la différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,74$). 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 à 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.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Lipides plasmatiques : Dans le cadre du traitement adjuvant, l'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase, y compris le létrozole, peut causer l'élévation des taux lipidiques. 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 aussi les sections **EFFETS INDÉSIRABLES, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, ESSAIS CLINIQUES** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Densité minérale osseuse : La surveillance de l'état général du système osseux lors d'un traitement par le létrozole est recommandée.

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 le létrozole et régulièrement durant les 6 premiers mois de traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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 indésirables¹. 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 actualisé en tenant compte des traitements adjuvant (suivi médian de 73 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, 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 patients ayant éprouvé des effets indésirables prédéterminés (grades 3 à 5 selon les critères de toxicité communs (*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 patients : 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 le système cardiovasculaire, l'appareil locomoteur ou l'endomètre, la survie et l'évolution du cancer du sein. Les résultats actualisés relatifs à l'efficacité et à l'innocuité de l'étude sont maintenant disponibles pour la durée médiane du traitement de 5 ans.

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.

¹ « 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).

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 : 20 %, tamoxifène 13 %), les sueurs nocturnes (létrozole : 14 %, tamoxifène : 17 %) et les gains pondéraux (létrozole : 11 %, tamoxifène : 13 %). La plupart des effets indésirables signalés (81 %) étaient de grade 1 ou 2 selon la version 2.0 des critères de toxicité communs (*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 critères de toxicité communs (*Common Toxicity Criteria*), et nombre d'entre eux étaient associés à une carence en œstrogènes (voir **Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques**, Tableau 1).

Après une durée médiane de traitement 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 %) (RR : 0,11; IC à 95 % : 0,05, 0,24). 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 **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 une durée médiane de traitement par le létrozole de 24 mois, des effets indésirables s'étaient manifestés chez 87 % des patientes sous le létrozole et 84 % des patientes sous placebo.

Les effets indésirables observés le plus fréquemment (grades 1 à 4 selon les critères de toxicité communs [*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 au Tableau 2. Les résultats initiaux relatifs à l'innocuité signalés après 24 mois de traitement (durée médiane) sont les suivants : bouffées de chaleur (létrozole 50 % vs placebo 43 %), fatigue (léthargie, asthénie, malaise) (létrozole 34 % vs placebo 32 %), arthralgie/arthrite (létrozole 28 % vs placebo 22 %) et transpiration (diaphorèse) (létrozole 24 % vs placebo 22 %). La plupart des effets indésirables étaient de grade 1 ou 2 selon la version 2.0 des critères de toxicité communs (*Common Toxicity Criteria*).

Après une durée médiane de traitement par le létrozole 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 **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques**, Tableau 2, 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 létrozole (y compris celles qui sont passées du placebo au létrozole) que chez celles recevant le placebo (voir aussi **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 %) par rapport au placebo avant le passage au létrozole (6,4 %) (RR : 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 %) (RR : 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 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 14). 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 quant au 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'hypolipidémifiants 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 16).

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 supérieure dans le groupe létrozole E (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 d'AVC ou d'accident ischémique transitoire était également significativement supérieure avec le létrozole (1,5 %) qu'avec le 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 indésirables². 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 sont pour le traitement de première intention et de deuxième intention par le létrozole (voir Tableaux 4 et 5).

²Par « effets indésirables », on entend les réactions indésirables que l'on soupçonne être associées au traitement à l'étude (y compris les réactions indésirables sans relation).

Effets indésirables du médicament déterminés 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 de traitement de 25

mois; suivi médian de 28 mois) sont résumés au Tableau 1. Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient les suivants : manifestation thromboembolique (létrazole 0,6 %, tamoxifène 1,7 %); fracture (létrazole 1,2 %, tamoxifène 0,9 %); accident ischémique transitoire (létrazole 0,6 %, tamoxifène 0,8 %); polype utérin (létrazole < 0,1 %, tamoxifène 0,8 %); hémorragie vaginale (létrazole 0,1 %, tamoxifène 0,7 %); infarctus du myocarde (Z létrazole 0,3 %, tamoxifène 0,3 %); hyperplasie endométriale (létrazole 0 %, tamoxifène 0,6 %) et angine de poitrine (létrazole 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 létrazole (5,6 %) que chez celles traitées par le tamoxifène (1,1 %) (voir le Tableau 1).

Le traitement par le létrazole a été associé à un risque significativement plus élevé d'ostéoporose (2,2 % vs 1,2 % pour le tamoxifène). En effet, la fréquence des fractures a été significativement plus élevée dans le groupe létrazole que dans celui du tamoxifène (6,3 vs 4,7 %, respectivement) (voir Tableau 1).

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 73 mois visant à signaler les manifestations touchant le système cardiovasculaire, le squelette, les voies urogénitales et l'endomètre chez les patientes recevant le létrazole 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 critères de toxicité communs (*Common Toxicity Criteria* ou CTC) ou la version 3.0 des *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) du NCI. Les effets indésirables survenus durant le traitement (durée médiane du traitement de 60 mois; suivi médian de 73 mois) sont résumés au Tableau 1.

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

Après un suivi 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 létrazole (200 patientes sur 2448, 8,2 %) qu'avec le tamoxifène (269 patientes sur 2447, 11 %). Les effets

indésirables graves les plus fréquents étaient : fracture (létrazole 2,2 %, tamoxifène 1,6 %); manifestation thromboembolique (létrazole 0,8 %, tamoxifène 1,6 %); accident ischémique transitoire (létrazole 1,0 %, tamoxifène 1,0 %); polype utérin (létrazole <0,1 %, tamoxifène 1,1 %); infarctus du myocarde (létrazole 0,6 %, tamoxifène 0,4 %); angine de poitrine (létrazole 0,6 %, tamoxifène 0,4 %); hyperplasie endométriale (létrazole 0 %, tamoxifène 0,9 %); hémorragie vaginale (létrazole 0,2 %, tamoxifène 0,9 %); cataracte (létrazole 0,4 %, tamoxifène 0,3 %); kyste ovarien (létrazole 0,1 %, tamoxifène 0,3 %) et hypertrophie endométriale (létrazole 0 %, tamoxifène 0,3 %).

Tableau 1 : Effets indésirables, peu importe le 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)	
	Létrazole (N = 3975) n (%)	Tamoxifène (N = 3988) n (%)	Létrazole (N = 2448) n (%)	Tamoxifène (N = 2447) n (%)
Terme privilégié				
Nombre de patientes présentant ≥ 1 EI des grades 1 à 5	3659 (92,1)	3463 (86,8)	2310 (94,4)	2214 (90,5)
Nombre de patientes présentant ≥ 1 EI des grades 1 à 4	3657 (92,0)	3460 (86,8)	2308 (94,3)	2211 (90,4)
Nombre de patientes présentant ≥ 1 EI des grades 3 à 4	752 (18,9)	754 (18,9)	635 (25,9)	604 (24,7)
Troubles vasculaires				
Bouffées de chaleur*	1367 (34,4)	1534 (38,5)	821 (33,5)	929 (38,0)
Hypertension*	151 (3,8)	137 (3,4)	136 (5,6)	136 (5,6)
Manifestation thromboembolique* ²	48 (1,2)	119 (3,0)	51 (2,1)	89 (3,6)
Manifestation thromboembolique* ³	58 (1,5)	128 (3,2)	71 (2,9)	111 (4,5)
Troubles généraux				
Fatigue (léthargie, malaise, asthénie)*	348 (8,8)	352 (8,8)	235 (9,6)	250 (10,2)
Œdème*	236 (5,9)	231 (5,8)	164 (6,7)	160 (6,5)
Examen physique et épreuves de laboratoire				
Gain pondéral	447 (11,2)	537 (13,5)	317 (12,9)	378 (15,4)
Perte pondérale	185 (4,7)	169 (4,2)	140 (5,7)	129 (5,3)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs				
Arthralgie/arthritis*	804 (20,2)	519 (13,0)	618 (25,2)	501 (20,4)
Myalgie*	265 (6,7)	236 (5,9)	217 (8,9)	212 (8,7)
Douleur dorsale	137 (3,4)	149 (3,7)	125 (5,1)	136 (5,6)
Douleur osseuse	166 (4,2)	127 (3,2)	123 (5,0)	109 (4,5)
Douleur aux extrémités	150 (3,8)	116 (2,9)	103 (4,2)	79 (3,2)
Ostéopénie	41 (1,0)	27 (0,7)	87 (3,6)	74 (3,0)
Ostéoporose* ^{2, 3}	86 (2,2)	46 (1,2)	124 (5,1)	66 (2,7)
Troubles cutanés et troubles des tissus sous-cutanés				
Sueurs nocturnes*	578 (14,5)	664 (16,6)	357 (14,6)	426 (17,4)
Alopécie	121 (3,0)	113 (2,8)	83 (3,4)	84 (3,4)

Durée médiane du traitement	25 mois (AP) ¹		60 mois (AGM)	
	Létrozole (N = 3975)	Tamoxifène (N = 3988)	Létrozole (N = 2448)	Tamoxifène (N = 2447)
Terme privilégié	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Troubles du système nerveux				
Céphalées*	148 (3,7)	139(3,5)	105 (4,3)	94 (3,8)
Vertiges/sensation ébrieuse*	101 (2,5)	118 (3,0)	84 (3,4)	84 (3,4)
AVC/accident ischémique transitoire* ²	48 (1,2)	49 (1,2)	52 (2,1)	46 (1,9)
AVC/accident ischémique transitoire* ³	54 (1,4)	55 (1,4)	70 (2,9)	63 (2,6)
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Hypercholestérolémie*	1824 (45,9)	795 (19,9)	1280 (52,3)	700 (28,6)
Taux de cholestérol total > 1,5* fois la LSN ⁵	174/3109 (5,6)	36/3131 (1,1)	151/1843 (8,2)	57/1840 (3,1)
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées*	394 (9,9)	424 (10,6)	283 (11,6)	277 (11,3)
Constipation*	62 (1,6)	103 (2,6)	49 (2,0)	71 (2,9)
Diarrhée non spécifiée	84 (2,1)	55 (1,4)	64 (2,6)	40 (1,6)
Vomissements*	110 (2,8)	107 (2,7)	80 (3,3)	80 (3,3)
Douleur abdominale haute	61 (1,5)	50 (1,3)	59 (2,4)	43 (1,8)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dyspnée	89 (2,2)	90 (2,3)	68 (2,8)	77 (3,1)
Toux	64 (1,6)	82 (2,1)	48 (2,0)	62 (2,5)
Hyperplasie/cancer de l'endomètre ^{2, 4}	10/3090 (0,3)	62/3157 (2,0)	6/1909 (0,3)	57/1943 (2,9)
Hyperplasie/cancer de l'endomètre ^{3, 4}	12/3090 (0,4)	69/3157 (2,2)	11/1909 (0,6)	70/1943 (3,6)
Troubles psychiatriques				
Insomnie	72 (1,8)	60 (1,5)	55,2 (2,2)	47 (1,9)
Dépression	154 (3,9)	163 (4,1)	119 (4,9)	114 (4,7)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins				
Saignements vaginaux*	190 (4,8)	433 (10,9)	128 (5,2)	320 (13,1)
Irritation vaginale	145 (3,6)	124 (3,1)	111 (4,5)	77 (3,1)
Sécheresse vulvo-vaginale	111 (2,8)	73 (1,8)	88 (3,6)	41 (1,7)
Troubles de la vue				
Cataractes	46 (1,2)	38 (1,0)	49 (2,0)	54 (2,2)
Blessures, empoisonnements, complications secondaires à une intervention				
Fracture osseuse* ²	252 (6,3)	187 (4,7)	247 (10,1)	174 (7,1)
Fracture osseuse* ³	282 (7,1)	227 (5,7)	338 (13,8)	257 (10,5)
Néoplasies bénignes, malignes et non spécifiées (y compris les kystes et les polypes)				
Tumeurs secondaires* ²	--	--	53 (2,2)	78 (3,2)
Tumeurs secondaires* ^{3, 6}	76/4003 (1,9)	96/4007 (2,4)	102 (4,2)	119 (4,9)

EI : effets indésirables; AP = analyse principale; AGM = analyse des groupes recevant la monothérapie;

LSN = limite supérieure de la normale

Les effets indésirables suivis d'un astérisque (*) sont des effets précis ciblés définis par plusieurs termes du MedDRA.

Remarque : les manifestations touchant le système cardiovasculaire, le squelette et l'endomètre ainsi que les tumeurs secondaires ont été recueillies durant toute la vie des patientes.

¹ Selon les résultats actualisés de l'analyse principale sur les données d'innocuité obtenues sur 120 jours.

² Au cours du traitement à l'étude + 30 jours. Durée médiane du traitement de 25 mois pour la mise à jour de l'analyse principale sur les données d'innocuité obtenues sur 120 jours; durée médiane de 60 mois pour l'analyse des groupes ayant

reçu une monothérapie.

- ³ À n'importe quel moment après la randomisation. Suivi médian de 28 mois pour la mise à jour de l'analyse principale sur les données d'innocuité obtenues sur 120 jours; durée médiane de 73 mois pour l'analyse des groupes recevant la monothérapie.
- ⁴ Sauf les femmes ayant subi une hystérectomie avant l'admission à l'étude.
- ⁵ Dénominateur : patientes qui présentaient un taux de cholestérol total $\leq 1,5^*$ fois la LSN au début de l'étude.
- ⁶ Les tumeurs secondaires étaient comptabilisées en tant que manifestations touchant la survie sans maladie (SSM) d'après l'analyse principale originale avec une durée médiane du suivi de 26 mois; la distribution des manifestations touchant la SSM n'a pas été réalisée lors de la mise à jour de l'analyse des données d'innocuité sur 120 jours.

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 2 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 était cause de mortalité chez deux 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 1,4 à 4,1 %) dans le groupe traité par le létrozole, tandis qu'une baisse escomptée (baisse médiane de 10 à 14 %) a été observée sur une période de 5 ans dans le groupe traité par le 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 (8,2 %) que chez celles traitées par le tamoxifène (3,1 %) (voir le Tableau 1).

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 d'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 % vs 1,0 %, respectivement), infarctus du myocarde (0,6 % vs 0,7 %, respectivement) et AVC ou accident ischémique transitoire (0,9 % vs 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 % vs 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 2 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 3 offre un résumé des manifestations cardiovasculaires et 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) et 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 critères de toxicité communs (*Common Toxicity Criteria*).

Tableau 2 : Effets indésirables, peu importe le lien avec le médicament à l'étude, signalés avec une fréquence d'au moins 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement lors de l'étude MA-17 (population retenue aux fins d'évaluation de l'innocuité)

Durée médiane du traitement	24 mois ¹		60 mois
	Létrozole N = 2563	Placebo N = 2573	Létrozole N = 2567 ²
Terme privilégié	n (%)	n (%)	n (%)
Nombre de patientes présentant ≥ 1 EI des grades 1 à 5	2234 (87,2)	2174 (84,5)	2431 (93,7)
Nombre de patientes présentant ≥ 1 EI des grades 1 à 4	2229 (87,0)	2170 (84,3)	2429 (94,6)
Nombre de patientes présentant ≥ 1 EI des grades 3 à 4	419 (16,3)	389 (15,1)	672 (26,2)
Troubles vasculaires			
Bouffées de chaleur*	1273 (49,7)	1114 (43,3)	1564 (60,9)
Hypertension* non spécifiée	122 (4,8)	110 (4,3)	205 (8,0)
Troubles généraux			
Fatigue (léthargie, malaise, asthénie)*	867 (33,8)	832 (32,3)	1202 (46,8)
Œdème*	535 (20,9)	487 (18,9)	715 (27,9)
Douleur thoracique	59 (2,3)	69 (2,7)	87 (3,4)
Examen physique et épreuves de laboratoire			
Perte pondérale	52 (2,0)	38 (1,5)	85 (3,3)
Gain pondéral	55 (2,1)	51 (2,0)	75 (2,9)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs			
Arthralgie/arthrite*	709 (27,7)	570 (22,2)	1065 (41,5)
Myalgie*	243 (9,5)	173 (6,7)	455 (17,7)
Douleur osseuse	70 (2,7)	81 (3,1)	198 (7,7)
Douleur dorsale	129 (5,0)	112 (4,4)	170 (6,6)
Douleur aux extrémités	70 (2,7)	62 (2,4)	93 (3,6)
Ostéopénie	14 (0,5)	9 (0,3)	55 (2,1)
Troubles cutanés et troubles des tissus sous-cutanés			
Sudation (diaphorèse)*	624 (24,3)	578 (22,5)	890 (34,7)
Alopécie	112 (4,4)	83 (3,2)	161 (6,3)
Dermatite exfoliative non spécifiée	34 (1,3)	43 (1,7)	60 (2,3)
Éruption cutanée non spécifiée	41 (1,6)	53 (2,1)	58 (2,3)
Sécheresse de la peau	42 (1,6)	49 (1,9)	62 (2,4)
Troubles du système nerveux			
Céphalées*	525 (20,5)	512 (19,9)	810 (31,6)
Vertiges/sensation ébrieuse*	365 (14,2)	344 (13,4)	568 (22,1)
Troubles de la mémoire	35 (1,4)	34 (1,3)	56 (2,2)
Troubles métaboliques et nutritionnels			
Hypercholestérolémie*	401 (15,6)	399 (15,5)	598 (23,3)

Hyperglycémie non spécifiée	48 (1,9)	40 (1,6)	84 (3,3)
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées*	275 (10,7)	278 (10,8)	465 (18,1)
Constipation*	290 (11,3)	304 (11,8)	449 (17,5)
Diarrhée non spécifiée	128 (5,0)	143 (5,3)	208 (8,1)
Anorexie*	119 (4,6)	96 (3,7)	195 (7,6)
Dyspepsie	72 (2,8)	82 (3,2)	136 (5,3)
Vomissements*	75 (2,9)	83 (3,2)	126 (4,9)
Douleur abdominale non spécifiée	74 (2,9)	86 (3,3)	116 (4,5)
Flatulence	47 (1,8)	49 (1,9)	57 (2,2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Dyspnée	140 (5,5)	137 (5,3)	228 (8,9)
Toux	96 (3,7)	94 (3,7)	156 (6,1)
Troubles psychiatriques			
Insomnie	149 (5,8)	120 (4,7)	232 (9,0)
Dépression	115 (4,5)	104 (4,0)	174 (6,8)
Anxiété	78 (3,0)	73 (2,8)	111 (4,3)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins			
Saignements vaginaux*	145 (5,7)	204 (7,9)	195 (7,6)
Sécheresse vulvo-vaginale	137 (5,3)	127 (4,9)	200 (7,8)
Troubles rénaux et urinaires			
Pollakiurie	47 (1,8)	38 (1,5)	69 (2,7)
Incontinence non spécifiée	45 (1,8)	32 (1,2)	61 (2,4)
Infections et infestations			
Infection non spécifiée	41 (1,6)	32 (1,2)	61 (2,4)

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

NSA : Non spécifié ailleurs

* Effets précis ciblés pouvant être définis par plusieurs termes du MedDRA

Tableau 3 : Manifestations cardiovasculaires et touchant le squelette survenues lors de l'étude MA-17 sur le traitement adjuvant prolongé (population retenue aux fins d'évaluation de l'innocuité)

Période de déclaration/manifestation	Analyse initiale	Mise à jour	
	Létozole N = 2563 n (%)	Placebo N = 2573 n (%)	Létozole N = 2567¹ n (%)
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	143 (5,6)	139 (5,4)	251 (9,8)
Infarctus du myocarde	11 (0,4)	14 (0,5)	25 (1,0)
Apparition ou aggravation de l'angine	30 (1,2)	23 (0,9)	37 (1,4)
Angine nécessitant une chirurgie	6 (0,2)	14 (0,5)	21 (0,8)
Manifestation thromboembolique	10 (0,4)	6 (0,2)	23 (0,9)
AVC/accident ischémique transitoire	18 (0,7)	15 (0,6)	39 (1,5)
Autre ²	94 (3,7)	83 (3,2)	156 (6,1)
Cérébrovasculaire/SNC	3 (0,1)	2 (0,1)	8 (0,3)
Cardiaque	24 (0,9)	20 (0,8)	53 (2,1)
Arythmie	40 (1,6)	48 (1,9)	70 (2,7)
Vasculaire	13 (0,5)	6 (0,2)	22 (0,9)
Valvulaire	5 (0,2)	2 (0,1)	7 (0,3)
Autre	15 (0,6)	10 (0,4)	8 (0,3)
Manifestations touchant le squelette			
Fracture (clinique)	134 (5,2)	117 (4,5)	266 (10,4)
Patientes ayant subi 1 fracture	115 (4,5)	103 (4,0)	222 (8,6)
Patientes ayant subi > 1 fracture	19 (0,7)	14 (0,5)	44 (1,7)
Ostéoporose	164 (6,4)	126 (4,9)	314 (12,2)
N'importe quand après la randomisation			
Durée médiane du suivi	28 mois	28 mois	62 mois
Manifestations cardiovasculaires	175 (6,8)	167 (6,5)	369 (14,4)
Infarctus du myocarde	15 (0,6)	17 (0,7)	44 (1,7)
Apparition ou aggravation de l'angine	37 (1,4)	25 (1,0)	51 (2,0)
Angine nécessitant une chirurgie	14 (0,5)	18 (0,7)	32 (1,2)
Manifestation thromboembolique	12 (0,5)	11 (0,4)	34 (1,3)
AVC/accident ischémique transitoire	23 (0,9)	22 (0,9)	68 (2,6)
Autre ²	110 (4,3)	105 (4,1)	227 (8,8)
Cérébrovasculaire/SNC	3 (0,1)	3 (0,1)	10 (0,4)
Cardiaque	31 (1,2)	27 (1,0)	76 (3,0)
Arythmie	50 (2,0)	58 (2,3)	104 (4,1)
Vasculaire	14 (0,5)	8 (0,3)	31 (1,2)
Valvulaire	5 (0,2)	2 (0,1)	11 (0,4)
Autre	16 (0,6)	13 (0,5)	20 (0,8)

Manifestations touchant le squelette			
Fracture (clinique)	152 (5,9)	142 (5,5)	341 (13,3)
Patientes ayant subi 1 fracture	129 (5,0)	121 (4,7)	276 (10,8)
Patientes ayant subi > 1 fracture	23 (0,9)	21 (0,8)	65 (2,5)
Ostéoporose	176 (6,9)	141 (5,5)	373 (14,5)

1 Selon les dossiers, d'autres patientes avaient pris le traitement à l'étude

2 La distribution n'était pas disponible pour l'analyse initiale

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 au terme de 5 années de traitement, sans égard à leur lien avec le médicament à l'étude, et ce, à une fréquence d'au moins 2 % chez les patientes affectées au 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 d'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 aléatoire, 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, des fractures cliniques ont été signalées à une fréquence de 7,7 % durant le traitement (durée médiane du traitement par le létrozole après le passage à ce médicament : 40 mois), qui a atteint 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 c'est le cas des 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 % (aucuns antécédents d'ostéoporose); létrozole 9,5 %, placebo 5,2 % (aucuns antécédents de fractures). Dans le groupe de patientes qui sont passées du placebo à 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 souffert d'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 % ($p = 0,022$) au sein du 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 vs 2,0 % avec le placebo), la différence entre les 2 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 vasculaires cérébrales (létrozole 1,5 % vs placebo 0,8 %), aux manifestations thromboemboliques (létrozole 0,9 % vs placebo 0,3 %) et aux « autres » manifestations cardiovasculaires (létrozole 6,1 % vs 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 % vs placebo 1,0 %), de manifestations thromboemboliques (létrozole 1,3 % vs placebo 0,7 %) et d'AVC/accidents ischémiques transitoires (létrozole 8,8 % vs placebo 6,3 %) (voir le Tableau 3).

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 (létrozole 3,0 % vs placebo 3,2 %; placebo sans passage au létrozole 4,5 %; après le passage au létrozole 2,3 %). Toutefois, on a noté des différences quant à la cause des décès : près de deux fois plus de patientes ayant reçu le placebo sont décédées d'un cancer du sein sous-jacent (placebo sans passage au létrozole 1,3 % vs le létrozole 0,7 % et après le passage au létrozole 0,6 %); des AVC mortels sont survenus chez 6 patientes (0,2 %) du groupe létrozole et 1 patiente (0,1 %) après qu'elle soit passée du placebo au létrozole (0 cas avec le placebo).

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

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

Les résultats de la sous-étude MA-17 sur les lipides (durée médiane du traitement par le létrozole de 60 mois) n'ont révélé aucune différence significative entre les groupes létrozole et placebo. Les participantes à cette sous-étude ne présentaient aucuns antécédents 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 durant le traitement de première intention

Dans l'ensemble, 455 femmes ménopausées atteintes de cancer du sein localement avancé ou métastatique ont reçu le létrozole dans le cadre d'un essai clinique bien conçu; elles ont été exposées au médicament pendant une période médiane de 11 mois. La fréquence des effets indésirables a été comparable durant l'emploi du létrozole et celui du tamoxifène. Les effets indésirables le plus souvent rapportés ont été les douleurs osseuses, les bouffées de chaleur, les dorsalgies, les nausées, l'arthralgie et la dyspnée. Des effets indésirables autres que l'évolution de la tumeur ont forcé l'abandon du traitement par 10 (2 %) des 455 femmes recevant le létrozole et 15 (3 %) des 455 patientes recevant le tamoxifène.

Les réactions indésirables jugées possiblement liées aux traitements reçus durant cette étude bien contrôlée et survenues chez plus de 2,0 % des patientes (recevant 2,5 mg/jour de létrozole ou 20 mg/jour de tamoxifène) sont exposées au Tableau 4, ci-après.

Tableau 4

Réaction indésirable Système ou appareil visé / Terme privilégié	Létrozole N = 455 (%)	Tamoxifène N = 455 (%)
Appareil digestif		
Nausées	6,6	6,4
Constipation	2,4	1,3
Vomissements	2,2	1,5
Effets généraux et point d'administration		
Fatigue	2,6	2,4
Métabolisme et nutrition		
Baisse de l'appétit	1,6	3,3
Augmentation de l'appétit	1,8	2,0
Système nerveux		
Céphalées	2,2	2,4
Peau et tissus sous-cutanés		
Alopécie	5,5	3,3
Augmentation de la transpiration	2,0	2,9
Système vasculaire		
Bouffées de chaleur	16,7	14,3
Manifestations thromboemboliques	1,5	1,9

Effets indésirables observés durant le traitement de deuxième intention

Les réactions indésirables que le chercheur a jugées possiblement liées aux traitements reçus durant une étude clinique contrôlée comparant l'administration de 2,5 mg/jour de létrozole et de 160 mg/jour d'acétate de mégésterol pendant une durée allant jusqu'à 33 mois, et qui sont survenus chez plus de 1,0 % des patientes qui recevaient le létrozole sont exposés par ordre décroissant de fréquence au Tableau 5.

Tableau 5

Réaction indésirable	Létrozole % (N = 174)	Acétate de mégésterol % (N = 189)
Céphalées	6,9	4,8
Nausées	6,3	4,2
Œdème périphérique	6,3	3,7
Fatigue	5,2	6,3
Bouffées de chaleur	5,2	3,7
Raréfaction des cheveux	3,4	1,1
Éruption cutanée ¹	3,4	0,5
Vomissements	2,9	1,6
Dyspepsie	2,9	1,6
Gain de poids	2,3	8,5
Douleurs ostéomusculaires ²	2,3	1,1
Anorexie	2,3	1,1
Saignements utérins	1,7	3,2
Leucorrhée	1,7	2,6
Constipation	1,7	2,1
Étourdissements	1,1	3,7
Augmentation de l'appétit	1,1	3,7
Augmentation de la sudation	1,1	2,1

¹ Incluant les éruptions érythémateuses et maculopapuleuses.

² Incluant les douleurs au bras, au dos, aux jambes et aux os.

On n'a pas observé d'écart de fréquence ou de gravité des effets indésirables selon que les patientes étaient âgées de moins de 55 ans, de 55 à 69 ans ou de 70 ans ou plus.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

D'autres effets indésirables du médicament sont présentés ci-dessous, dont certains ont été déclarés spontanément. Considérant que les événements déclarés spontanément 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 causal à l'exposition au létrozole.

Tableau 6 Autres effets indésirables du médicament signalés chez les patientes recevant le létrozole

Affections du système lymphatique ou sanguin	Leucopénie
Troubles cardiaques	Palpitations ¹ , 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 et une ischémie myocardique), fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, insuffisance cardiaque
Troubles de la vue	Cataracte, irritation des yeux et vision trouble
Troubles gastro-intestinaux	Dyspepsie ¹ , douleur abdominale, stomatite, sécheresse de la bouche
Troubles d'ordre général et au site d'administration	Pyrexie, sécheresse des muqueuses et soif
Troubles hépatobiliaires	Hausse des enzymes hépatiques, hépatite
Troubles du système immunitaire	Réaction anaphylactique
Infections et infestations	Infection urinaire
Examens physiques et épreuves de laboratoires	Gain de poids, perte de poids, élévation du taux des aminotransférases
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	Myalgie, ostéoporose, fractures osseuses, ténosynovite du fléchisseur (« doigt gâchette »)
Néoplasies bénignes, malignes et non spécifiées (y compris kystes et polypes)	Douleurs tumorales ¹
Troubles du système nerveux	Somnolence, altération de la mémoire, dysesthésie (incluant les paresthésies et l'hypoesthésie), altération du goût, accident vasculaire cérébral, syndrome du canal carpien ²
Troubles psychiatriques	Anxiété (incluant la nervosité), irritabilité
Troubles rénaux et urinaires	Augmentation de la fréquence des mictions
Troubles de l'appareil reproducteur et du sein	Perte vaginale, douleur aux seins
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux
Troubles cutanés et troubles 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 cérébrovasculaire

¹ Rapports d'effets indésirables seulement dans le contexte métastatique.

² Fréquences de 0,7 % et de 0,8 % calculées d'après les études MA-17 et BIG 1-98, respectivement, sans égard au lien de causalité avec le traitement à l'étude.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Médicaments pouvant altérer les concentrations sériques du létrozole : 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 **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

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 du 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 télichromycine) 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 patients pour qui de puissants inhibiteurs des isoenzymes CYP3A4 et CYP2A6 sont indiqués.

Médicaments pouvant réduire les concentrations sériques du 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 patients pour qui de puissants inducteurs de l'isoenzymes CYP3A4 sont indiqués. On ne connaît pas de médicament inducteur de l'isoenzyme CYP2A6.

L'administration concomitante du létrozole et de 20 mg de tamoxifène par jour a entraîné une réduction moyenne des concentrations plasmatiques du 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 du létrozole et de 20 mg de tamoxifène a donné lieu à une réduction de 38 % en moyenne des concentrations plasmatiques de létrozole. La pertinence clinique d'une telle réduction n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais cliniques prospectifs.

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

Interactions médicament-aliment

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

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

On manque de données pour recommander l'adaptation de la posologie en présence d'insuffisance hépatique grave (voir Insuffisance hépatique).

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes : La posologie recommandée est de 1 comprimé à 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 le létrozole est prévu durant 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 du létrozole jusqu'à l'apparition de signes d'évolution tumorale.

Populations particulières

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement de la dose de Zinda-LÉTROZOLE n'est nécessaire chez les patientes 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 réglage de la dose chez les patientes atteintes du cancer du sein et souffrant d'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 tout effet indésirable éventuel (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Insuffisance rénale : Aucune adaptation 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Enfants : Zinda-LÉTROZOLE est contre-indiqué chez les enfants et les adolescentes. L'innocuité et l'efficacité de Zinda-LÉTROZOLE chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas été établies.

Personnes âgées : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patientes âgées.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de Zinda-LÉTROZOLE, celle-ci doit être prise dès que l'oubli est constaté. Cependant, s'il est bientôt l'heure de la dose suivante, la dose oubliée doit être omise et la patiente doit reprendre son horaire de traitement habituel. La dose ne doit pas être doublée puisqu'à des doses quotidiennes supérieures ou égales à 2,5 mg, on a observé un dépassement du comportement linéaire en matière d'exposition générale (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Administration

Zinda-LÉTROZOLE doit être pris par voie orale, avec ou sans nourriture (voir **Interactions médicament-aliment**).

SURDOSAGE

En cas de surdosage présumé, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre

On a signalé des cas isolés de surdosage par le létrozole dans lesquels la plus forte dose ingérée en une même occasion a été de 125 mg ou 50 comprimés. Bien que l'on n'ait pas fait mention de manifestations indésirables graves dans ces cas, on ne peut faire de recommandation précise quant au traitement requis en cas de surdosage en raison de l'insuffisance des données

disponibles. Lors des essais portant sur une dose unique, la plus forte dose administrée (30 mg) a été bien tolérée; lors des essais portant sur des doses multiples, la plus forte dose administrée (10 mg) a été bien tolérée.

De façon générale, il est recommandé de recourir à un traitement axé sur le soulagement des symptômes et la mise en œuvre de mesures de soutien. Il faut surveiller les signes vitaux chez tous les patients. Il importe de réaliser une numération globulaire et des épreuves d'évaluation de la fonction hépatique chez les patients symptomatiques. Le bilan liquidien et électrolytique doit être surveillé chez les patients qui présentent des vomissements ou une diarrhée d'importance. Dans certains cas, l'administration de charbon activé peut être appropriée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le létrozole est un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase à la fois puissant et hautement spécifique. Il inhibe l'aromatase par une liaison compétitive à l'hème du cytochrome P-450 de cette enzyme, amenant ainsi une diminution de la biosynthèse des œstrogènes dans tous les tissus.

Pharmacodynamie

Le létrozole exerce son effet antinéoplasique en privant les cellules cancéreuses mammaires hormonodépendantes de l'un de leurs stimulus de croissance. Chez la femme ménopausée, la synthèse des œstrogènes s'effectue essentiellement grâce à l'aromatase, enzyme transformant les androgènes surrénaliens – principalement l'androstènedione et la testostérone – en estrone (E1) et en estradiol (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 en bonne santé, 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'estrone de 75 à 78 % et du taux sérique d'estradiol 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'estradiol, d'estrone et du sulfate de celle-ci, et ce, chez toutes les patientes traitées. À des doses de 0,5 mg et plus, les taux plasmatiques de l'estrone 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. De plus, 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 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 en bonne santé ayant reçu une dose unique de 0,1, de 0,5 et 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 TSH, de T₄ et de T₃.

L'effet des inhibiteurs de l'aromatase, y compris Zinda-LÉTROZOLE, 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 **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacodynamie humaine**).

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 **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacodynamie humaine**).

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 quant à la variation de la DMO par rapport aux valeurs initiales (voir aussi **ESSAIS CLINIQUES et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacodynamie humaine**).

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 **ESSAIS CLINIQUES et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacodynamie humaine**).

Durant l'étude visant à comparer Zinda-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 Zinda-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 **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacodynamie humaine**).

Pharmacocinétique

Absorption : Le létrozole est absorbé rapidement et complètement par le tube digestif (biodisponibilité absolue : 99,9 %). Les aliments ralentissent quelque peu l'absorption (t_{\max} médian : 1 heure [à jeun] vs 2 heures [non à jeun] et C_{\max} moyenne : $129 \pm 20,3$ nmol/L [à jeun] vs $98,7 \pm 18,6$ nmol/L [non à jeun]), mais la quantité de médicament absorbée (aire sous la courbe [ASC]) demeure inchangée. 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_{dss} : $1,87 \pm 0,47$ L/kg). La 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 C14, environ 82 % de la radioactivité plasmatique correspondait au médicament inchangé. L'exposition systémique aux métabolites est donc faible.

Métabolisme : La principale voie d'élimination du létrozole ($Cl_m = 2,1$ L/h) est la clairance métabolique conduisant à la transformation de la substance en un métabolite de carbinol inactif sur le plan pharmacologique, le CGP 44645. Cette clairance est lente si on la compare au débit sanguin hépatique (environ 90 L/h). On a découvert que les isoenzymes 3A4 et 2A6 du cytochrome P450 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 $\mu\text{mol/L}$, tandis qu'avec l'isoenzyme 2A6, il a été possible d'observer une saturation apparente à des concentrations supérieures à 12,5 $\mu\text{mol/L}$. La formation de métabolites secondaires inconnus ainsi que l'excrétion directe par voie 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 en bonne santé, d'une dose de 2,5 mg de létrozole marqué au C14, $88,2 \pm 7,6$ % des substances radioactives étaient retrouvées dans les urines et $3,8 \pm 0,9$ %, dans les fèces. Au moins 75 % des substances radioactives retrouvées dans les urines au terme d'un délai pouvant atteindre 216 heures ($84,7 \pm 7,8$ % de la dose) provenaient du glucuronide du métabolite de carbinol, environ 9 %, de 2 métabolites inconnus et 6 %, du létrozole sous forme inchangée.

Excrétion : 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, on peut conclure qu'il n'y a pas d'accumulation soutenue du létrozole.

Linéarité et non-linéarité du comportement

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 (éventail 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 surpasser 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 du phénomène de proportionnalité, tandis qu'à la dose de 5 mg/jour, ce phénomène est plus prononcé. Le phénomène de dépassement de la proportionnalité peut être le résultat d'une saturation des processus métaboliques d'élimination.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

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

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés de Zinda-LÉTROZOLE (létrozole) de 2,5 mg sont pelliculés, de forme ronde et légèrement biconvexe, aux bords biseautés et de couleur beige à jaune foncé portant l'inscription « INT » d'un côté avec face lisse de l'autre côté.

Les comprimés de Zinda-LÉTROZOLE contiennent les ingrédients non médicamenteux suivants : lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et amidon pré-gélatinisé. Ils contiennent aussi les ingrédients d'enrobage suivants : oxyde de fer jaune, macrogol/polyéthylène glycol 3350, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

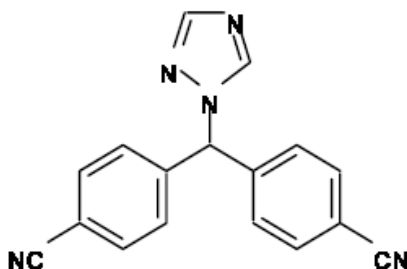
Les comprimés de Zinda-LÉTROZOLE sont offerts dans des plaquettes alvéolées contenant 15 comprimés et dans des flacons en PEHD pouvant contenir 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Létrozole
Nom chimique :	4,4'-[(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)méthylène]dibenzonitrile
Formule moléculaire :	C ₁₇ H ₁₁ N ₅
Masse moléculaire :	285
Formule développée :	



Solubilité :

Solvant	Temp	Solubilité
Eau	25 °C	0,144 mmol/L
Eau	37 °C	0,235 mmol/L
0,1 N HCl	25 °C	0,26 mmol/L
0,1 N HCl	37 °C	0,428 mmol/L
Tampon phosphate 0,067 M	25 °C	0,123 mmol/L
Suc digestif artificiel	37 °C	0,218 mmol/L
Dichlorométhane	25 °C	410-440 mmol/L
Éthanol à 96 %	25 °C	21-23 mmol/L
Méthanol	25 °C	40-50 mmol/L
Toluène	25 °C	6-7 mmol/L

Intervalle de fusion : 184-185 °C

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

ESSAIS CLINIQUES

Étude comparative de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence randomisée, à l'insu, croisée en deux phases et avec deux groupes de traitements comparant les comprimés pelliculés de 2,5 mg de ^{Pr}Zinda-LÉTROZOLE (Stason Pharmaceuticals, Inc., É.-U.) et les comprimés pelliculés de 2,5 mg de Femara^{MD} (Novartis Pharma Canada Inc.), administrés en une seule dose de 2,5 mg a été effectuée chez des hommes adultes en bonne santé (n = 19) et à jeun. Les résultats provenant de données mesurées sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Létrozole (1 x 2,5 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique** Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Essai*	Référence†	Ratio en % de la moyenne géométrique**	Intervalle de confiance de 90 %**
ASC ₀ à 72 h (ng·h/ml)	871.00 885.38 (18.52)	840.75 851.74 (16.12)	103,60 %	101,59 % à 105,65 %
C _{max} (ng/ml)	31.01 31.88 (25.97)	30.21 31.20 (27.97)	102,62 %	95,40 % à 110,39 %
ASC ₀ à inf [§] (ng·h/ml)	1488.28 (33.88)	1361.29 (27.06)		
T _{1/2} [§] (h)	54.31 (30.78)	50.74 (25.01)		
T _{max} [§] (h)	1.79 (63.23)	1.92 (70.07)		

* Comprimés pelliculés de 2,5 mg de ^{Pr}Zinda-LÉTROZOLE (Stason Pharmaceuticals, Inc.)

† Comprimés pelliculés de 2,5 mg de létrozole Femara^{MD} (commercialisés par Novartis Pharma Canada Inc. et achetés au Canada)

§ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV %) seulement

** À partir de la méthode des moindres carrés

Traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce chez les femmes ménopausées, l'étude BIG 1-98

Lors d'une étude multicentrique à double insu (BIG 1-98) sur le traitement adjuvant menée auprès de plus de 8000 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs ayant subi une résection, les patientes ont été affectées au hasard à l'un des groupes de traitement suivants :

A. traitement de 5 ans par le tamoxifène;

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

Les patientes en monothérapie ont fait l'objet d'un suivi médian de 73 mois; environ 45 % des patientes ont été suivies depuis au moins 5 ans.

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 8 et Figures 1 et 2). 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. Le suivi médian global a diminué de 60 mois et la durée médiane globale du traitement a diminué de 32 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 9). 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 (RR : 0,81; IC à 95 % : 0,70, 0,93; $p = 0,003$) (Tableau 8) 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). 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 au Tableau 7.

Tableau 7 : Données démographiques sélectionnées pour la population à l'étude soumise à un traitement adjuvant (population en intention de traiter)

Caractéristiques	Analyse principale (AP)		Analyse des groupes ayant reçu une monothérapie (AGM)	
	Létrozole N = 4003 (%)	Tamoxifène N = 4007 (%)	Létrozole N = 2463 (%)	Tamoxifène N = 2459 (%)
Âge (médián, ans)	61	61	61	61
Plage des âges (ans)	38-89	39-90	38-88	39-90
État du récepteur hormonal (%)				
RO + et/ou RP +	99,7	99,7	99,7	99,7
Inconnu	0,3	0,3	0,3	0,3
Statut ganglionnaire (%)				
Aucune atteinte ganglionnaire	52	52	50	52
Atteinte ganglionnaire	41	41	43	41
Atteinte ganglionnaire inconnue	7	7	7	7
Chimiothérapie adjuvante antérieure	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
Autres/données manquantes	1,9	1,8	1,6	1,3

Résultats sur l'efficacité de l'analyse principale

Les données du Tableau 8 et des Figures 1 et 2 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 8 sont les résultats de l'analyse principale après 26 et 60 mois de suivi (durée médiane).

Tableau 8 : Survie sans maladie et survie globale (population en intention de traiter de l'analyse principale) après une durée médiane du suivi de 26 mois et de 60 mois

Paramètre	Analyse principale originale Durée médiane du suivi : 26 mois Durée médiane du traitement : 24 mois Risque relatif (IC de 95 %); <i>p</i>	Analyse principale actualisée Durée médiane du suivi : 60 mois Durée médiane du traitement : 32 mois Risque relatif (IC de 95 %); <i>p</i>
Définition de la survie sans maladie selon le protocole ¹	0,81 (0,70, 0,93); <i>p</i> = 0,003	0,86 (0,77, 0,96); <i>p</i> = 0,008
Survie sans maladie excluant les deuxièmes tumeurs primitives	0,79 (0,68, 0,92); <i>p</i> = 0,002	0,85 (0,76, 0,96); <i>p</i> = 0,008
Temps écoulé avant la survenue de métastases à distance ²	0,73 (0,60, 0,88)	0,79 (0,68, 0,92)
SSMD ³	0,82 (0,70, 0,97)	0,84 (0,74, 0,95)
SSMG 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 (SG)	0,86 (0,70, 1,06)	0,87 (0,75, 1,01)

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 primaire autre qu'un cancer du sein ou décès sans apparition antérieure d'une manifestation cancéreuse, toutes causes confondues.

² Risque de métastases à distance seulement.

³ Manifestations touchant la survie sans métastases à distance : métastases à distance ou décès toutes causes confondues, selon ce qui se produit en premier.

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.

*Remarque : Dans l'analyse originale, la durée médiane du traitement était de 24 mois. Pour l'analyse actualisée, la durée de traitement dans les 2 groupes ayant reçu les médicaments de façon consécutive a été tronquée 30 jours après la substitution des traitements (à environ 2 ans), alors que la durée médiane de traitement était de 60 mois dans les groupes ayant reçu une monothérapie. La troncation effectuée dans 2 groupes a donné une durée médiane globale de traitement d'environ 32 mois.

Figure 1 Graphique illustrant la survie sans maladie par sous-groupe (durée médiane du suivi : 26 mois)

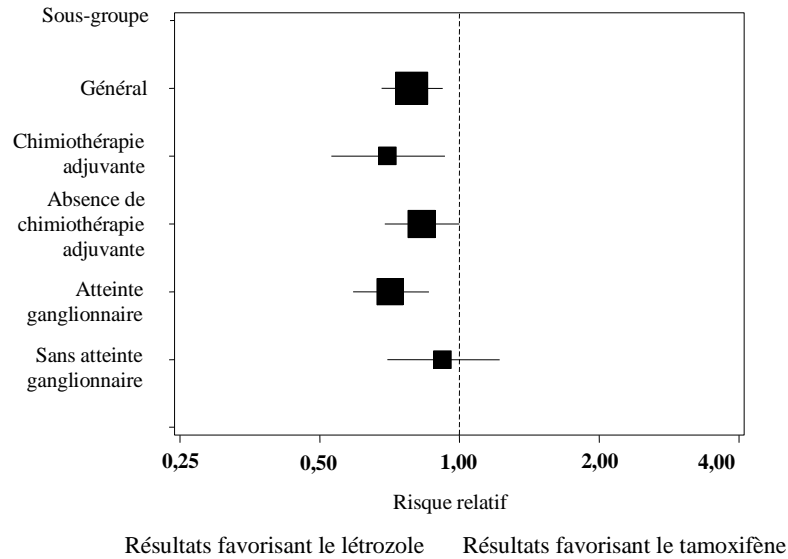
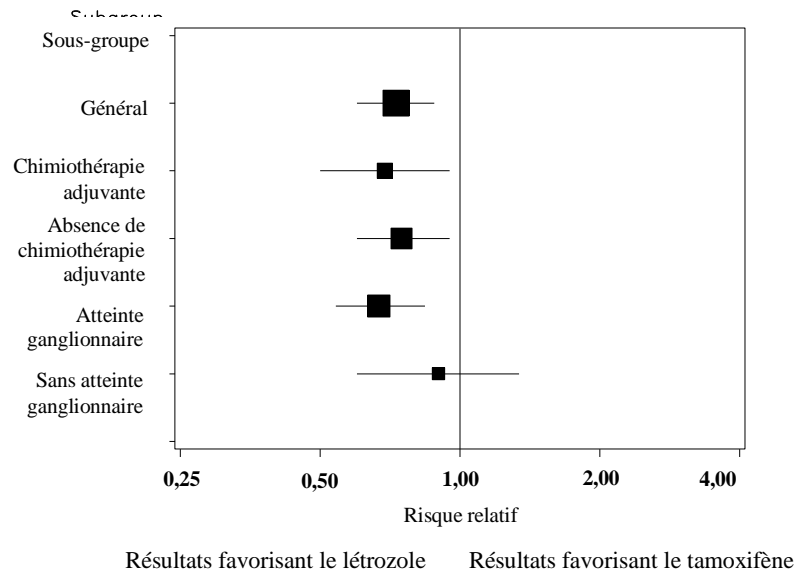


Figure 2 Graphique illustrant le temps écoulé avant la survenue de métastases à distance par sous-groupe (durée médiane du suivi : 26 mois)



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

Résultats d'efficacité de l'analyse des groupes ayant reçu une monothérapie (suivi médian du 73^e mois)

Lors du suivi médian de 73 mois et après un traitement d'une durée médiane de 60 mois, le risque de survie sans maladie a considérablement diminué avec le létrozole par rapport au tamoxifène (population en intention de traiter de l'analyse des groupes ayant reçu une

monothérapie : RR 0,88; IC à 95 % 0,78, 0,99; p=0,08) corroborant les résultats de l'analyse principale sur les données d'innocuité de 2005 (Tableau 9). Il n'y a pas eu d'écart dans la survie globale (RR : 0,87; IC à 95 %, 0,75 1,02; p=0,08) similaire aux résultats de l'analyse principale de 2005.

Tableau 9 Survie sans maladie et survie globale (population en intention de traiter de l'analyse des groupes ayant reçu une monothérapie) lors du suivi médian de 73 mois

	Létrozole N = 2463	Tamoxifène N = 2459	Risque relatif (IC à 95 %); P
Survie sans maladie (paramètre primaire)			
-Manifestations (définition du protocole)	509	565	0,88 (0,78, 0,99) valeur p ¹ =0,03
-Manifestations (à l'exclusion de l'apparition d'une deuxième tumeur primitive autre qu'un cancer du sein)	445	500	0,87 (0,76, 0,99) valeur p ¹ =0,03
Survie globale (paramètre secondaire)			
-Nombre de décès	303	343	0,87 (0,75, 1,02)
Métastases à distance (paramètre secondaire)	257	298	0,85 (0,72, 1,00)
Survie sans métastases à distance (paramètre secondaire)	477	525	0,89 (0,78, 1,01)
Survie sans maladie généralisée (paramètre secondaire, définition du protocole)	465	512	0,89 (0,79, 1,01)
• À l'exclusion de l'apparition d'une deuxième tumeur primitive autre qu'un cancer du sein)	401	446	0,87 (0,77, 101)
Cancer du sein controlatéral (invasif) (paramètre secondaire)	34	44	0,76 (0,49, 1,19)

IC = Intervalle de confiance

¹Test de Mantel-Haenzel, avec stratification en fonction de l'option de répartition aléatoire et de l'administration d'une chimiothérapie antérieure.

Traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce chez les femmes ménopausées, l'étude D2407 (voir aussi PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE)

L'étude D2407 était un essai multicentrique de phase III, mené en mode ouvert après répartition aléatoire visant à comparer les effet du létrozole sur la densité minérale osseuse (DMO), les marqueurs osseux et le bilan lipidique sérique à jeun de 2 traitements adjuvants, le létrozole et le

tamoxifène. En tout, 262 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein primitif avec récepteurs hormonaux positifs ayant subi une résection ont été réparties en 2 groupes qui 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 durant 2 ans, puis le létrozole chaque jour durant 3 ans.

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.

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.

Les données actuelles indiquent qu'aucune patiente présentant une DMO initiale normale n'a contracté l'ostéoporose dans les deux premières années et qu'une patiente atteinte d'ostéopénie au départ (score T de -1,9) a présenté l'ostéoporose pendant la période de traitement (évaluation centralisée fondée sur l'absorptiométrie biphotonique à rayons X [DXA]).

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 démontré 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 traité par le létrozole et chez 22 patientes (17 %) du groupe recevant le tamoxifène. De celles-ci, 7 patientes (5 %) de chaque groupe avaient subi des fractures cliniques. Le taux de fracture n'était pas significativement différent entre les traitements. 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 recevant le létrozole et 5 % des patientes sous tamoxifène.

Dans le groupe tamoxifène, le taux médian total de cholestérol avait baissé de 16 % après 6 mois par rapport aux valeurs de départ; une diminution similaire a été observée également lors de visites subséquentes jusqu'à 24 mois. Dans le groupe létrozole, le taux médian total de cholestérol était relativement stable au fil du temps, sans modifications importantes dans les valeurs initiales lors d'une visite unique. En raison d'une diminution du tamoxifène, cependant, les écarts entre les groupes de traitement avaient une forte importance statistique en faveur du tamoxifène à chaque temps de mesure ($p < 0,0001$). Des modifications importantes sur le plan

clinique ont été observées dans le taux de cholestérol total après 2 ans et ce, le plus souvent chez les patientes traitées par le létrozole (17 %) que par le tamoxifène (5 %).

On sait que le tamoxifène abaisse le taux de cholestérol total, plus particulièrement le cholestérol LDL. Au cours des deux 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 20 à 22 % dans le groupe tamoxifène. Les taux médians de cholestérol HDL sont demeurés relativement stables tout au long de cette période dans les 2 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 des taux de triglycérides entre les traitements.

Un nombre significativement plus élevé de patientes traitées par le létrozole ont reçu des hypolipidémifiants (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 hypolipidémifiant a été amorcé lorsque les taux de cholestérol total dépassaient 6 mmol/L.

Traitement adjuvant prolongé du cancer du sein au stade précoce chez les femmes ménopausées

L'étude MA-17 (CFEM345G MA-17) était un essai multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo, mené chez plus de 5100 femmes ménopausées atteintes d'un cancer primaire du sein avec récepteurs hormonaux positifs ou dont l'état des récepteurs était inconnu. Les patientes dont le cancer était toujours en rémission à la fin du traitement adjuvant par le tamoxifène (4,5-6 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 primaire (c'est-à-dire une récurrence locorégionale ou l'apparition de métastases à distance) ou au développement 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 de laboratoire.

Après l'examen des résultats de la première analyse provisoire planifiée, réalisée après un suivi médian de 28 mois et une durée médiane de traitement de 24 mois, et à la lumière d'un bienfait statistiquement significatif relatif à la survie sans maladie en faveur 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 une durée médiane de traitement 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 prolongé 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 une durée médiane de 31 mois de traitement adjuvant par le tamoxifène (plage de 12 à 106 mois). Chez les patientes qui sont passées au létrozole, les années-patientes de suivis subséquents 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.

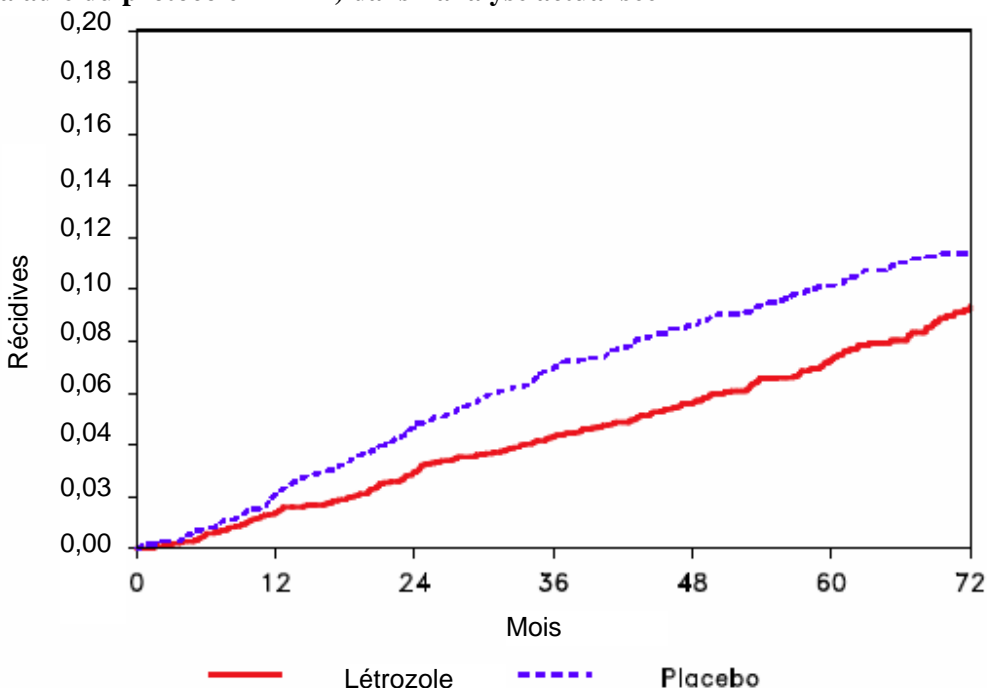
Le Tableau 10 montre les caractéristiques de départ chez la population de l'étude.

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

Caractéristiques de départ	Létrozole N = 2583	Placebo 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
État des récepteurs hormonaux (%)		
Aucune atteinte ganglionnaire	50	50
Atteinte ganglionnaire	46	46
Atteinte ganglionnaire inconnue	4	4
Chimiothérapie (%)	46	46

Remarque : Traitement préalable avec le tamoxifène dans les deux groupes variant de 4,5 à 6 ans avec une durée médiane du traitement de 5 ans.

Figure 3 : Temps écoulé avant la récurrence du cancer du sein (définition d'une manifestation de survie sans maladie du protocole MA-17) dans l'analyse actualisée



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

Les Tableaux 11 et 12 décrivent la survie sans maladie et la survie globale, et comprennent une analyse de sous-groupes tenant compte de l'état des récepteurs, de l'atteinte ganglionnaire et des antécédents de chimiothérapie après un suivi médian 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 solidité 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 quant à 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 entre les groupes (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 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 11 : 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 N = 2582	Placebo N = 2586	RR (IC de 95 %) ² Valeur de <i>p</i>	Létrozole N = 2582	Placebo N = 2586	RR (IC de 95 %) ² Valeur de <i>p</i>
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) -

RR = Risque relatif; IC = Intervalle de confiance

¹ Au moment de la levée de l'insu en 2003, 1551 patientes ayant été randomisées dans le groupe placebo (60 % des patientes qui avaient la possibilité de changer de traitement, c.-à-d. celles dont le cancer était en rémission) sont passées au létrozole 31 mois après la randomisation (durée médiane). 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 de l'état des récepteurs, de l'atteinte ganglionnaire et des antécédents de chimiothérapie adjuvante.

³ Définition du protocole de « manifestation touchant la survie sans maladie » : récurrence locorégionale, apparition de métastases à distance ou cancer du sein controlatéral.

⁴ Risque relatif approché et IC de 95 % pour le risque relatif approché.

Tableau 12 : Survie sans maladie et survie globale par état des récepteurs, atteinte ganglionnaire et traitement antérieur de chimiothérapie (population en intention de traiter modifiée)

	Analyse de 2004 – durée médiane du suivi : 28 mois		Analyse de 2008 – durée médiane du suivi : 62 mois ¹	
	RR (IC de 95 %) ²	Valeur de <i>p</i>	RR (IC de 95 %) ²	Valeur de <i>p</i>
Survie sans maladie (définition du protocole)				
État des récepteurs positif	0,57 (0,44, 0,75)	0,00003	0,74 (0,62, 0,89)	0,001
Atteinte ganglionnaire				
Négative	0,48 (0,30, 0,78)	0,002	0,67 (0,49, 0,93)	0,015
Positive	0,61 (0,44, 0,83)	0,002	0,78 (0,62, 0,97)	0,027
Chimiothérapie antérieure				
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				
Atteinte ganglionnaire				
Négative	1,36 (0,68, 2,71)	-	1,34 (0,99, 1,81)	-
Positive	0,61 (0,38, 0,97)	-	0,96 (0,75, 1,21)	-

RR = Risque relatif; 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 4 : Survie globale (temps écoulé avant la mort) – groupe de traitement randomisé indépendamment du changement de traitement (population en intention de traiter modifiée)

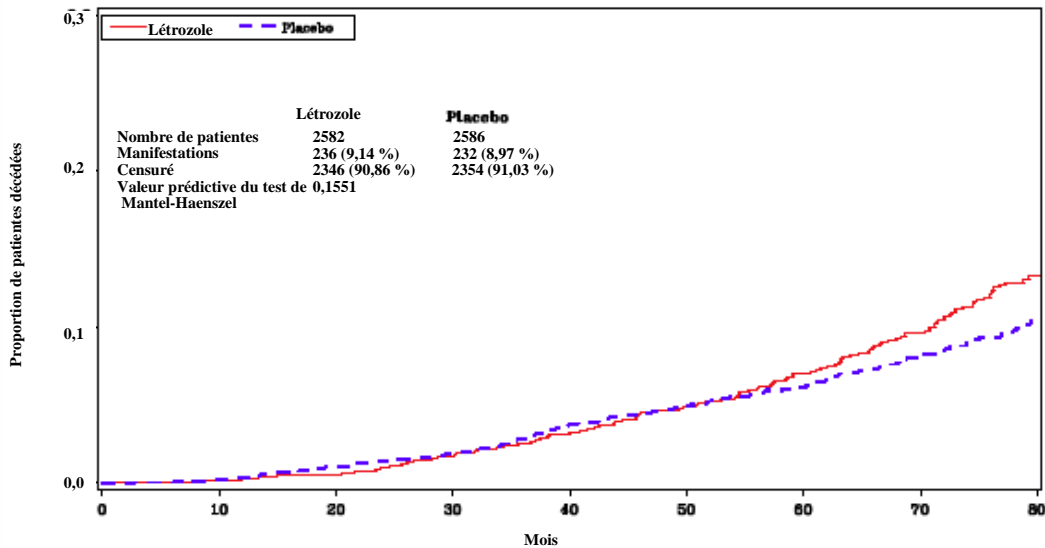
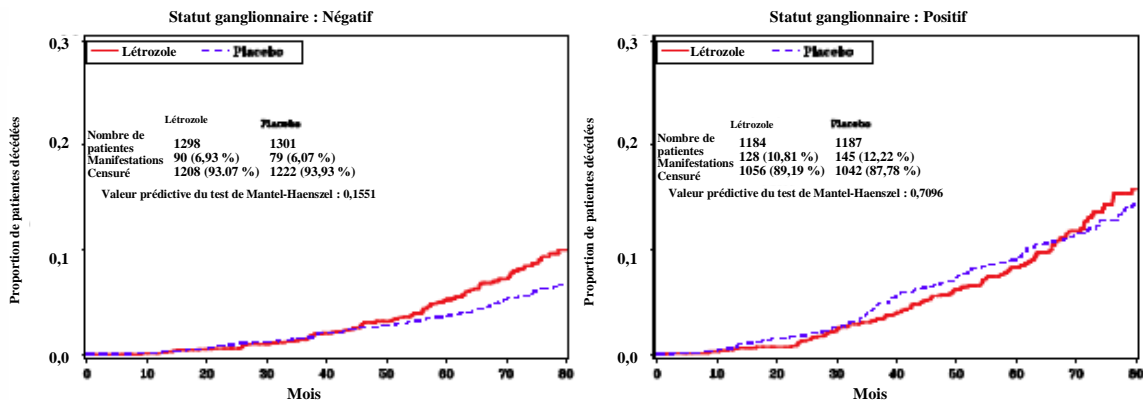


Figure 5 : Survie globale (temps écoulé avant la mort) par statut ganglionnaire – groupe de traitement randomisé indépendamment du changement de traitement (population en intention de traiter modifiée)



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 2 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 2 groupes (mais significativement plus dans le groupe létrozole que dans le groupe placebo) était la douleur musculaire.

Traitement de première intention

On a mené un essai de phase III multinational, bien conçu, à double insu, avec répartition aléatoire et à forte participation chez 907 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique. Les patientes ont reçu 2,5 mg/jour de létrozole ou 20 mg/jour de tamoxifène à la suite de la répartition aléatoire.

Le temps écoulé avant la progression (TEP) de la tumeur constituait le paramètre d'évaluation principal de l'essai. À cet égard, le létrozole s'est révélé supérieur au tamoxifène ($p < 0,0001$) chez les 907 participantes. Le TEP médian s'est établi à 9,4 et 6,0 mois respectivement chez les femmes qui recevaient le létrozole et le tamoxifène. Le létrozole s'est également révélé supérieur au tamoxifène en ce qui a trait aux paramètres secondaires suivants : réponse tumorale objective globale [réponse complète (RC) + réponse partielle (RP)], temps écoulé avant l'échec du traitement (TET) et bienfaits cliniques (RC+RP+Stabilisation ≥ 24 semaines). Le taux de réponse objective (TRO) était significativement plus élevé ($p = 0,0002$) chez les patientes qui recevaient le létrozole (réponse confirmée : 32 %; RC : 9 %; RP : 23 %; IC à 95 % : 28-36 % pour le TRO) plutôt que le tamoxifène (21 %; RC : 3 %; RP : 18 %; IC à 95 % : 17-25 % pour le TRO). La durée médiane de la réponse tumorale objective a été de 25 mois chez les femmes recevant le létrozole (IC à 95 % : 21-36 mois) et de 23 mois chez celles qui recevaient le tamoxifène (IC à 95 % : 20-26 mois). Si la différence observée entre les deux groupes n'était pas significative ($p = 0,0578$), elle favorisait le létrozole. Chez les patientes qui avaient répondu aux traitements, le risque relatif de progression ultérieure entre celles qui avaient reçu le létrozole et celles qui avaient reçu le tamoxifène s'élevait à 0,74 (IC à 95 % : 0,54-1,01; $p = 0,0578$). Outre que le létrozole a entraîné un taux de réponse significativement plus élevé, le risque ultérieur d'évolution tumorale était de 26 % plus faible chez les répondantes qui avaient reçu le létrozole plutôt que le tamoxifène (RR : 0,74; IC à 95 % pour le RR : baisse de 46 % à hausse de 1 % du risque ultérieur d'évolution chez les femmes recevant le létrozole plutôt que le tamoxifène, chez les répondantes).

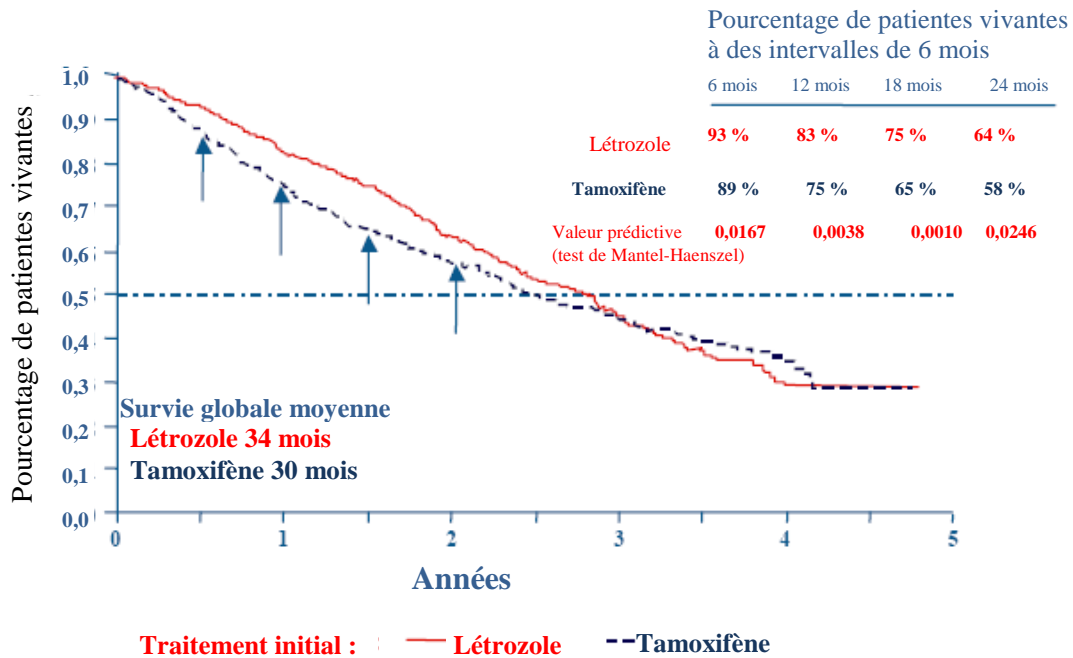
Le TET a été significativement plus long chez les femmes qui recevaient le létrozole plutôt que le tamoxifène ($p < 0,0001$). Le TET médian s'est établi à 9,0 et 5,7 mois respectivement chez les femmes qui recevaient le létrozole et le tamoxifène. Le létrozole s'est révélé significativement supérieur au tamoxifène sur le plan des bienfaits cliniques (50 et 38 %, respectivement, $p = 0,0004$).

On a analysé plus à fond les données tirées de cet essai afin d'établir les effets des antécédents d'un traitement adjuvant par le tamoxifène sur le TEP. Le létrozole s'est révélé supérieur au tamoxifène dans un sous-groupe de patientes qui n'avaient jamais reçu de tamoxifène auparavant. Le TEP médian s'est établi à 9,5 mois chez les 369 femmes qui recevaient le létrozole et à 6,0 mois chez les 371 femmes qui recevaient le tamoxifène ($p = 0,0003$). On a observé des résultats comparables chez les patientes qui avaient déjà reçu du tamoxifène dans le cadre d'un traitement adjuvant. Le TEP médian, de 8,9 mois chez les 84 femmes qui recevaient le létrozole, était significativement plus long que chez les 83 femmes qui avaient reçu le tamoxifène (5,9 mois; $p = 0,0033$). L'emploi du létrozole a entraîné un TEP significativement plus long que celui du tamoxifène, que les patientes aient ou non reçu un traitement adjuvant dans le passé.

On a également mené une analyse par sous-groupe des taux de réponse objective (RC+RP). Chez les patientes qui n'avaient pas reçu de traitement adjuvant par le tamoxifène dans le passé, le taux de réponse objective s'est élevé à 33 et 24 % respectivement chez les 369 femmes qui recevaient le létrozole et les 371 femmes qui recevaient le tamoxifène ($p = 0,039$). Chez les patientes qui avaient des antécédents de traitement adjuvant par le tamoxifène, la fréquence de réponse objective a été significativement plus élevée chez les femmes qui recevaient le létrozole (26 %) plutôt que le tamoxifène (8 %; $p = 0,0038$). Ces données témoignent de la supériorité du létrozole sur le tamoxifène quant au taux de réponse objective, que les patientes aient ou non reçu un traitement adjuvant par le passé.

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, $p = 0,005$). La durée totale du traitement endocrinien (temps écoulé avant le passage à la chimiothérapie) a été significativement plus longue chez les femmes qui recevaient le létrozole (durée médiane : 16 mois, IC à 95 % : 15 à 18 mois) plutôt que le tamoxifène (médiane : 9 mois, IC à 95 % : 8 à 12 mois [test de Mantel-Haenzel]; $p = 0,0047$).

Figure 6 : Analyse de la survie – Comparaison entre le létrozole et le tamoxifène



Traitement de deuxième intention

Dans le cadre d'un essai clinique contrôlé comparatif, à double insu, le taux global de réponse tumorale objective (réponse complète et réponse partielle) s'est établi à 23,6 et 16,4 % respectivement chez les femmes qui recevaient 2,5 mg/jour de létrozole et celles qui recevaient 160 mg/jour d'acétate de mégestrol. L'écart entre les taux de réponse s'est révélé significatif et favorisait le létrozole ($p = 0,04$).

Au cours d'un essai clinique ouvert avec répartition aléatoire, la survie à 2 ans s'est établie à 55,1 % et à 38,8 % respectivement chez les femmes qui recevaient le létrozole et celles qui recevaient de l'aminoglutéthimide à raison de 500 mg. La survie globale s'est révélée significativement plus longue chez les patientes qui recevaient le létrozole (indice corrigé de régression du risque de Cox : 0,68, IC à 95 % : 0,52-0,87, $p = 0,003$).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Pharmacodynamique

Le létrozole est un inhibiteur de l'aromatase à la fois plus puissant et plus sélectif que l'aminoglutéthimide (AG). En effet, des études *in vitro* réalisées à l'aide de préparations placentaires microsomiques humaines ont montré que le pouvoir inhibiteur du létrozole sur l'aromatase était de 150 à 250 fois supérieur à celui de l'AG. On a établi la spécificité du létrozole

en étudiant, *in vitro*, l'inhibition de la synthèse de l'estradiol et de la progestérone dans des coupes d'ovaire de hamster, et de la corticostéroïdogénèse dans des fragments de glande surrénale de rat (voir le Tableau 13).

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

	AG	létrozole	anastrozole	formestane
CI ₅₀ nmol (<i>puissance rel.</i>)*	1900 (1)	11,5 (165)	15 (127)	62 (31)
K _i nmol (<i>puissance rel.</i>)	530 (1)	2,1 (250)	–	20 (26,5)

* Concentration inhibant à 50 % la production de stéroïdes

Les résultats révèlent que, par comparaison à la CI₅₀ relative à la production d'estradiol, le létrozole n'inhibe pas la production de corticostérone à des concentrations 17 000 fois supérieures et inhibe la production d'aldostérone à des concentrations 10 000 fois supérieures à celles qui donnent lieu à une inhibition de la production d'œstrogènes. L'AG, au contraire, inhibe l'estradiol, la corticostérone et l'aldostérone à des concentrations séparées les unes des autres par un ordre de grandeur ou moins.

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

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

À la suite d'une administration par voie orale à des rates prépubères traitées par l'androstènedione, le létrozole s'est opposé à l'hypertrophie utérine liée à l'aromatase, la DE₅₀ se situant entre 1 et 3 µg/kg et la dose minimale efficace, à 0,3 µg/kg. Dans des conditions identiques, l'AG s'est opposé à cet effet utérotrophique attribuable à l'androstènedione moyennant une DE₅₀ de 30 mg/kg. Ainsi, lors de ces travaux, le létrozole s'est montré au-delà de 10 000 fois plus puissant que l'AG.

Chez des rates adultes ayant reçu par voie orale, pendant 14 jours, des doses de létrozole de 0,03, de 0,1 et de 1 mg/kg, on a observé un gain pondéral et une augmentation de la LH liés à la dose, une perturbation du cycle ovarien très marquée, significative et, ici encore, liée à la dose (la dose de 1 mg/kg a provoqué un diestrus permanent chez tous les animaux), ainsi qu'une diminution du poids utérin relatif. À une dose de 1 mg/kg, le létrozole a entraîné ces modifications d'origine œstrogénique avec une efficacité égale à celle de l'ovariectomie.

Lors d'une étude dans laquelle on a comparé les effets d'un traitement de 14 jours par le létrozole et l'anastrozole sur l'utérus de rates adultes réglées, le létrozole, à la dose de 1 mg/kg, s'est encore une fois montré aussi efficace que l'ovariectomie en ce qui touche la diminution du poids utérin. Quant à l'anastrozole, utilisé suivant des doses de 1 et de 10 mg/kg, il n'a pas eu d'incidence significative sur le poids utérin, le point de comparaison étant des animaux témoins non traités. Le létrozole est donc doté d'une puissance plus de 10 fois supérieure à celle de l'anastrozole pour réduire le poids utérin.

Des rates adultes atteintes d'un carcinome mammaire hormonodépendant provoqué par du 7,12-diméthylbenzathracène (DMBA) ou de la nitrosométhylurée (NMU) ont fait l'objet, pendant 6 semaines, d'un traitement quotidien par voie orale au moyen du létrozole. Celui-ci a entraîné un effet lié à la dose sur le volume tumoral moyen, la DE50 s'établissant à environ 0,03 mg/kg. Chez les deux modèles, l'efficacité maximale du traitement a été obtenue à une dose de 0,3 mg/kg. Cette dose de létrozole s'est opposée à l'apparition d'autres tumeurs.

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

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

Pharmacocinétique

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

Chez la souris, le rat et le chien, la forme inchangée du létrozole constituait la principale substance apparentée au médicament présente dans le plasma. Toujours chez ces trois espèces, l'exposition générale aux métabolites du létrozole s'est révélée tout au plus très faible; en effet, à la suite de l'administration de létrozole marqué au C¹⁴, la radioactivité plasmatique totale se rapprochait de la concentration du létrozole inchangé.

Si l'on classe les animaux en ordre décroissant selon la clairance plasmatique de la molécule mère, on obtient la distribution suivante : souris > rat > rate > chien. Après l'administration d'une dose unique, la demi-vie apparente de la phase terminale d'élimination dans le plasma a été d'environ 4-5 heures chez la souris, 7-10 heures chez le rat, 20-50 heures chez la rate et 60-90 heures chez le chien. On a constaté que le comportement pharmacocinétique variait en fonction du temps et de la dose administrée chez le rat.

La radioactivité produite par du létrozole marqué au C¹⁴ s'est distribuée rapidement dans l'organisme entier de souris, de rats et de chiens. Les concentrations étaient particulièrement élevées dans les glandes surrénales et dans le foie. Chez le rat pigmenté, on a observé une affinité marquée mais réversible du létrozole envers les structures des yeux et du pelage contenant de la mélanine. La radioactivité a chuté au cours des 14 jours ayant suivi l'administration du médicament, après quoi l'élimination des faibles taux résiduels de radioactivité s'est poursuivie très lentement.

La similitude entre les profils métaboliques des diverses espèces (y compris l'être humain) et des sexes donne à penser que la substance emprunte toujours la même voie, mais que des différences aux chapitres de la quantité d'enzymes et de la clairance rénale du létrozole modifient la vitesse et l'importance de son métabolisme. La principale voie empruntée chez le rat et l'être humain est la clairance métabolique, essentiellement la formation du métabolite de carbinol (CGP 44645), suivie d'une glucuronoconjugaison. Chez la souris, l'excrétion rénale du létrozole inchangé constitue la principale voie d'élimination.

Pharmacodynamie humaine

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) démontraient une diminution significativement supérieure de la DMO de la hanche à 24 mois par rapport aux valeurs de départ (Tableau 14).

Tableau 14 Pourcentage de variation de la densité minérale osseuse (DMO) de la hanche totale et de la colonne lombaire par rapport aux valeurs initiales au cours de 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	Statistique	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 Principal paramètre d'évaluation de la sous-étude sur les os

² Paramètre secondaire

³ Placebo jusqu'au passage au létrozole (si la patiente a changé 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 15 offre 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 15 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	Rachis lombaire (L2-L4)		Hanche totale	
	Létrozole N = 103	Tamoxifène N = 97	Létrozole N = 103	Tamoxifène N = 97
Variation par rapport au début de l'étude pertinente sur le plan clinique	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nombre 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)

Il n'y avait aucune différence significative entre les traitements dans le 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).

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.

Le Tableau 16 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 entre le létrozole et le placebo n'a été observée quant à la variation des taux de cholestérol total ou d'une autre fraction lipidique par rapport aux taux initiaux.

Tableau 16 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	Statistique	Létozole	Placebo ¹	Létozole	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

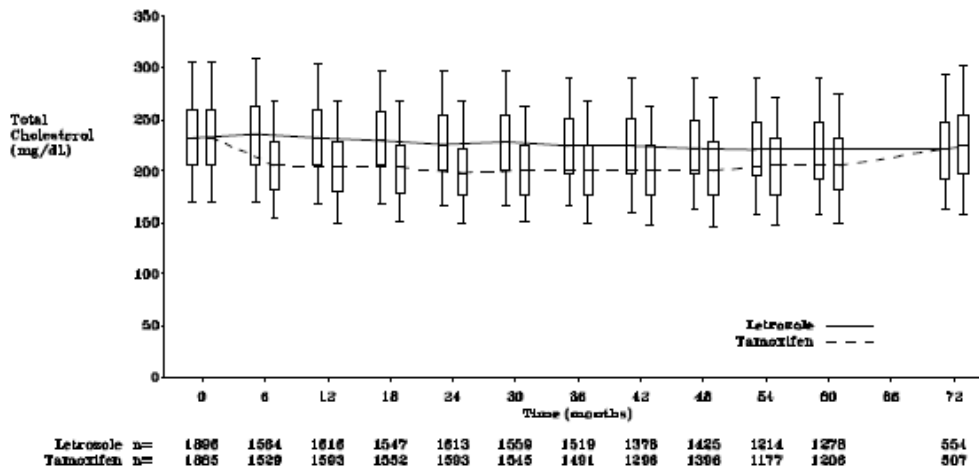
¹ Placebo jusqu'au passage au létozole (si la patiente a changé de traitement)

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 traité par le létozole, 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.

Un nombre considérablement plus élevé de patientes à qui on a administré le létozole ont reçu des hypolipémiants (20 %). On signale que des mesures alimentaires visant à baisser le bilan lipidique ont été utilisées par 4 % des patientes de chaque groupe de traitement.

Lors de 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 létozole. Dans le groupe tamoxifène, on a vu une diminution immédiate d'environ 14 % après 6 mois et des réductions médianes subséquentes variant de 10 à 14 % au fil des 5 années de traitement. Un an après la fin du traitement, les taux étaient revenus aux taux mesurés au début de l'étude (Figure 7).

Figure 7 Total cholesterol values over time in adjuvant study, BIG 1-98 (Safety population)



Total Cholesterol (mg/dL) : Taux de cholestérol total (mg/dL)
 Letrozole : Létrozole
 Tamoxifen : Tamoxifène
 Time (months) : Temps écoulé (mois)

De façon globale dans l'étude BIG 1-98 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 (RR : 1,83; IC à 95 % : 1,70, 1,97), mais les manifestations ont été de faible grade selon les critères de toxicité communs (*Common Toxicity Criteria*) (seules 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.

TOXICOLOGIE

Les diverses études précliniques sur l'innocuité de la substance, conduites chez les espèces animales habituelles, n'ont mis en évidence aucune toxicité visant l'organisme ou un organe cible.

Chez les rongeurs, la toxicité aiguë de doses de létrozole pouvant atteindre 2 000 mg/kg s'est révélée faible. Chez le chien, le létrozole s'est montré modérément toxique à une dose de 100 mg/kg (Tableau 18).

Lors d'études de toxicologie d'une durée maximale de 12 mois, on a administré des doses 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, modifications touchant les graisses), surtout chez les animaux traités par la dose la plus élevée. La dose sans

effet indésirable s'est établie à 0,3 mg/kg chez les deux espèces (Tableau 18). Une incidence accrue de vacuolisation (chez les deux sexes, à forte dose) et de nécrose hépatiques (femelles recevant les doses moyenne et forte) a également été notée chez des rats traités pendant 104 semaines dans le cadre d'une étude sur la cancérogénicité. Ces manifestations pourraient s'expliquer par les effets du létrozole sur la fonction endocrinienne et par la capacité de ce médicament de provoquer une induction enzymatique dans le foie. Cela dit, on ne saurait exclure la possibilité qu'un effet direct de la substance soit en cause.

L'administration orale du 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.

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 touchant la reproduction. 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 à 0,03 mg/kg/jour chez les mâles ainsi que les modifications morphologiques des testicules étaient irréversibles. Tous les autres effets étaient réversibles, du moins en partie, à des doses de 0,003 mg/kg/jour et 0,03 mg/kg/jour.

Tableau 17 Toxicité aiguë

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

Tableau 18 Toxicité à long terme

Durée du traitement	Espèce	Dose (mg/kg) / Voie d'administration	Principales constatations
13 semaines	Souris	0,6; 6,0; 60 / orale	Effets pharmacologiques sur l'appareil reproducteur 60 mg/kg : ↑ poids du foie
28 jours (pilote)	Rat	0,5; 5,0; 50 / orale	Effets pharmacologiques sur l'appareil reproducteur 50 mg/kg : ↑ poids du foie
3 mois	Rat	0,3; 3,0; 30 / orale	Effets pharmacologiques sur l'appareil reproducteur 3 et 30 mg/kg : ↑ poids du foie 30 mg/kg : signes d'activation thyroïdienne Dose sans effet indésirable : 0,3 mg/kg
6 / 12 mois	Rat	0,3; 3,0; 30 / orale	Effets pharmacologiques sur l'appareil reproducteur 30 mg/kg : fractures des os longs (5/40 f); ↑ poids du foie (m) Dose sans effet indésirable : 0,3 mg/kg
12 semaines (à partir du 7 ^e jour après la naissance) + 6 semaines de récupération	Rat	0,003; 0,03; 0,3 mg/kg/jour / gavage oral	Croissance et maturation osseuse : ↓ à partir de 0,003 chez les mâles et ↑ à partir de 0,003 chez les femelles ↓ DMO à 0,003 chez les femelles À partir de 0,003, ↓ fertilité, hypertrophie de l'hypophyse, modifications testiculaires comprenant : dégénérescence de l'épithélium des canalicules séminifères et œdème ovarien À partir de 0,03, kystes ovariens et atrophie de l'appareil reproducteur des femelles
28 jours (pilote)	Chien	5,0 / orale	Effets pharmacologiques sur l'appareil reproducteur
3 mois	Chien	0,03; 0,3; 3,0 / orale	Effets pharmacologiques sur l'appareil reproducteur Hypertrophie des cellules de Leydig, altération de la spermatogenèse à la dose de 0,03 mg/kg
6 / 12 mois	Chien	0,03; 0,3; 3,0 / orale	Effets pharmacologiques sur l'appareil reproducteur 3 mg/kg : hypertrophie centro-lobulaire des cellules hépatiques (f) Dose sans effet indésirable : 0,3 mg/kg

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 du 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.

Deux études de 104 semaines sur la cancérogénicité du composé ont été réalisées. Dans l'une d'elles, 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 6,0 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 l'incidence des tumeurs mammaires bénignes et malignes; chez les souris : hausse de l'incidence 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, une inflammation dermique et systémique s'est manifestée, surtout dans le groupe traité par la dose la plus élevée, lequel a, de ce fait, affiché un taux de mortalité plus élevé. On ne sait pas si ces observations constituent une conséquence indirecte de l'activité pharmacologique du létrozole (inhibition prolongée de la biosynthèse des œstrogènes) ou un effet direct du médicament.

Tableau 19 Études sur la mutagénicité

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

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

RÉFÉRENCES

1. BHATNAGAR A.S., NADJAFI C. et STEINER R. Aromatase inhibitors in cancer treatment. Dans : Stoll BA (éd.). Endocrine management of cancer. Karger Verlag, Bâle 1988; 2:30-42.
2. BHATNAGAR A.S., HÄUSLER A., SCHIEWECK K., LANG M. et BOWMAN R. Highly selective inhibition of estrogen biosynthesis by CGS 20267, a new non-steroidal aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1990; 37:1021-1027.
3. BHATNAGAR A.S., BATZL C., HÄUSLER A. et NOGUES V. The role of estrogen in the feedback regulation of follicle-stimulating hormone secretion in the female rat. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1993; 47:161-166.
4. BIG 1-98 COLLABORATIVE GROUP. A comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. *NEJM* 2005; 353: 2747-2757.
5. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G *et al.* Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: Double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* févr. 1998; 16 (2):453-461.
6. GERSHANOVICH M, CHAUDRI HA, CAMPOS D *et al.* Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: Randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Annals of Oncology* 1998;9;639-645.
7. GOSS PE, INGLE JN, MARTINO DP, *et al.* A randomized trial of létrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(19): 1793-1802.
8. GRODIN J.M., SIITERI P.K. et MacDONALD P.C. Source of estrogen production in the postmenopausal woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36:207-214.
9. HÄUSLER A., MONNET G., BORER C. et BHATNAGAR A.S. Evidence that corticosterone is not an obligatory intermediate in aldosterone biosynthesis in the rat adrenal. *J Steroid Biochem* 1989; 34:567-570.
10. IVESON T.J., SMITH I.E., AHERN J., SMITHERS D.A., TRUNET P.F. et DOWSETT M. Phase I study of the oral nonsteroidal aromatase inhibitor CGS 20267 in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:324-331.
11. IVESON T.J., SMITH I.E., AHERN J., SMITHERS D.A., TRUNET P.F. et DOWSETT M. Phase I study of the oral nonsteroidal aromatase inhibitor CGS 20267 in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Cancer Res* 1993; 53:266-270.

12. JENSEN E.V., GREENE G.L., CLOSS L.E., DeSOMBRE E.R. et NADJI M. Receptors reconsidered - A 20-year perspective. *Recent Prog Horm Res* 1982; 38:1-34.
13. KNUDSEN J.F. et MAHESH V.B. Initiation of precocious sexual maturation in the immature rat treated with dehydroepiandrosterone. *Endocrinology* 1975; 97:458-468.
14. KRAULIS I., TRAIKOV H., SHARPE M., RUF K.B. et NAFTOLIN F. Steroid induction of gonadotropin surges in the immature rat. I. Priming effects of androgens. *Endocrinology* 1978; 103:1822-1828.
15. McGUIRE W.L. Steroid hormone receptors in breast cancer treatment strategy. *Recent Prog Horm Res* 1980; 36:135-146.
16. SCHIEWECK K., BHATNAGAR A.S. et MATTER A. CGS 16949A, a new nonsteroidal aromatase inhibitor: Effects on hormone-dependent and -independent tumors in vivo. *Cancer Res* 1988; 48:834-838.
17. WINER EP, HUDUS C, Burstein HJ, *et al.* American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: Status report 2004. *JCO* 2005; 23(3): 1-11.
18. Femara[®] (létrozole), comprimés de 2,5 mg. Monographie de produit. Novartis Pharma Canada Inc. Numéro de contrôle de la présentation : 163549. Date de révision : le 25 juillet 2013

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr ZINDA-LÉTROZOLE COMPRIMÉS DE LÉTROZOLE USP

Le présent dépliant qui constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Zinda-LÉTROZOLE s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la Zinda-LÉTROZOLE.

Pour toute question au sujet de ce médicament, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

- le traitement adjuvant chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein invasif au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs;
- le 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;
- le traitement de première intention du cancer du sein avancé chez la femme ménopausée;
- l'hormonothérapie du cancer du sein avancé ou métastatique, après une récurrence ou l'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.

Effets de ce médicament :

L'œstrogène est une hormone sexuelle féminine produite normalement par le corps; cette hormone stimule la croissance du tissu mammaire, mais favorise aussi l'évolution de certains types de cancers du sein. Zinda-LÉTROZOLE est un inhibiteur de l'aromatase, une substance nécessaire à la production d'œstrogène. En se liant à l'aromatase, Zinda-LÉTROZOLE freine la production d'œstrogène et, par conséquent, la progression du cancer du sein.

Qu'est-ce qu'un traitement adjuvant?

Dans le cancer du sein, le traitement adjuvant s'inscrit

immédiatement après la chirurgie mammaire (traitement principal ou initial) et vise à réduire le risque de récurrence. Le traitement adjuvant par Zinda-LÉTROZOLE s'adresse aux femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs, qui ont déjà subi une intervention chirurgicale, afin de réduire le risque d'une récurrence.

Qu'est-ce qu'un traitement adjuvant prolongé?

Le traitement adjuvant prolongé est destiné à prévenir les récurrences de cancer chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs ayant déjà reçu un traitement adjuvant standard par le tamoxifène pendant une durée approximative de 5 ans. Le terme *traitement adjuvant prolongé* signifie que le traitement est administré au-delà des 5 années de traitement hormonal standard.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Zinda-LÉTROZOLE ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents âgés de moins de 18 ans. Zinda-LÉTROZOLE ne doit pas être administré dans les cas de maladie avec récepteurs hormonaux négatifs.

N'utilisez pas Zinda-LÉTROZOLE si :

- vous avez une réaction inhabituelle ou allergique au létrozole ou à tout autre ingrédient contenu dans Zinda-LÉTROZOLE;
- vous avez encore des menstruations;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez, car Zinda-LÉTROZOLE peut nuire à votre bébé

Ingrédient médicamenteux :

Le létrozole

Ingrédients non médicamenteux :

Les comprimés de Zinda-LÉTROZOLE contiennent les ingrédients non médicamenteux suivants : lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et amidon pré-gélatinisé. Ils contiennent aussi les ingrédients d'enrobage suivants : oxyde de fer jaune, macrogol/polyéthylène glycol 3350, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

Les formes posologiques sont :

Comprimés de Zinda-LÉTROZOLE (létrozole) de 2,5 mg.

Les comprimés de Zinda-LÉTROZOLE (létrozole) de

2,5 mg sont pelliculés, de forme ronde et légèrement biconvexe, aux bords biseautés et de couleur beige à jaune foncé portant l'inscription « INT » d'un côté avec face lisse de l'autre côté.

Les comprimés de Zinda-LÉTROZOLE sont offerts dans des plaquettes alvéolées contenant 15 comprimés et dans des flacons contenant 30 et 100 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

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

Le Zinda-LÉTROZOLE entraîne une baisse du taux sanguin d'œstrogènes qui peut causer une réduction de la densité minérale osseuse, donc l'augmentation du risque de perte osseuse (ostéoporose) et/ou de fracture.

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

Vous ne devriez **pas** utiliser Zinda-LÉTROZOLE si vous pouvez devenir enceinte, êtes enceinte ou allaitez. Zinda-LÉTROZOLE pourrait nuire à la santé de la mère et du fœtus, avec notamment un risque de malformations fœtales. Si vous pouvez tomber enceinte (et même si vous êtes en période de périménopause ou ménopausée depuis peu), vous devez discuter avec votre médecin du besoin de contraception efficace.

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

Zinda-LÉTROZOLE ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents âgés de moins de 18 ans.

Précautions à prendre avant d'amorcer le traitement :

Indiquez à votre médecin si :

- vous souffrez d'une grave maladie du rein ou du foie;
- vous êtes soumise à une hormonothérapie

substitutive;

- vous recevez un autre traitement contre le cancer;
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux d'ostéoporose ou si vous avez déjà eu un diagnostic de densité minérale osseuse diminuée ou si vous avez récemment été victime d'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, étant donné que Zinda-LÉTROZOLE peut hausser le taux de lipides;
- vous avez ou avez déjà eu une maladie cardiaque ou vasculaire dont l'une des suivantes : crise cardiaque, AVC ou hypertension non contrôlée, étant donné que Zinda-LÉTROZOLE peut accroître le risque de maladie cardiovasculaire ou cardiaque;
- vous présentez une intolérance au sucre de lait (lactose);
- vous avez des douleurs osseuses, ou articulaires ou musculaires.

Votre médecin voudra peut-être vérifier votre taux hormonal avant que vous preniez Zinda-LÉTROZOLE et régulièrement durant les 6 premiers mois de traitement pour confirmer votre statut ménopausique (fin de vos règles).

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines :

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Pendant votre traitement par Zinda-LÉTROZOLE, veuillez aviser votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament d'ordonnance, un médicament en vente libre, des vitamines ou des produits naturels, en particulier :

- le tamoxifène; ou
- d'autres antiœstrogènes ou traitements contenant des œstrogènes.

Ces substances peuvent diminuer l'effet de Zinda-LÉTROZOLE.

UTILISATION APPROPRIÉE DU MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La posologie habituelle est de 1 comprimé de Zinda-LÉTROZOLE à prendre 1 fois par jour. Vous devez prendre le comprimé en entier avec un peu d'eau et l'avaler. Zinda-LÉTROZOLE peut être pris avec ou sans aliments. Il est préférable de prendre Zinda-LÉTROZOLE tous les jours vers la même heure.

Surdose :

En cas de surdose connue ou suspectée, veuillez communiquer immédiatement avec votre médecin ou avec le centre antipoison de votre région. Montrez votre emballage de comprimés. Un traitement médical pourrait être nécessaire.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de Zinda-LÉTROZOLE, ne vous inquiétez pas : prenez votre comprimé dès que vous constatez votre oubli. Cependant, s'il est bientôt l'heure de la dose suivante (p. ex., dans les 2 ou 3 heures qui précèdent), sautez la dose oubliée et revenez à votre horaire de traitement habituel. Ne doublez pas la dose pour rattraper celle que vous avez oubliée de prendre.

MARCHE À SUIVRE EN RELATIVE AUX EFFETS SECONDAIRES

Les patientes qui prennent Zinda-LÉTROZOLE, ou n'importe quel autre médicament, peuvent éprouver des effets secondaires. La plupart des effets secondaires observés étaient faibles ou modérés. Ils disparaissent généralement dans les quelques jours ou semaines qui suivent le début du traitement. Si ces effets sont incommodants ou ne disparaissent pas au cours du traitement, veuillez le signaler à votre médecin.

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

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

- augmentation du taux de cholestérol (hypercholestérolémie)
- bouffées de chaleur
- sudation accrue
- sueurs nocturnes

- fatigue (y compris faiblesse et malaise généralisé)
- douleurs osseuses et articulaires (arthralgie)

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

- maux de tête
- éruption cutanée
- étourdissements
- troubles gastro-intestinaux (tels que des nausées, des vomissements, de l'indigestion, de la constipation, de la diarrhée)
- augmentation ou perte de l'appétit
- augmentation du taux de sucre sanguin (hyperglycémie)
- incontinence urinaire
- douleur musculaire
- perte osseuse (ostéoporose)
- fractures
- dépression
- gain de poids
- anxiété
- insomnie
- perte de cheveux
- saignements vaginaux
- sécheresse de la peau
- élévation de la tension artérielle (hypertension)
- douleur abdominale

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

- troubles nerveux (telles nervosité, irritabilité, somnolence)
- douleur ou sensation de brûlure dans les mains ou les poignets (syndrome du canal carpien)
- sensibilité réduite au toucher (dysesthésie)
- irritation des yeux
- palpitations, fréquence cardiaque rapide
- éruptions cutanées avec démangeaisons (urticaire), gonflement rapide du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge (œdème de Quincke)
- réaction allergique sévère (anaphylaxie)
- problèmes vaginaux (tels que des pertes vaginales ou de la sécheresse)
- raideurs articulaires (arthrite)
- douleur au(x) sein(s)
- fièvre
- soif, altération du goût, sécheresse de la bouche
- sécheresse des membranes muqueuses
- perte de poids
- infection urinaire, augmentation de la fréquence des mictions

- toux
- résultats anormaux aux tests de fonction hépatique (analyses sanguines).

Effets secondaires avec fréquence inconnue

- Ténosynovite du fléchisseur ou « doigt gâchette », un trouble dans lequel l'un de vos doigts ou de vos pouces demeure bloqué en position repliée.

Si certains de ces effets vous affectent gravement, **veuillez communiquer avec votre médecin.**

Dans le cas de tout autre effet secondaire observé n'apparaissant pas dans le présent feuillet, veuillez en aviser votre médecin ou pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquents			
– douleurs dans les muscles, les os et les articulations;	X		
– raideurs articulaires;	X		
– tristesse persistante (dépression)		X	
Peu fréquents			
– sensation de serrement ou de lourdeur à la poitrine ou douleur irradiant de la poitrine vers le bras ou l'épaule, le cou, les dents ou la mâchoire, l'abdomen ou le dos (signes d'angine de poitrine ou de crise cardiaque);		X	X

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
– engourdissement ou faiblesse du bras, de la jambe ou d'une autre partie du corps, perte de coordination, altérations de la vision, mal de tête soudain, nausées, difficulté à parler ou à respirer (signes d'une maladie cérébrale comme un AVC);		X	X
– enflure et rougeur à une veine qui est très sensible et même douloureuse au toucher (signes d'inflammation veineuse due à un caillot de sang, p. ex. thrombophlébite);		X	X
– difficulté à respirer, douleur à la poitrine, évanouissement, pouls rapide, changement de coloration de la peau (bleuissement) (signes de formation de caillots dans les poumons comme dans le cas d'une embolie pulmonaire);		X	X

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
– enflure des bras, des mains, des pieds, des chevilles ou d’autres parties du corps (signes d’œdème);		X	X
– enflure, principalement du visage et de la gorge (signes d’une réaction allergique);		X	X
– fièvre intense, frissons ou plaies dans la bouche attribuables à des infections (signes d’une faible concentration de globules blancs);		X	X
– vision trouble (signe de cataracte);		X	X
– jaunissement de la peau et des yeux, nausées, perte d’appétit, urine foncée (signes d’hépatite);		X	X
– éruption cutanée, rougeur de la peau, vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, peau qui pèle et fièvre (signes de troubles cutanés).		X	X

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Garder les comprimés dans un endroit sec à la température ambiante (15 et 30 °C). Éviter les endroits où la température peut s’élever à plus de 30 °C.

Craint l’humidité.

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

Date de péremption :

Ne prenez pas Zinda-LÉTROZOLE passé la date de péremption paraissant sur la boîte ou le flacon après la mention EXP. La date d’expiration fait référence au dernier jour du mois. N’oubliez pas de remettre à votre pharmacien les médicaments non utilisés.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUÇONNÉS**

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

- En ligne
<http://www.hc-sc.gc.ca/medeff/fra.php>
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste, à l’adresse Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

8250, boulevard Décarie, Bureau 110

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé en communiquant avec le distributeur, Zinda Pharma Ltée à l'adresse suivante :

Montréal (Québec) H4P 2P5

Ce dépliant a été rédigé par Stason Pharmaceuticals, Inc.

Dernière révision : Le 10 janvier 2014