

*Espace réservé au cachet
indiquant que le texte a été
approuvé*

Létrozole Devatis

Composition

Principes actifs

Létrozole.

Excipients

Lactose monohydraté (61.5 mg), amidon de maïs, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique (type A) (correspond à 0.21 mg de sodium), stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, enrobage: hypromellose, macrogol, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer (E172).

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Comprimés pelliculés à 2.5 mg.

Indications/Possibilités d'emploi

- Traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce (en présence de récepteurs positifs aux œstrogènes ou à la progestérone ou statut inconnu), chez la femme ménopausée.
- Traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce (en présence de récepteurs positifs aux œstrogènes ou à la progestérone ou statut inconnu), chez la femme ménopausée ayant reçu un traitement adjuvant par le tamoxifène pendant 5 ans (thérapie adjuvante prolongé).
- Traitement du cancer du sein au stade avancé, chez la femme ménopausée (ménopause naturelle ou artificielle) dont la tumeur présente des récepteurs positifs aux œstrogènes ou à la progestérone ou de statut inconnu.

Posologie/Mode d'emploi

Patientes adultes

La posologie recommandée est de 2.5 mg de Létrozole Devatis une fois par jour (1×/j), pris au cours ou en dehors des repas (cf. «Pharmacocinétique; Absorption»).

Le traitement adjuvant par Létrozole Devatis doit être effectué pendant 5 ans ou jusqu'à l'apparition d'une récurrence. Le traitement adjuvant prolongé par Létrozole Devatis suite au traitement de 5 ans par le tamoxifène doit être poursuivi jusqu'à l'apparition d'une récurrence.

Chez les patientes présentant un cancer du sein au stade avancé, le traitement par Létrozole Devatis doit être poursuivi jusqu'à l'apparition d'une progression tumorale.

Instructions posologiques particulières

Posologie en cas d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique légère à modérée (score Child-Pugh A ou B). Une surveillance étroite s'impose chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C) (cf. «Mises en garde et précautions» et «Pharmacocinétique»).

Posologie en cas d'insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine ≥ 10 ml/min). Les données sont insuffisantes chez les patientes présentant une clairance de la créatinine <10 ml/min (cf. «Mises en garde et précautions» et «Pharmacocinétique»).

Enfants et adolescents

Létrozole Devatis ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent.

Patientes âgées (à partir de 64 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes âgées.

Mode d'administration

Létrozole Devatis peut être pris au cours ou en dehors des repas, car l'alimentation n'a aucun effet sur l'ampleur de l'absorption.

Dose oubliée

Une dose oubliée doit être prise aussitôt que la patiente s'en aperçoit. Toutefois, dans le cas où il est presque l'heure de prendre de la dose suivante, la patiente ne doit pas prendre la dose oubliée, mais poursuivre son schéma posologique normal. Les doses ne doivent pas être doublées car des doses quotidiennes supérieures à la dose recommandée de 2.5 mg peuvent entraîner une augmentation de l'exposition systémique plus que proportionnelle à la dose (cf. «Pharmacocinétique»).

Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Statut endocrinien préménopausal.

Grossesse, allaitement (cf. «Grossesse/Allaitement» et «Données précliniques»).

Mises en garde et précautions

Statut ménopausique

Chez les patientes dont le statut post-ménopausique ne semble pas évident, il faut, avant de débiter le traitement, déterminer les taux de LH, de FSH et/ou d'estradiol afin d'établir clairement le statut ménopausique.

Interactions

L'administration concomitante de Létrozole Devatis et de tamoxifène, d'autres anti-œstrogènes ou de traitements à base d'œstrogènes doit être évitée, car ces substances peuvent diminuer l'action pharmacologique du létrozole (cf. «Interactions»).

Effets sur les os

Létrozole Devatis diminue les concentrations d'œstrogènes circulants et peut par conséquent entraîner une diminution de la densité minérale osseuse lors d'un traitement de longue durée. Dans une étude contrôlée contre placebo, des cas d'ostéoporose et de fractures ont plus souvent été observés sous létrozole que sous placebo. Chez les femmes présentant une ostéoporose ou un risque d'ostéoporose, il faut, lors du traitement adjuvant par Létrozole Devatis, déterminer la densité osseuse par ostéodensitométrie au début du traitement, puis à intervalles réguliers. Le cas échéant, une prophylaxie ou un traitement de l'ostéoporose devra être instauré et soigneusement surveillé.

Tendinite et rupture du tendon

Des cas de tendinite et de rupture du tendon (rares) peuvent survenir. Les patients doivent être étroitement surveillés et des mesures appropriées (p.ex. immobilisation) doivent être prises pour les tendons touchés (cf. rubrique «Effets indésirables»).

Insuffisance rénale

Létrozole Devatis n'a pas fait l'objet d'études cliniques chez les femmes présentant une clairance de la créatinine <10 ml/min. Le rapport bénéfice-risque doit être examiné attentivement avant une administration de Létrozole Devatis chez de telles patientes.

Insuffisance hépatique

Chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique grave (Child-Pugh C), l'exposition systémique et la demi-vie terminale étaient env. 2× plus élevées que chez les volontaires saines (cf. «Pharmacocinétique»). C'est pourquoi ces patientes doivent être surveillées étroitement. Des données cliniques portant sur des doses répétées ne sont pas disponibles.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne devraient pas prendre ce médicament.

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

Interactions

Le létrozole est métabolisé essentiellement dans le foie. La clairance métabolique du létrozole est déterminée par les cytochromes P450 CYP3A4 et CYP2A6. Par conséquent, les médicaments connus pour exercer des effets sur le CYP3A4 et le CYP2A6 peuvent influencer l'élimination

systémique du létrozole. Le métabolisme du létrozole semble présenter une faible affinité pour le CYP3A4 car une saturation de cette enzyme n'a pas été possible, même à des concentrations plus de 150 fois supérieures aux concentrations plasmatiques de létrozole observées dans la situation clinique typique à l'état d'équilibre.

Médicaments susceptibles d'augmenter la concentration sérique de létrozole

Les inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP2A6 pourraient diminuer la métabolisation du létrozole et provoquer ainsi une augmentation des concentrations plasmatiques de létrozole. L'administration concomitante de médicaments inhibant fortement ces enzymes (inhibiteurs puissants du CYP3A4: entre autres itraconazole, posaconazole, voriconazole, cobicistat, ritonavir, clarithromycine et télithromycine; inhibiteurs puissants du CYP2A6) peut augmenter l'exposition au létrozole. La prudence est donc recommandée lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou du CYP2A6.

Médicaments susceptibles de diminuer la concentration sérique de létrozole

Les inducteurs du CYP3A4 pourraient accélérer la métabolisation du létrozole et provoquer ainsi une diminution des concentrations plasmatiques de létrozole. L'administration concomitante de médicaments inducteurs du CYP3A4 (p.ex. phénytoïne, rifampicine, carbamazépine, phénobarbital et millepertuis) peut diminuer l'exposition au létrozole. La prudence est donc recommandée lors de l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4. Aucun médicament inducteur du CYP2A6 n'est connu à ce jour.

L'administration concomitante non indiquée de létrozole (2.5 mg) et de tamoxifène (20 mg/j) a entraîné une diminution moyenne de la concentration plasmatique de létrozole de 38% (cf. «Mises en garde et précautions»). Létrozole n'a pas eu d'effets sur la concentration plasmatique de tamoxifène. Les expériences cliniques issues des études sur le traitement de deuxième intention du cancer du sein montrent que ni l'effet thérapeutique du traitement par létrozole ni l'apparition d'effets indésirables ne sont augmentés lorsque létrozole est administré immédiatement après le tamoxifène.

Médicaments dont les taux sériques systémiques pourraient être influencés par le médicament

In vitro, le létrozole inhibe l'isoenzyme CYP2A6 et dans une moindre mesure l'isoenzyme CYP2C19 du cytochrome-P450; la pertinence clinique de cette observation est cependant inconnue. La prudence est donc recommandée lors de l'administration concomitante de létrozole et de médicaments dont l'élimination dépend essentiellement du CYP2C19 et qui présentent une marge thérapeutique étroite (p.ex. phénytoïne et clopidogrel). Aucun substrat du CYP2A6 ayant une marge thérapeutique étroite n'est connu à ce jour.

Les études d'interactions cliniques réalisées avec la cimétidine (connue pour être un inhibiteur non spécifique du CYP2C19 et du CYP3A4) et la warfarine (un substrat sensible du CYP2C9 ayant une marge thérapeutique étroite, utilisé fréquemment en traitement associé dans la population cible du

létrazole) ont révélé que l'administration concomitante de létrazole et de ces médicaments n'entraîne aucune interaction cliniquement pertinente.

Une revue des données des études cliniques n'a montré aucune autre interaction cliniquement pertinente avec d'autres médicaments fréquemment prescrits.

Grossesse, Allaitement

Létrazole Devatis est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (cf. «Contre-indications»). Des cas d'avortements spontanés et de malformations congénitales ont été rapportés après la commercialisation chez des enfants dont les mères avaient pris létrazole pendant la grossesse (cf. «Mises en garde et précautions» et «Données précliniques»). Le médecin doit informer les femmes en âge de procréer, les femmes en péri-ménopause et celles récemment ménopausées de la nécessité d'une contraception appropriée. Létrazole Devatis est indiqué uniquement chez la femme ménopausée (cf. «Mises en garde et précautions»).

Il n'existe pas de données adéquates concernant l'emploi de Létrazole Devatis chez la femme enceinte.

Des études expérimentales réalisées chez l'animal ont montré une toxicité de la reproduction (cf. «Données précliniques»).

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Étant donné que de la fatigue et des vertiges ont été observés sous létrazole et que de la somnolence a été rapportée occasionnellement, la prudence est de rigueur lors de la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Effets indésirables

Des effets indésirables sont apparus chez 80% des patientes lors du traitement adjuvant et lors du traitement adjuvant prolongé, ainsi que chez environ un tiers des patientes traitées lors du traitement du cancer du sein au stade avancé. Les effets indésirables observés étaient généralement de nature légère à modérée.

Les effets indésirables les plus souvent mentionnés lors des études cliniques ont été: bouffées de chaleur, hypercholestérolémie, hyperhidrose et fatigue (y compris léthargie, malaise et asthénie). De nombreux effets indésirables (p. ex. bouffées de chaleur, alopecie et saignements vaginaux) sont attribuables à la privation d'œstrogènes.

Les effets indésirables ci-après ont été observés dans le cadre d'études cliniques ainsi que de la phase post-marketing.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont rangés par classe de système d'organes de la classification MedDRA et par fréquence selon la convention suivante:

Fréquences: «très fréquents» ($\geq 1/10$), «fréquents» ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), «occasionnels» ($\geq 1/1'000$ à $< 1/100$), «rares» ($\geq 1/10'000$ à $< 1/1'000$), «très rares» ($< 1/10'000$), «fréquence inconnue» (essentiellement basé sur les déclarations spontanées de la surveillance du marché, une fréquence précise ne peut pas être évaluée).

Infections et infestations

Occasionnels: infections des voies urinaires.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Occasionnels: leucopénie.

Affections du système immunitaire

Fréquence inconnue: réaction anaphylactique, angioœdème.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquents: hypercholestérolémie (jusqu'à 42%).

Fréquents: appétit diminué, augmentation de l'appétit, poids augmenté.

Occasionnels: poids diminué.

Affections psychiatriques

Fréquents: dépression.

Occasionnels: anxiété, nervosité, irritabilité.

Affections du système nerveux

Fréquents: céphalées, sensation vertigineuse, vertiges.

Occasionnels: somnolence, insomnies, dysesthésie, paresthésie, hypoesthésie, troubles du goût, atteinte de la mémoire, syndrome du canal carpien.

Affections oculaires

Occasionnels: vision trouble, irritation oculaire, cataracte.

Affections cardiaques

Fréquents: palpitations.

Occasionnels: tachycardie, cardiopathie ischémique (y compris un angor [apparition de novo ou aggravation d'un angor, angor nécessitant une intervention chirurgicale], infarctus du myocarde), insuffisance cardiaque.

Affections vasculaires

Très fréquents: bouffées de chaleur (jusqu'à 51%).

Fréquents: hypertension, événements thromboemboliques veineux.

Occasionnels: hypotension, thrombophlébite superficielle, accident vasculaire cérébral (y compris accidents ischémiques transitoires).

Rares: embolie pulmonaire, thrombose artérielle.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Occasionnels: toux, dyspnée.

Affections gastro-intestinales

Fréquents: douleur abdominale, nausée, vomissements, dyspepsie, constipation, diarrhée.

Occasionnels: bouche sèche, sécheresse muqueuse, stomatite.

Affections hépatobiliaires

Occasionnels: enzymes hépatiques élevés, hyperbilirubinémie, ictère.

Très rares: hépatite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquents: hyperhidrose (jusqu'à 26%).

Fréquents: peau sèche, éruption érythémateuse, maculopapuleux, psoriasiforme et vésiculaire, alopecie.

Occasionnels: prurit, urticaire.

Fréquence inconnue: érythème multiforme, nécrolyse épidermique toxique.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Très fréquents: arthralgies (jusqu'à 40%).

Fréquents: myalgie, douleurs osseuses, dorsalgie, arthrite, ostéoporose, fractures osseuses.

Occasionnels: tendinite.

Rares: rupture du tendon.

Fréquence inconnue: doigt à ressaut.

Affections du rein et des voies urinaires

Occasionnels: pollakiurie.

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquents: saignements vaginaux

Occasionnels: sécheresse vulvovaginale, sécrétions vaginales, douleur mammaire.

Troubles généraux

Très fréquents: fatigue (jusqu'à 26%) (y compris léthargie, asthénie, malaise).

Fréquents: œdème périphérique, douleur thoracique.

Occasionnels: soif, fièvre, œdèmes généralisés.

Effets indésirables cardiaques

Dans l'étude sur le traitement adjuvant, des infarctus du myocarde ont été plus souvent observés sous létrozole que sous tamoxifène, à l'inverse des événements thromboemboliques veineux plus rarement observés sous létrozole que sous tamoxifène.

Effets indésirables sur le squelette

En ce qui concerne les données de sécurité pour le squelette dans la thérapie adjuvante, voir l'énumération ci-dessus.

Dans le traitement adjuvant prolongé, il y a eu, sous traitement par létrozole versus placebo, significativement plus de cas d'ostéoporose (12.2% vs 6.4%) ou de fractures (10.4% vs 5.8%) sous létrozole. La durée moyenne du traitement par létrozole a été de 5 ans versus 3 ans pour le placebo.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIVIS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Des cas isolés de surdosage avec létrozole ont été rapportés. Aucun traitement spécifique d'un surdosage n'est connu. Le traitement doit être symptomatique et comprendre des mesures de soutien.

Propriétés/Effets

Code ATC

L02BG04

Mécanisme d'action

Le létrozole est un inhibiteur sélectif non stéroïdien de l'aromatase qui inhibe l'aromatase par liaison compétitive à l'hème de la sous-unité du cytochrome-P450 de l'enzyme et réduit ainsi la biosynthèse d'œstrogènes dans tous les tissus.

L'élimination de la stimulation œstrogénique est une condition préalable à la réponse tumorale lorsque la croissance du tissu tumoral est œstrogéno-dépendante. Après la ménopause, la synthèse des œstrogènes provient essentiellement de l'activité de l'aromatase, qui transforme les androgènes sécrétés par la corticosurrénale - principalement d'androstendione et la testostérone - en estrone (E1) et en estradiol (E2). La suppression de la biosynthèse des œstrogènes dans les tissus périphériques et dans les tissus cancéreux peut être obtenue par une inhibition spécifique de l'aromatase.

Pharmacodynamique

Chez des femmes ménopausée en bonne santé, des doses uniques de 0.1/0.5 et 2.5 mg de létrozole ont réduit les taux sériques d'estrone de 75 à 78% par rapport à la valeur initiale et les taux d'estradiol de 78%. Une réduction maximale a été atteinte en 48 à 78 h.

Chez les patientes ménopausée atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé, des doses quotidiennes de 0.1 à 5 mg ont réduit, chez toutes les patientes traitées, les taux plasmatiques d'estradiol, d'estrone et de sulfate d'estrone de 75 à 95% par rapport à la valeur initiale. Après administration de doses ≥ 0.5 mg, la plupart des taux d'estrone et de sulfate d'estrone étaient inférieures au seuil de détection, ce qui indique que la suppression œstrogénique est plus importante avec ces doses. La suppression de la biosynthèse œstrogénique s'est maintenue tout au long du traitement chez toutes ces patientes.

Pharmacodynamie de sécurité

Une suppression de la stéroïdogénèse surrénalienne n'a été observée. On n'a constaté aucune modification cliniquement *pertinente* des concentrations plasmatiques de cortisol, d'aldostérone, de 11-désoxycortisol, de 17-hydroxyprogestérone et d'ACTH, ni de l'activité de la rénine plasmatique chez les patientes ménopausées ayant reçu des doses quotidiennes de létrozole de 0.1 à 5 mg. Les résultats du test de stimulation par l'ACTH réalisé après 6 et 12 semaines de traitement à des doses quotidiennes de 0.1/0.25/0.5/1/2.5 et 5 mg, n'ont indiqué aucun affaiblissement de la production d'aldostérone ou de cortisol. Un complément en glucocorticoïdes et en minéralocorticoïdes n'est donc pas nécessaire.

Les concentrations plasmatiques en androgènes (androstendione et testostérone) n'ont pas été modifiées chez les femmes ménopausées en bonne santé après administration de doses uniques de 0.1/0.5 et 2.5 mg de létrozole et les concentrations plasmatiques en androstènedione chez les patientes ménopausées ayant reçu des doses quotidiennes de 0.1 à 5 mg de létrozole n'ont pas été modifiées non plus. L'inhibition de la biosynthèse des œstrogènes n'entraîne donc pas d'accumulation des précurseurs androgènes.

Le létrozole n'influe pas sur les taux plasmatiques en LH et FSH ni sur la fonction thyroïdienne des patientes (mesurée par dosage de la TSH, de la T4 et l'épreuve de transfert de la T3).

Efficacité clinique

Thérapie adjuvante du cancer du sein

Dans une étude randomisée, en double aveugle (BIG 1-98), menée chez plus de 8'000 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce avec des récepteurs hormonaux positifs, une randomisation dans l'un des groupes suivants a été effectuée: tamoxifène pendant 5 ans (A), létrozole pendant 5 ans (B), tamoxifène pendant 2 ans, suivi de létrozole pendant 3 ans (C) ou létrozole pendant 2 ans suivi de tamoxifène pendant 3 ans (D).

L'étude était conçue pour répondre à deux questions principales:

1. Le traitement par létrozole en monothérapie durant 5 ans est-il supérieur à un traitement par tamoxifène en monothérapie pendant 5 ans? 2. Le changement de substance endocrinienne après environ 2 ans est-il supérieur au schéma comprenant la même substance inchangée pendant 5 ans? L'analyse primaire ayant porté sur la première question a été réalisée après une période de suivi de 26 mois en moyenne (durée médiane de traitement 24 mois) et elle a inclus les données des groupes de traitement sans changement (groupes A et B) et les données collectées jusqu'à 30 jours après le changement de traitement (groupes C et D). Le schéma comprenant létrozole était supérieur au tamoxifène au niveau de l'ensemble des critères d'évaluation, à l'exception de la survie globale et du cancer du sein controlatéral. Concernant le critère primaire de l'étude, la survie sans maladie (DFS), létrozole a été significativement plus efficace que le tamoxifène (hazard ratio (HR): 0.81; IC 95%: 0.70-0.93; p = 0.003). La DFS calculée à 5 ans a été de 84.0% pour létrozole contre 81.4% pour le tamoxifène. Pour la survie globale (OS), il n'y a pas eu de différence significative entre létrozole et le

tamoxifène (166 décès sous létrozole contre 192 décès sous tamoxifène; HR 0.86; IC 95%: 0.70-1.06).

Au terme de l'étude, après un suivi médian de 96 mois (durée médiane du traitement 60 mois), la différence de DFS est restée significative (HR 0.87, IC 95%: 0.78-0.97; $p = 0.01$). La différence en termes de survie globale est restée statistiquement non significative (HR 0.89, IC 95%: 0.77-1.02). Lors de l'analyse finale, chez $n = 4'922$ patientes évaluables au total, une réduction du risque d'un cancer du sein invasif controlatéral sous traitement par létrozole en comparaison avec le tamoxifène a été montrée (HR 0.62; IC 95%: 0.43-0.90).

Concernant la seconde question principale, aucune différence significative n'est apparue entre un changement de traitement après environ deux ans et la poursuite de la même substance pendant 5 ans.

Après une période médiane de traitement de 60 mois, on a observé un risque significativement plus élevé d'infarctus du myocarde sous létrozole versus tamoxifène (1.0% vs 0.5%; risque relatif [RR] 2.0; IC 95%: 1.00-3.99). En revanche, le risque d'événements thromboemboliques veineux était significativement moindre sous létrozole qu'avec tamoxifène (2.1% vs 3.6%; RR 0.57; IC 95%: 0.41-0.80). Il n'y a pas eu de différence significative entre les traitements concernant d'autres événements cardiovasculaires ou cérébrovasculaires. Un risque significativement plus élevé de fractures osseuses a été constaté sous létrozole versus tamoxifène (10.2% vs 7.2%; RR 1.42; IC 95%: 1.18-1.71), ainsi qu'un risque supérieur d'ostéoporose (5.1% vs 2.7%; RR 1.88; IC 95%: 1.41-2.51).

Un risque significativement plus faible d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre a été rapporté sous létrozole versus tamoxifène (0.2% vs 2.3%; RR 0.11; IC 95%: 0.05-0.24). Les deuxièmes tumeurs malignes primaires situées ailleurs qu'au niveau des seins ont été également moins fréquentes sous létrozole que sous tamoxifène.

Une étude séparée (D2407) de la densité osseuse (BMD), des marqueurs du métabolisme osseux et des taux de lipides sériques, au cours de laquelle 263 patientes ont été traitées par létrozole ou tamoxifène pendant jusqu'à deux ans, a montré une différence significative des changements de la BMD par rapport à la valeur initiale en faveur du tamoxifène. Une diminution médiane de la BMD de -4.1% a été mesurée au niveau lombaire après deux ans sous létrozole contre une augmentation moyenne de +0.3% sous tamoxifène. Les résultats observés au niveau de la BMD des hanches étaient comparables.

Traitement adjuvant prolongé après 5 ans de traitement adjuvant par le tamoxifène

Au cours d'une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo, 5'168 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein primitif avec des récepteurs hormonaux positifs ou inconnus et sans récurrence à la fin du traitement standard adjuvant par le tamoxifène (4.5 à 6 ans) ont été randomisées soit dans le groupe létrozole ($n = 2'582$) soit dans le groupe placebo ($n = 2'586$). Dans l'analyse primaire effectuée après un suivi d'une durée médiane de 28 mois (durée médiane de traitement 24 mois), létrozole a réduit de 42% le risque de récurrence du cancer du sein par rapport au

placebo (total events pour létrozole 92 [3.6%] vs. 155 [6%] pour le placebo; HR 0.58; IC 95%: 0.45-0.76, $p = 0.00003$). Le bénéfice statistiquement significatif pour létrozole était indépendant du statut ganglionnaire, du statut des récepteurs hormonaux ou d'une chimiothérapie adjuvante préalable. 113 décès au total ont été rapportés (51 [2.0%] sous létrozole, 62 [2.4%] sous placebo). La différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative (HR 0.82; IC 95%: 0.56-1.19). Dans le groupe des patientes avec des ganglions positifs, le risque de mortalité sous létrozole était réduit significativement (HR 0.61; IC 95%: 0.38-0.97). Chez les patientes avec des ganglions négatifs, aucune différence significative n'a été observée (HR 1.36, IC 95%: 0.68-2.71).

Après une période de suivi d'une durée médiane de 28 mois, l'analyse QoL (SF-36) n'a montré aucune différence cliniquement *pertinente* au niveau des scores mesurés pour santé physique, les douleurs et la vitalité entre le groupe sous létrozole et le groupe placebo.

Après le levée de l'insu dans l'étude, les patientes ont pu passer du placebo à létrozole, si elles le souhaitaient. 1'551 patientes sont passées à létrozole dans un délai médian de 31 mois après l'inclusion dans l'étude.

Lors de l'analyse finale des données de l'étude, après une durée médiane du suivi de 62 mois (durée médiane de traitement 60 mois), la différence de récidives du cancer du sein était statistiquement significative (HR 0.75; IC 95%: 0.63-0.89; $p = 0.001$) en faveur de létrozole. Indépendamment d'un éventuel changement, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes de traitement pour la survie globale.

Dans l'analyse à 24 mois des résultats de la sous-étude sur la densité osseuse (durée médiane du suivi: 61 mois), létrozole a été associé à une diminution significativement plus marquée de la BMD au niveau de la hanche (diminution médiane: 3.8%) par rapport au placebo (diminution médiane: 2.0%)

Traitement de première intention du cancer du sein au stade avancé

Une étude clinique en double aveugle contrôlée chez 907 patientes ménopausées présentant un cancer du sein localement avancé ou métastatique a comparé 2.5 mg de létrozole avec le tamoxifène en traitement de première intention. La conception de l'étude a permis un changement vers l'autre traitement en cas de progression. L'analyse a montré que létrozole était supérieur au tamoxifène pour les paramètres ci-après: temps médian jusqu'à la progression (critère d'efficacité primaire: 9.4 mois vs 6.0 mois; HR 0.72; IC 95%: 0.62-0.83; $p < 0.0001$); taux de réponse objective globale (complete response + partial response; 32% vs. 21%; odds ratio [OR] 1.78; IC 95%: 1.32-2.40; $p = 0.0002$); temps médian jusqu'à l'échec thérapeutique (9.0 mois vs. 5.7 mois; HR 0.73; IC 95%: 0.64-0.84; $p < 0.0001$).

Létrozole s'est également montré supérieur en ce qui concerne le taux de réponse objective et le temps jusqu'à la progression dans les sous-groupes présentant une tumeur avec des récepteurs hormonaux positifs ou dont le statut était inconnu.

Létrozole a été supérieur au tamoxifène en ce qui concerne le taux de réponse et le temps jusqu'à la progression aussi bien chez les patientes ayant obtenu au préalable un traitement adjuvant (avec tamoxifène) que chez celles sans traitement adjuvant préalable.

Chez les patients ≥ 70 ans, le temps médian jusqu'à la progression était significativement plus long sous létrozole que sous tamoxifène avec 12.1 vs. 5.8 mois. Le taux de réponse globale était significativement plus élevé sous létrozole que sous tamoxifène (40.1% vs 18.9%).

L'analyse de la survie globale s'est avérée plus difficile en raison de la conception de l'étude qui permettait un changement entre les groupes de traitement en cas de progression. Lors de la censure de la survie globale au moment du changement, la survie médiane sous létrozole était de 42 mois, sous tamoxifène de 30 mois.

Traitement de deuxième intention du cancer du sein au stade avancé

Deux études cliniques contrôlées chez des patientes ménopausées présentant un cancer du sein à un stade avancé et ayant reçu un traitement anti-œstrogénique, ont comparé deux doses de létrozole (0.5 mg et 2.5 mg) avec l'acétate de mégestrol d'une part et avec l'aminoglutéthimide d'autre part.

Létrozole 2.5 mg était significativement supérieur à l'acétate de mégestrol en termes de taux de réponse (24% vs. 16%, $p = 0.04$) et de temps jusqu'à l'échec thérapeutique (Time to Treatment Failure, $p = 0.04$). Le temps jusqu'à la progression de la maladie (Time to Progression, $p = 0.07$) et le taux de survie global ($p = 0.2$) n'ont à l'inverse pas montré de différence significative.

Dans la deuxième étude, létrozole 2.5 mg était supérieur à l'aminoglutéthimide en termes de temps jusqu'à la progression (Time to Progression, $p = 0.008$), de temps jusqu'à l'échec thérapeutique (Time to Treatment Failure, $p = 0.003$) et en termes de taux de survie global ($p = 0.002$), mais pas en termes de taux de réponse.

Pharmacocinétique

Absorption

Le létrozole est rapidement et complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal (biodisponibilité absolue moyenne: 99.9%). L'absorption concomitante de nourriture diminue légèrement la vitesse d'absorption. La quantité absorbée (AUC) reste cependant inchangée. Le létrozole peut donc être pris indifféremment pendant ou en dehors des repas.

Distribution

La liaison du létrozole aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine (55%), et d'environ 60%. La concentration du létrozole dans les érythrocytes représente environ 80% de sa concentration plasmatique. Après l'administration d'une dose de 2.5 mg de létrozole marqué au C^{14} , environ 82% de la radioactivité mesurée dans le plasma se rapportaient à la molécule inchangée. L'exposition systémique aux métabolites est donc faible. La diffusion tissulaire du létrozole est rapide et importante. Son volume apparent de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 1.87 ± 0.47 l/kg.

Métabolisme et élimination

Le létrozole est essentiellement éliminé (environ 95% de la clairance plasmatique totale) par voie métabolique ($Cl_m = 2.1$ l/h), sous la forme d'un métabolite carbinol pharmacologiquement inactif. La clairance métabolique du létrozole est relativement lente par rapport au flux sanguin hépatique (environ 90 l/h). On a observé que CYP3A4 et CYP2A6 étaient à même de transformer le létrozole en ce métabolite. La formation de métabolites peu importants et non identifiés, ainsi que l'excrétion rénale et fécale directes ne jouent qu'un rôle mineur dans l'élimination totale du létrozole.

Sur une période de deux semaines après l'administration de 2.5 mg de létrozole marqué au C^{14} à des femmes ménopausées en bonne santé, $88.2 \pm 7.6\%$ de la radioactivité ont été retrouvés dans les urines et $3.8 \pm 0.9\%$ dans les fèces. Au moins 75% de la radioactivité retrouvée dans les urines dans un délai de 216 h ($84 \pm 7.8\%$ de la dose) étaient liés à un glucuroconjugué du métabolite du carbinol, environ 9% à 2 métabolites non identifiés et 6% au létrozole inchangé.

La demi-vie apparente d'élimination plasmatique terminale est d'environ 2 à 4 jours.

Linéarité/Non linéarité

Après administration de doses orales uniques allant jusqu'à 10 mg (intervalle posologique de 0.01 à 30 mg) et de doses quotidiennes allant jusqu'à 1.0 mg (intervalle posologique de 0.1 à 5 mg), la pharmacocinétique du létrozole a été proportionnelle à la dose. Après administration quotidienne de 2.5 mg de létrozole, les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes dans un délai de 2 à 6 semaines. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont à ce moment environ 7 fois plus élevées que les concentrations mesurées après administration d'une dose unique de 2.5 mg et sont 1.5-2 fois supérieures aux valeurs à l'état d'équilibre extrapolées d'après les concentrations obtenues avec une dose unique. Ces résultats indiquent que la pharmacocinétique du létrozole est faiblement non linéaire. Après administration d'une dose orale unique de 30 mg, une augmentation de l'AUC un peu plus que proportionnelle à la dose a été observée. À des doses quotidiennes de 2.5 et 5 mg, les valeurs de l'AUC ont été environ 3.8 et 12 fois supérieures aux valeurs mesurées après l'administration d'une dose de 1.0 mg, au lieu d'être, comme attendu, 2.5 et 5 fois supérieures à celles-ci. La posologie recommandée de 2.5 mg/jour se situe donc vraisemblablement à la limite à partir de laquelle une disproportionnalité se manifeste, alors que cette disproportionnalité est déjà nettement marquée à une posologie de 5 mg/jour. Cette augmentation plus que proportionnelle à la dose repose vraisemblablement sur la saturation des processus d'élimination métabolique. Les concentrations à l'état d'équilibre ont été atteintes après un à deux mois avec tous les schémas posologiques étudiés (de 0.1 à 5.0 mg par jour). Les concentrations à l'état d'équilibre se maintenant sur une durée prolongée, on peut conclure qu'il ne se produit pas d'accumulation continue de létrozole.

Cinétique pour certains groupes de patients

Insuffisance rénale

Dans une étude incluant 16 volontaires présentant une insuffisance rénale de degrés divers (clairance de la créatinine sur 24 h de 9-116 ml/min), aucune influence sur la pharmacocinétique du létrozole après administration d'une dose unique de 2.5 mg n'a été constatée.

En plus de cette étude, une analyse de covariance des données de deux études pivots (étude AR/BC2 et étude AR/BC3) a été réalisée. La clairance de la créatinine calculée (CrCl) (intervalle dans l'étude AR/BC2: de 19 à 187 ml/min; intervalle dans l'étude AR/BC3: de 10 à 180 ml/min) n'a pas montré de rapport statistiquement significatif avec les taux plasmatiques résiduels de létrozole à l'état d'équilibre (C_{min}). En outre, les données des études AR/BC2 et AR/BC3 sur le traitement de deuxième intention du cancer du sein métastatique n'ont pas révélé d'effets indésirables du létrozole sur la CrCl ou la fonction rénale.

Pour cette raison, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale (CrCl \geq 10 ml/min). On ne dispose que d'informations très limitées pour les patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère (<10 ml/min).

Insuffisance hépatique

Dans une étude incluant des volontaires présentant une insuffisance hépatique de degrés divers, les AUC chez les volontaires présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) étaient en moyenne environ 37% supérieures aux valeurs des volontaires saines; cependant, elles restaient dans la limite observée chez les volontaires ne présentant pas d'insuffisance hépatique. Dans une étude comparative de pharmacocinétique, après l'administration d'une dose unique de létrozole, les valeurs d'AUC ainsi que de $t_{1/2}$ chez 8 patientes avec cirrhose hépatique et insuffisance hépatique grave (Child-Pugh C) étaient respectivement 95% et 187% plus élevées que chez 8 volontaires saines. Par conséquent, chez les patientes présentant un cancer du sein et une insuffisance hépatique grave, des taux plasmatiques de létrozole plus élevés que chez les patientes sans insuffisance hépatique sont à prévoir. Cependant, comme aucune augmentation de la toxicité n'a été remarquée chez les patientes qui avaient reçu des doses journalières de 5 à 10mg, une adaptation de la posologie chez les patientes avec insuffisance hépatique grave n'est pas indiquée; par contre, ces patientes doivent être suivies étroitement.

Patientes âgées

L'âge n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique du létrozole.

Données précliniques

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

Les effets pharmacologiques du létrozole ont donné lieu à des conclusions sur le squelette, sur la reproduction et à des résultats neuroendocriniens dans le cadre d'un essai sur de jeunes rats. La croissance et la maturation osseuses étaient réduites chez les jeunes mâles sous la dose la plus faible (0.003 mg/kg/jour) et augmentées sous la dose la plus faible (0.003 mg/kg/jour) chez les jeunes

femelles. La densité minérale osseuse (BMD) était également abaissée chez les femelles sous cette dose. Dans cette même étude ont été rapportées sous toutes les doses testées une diminution de la fertilité accompagnée d'une hypertrophie de l'hypophyse, des altérations testiculaires avec dégénérescence de l'épithélium des tubes séminifères et d'une atrophie du système de reproduction chez les femelles. À l'exception des dimensions osseuses chez les femelles et des changements morphologiques des testicules, tous les effets observés étaient au moins partiellement réversibles. Lors d'expérimentations *in vitro* comme *in vivo* sur les propriétés génotoxiques, aucun indice de génotoxicité n'a été observé.

Dans une étude conventionnelle de carcinogénicité, des doses de 0.6 à 60 mg/kg/j (environ 1 à 100 fois les doses quotidiennes humaines maximales, sur la base de mg/m²) ont été administrées à des souris par l'intermédiaire d'une alimentation par sonde pendant une durée atteignant jusqu'à 2 ans. Cette étude a montré une augmentation dose-dépendante de l'incidence des tumeurs bénignes du stroma ovarien. L'incidence des adénomes et carcinomes hépatocellulaires combinés a montré une tendance significative chez les souris femelles lorsque le groupe ayant reçu les fortes doses a été exclu en raison de la faible survie. Dans une étude séparée, les valeurs plasmatiques de l'AUC_{0-12h} chez des souris ayant reçu une dose de 0.6 mg/kg/j ont été 0.4 fois plus élevées que les valeurs de l'AUC_{0-24h} chez des patientes atteintes de cancer du sein traitées par la posologie recommandée.

Dans une étude de carcinogénicité d'une durée de 104 semaines sur des rats, aucune tumeur dépendante du traitement n'a pu être mise en évidence. Une diminution de l'incidence des tumeurs mammaires bénignes et malignes a été observée chez les rates pour toutes les doses de létrozole. Dans une étude de carcinogénicité d'une durée de 104 semaines réalisée sur des souris, aucune tumeur liée au traitement n'a été mise en évidence chez les souris mâles. Une augmentation en général dose-dépendante de l'incidence des tumeurs bénignes ovariennes à cellules de la thèque et de la granulosa a été observée chez les souris femelles, à tous les niveaux posologiques de létrozole étudiés. La survenue de ces tumeurs a été attribuée à l'inhibition pharmacologique de la synthèse des estrogènes et elle est éventuellement en rapport avec l'augmentation des taux de LH secondaire à la diminution des taux d'estrogènes circulants.

L'administration orale de létrozole à des rates Sprague-Dawley portantes a entraîné une légère augmentation de l'incidence de malformations fœtales (bombement de la tête et fusion des corps vertébraux/des vertèbres) chez les animaux traités. Aucune malformation semblable n'a été observée chez le lapin blanc de Nouvelle-Zélande. Dans quelle mesure elles sont une conséquence indirecte des propriétés pharmacologiques (inhibition de la biosynthèse des œstrogènes) ou la manifestation d'un effet direct du létrozole n'est pas clair.

Les observations précliniques se sont concentrées sur celles qui sont en relation avec les effets pharmacologiques connus. Ceux-ci constituent les seuls doutes quant à la sûreté de l'utilisation chez l'être humain basée sur des études chez l'animal. C'est pourquoi Létrozole Devatis est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (cf. «Contre-indications»).

Remarques particulières

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver à 15-25°C.

Conserver hors de portée des enfants.

Numéro d'autorisation

65923 (Swissmedic).

Présentation

Comprimés pelliculés à 2.5 mg: 30 et 100 [B].

Titulaire de l'autorisation

Devatis AG, 6330 Cham.

Mise à jour de l'information

Août 2021.